

Aus dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin  
(Gemeinsame Einrichtung der Bundesärztekammer und der  
Kassenärztlichen Bundesvereinigung)

Leiter: Professor Dr. rer. nat. Dr. med. G. Ollenschläger

### 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

vorgelegt von

Martin Gerken  
aus Euskirchen

Promoviert am 10. März 2010

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu  
Köln

Druckjahr: 2010

Druck: Copy-Time, Bremen

Dekan:                    Universitätsprofessor Dr. med. J. Klosterkötter  
1. Berichterstatter: Professor Dr. rer. nat. Dr. med. G. Ollenschläger  
2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. H. W. Höpp

### **Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Dr. med. Monika Leigemann, M.Sc.: erforderliche zweite Bewerterin für die Auswahl und Bewertung der Literatur

Dana Rütters (Informationsspezialistin): Unterstützung bei Durchführung und Auswertung der Recherchen für die Validierungsstrategie, erforderliche zweite Bewerterin für die Auswahl und Bewertung der Literatur der Validierungsrecherche

Volker Buschmann (med. Dokumentationsassistent): Unterstützung bei der Durchführung der Recherchen

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Bremen, 30. September 2009

## **Danksagung**

Professor Dr. Dr. G. Ollenschläger für Überlassung des Themas, engagierte Diskussion und gradlinige Unterstützung.

Dr. M. Lelgemann, M.Sc. einen besonders herzlichen Dank für intensive fachliche Beratung, umfassende und persönliche Betreuung und für zahllose freundliche und wertvolle Hinweise.

Dana Rütters und Volker Buschmann für Diskussion und Unterstützung bei der Recherche und Literaturverwaltung.

Meiner Familie.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Verzeichnis der Abbildungen</b> .....	8
<b>Verzeichnis der Tabellen</b> .....	8
<b>Verzeichnis der Abkürzungen</b> .....	9
1. Einführung und Problemstellung .....	10
1.1. Einführung.....	10
1.2. Problemstellung.....	11
2. Hintergrund .....	13
2.1. Leitlinien .....	13
2.2. Leitlinienqualität.....	13
2.3. Evidenzbasierung von Leitlinien .....	16
2.3.1.1. Formulierung der Fragen .....	16
2.3.1.2. Systematische Recherche .....	17
2.3.1.3. Darlegung der Evidenz.....	19
2.3.1.4. Bewertung der Evidenzstärke .....	19
2.3.1.5. Empfehlungsformulierung und –graduierung.....	20
2.4. Das Programm für Nationalen VersorgungsLeitlinien .....	21
2.4.1. NVL Methodik .....	22
2.5. Die Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Koronare Herzerkrankung 23	
2.5.1. NVL KHK Methodik.....	24
2.6. Aktualität von Leitlinien.....	26
2.7. Methodik zur Leitlinienaktualisierung .....	28
2.7.1. Leitlinienwartung.....	28
3. Methoden.....	30
3.1. Überblick über das Verfahren zur Leitlinienwartung.....	30
3.1.1. Wartungssignal.....	30
3.2. Extraktion der Leitlinienempfehlungen.....	30
3.3. Aufbau der Recherchestrategie .....	31
3.3.1. Transformation .....	31
3.3.2. Methodikfilter .....	31
3.3.3. Literaturbasis .....	31
3.3.4. Feldtestung der Recherchestrategie .....	33
3.3.5. Suche nach unerwünschten Wirkungen.....	34
3.4. Rechedurchführung.....	35
3.5. Studienselektion.....	35

3.5.1.	Einschluss-Ausschluss-Kriterien.....	36
3.5.2.	Klassifikation der Nachrichten.....	38
3.5.3.	Weitergabe an den Leitlinienherausgeber.....	42
3.6.	Ablaufplan.....	42
3.7.	Validierungsstrategie.....	44
3.7.1.1.	Validierung der Journalauswahl.....	44
3.7.1.2.	Validierung der core journal Suchstrategie für RCTs.....	44
3.8.	Dauer der Verschlagwortung in PubMed.....	44
4.	Ergebnisse.....	45
4.1.	Extraktion der Leitlinienempfehlungen.....	45
4.2.	Aufbau der Recherchestrategie.....	47
4.2.1.	Transformation.....	47
4.2.2.	Methodikfilter.....	47
4.2.3.	Literaturbasis.....	47
4.2.4.	Strategie für unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	51
4.3.	Recherchedurchführung.....	51
4.3.1.	Rechercheergebnisse.....	51
4.4.	Studienselektion.....	52
4.4.1.	Bewertung und Klassifikation.....	53
4.4.2.	Ergebnisse der Suche nach unerwünschten Arzneimittelwirkungen.....	54
4.4.3.	Weitergabe an den Leitlinienherausgeber.....	55
4.5.	Änderungen im Verlauf der Bearbeitung.....	58
4.6.	Aufwand.....	58
4.7.	Validierung.....	58
4.7.1.	Validierung der Journalauswahl.....	58
4.7.2.	Validierung der core journal-Recherchestrategie für RCTs.....	59
4.8.	Dauer der Verschlagwortung in PubMed.....	63
5.	Diskussion.....	64
5.1.	Extraktion der Leitlinienempfehlung.....	64
5.2.	Recherchestrategie.....	66
5.2.1.	Transformation.....	66
5.2.2.	Methodikfilter.....	68
5.2.2.1.	Dauer der Verschlagwortung.....	72
5.2.2.2.	Qualität der Verschlagwortung.....	72
5.2.2.3.	Weiterentwicklung Methodikfilter.....	73
5.2.3.	Literaturbasis.....	74
5.2.4.	Datenbanken.....	75

5.3.	Studienbewertung .....	76
5.3.1.	Einschluss-Ausschluss-Kriterien .....	76
5.3.2.	Klassifikation der Nachrichten .....	76
5.3.3.	Analyse des Bewertungsprozesses .....	77
5.4.	Ergebnisse der Recherche .....	79
5.5.	Suche nach unerwünschten Arzneimittelwirkungen .....	80
5.6.	Empfehlungen an den Leitlinienherausgeber .....	83
5.6.1.	„Sammelkorb“ .....	83
5.7.	Aufwand .....	84
5.8.	Validierung .....	85
5.8.1.	Validierung der core journal Auswahl .....	85
5.8.2.	Validierung der core journal Suchstrategie für RCTs .....	85
5.9.	Gültigkeitsdauer von Leitlinienempfehlungen .....	86
5.10.	Übertragbarkeit des Verfahrens .....	88
5.11.	Konzept zur Leitlinienwartung .....	90
5.11.1.	Wartungssignal .....	92
5.12.	Konzepte zur Leitlinienaktualisierung .....	93
5.12.1.	Leitlinienaktualisierung nach dem Kommentierungs-Konzept .....	93
5.12.2.	Alertservice des ÄZQ .....	94
6.	Zusammenfassung .....	95
7.	Literaturverzeichnis .....	97
8.	Anhang .....	111
8.1.	Methodikfilter .....	111
8.2.	Suchstrategie .....	111
8.3.	Quellen zur UAW-Suche .....	112
8.4.	Ablaufplan .....	112
8.5.	Quartalsdefinitionen und Datum der Recherche .....	114
8.6.	Sammelkorb .....	114
9.	Lebenslauf .....	117

## **Verzeichnis der Abbildungen**

Abbildung 1: Evidenzhierarchie (nach [46]).....	18
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Bradford'schen Verteilungsgesetzes..	32
Abbildung 3: Algorithmus der Signaldetektion und Kategorisierung .....	41
Abbildung 4: Ablaufschema des Verfahrens zur Leitlinienwartung .....	43
Abbildung 5: Flussdiagramm der Studiensélection.....	53
Abbildung 6: Flussdiagramm der Studiensélection für die Validierung .....	61
Abbildung 7: Verschlagwortungsgeschwindigkeit in PubMed .....	63
Abbildung 8: Stufenplan Asthmatherapie aus der NVL Asthma [15].....	65
Abbildung 9: Schema des Literaturflusses .....	78

## **Verzeichnis der Tabellen**

Tabelle 1: Stufenklassifikation von Leitlinien der AWMF (nach [61]) .....	14
Tabelle 2: Beispiel für eine Frage nach dem PICO-Schema .....	17
Tabelle 3: Beispiel für Evidenzgraduierung (NVL KHK) [19].....	19
Tabelle 4: Beispiel für eine Leitlinienempfehlung mit Empfehlungsgraduierung (NVL KHK) [19].....	21
Tabelle 5: Inhaltsverzeichnis und Empfehlungszahl der NVL KHK.....	23
Tabelle 6: Besonderheiten der Informationsbeschaffung der NVL KHK .....	25
Tabelle 7: Empfehlungsgraduierung der NVL KHK .....	26
Tabelle 8: Feldtestung der Elemente der Recherchestrategie.....	34
Tabelle 9: Ein-Ausschlusskriterien für die Leitlinienwartung der NVL KHK.....	38
Tabelle 10: Extraktion der Empfehlungen der NVL KHK .....	45
Tabelle 11: Daten zur Auswahl der core journals für die Leitlinienwartung der NVL KHK.....	49
Tabelle 12: Core journals für die Leitlinienwartung der NVL KHK .....	50
Tabelle 13: Quartalsdefinitionen .....	51
Tabelle 14: Trefferzahlen der Recherche der Leitlinienwartung der NVL KHK .....	52
Tabelle 15: Ergebnisse der Studiensélection .....	52
Tabelle 16: Ergebnisse der Studienklassifikation .....	53
Tabelle 17: Verteilung relevanter Publikationen auf Studientypen und Zeitschriftenkategorien.....	54
Tabelle 18: Ergebnismitteilung von vier Quartalen Leitlinienwartung der NVL KHK an den Leitlinienherausgeber.....	55
Tabelle 19: Zitierungen der NVL KHK und deren Anteil an den core journals .....	59
Tabelle 20: Trefferzahlen der Validierungsrecherche .....	60

Tabelle 21: Klassifikation und Bewertung der Validierung.....	61
Tabelle 22: Eigenschaften des RCT-Methodikfilters (nach [52]).....	70
Tabelle 23: Eigenschaften des SR-Methodikfilters (nach [73]).....	70

## **Verzeichnis der Abkürzungen**

AGREE	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation in Europe
AHA	American Heart Association
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BMJ	British Medical Journal
DELBI	Deutsches Instrument zur methodischen Bewertung von Leitlinien
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	European Medicines Agency
FDA	United States Food and Drug Administration
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
JAMA	Journal of the American Medical Association
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LL	Leitlinie
LLW	Leitlinienwartung
NEJM	New England Journal of Medicine
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
SR	Systematic Review (systematische Übersichtsarbeit)
VT	Volltext
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

# 1. Einführung und Problemstellung

## 1.1. Einführung

Die Menge an publizierter Literatur in der Medizin nimmt exponentiell zu, ein Phänomen, welches häufig als Informationsexplosion bezeichnet wird [123]. So hat sich in den letzten 12 Jahren die Anzahl aller Zitierungen in der großen Datenbank medizinischer Publikationen MEDLINE verdoppelt [76]. Bezogen auf randomisiert kontrollierte Studien wird der Zuwachs auf 10.000 Studien pro Jahr geschätzt [8]. Das Ausmaß der Zunahme ist fachspezifisch und in Fachgebieten wie der Kardiologie mit am höchsten [115]. Zur Quantifizierung dieses Prozesses wurde der Begriff der „Halbwertszeit des Wissens“ geprägt, die in der Medizin üblicherweise auf 5 Jahre geschätzt wird.

Diese ständig wachsende Menge an relevanter und nicht relevanter neuer Information ist vom Einzelnen kaum mehr zu überblicken und verstärkt so den Bedarf an zusammengefasster und bewerteter Information, wie sie in Leitlinien bereitgestellt wird. Medizinische Leitlinien gewinnen so zunehmend Bedeutung als Quellen aufbereiteter Evidenz. Sie sollen es den Anwendern ermöglichen, sich an einer zentralen Stelle über den aktuellen Stand des Wissens zu spezifischen Fragestellungen zu informieren. Um diesem Anspruch gerecht zu werden, werden heutzutage an die Erstellung von Leitlinien allgemein akzeptierte methodische Qualitätsanforderungen gestellt. Zwei wesentliche Elemente sind dabei die Basierung der in Leitlinien enthaltenen Empfehlungen auf eine systematische Auswertung der zur Verfügung stehenden besten Evidenz sowie die Formulierung der daraus abgeleiteten Empfehlungen im Rahmen formalisierter Abstimmungsprozesse.

Neben anderen Qualitätsmerkmalen, wie zum Beispiel der guten Erreichbarkeit oder der Klarheit der Darstellung der Empfehlungen, kommt vor dem Hintergrund der beschriebenen Wissenszunahme auch der Aktualität von Leitlinien zunehmend Bedeutung zu. Es ist davon auszugehen, dass das den Leitlinienempfehlungen zu Grunde liegende Wissen mit vergleichbarer Geschwindigkeit veraltet, wie dies für die übrigen Bereiche der Medizin beschrieben ist. Hieraus resultiert die Gefahr, dass Leitlinienempfehlungen nicht mehr korrekt sind, da sie zum Beispiel neue Therapieoptionen oder neue Erkenntnisse über potenzielle schädliche Wirkungen empfohlener Interventionen nicht berücksichtigen. In der Folge könnten Leitlinien dann nicht mehr als verlässliche Quelle der besten zurzeit verfügbaren Evidenz genutzt

werden. Empirische Daten über die tatsächliche Geschwindigkeit, mit welcher Leitlinienempfehlungen ihre Gültigkeit verlieren, sind rar, jedoch empfehlen Leitlinienorganisationen übereinstimmend regelmäßige und verbindliche Aktualisierungen.

Unter einer Aktualisierung wird dabei ein systematischer Prozess der Überarbeitung der gesamten Leitlinie verstanden, welcher in Intervallen von zwei bis fünf Jahren durchgeführt wird. Der Aufwand einer solchen Überarbeitung kommt dem Aufwand bei der Neuerstellung von Leitlinien sehr nahe und es gibt Vermutungen, dass die Überarbeitungsintervalle zu lang sein könnten, um dem Anspruch, die aktuell beste verfügbare Evidenz bereitzustellen, gerecht werden zu können.

Wünschenswert wäre also eine Vorgehensweise, die kontinuierlich sicherstellt, dass die in Leitlinien zusammengefasste Information dem aktuellen Stand des Wissens entspricht und so Leitlinien eine verlässliche Quelle der besten verfügbaren Evidenz darstellen.

## **1.2. Problemstellung**

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung und erste Erprobung eines Konzeptes zur kontinuierlichen Aktualisierung evidenzbasierter Leitlinienempfehlungen. Das Verfahren (die sogenannte „Leitlinienwartung“) war dabei so zu gestalten, dass der durch methodische Anforderungen bedingte Aufwand auf einen leistbaren Umfang reduziert wird, ohne dabei relevante Informationen zu übersehen und so die Validität der getroffenen Aussagen zu gefährden.

Die Entwicklung der Leitlinienwartung erfolgte unter Bezug auf die arzneitherapeutischen Empfehlungen der Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Koronare Herzkrankheit [31], und zwar vor dem Hintergrund der bisherigen Erkenntnisse zur Aktualität von Leitlinienempfehlungen.

Das vorgeschlagene Verfahren zur Leitlinienwartung berücksichtigt die drei Domänen von Aktualisierungsarbeiten, welche in der Literatur formal in „corrective“ (Fehlerkorrektur), „perfective“ (Verbesserung als Antwort auf Nutzerbedürfnisse) und „adaptive“ (Anpassung an neues Wissen) eingeteilt werden [111].

Das konkrete Ziel des Verfahrens ist die Identifizierung sogenannter Wartungssignale, die eine sofortige Modifikation einzelner Leitlinienempfehlungen erforderlich machen würden.

Der in der vorliegenden Arbeit am Beispiel der arzneitherapeutischen Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische Koronare Herzerkrankung entwickelte Algorithmus ermöglicht die kontinuierliche Überprüfung der in Leitlinien enthaltenen Empfehlungen hinsichtlich ihrer Vereinbarkeit mit Erkenntnissen aus neuen Publikationen.

Das Verfahren in der vorliegenden Form ist auf Empfehlungen der Arzneimitteltherapie zugeschnitten. Im Diskussionsteil der Arbeit werden die Möglichkeiten und potenziellen Hindernisse einer Übertragung auf andere Fachgebiete und auf Empfehlungen zu anderen Interventionen diskutiert.

Die durch die Entwicklung gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich des tatsächlichen Überarbeitungsbedarfs der Empfehlungen werden ebenso dargestellt wie die theoretischen Hintergründe auf denen das heuristische Verfahren beruht.

## **2. Hintergrund**

### **2.1. Leitlinien**

Medizinische Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Leistungserbringer und Patienten über die angemessene Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen [17].

Dazu wird zu den bearbeiteten Fragestellungen das gegenwärtige Wissen aus wissenschaftlicher Evidenz und Praxiserfahrung unter Berücksichtigung lokaler beziehungsweise nationaler Gegebenheiten systematisch darlegt, klinisch und methodisch bewertet und nach umfassender Abwägung von Nutzen, Schaden und Aufwand das aktuelle Vorgehen der Wahl festlegt [10, 20].

Das Kernelement von Leitlinien sind konkrete, handlungsleitende Leitlinienempfehlungen, die als aktuelle Orientierungshilfe im Sinne von Handlungs- und Entscheidungskorridoren dienen [10, 66]. Leitlinien haben dabei das übergeordnete Ziel, die Qualität der Versorgung zu verbessern und zu einer rationalen Nutzung der begrenzten Ressourcen im Gesundheitswesen beizutragen [60].

Leitlinien sind von rein wissenschaftlich orientierten systematischen Übersichtsarbeiten (SR) und politisch orientierten Health-Technology-Assessment-Berichten abzugrenzen [65], insbesondere da bei der Formulierung von Leitlinienempfehlungen explizit Wertentscheidungen von großer Bedeutung sind.

Schon 1912 wurde von der Arzneimittelkommission des Deutschen Kongresses für Innere Medizin eine Arzneimittelliste zur Qualitätsverbesserung der Arzneiverordnung herausgegeben. 1924 plädierte der Reichsgesundheitsrat für ärztliche Leitlinien als Mittel zur Kostensenkung [85]. Eine größere Bedeutung erreichten Leitlinien in Deutschland jedoch erst nach dem Gutachten des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen 1994. Seit 1995 koordiniert die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) die Erstellung von Leitlinien und verbreitet sie über ihr zentrales Internetportal. Die Methodik wird seit 1995 schwerpunktmäßig vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) entwickelt [85].

### **2.2. Leitlinienqualität**

Es werden in der Literatur übereinstimmend eine Reihe von Anforderungen an qualitativ hochwertige Leitlinien gestellt (nach [35, 36, 48]):

- Validität
- Reproduzierbarkeit
- Verlässlichkeit
- Klarheit
- Klinische Anwendbarkeit
- Klinische Flexibilität
- Repräsentative Entwicklung
- Genaue Dokumentation
- Geplante Überarbeitung.

In Deutschland hat sich das Stufenklassifikation der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Einteilung der Qualität von Leitlinien durchgesetzt, welches eine Einteilung in vier Klassen vorsieht [61, 105].

Die Evidenzbasierung von Leitlinien begründet ihre wissenschaftliche Legitimation [33]. Die Beteiligung der Anwender und Patienten in einem strukturierten Konsensfindungsverfahren und die Prüfung der Anwendbarkeit der Evidenz dienen der Akzeptanz und Umsetzung der Leitlinien in die Praxis. Die Leitliniengruppe sollte repräsentativ und interdisziplinär zusammengesetzt sein und dabei alle im Adressatenkreis der Leitlinie genannten Fachbereiche, Berufsgruppen sowie Patienten enthalten [10].

**Tabelle 1: Stufenklassifikation von Leitlinien der AWMF (nach [61])**

Bezeichnung	Charakteristika	Wissenschaftliche Legitimation der Methode	Legitimation für die Umsetzung
<b>S1</b> <i>Handlungsempfehlungen</i> von Experten	1. Selektierte Entwicklergruppe 2. Keine systematische Evidenzbasierung 3. Keine strukturierte Konsensfindung	gering	gering
<b>S2k</b> Konsensbasierte Leitlinien	1. Repräsentative Entwicklergruppe 2. Keine systematische Evidenzbasierung 3. Strukturierte Konsensfindung	gering	hoch

<b>S2e</b> Evidenzbasierte Leitlinien	1. Selektierte Entwicklergruppe 2. Systematische Evidenzbasierung 3. Keine strukturierte Konsensfindung	hoch	gering
<b>S3</b> Evidenz- und Konsensbasierte Leitlinien	1. Repräsentative Entwicklergruppe 2. Systematische Evidenzbasierung 3. Strukturierte Konsensfindung	hoch	hoch

Die national und international konsentierten Anforderungen an die methodische Qualität von Leitlinien bilden auch die Grundlage des internationalen AGREE Instrumentes („Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation in Europe“), welches eine Checkliste zur Beurteilung der methodischen Qualität von Leitlinien bereitstellt [6]. Auf der Grundlage dieses validierten Instrumentes wurde in Deutschland das „Deutsche Instrument zur methodischen Bewertung von Leitlinien (DELBI) entwickelt [9]. Es liegt in Form einer kommentierten Checkliste vor und besteht aus acht Domänen mit insgesamt 34 Kriterien, die jeweils auf einer Vierpunktskala beurteilt werden. Die acht Domänen betreffen die Themen:

1. Geltungsbereich und Zweck
2. Beteiligung von Interessengruppen
3. Methodische Exaktheit der Leitlinienentwicklung
4. Klarheit der Präsentation
5. Generelle Anwendbarkeit
6. Redaktionelle Unabhängigkeit
7. Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitswesen
8. Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung bei Verwendung existierender Leitlinien

Mit der Aktualität der Leitlinie befassen sich die Frage 14, die Gültigkeitsdauer, verantwortliche Personen und Aktualisierungsmethodik betrifft, und die Frage 33, die bei Leitlinienadaptierung methodische Details zu einer eventuellen Aktualisierungsrecherche betrifft.

Die Punktzahlen der einzelnen Domänen werden getrennt ermittelt ohne dass eine Gesamtpunktzahl errechnet wird.

DELBI ermöglicht es Leitlinienanwendern, die methodische Qualität einer Leitlinie zu beurteilen; Leitlinienautoren dient es zur Information über zu erfüllende Qualitätskriterien.

### **2.3. Evidenzbasierung von Leitlinien**

Entsprechend den oben aufgeführten Kriterien sollten Leitlinienempfehlungen systematisch und transparent auf Grundlage der aktuell besten verfügbaren Evidenz entwickelt und im multidisziplinären Konsens einer repräsentativen Leitliniengruppe verabschiedet werden [61].

Evidenzbasierte Medizin (EbM) ist nach Sackett [97] der bewusste, ausdrückliche und abwägende Gebrauch der jeweils aktuell besten verfügbaren empirischen Evidenz für Entscheidungen in der Versorgung. Die klinische Praxis der Evidenzbasierten Medizin integriert klinische Expertise, Patientenpräferenzen und externe Evidenz aus systematischer patientenorientierter Forschung. Evidenzbasierte gesundheitliche Versorgung beinhaltet zusätzlich epidemiologische, ökonomische und soziale Gesichtspunkte.

Die systematische evidenzbasierte Leitlinienerstellung folgt prinzipiell den klassischen fünf Schritten der Evidenzbasierten Medizin [1]:

1. Formulierung einer suchtauglichen Frage
2. Suche nach Evidenz
3. Kritische Würdigung der gefundenen Evidenz
4. Anwendung der Evidenz
5. Evaluation

#### **2.3.1.1. Formulierung der Fragen**

Die Schlüsselfragen, die die Leitlinie beantworten soll, werden im Konsensverfahren durch die Leitliniengruppe festgelegt [10, 20].

Nach der Formulierung der klinischen Schlüsselfragen müssen diese vor der eigentlichen Literaturrecherche in eine suchtaugliche Frage umgewandelt werden. Das klassische Gerüst für suchtaugliche Fragen in der Evidenzbasierten Medizin ist das sogenannte PICO-Schema [1, 98]. Hierbei wird die klinische Frage in vier Elemente zerlegt:

1. "Welcher **P**atient/Welches **P**roblem?"  
 Hierzu gehören die biographischen Angaben Alter und Geschlecht, Angaben zu Symptomen oder Erkrankung, Erkrankungsstadium, Vorbehandlung und Risikofaktoren. Gegebenfalls gehören dazu auch Angaben aus der Sozialanamnese und Familienanamnese.
2. "Welche **I**ntervention/**E**xposition?"  
 Hierzu gehört die Angabe der zu untersuchenden Intervention, ggf. mit expliziten Angaben zur Durchführung, Dauer, Dosierung oder die Angabe der zu untersuchenden Exposition.
3. "Welche **V**ergleichsbehandlung (**C**omparison)?"  
 Hierzu gehört - falls möglich - die Angabe der Vergleichsbehandlung, die in der Regel die Standardbehandlung darstellt, oder die Angabe der Vergleichsexposition.
4. "Welcher **O**utcome (**O**utcome)?"  
 Hierzu gehört die Angabe des relevanten Endpunktes, der ein patientenrelevanter klinischer Endpunkt sein sollte.

**Tabelle 2: Beispiel für eine Frage nach dem PICO-Schema**

<b>Klinische Frage</b>			
Sollen Patienten über 65 Jahren mit KHK mit ASS behandelt werden?			
<b>P</b> <b>Patient</b>	<b>I</b> <b>Intervention</b>	<b>C</b> <b>Vergleich</b>	<b>O</b> <b>Endpunkt</b>
Patienten über 65 Jahre mit stabiler KHK	ASS 100mg/d	Placebo oder Nichtbehandlung	Herzinfarkt oder Tod

Diese Unterfragen werden zu einer suchtauglichen Frage zusammengefasst.

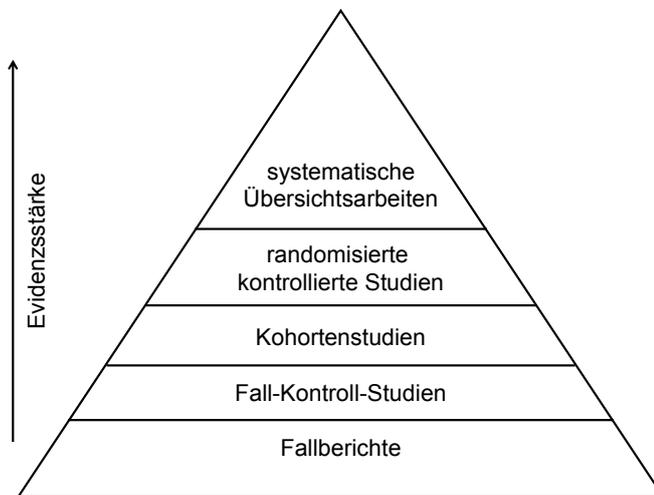
### **2.3.1.2. Systematische Recherche**

Die Literaturrecherche nach den zuvor erstellten suchtauglichen Fragen wird in den thematisch relevanten Literaturdatenbanken durchgeführt [54]. Die Informationsquellen und die Suchstrategien werden genau dokumentiert [10].

Die Studientypen, die zur Evidenzbasierung einer Leitlinienempfehlung verwendet werden, sind kontextabhängig [97]. Generell sind in der Evidenzpyramide (siehe Abbildung 1) hoch stehende Studientypen zu bevorzugen, da diese eine geringere Gefahr für systematische Verzerrung (Bias) aufweisen. Die genaue Einstufung von

Studien, entsprechend ihrem Design, in eine Hierarchie ist von der jeweiligen Fragestellung abhängig.

**Abbildung 1: Evidenzhierarchie (nach [46])**



Die Leitliniengruppe entscheidet, ob die Leitlinienempfehlung auf aufbereiteter, zusammengefasster Evidenz oder auf Primärstudien beruhen soll. Aufbereitete Evidenz, wie solche aus systematischen Übersichtsarbeiten kann den Aufwand der Recherche erheblich reduzieren. Systematische Übersichtsarbeiten bieten einen Überblick über die gesamte Evidenz zur Fragestellung, da sie – wenn sorgfältig durchgeführt – eine systematische Literaturrecherche beinhalten. Sie können, wenn sie eine Metaanalyse einschließen, auch quantitative Informationen zum Behandlungseffekt geben. Gerade bei unklarer Datenlage aus Einzelstudien kann eine metaanalytische Zusammenfassung die entscheidende Information liefern. Systematische Übersichtsarbeiten schlechter Qualität sind jedoch eine zusätzliche Quelle für systematische Verzerrung (Bias) [1]. Ihre Qualität wird mit geeigneten validierten Instrumente, wie etwa AMSTAR [107], formal geprüft.

Auch bei der Empfehlungserstellung anhand von Primärstudien ist die Evidenzhierarchie zu beachten, die von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) angeführt wird. Randomisierte kontrollierte Studien sind zur Nutzenbewertung therapeutischer Interventionen generell methodisch überlegen. Sie liefern den stärksten Beleg für Kausalität zwischen Intervention und Ergebnis und haben das geringste Risiko für Bias [125], da sie durch die Randomisierung Strukturgleichheit zwischen den zu vergleichenden Gruppen bewirken und so bekannte und unbekannte Störgrößen („confounder“) ausschalten. Die methodische Qualität von randomisierten kontrollierten Studien kann mit einer Reihe von Werkzeugen geprüft werden, beispielhaft wäre das „Cochrane Risk-of-bias-Tool“ zu nennen [54].

Die Anforderungen an das Evidenzniveau gelten insbesondere auch für die Evaluation von Studien zur Arzneitherapie. Im Gegensatz etwa zu chirurgischen Interventionen oder komplexen Interventionen lassen sich bei der Prüfung von medikamentösen Interventionen in aller Regel verblindete randomisierte kontrollierte Studien durchführen. Diese Methode der Studiendurchführung birgt das geringste Risiko für systematische Verzerrung.

Auch Zulassungsbehörden fordern weltweit für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Arzneimitteln die Prüfung in randomisierten kontrollierten Studien. Somit liegen zur Bewertung neuer Arzneimittel praktisch immer solche Studien vor. Leitlinienempfehlungen zur Arzneitherapie sollten daher vornehmlich auf Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien gestützt sein.

### **2.3.1.3. Darlegung der Evidenz**

Die systematisch recherchierte Evidenz kann in sogenannten Evidenztabelle dargestellt werden. Evidenztabelle sollen Autoren und Lesern der Leitlinie einen kompakten Überblick über die Datenlage aus den in der Recherche identifizierten Studien, deren Qualität und deren Ergebnisse geben [10, 20]. Für das Format der Evidenztabelle gibt es keine einheitlichen Vorgaben. Zunehmend setzt sich durch, Studienergebnisse nach klinisch bedeutsamen Endpunkten getrennt darzulegen. Hierzu gibt es insbesondere Vorschläge aus der GRADE-Workinggroup [14].

### **2.3.1.4. Bewertung der Evidenzstärke**

Das besondere Charakteristikum von Leitlinien ist die Beurteilung der Evidenz und deren Qualität im Kontext der konkreten klinischen Frage oder der Versorgungsfragestellung [66].

Zur Klassifikation der Evidenzstärke gibt es kein einheitliches Vorgehen und keine einheitliche Nomenklatur beziehungsweise Symbolik. Die verschiedenen existierenden Klassifizierungssysteme enthalten jedoch alle ähnliche Elemente [10, 50, 88]: Dazu gehört die Einteilung nach epidemiologischen Studientypen und Fragen zur methodischen Qualität [61]. Die Bewertung der Evidenzstärke geht dabei durch die Berücksichtigung der Qualität über eine reine Evidenzhierarchie hinaus [87].

**Tabelle 3: Beispiel für Evidenzgraduierung (NVL KHK) [19]**

<b>Evidenzgrad</b>	<b>Beschreibung</b>
1++	Qualitativ hochstehende systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) oder RCTs mit sehr geringem Bias-Risiko

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

### 2.3.1.5. Empfehlungformulierung und –graduierung

Ausgehend von der ursprünglichen Fragestellung wird unter expliziter Berücksichtigung der dazu gefundenen Evidenz von der Leitliniengruppe das Nutzen-Risiko-Verhältnis der jeweiligen Intervention beurteilt und eine Empfehlung formuliert. Die Empfehlung wird durch Angabe der Quellen mit der Evidenz verknüpft [9]. Die Empfehlung wird mit einem Empfehlungsgrad versehen, also einer Angabe, wie stark die Empfehlung ist. Der Empfehlungsgrad wird von der Effektgröße, der Evidenzstärke und dem Grad des Konsenses beeinflusst. Er wird jedoch nicht deterministisch von der Evidenzstärke bestimmt. Zur Klassifikation der Empfehlungsstärke gibt es kein einheitliches Vorgehen und keine einheitliche Nomenklatur beziehungsweise Symbolik. Üblich ist die Unterteilung in unterschiedliche Empfehlungsgrade für oder gegen die Maßnahme, wobei häufig je zwei verschiedenen Abstufungen verwendet werden Elemente [10, 20, 49, 88]. Empfehlungen des höchsten Grades werden häufig mit „soll“ formuliert, solche des niedrigen Empfehlungsgrades mit „sollte“. Es wird kontrovers diskutiert, ob ein neutraler Empfehlungsgrad ("Kann-Empfehlung") sinnvoll ist. Der Empfehlungsgrad soll unter anderem zum Ausdruck bringen, mit welcher Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, dass die Umsetzung der Empfehlung zu einem gewünschten Effekt führt. Er zeigt damit also auch dem Leitliniennutzer die Breite des Entscheidungskorridors für die jeweilige Behandlungssituation an.

**Tabelle 4: Beispiel für eine Leitlinienempfehlung mit Empfehlungsgraduierung (NVL KHK) [19]**

<p><b>11-11</b>          Alle Patienten mit Linksherzinsuffizienz sollen aufgrund der belegten Senkung der Morbidität und Sterblichkeit mit einem ACE-Hemmer behandelt werden.</p>	
--	---

## **2.4. Das Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien**

Das „Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien“ (NVL) ist eine 2002 von der Bundesärztekammer (BÄK) gestartete Initiative, die inzwischen gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) getragen und finanziert wird. Ziel des Programms ist die Entwicklung und Implementierung evidenzbasierter Leitlinien und inhaltlicher Grundlagen für Programme der strukturierten Versorgung (Disease Management und Integrierte Versorgung). Ziel ist, die Patientenversorgung durch die unterschiedlichen Leistungserbringer über sektorale Nahtstellen hinweg zu verbessern [20, 83]. Die Themen der Nationalen VersorgungsLeitlinien sind "Volkskrankheiten", also ausgewählte Erkrankungen mit hoher Prävalenz. Seit 2003 sind Leitlinien für Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und chronische koronare Herzerkrankung (KHK) sowie Teilbereiche von Typ-2-Diabetes erschienen. Nationale VersorgungsLeitlinien zu Depression, Herzinsuffizienz, Kreuzschmerz und weiteren Teilgebiete des Typ-2-Diabetes sind in Entwicklung.

Bei der Erstellung des NVL-Programms werden fach- und professionsübergreifend Akteure und Patienten beteiligt: Es waren bei der bisherigen Erstellung insgesamt 36 ärztliche Fachorganisation, vier Organisationen der Fachberufe im Gesundheitswesen und zwölf Organisationen der Patientenselbsthilfe beteiligt. Die NVL gehören zu den meistbeachteten Leitlinien im AWMF-Register [82].

Das Programm wird durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) koordiniert. Dadurch sind die Organisation und kontinuierliche Betreuung der Leitlinien und eine einheitliche Methodik gewährleistet. Die entstandenen nationalen VersorgungsLeitlinien sowie alle zusätzlichen Materialien werden in einem einheitlichen Format in einem zentralen Internetportal ([www.versorgungsleitlinien.de](http://www.versorgungsleitlinien.de)) angeboten.

### **2.4.1. NVL Methodik**

Die Methodik des Programms für Nationalen VersorgungsLeitlinien ist in einem Methodenreport dargelegt [20, 83]. Zur Begründung der Methodik wird explizit auf nationale und internationale Empfehlungen zur Leitlinienerstellung Bezug genommen [9, 10, 33, 86]: Die Auswahl und Priorisierung der NVL-Themen und der zu behandelnden Fragestellungen erfolgt nach allgemein akzeptierten formalen Priorisierungs- und Konsensus-Verfahren. Dabei sind neben der Prävalenz und Krankheitslast der Erkrankung auch das Vorliegen eines sektorenübergreifenden Behandlungsbedarfs und ein hohes Verbesserungspotenzial durch eine Leitlinie von Bedeutung.

Die Inhalte werden redaktionell unabhängig erarbeitet. Die Leitliniengruppe wird multidisziplinär und für das jeweilige Leitlinienthema repräsentativ zusammengesetzt. Die Mitglieder müssen etwaige Interessenkonflikte offenlegen.

Die Nationalen VersorgungsLeitlinien werden aus Gründen der Effizienz primär auf vorhandenen Leitlinien basiert. Diese Quell-Leitlinien werden systematisch recherchiert und ihre formale Qualität mit dem Instrument DELBI [9] bewertet. Relevante Quell-Leitlinien werden synoptisch dargestellt. Die Leitliniengruppe entscheidet fallweise über die Hinzuziehung zusätzlicher Evidenz. Die Darstellung und Graduierung der Evidenz sowie der Empfehlungen erfolgt angelehnt an das GRADE-Schema [14]. Dabei wird die Evidenz methodisch bewertet, mit einem Evidenzgrad versehen werden und in Form von Evidenztabelle dargelegt. Die Empfehlungen werden aus der Evidenz abgeleitet und mit einem Empfehlungsgrad versehen, der die Aussagefähigkeit und Anwendbarkeit der Evidenz berücksichtigt. Die Empfehlungen und Empfehlungsgraduierung werden in einem formalen Konsensverfahren (Nominaler Gruppenprozess) abgestimmt.

Die Entwurfsfassung der jeweiligen Leitlinie wird öffentlich für drei Monate zur Kommentierung über eine Internetplattform bereitgestellt. Die Anwendbarkeit wird durch Befragung von Fokusgruppen untersucht.

Zur Implementierung wird ein umfangreiches Set an Materialien bereitgestellt, darunter Druckfassungen, Kurzfassungen als "Kitteltaschenversion", Patientenversionen und ein Leitlinienreport. Die Verbreitung wird durch Internetpublikation, Publikation im Deutschen Ärzteblatt und gezielte Pressearbeit gefördert. Zusätzlich wird die Verbreitung durch Integration in Qualitätsmanagementprogramme und die zertifizierte Fortbildung angestrebt.

Die jeweilige NVL soll im Verlauf auf das Erreichen ihrer Ziele hin evaluiert werden. Ein zentraler Bestandteil der Evaluation sind leitlinienbezogene Qualitätsindikatoren, die bei der Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinien erarbeitet werden sollen.

Die Nationalen VersorgungsLeitlinien werden mit einem Gültigkeitsdatum versehen, wobei eine Gültigkeitsdauer von 4 Jahren angestrebt wird. Es ist vorgesehen, auf relevante neue Erkenntnisse durch kurzfristige Überarbeitung und Veröffentlichung im Internetportal zu reagieren.

## **2.5. Die Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Koronare Herzerkrankung**

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) mit Akutformen führt die Todesursachenstatistik in Deutschland 2007 an [114]. Die chronische KHK hat eine hohe Prävalenz und Inzidenz in Deutschland und eine große Variationsbreite der Versorgungsqualität [31]. Seit 2003 ist die chronische KHK eine der Erkrankungen, für die ein sogenanntes Disease Management Programm (DMP) der gesetzlichen Krankenkassen existiert [59, 63]. Somit wurde die chronische KHK als Thema für eine Nationalen VersorgungsLeitlinie identifiziert.

Ziel der Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische KHK (NVL KHK) [31, 84] ist die Verbreitung evidenzbasierter Empfehlungen, um die Qualität der Versorgung von Menschen mit chronischer KHK zu verbessern und die Stellung des Patienten zu stärken. Entsprechend den grundsätzlichen Zielen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien stellen Empfehlungen zur Koordination der Versorgung und die Berücksichtigung von Besonderheiten und Charakteristika der verschiedenen Versorgungsebenen ein wesentliches Element der Leitlinie dar. Als Beispiel können hier die für die hausärztliche und die kardiologische Versorgung getrennten diagnostischen Empfehlungen genannt werden. Die Versorgung der Akutformen der KHK ist nicht Bestandteil der NVL KHK.

Die NVL KHK ist in 16 Kapitel aufgeteilt. Sie enthält insgesamt 90 graduierte Empfehlungen, von denen 23 die Arzneitherapie betreffen (siehe 4.1). Die Arzneitherapie ist – gefolgt von Diagnostik und Rehabilitation – das größte Thema in der NVL KHK.

**Tabelle 5: Inhaltsverzeichnis und Empfehlungszahl der NVL KHK**

<b>Kapitel</b>	<b>Anzahl der Empfehlungen</b>
1. Begründung und Einführung	0
2. Definition und Therapieziele	0
3. Epidemiologie	0
4. Schweregrade und Klassifizierungen	0

5. Prognose und Risikostratifizierung bei KHK	0
6. Basisdiagnostik bei KHK	0
7. Spezielle Diagnostik, nichtinvasive Verfahren: Indikationen	22
8. Differentialdiagnose	0
9. Invasive Diagnostik: Indikationen	5
10. Risikofaktorenmanagement, Prävention	20
11. Medikamentöse Therapie	15
12. Revaskularisationstherapie	6
13. Rehabilitation	13
14. Hausärztliche Langzeitbetreuung	9
15. Versorgungskoordination	0
16. Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement	0

### 2.5.1. NVL KHK Methodik

Die Erstellung der Nationalen VersorgungsLeitlinie chronische koronare Herzerkrankung folgte der für das gesamte Programm für Nationalen VersorgungsLeitlinien vorgesehenen Methodik (siehe 2.4.1) [20]. Die detaillierte Vorgehensweise ist in einem begleitenden Methodenreport dargelegt [19]. An der Entwicklung waren Vertreter von sechs wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften und Patientenvertreter aus drei Organisationen beteiligt.

Entsprechend der NVL-Methodik wurden, wenn möglich, bereits vorliegende internationale und nationale Leitlinien zum Thema zur Evidenzbasierung der Leitlinienempfehlungen herangezogen. Bei Fragestellungen, die in den vorliegenden Leitlinien nicht hinreichend beantwortet waren, oder bei Zweifeln an der Übertragbarkeit der Empfehlungen und zu Grunde liegenden Studien auf das deutsche Versorgungssystem, wurden ergänzende systematische Literaturrecherchen und -bewertungen durchgeführt. Tabelle 6 enthält die dem Methodenreport zu entnehmende Darstellung der Vorgehensweise getrennt nach den einzelnen Kapiteln. In den für die vorliegende Arbeit relevanten, die Arzneitherapie betreffenden Kapiteln 10 und 11 wurden angestrebt, systematische Übersichtsarbeiten zur Empfehlungsbe-gründung zu nutzen.

**Tabelle 6: Besonderheiten der Informationsbeschaffung der NVL KHK**

<b>Kapitel</b>	<b>Besonderheiten</b>
1. Begründung und Einführung	-
2. Definition und Therapieziele	-
3. Epidemiologie	-
4. Schweregrade und Klassifizierungen	-
5. Prognose und Risikostratifizierung bei KHK	Auswertung Primärstudien, Evidenztabelle
6. Basisdiagnostik bei KHK	-
7. Spezielle Diagnostik, nichtinvasive Verfahren: Indikationen	Algorithmus neu, Verknüpfung mit Empfehlungen, LL-Synopsen
8. Differentialdiagnose	-
9. Invasive Diagnostik: Indikationen	LL-Synopsen
10. Risikofaktorenmanagement, Prävention	Auswertung Primärstudien, Evidenztabelle, Darlegung kontroverser Interpretationen der Datenlage
11. Medikamentöse Therapie	Ergänzende Recherche, systematische Übersichtsarbeiten
12. Revaskularisationstherapie	Auswertung Primärstudien, Evidenztabelle, Einbeziehung von Beobachtungsstudien
13. Rehabilitation	LL - Übersicht
14. Hausärztliche Langzeitbetreuung	Auswertung Primärstudien
15. Versorgungskoordination	-
16. Qualitätsförderung und Qualitätsmanagement	-

Als sogenannte Quell-Leitlinien wurden folgende Leitlinien verwendet:

- ACC/AHA 2002 Guideline Update 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 [41],

- Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzkrankung (2003) der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaferkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) [30],
- Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2004) Koronare Herzkrankheit - Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit [2].

Die in der NVL KHK enthaltenen Empfehlungen wurden im Rahmen der beschriebenen formalisierten Konsensprozesse von der Leitliniengruppe mit einer Graduierung (siehe 2.3.1.5) versehen. Dazu wurde folgende Symbolik zur Kennzeichnung der drei Empfehlungsgrade verwendet:

**Tabelle 7: Empfehlungsgraduierung der NVL KHK**

Beschreibung	Symbol
starke Empfehlung	↑↑↑
Empfehlung	↑↑
offene Empfehlung	↔

Wenn die Empfehlungen auf einer der Quell-Leitlinien beruhen, wurde die in der ursprünglichen Leitlinie vergebene Empfehlung übernommen und lediglich, falls erforderlich, deren Symbolik an das im Programm für Nationale Versorgungs-Leitlinien übliche Schema angepasst.

Die erste Fassung (Version 1.0) der NVL KHK erschien am 16. Februar 2006 mit einem Gültigkeitszeitraum bis 31. Mai 2008. Kleinere inhaltliche Aktualisierungen erfolgten in Version 1.1 und 1.2 bis September 2006. Die folgenden Versionen bis zur aktuellen Version 1.8 vom April 2008 enthalten lediglich redaktionelle Änderungen [11]. Auf Grund der mit den Änderungen einhergehenden Überprüfungen wurde die Gültigkeitsdauer bis 31. Mai 2010 verlängert. Entgegen der ursprünglichen Festlegung beträgt der Zeitraum somit vier statt zwei Jahre.[12].

## **2.6. Aktualität von Leitlinien**

Leitlinien sollen den gegenwärtigen Stand des Wissens darstellen [105]. Dazu wird die Notwendigkeit der Aktualisierung (engl. „update“) von Leitlinien allgemein akzep-

tiert [22]. Der Europarat und die Bundesärztekammer fordern schon seit langem ein klare Strategie und Verantwortlichkeit für die Fortschreibung von Leitlinien [17, 33]. Im Rahmen des Bewertungsinstrument DELBI stellen regelmäßige Aktualisierungen ein wesentliches Qualitätsmerkmal [9] dar. Die Methodik des NVL-Programms sieht generell einen vierjährigen Aktualisierungsrhythmus sowie Änderung bei relevanten neuen Erkenntnissen vor, macht jedoch keine näheren Angaben zur Methodik [20]. Auch die Evidenzbasierung impliziert schon in ihrer Definition die Notwendigkeit von Aktualisierungen, da sie den „...Gebrauch der jeweils *aktuell* besten verfügbaren empirischen Evidenz ...“ [97] fordert.

Evidenzbasierte Leitlinien stützen sich entsprechend der beschriebenen Methodik systematisch auf aktuelle Evidenz. Änderungen dieser Evidenz, in erster Linie bedingt durch das Erscheinen neuer Publikationen, können folglich dazu führen, dass die in Leitlinien enthaltenen Empfehlungen nicht mehr gültig sind. Leitlinienempfehlungen altern aber nicht nur durch den Fortschritt des Wissens, sondern auch durch gesellschaftliche Veränderungen wie Änderungen von Werten oder Ressourcen im Gesundheitswesen, und können daher letztlich ungültig werden [26]. Aus der Literatur lassen sich sechs Situationen ableiten, in denen eine Änderung von Leitlinienempfehlungen im Laufe der Zeit notwendig werden könnte [109]:

- Änderung der Evidenz zu Nutzen und Schaden von Interventionen<sup>1</sup>,
- Änderung der Auswahl als relevant erachteter Outcomes<sup>2</sup>,
- Änderung zur Verfügung stehender Interventionen und neue Interventionen<sup>3</sup>,
- Änderung der aktuellen klinischen Praxis und damit des Bedarfs an Leitlinien,
- Änderung gesellschaftlicher Werte<sup>4</sup>,
- Änderung der Ressourcen im Gesundheitswesen<sup>5</sup>.

Es ist vorstellbar, dass aus ungültigen Leitlinienempfehlungen für Patienten, Leitlinienanwender und das Gesundheitssystem Nachteile entstehen können [127]. Im schlimmsten Fall könnten Patienten durch die Umsetzung nicht mehr gültiger Empfehlungen gefährdet werden, oder sogar Schaden erleiden. Eine solche Situation kann sowohl durch die Anwendung einer veralteten Empfehlung entstehen, als auch

---

<sup>1</sup> beispielsweise die Entdeckung neuer unerwünschter Arzneimittelwirkungen

<sup>2</sup> beispielsweise die Anerkennung von Lebensqualität als relevanten Endpunkt

<sup>3</sup> beispielsweise Marktrücknahmen aus ökonomischen Gründen oder neue Produkte

<sup>4</sup> beispielsweise die Bedeutung der Kosteneffektivität

<sup>5</sup> beispielsweise die Verfügbarkeit von Herzkatheterplätzen

durch das Unterlassen einer neuen Intervention, die noch nicht Eingang in die vorliegende Leitlinie gefunden hat und zu der somit noch keine Empfehlung vorliegt [127].

Leitlinienanwender vertrauen auf die Richtigkeit der in einer Leitlinie enthaltenen Empfehlungen, insbesondere da Leitlinien zunehmend als valide Quelle zusammengefasst und bewerteten Wissens angesehen werden [26]. Falsche Therapieentscheidungen, die sich auf veraltete Leitlinienempfehlungen stützen, könnten für sie juristische Folgen haben. Zusätzlich haben empirische Untersuchungen gezeigt, dass die Aktualität einer Leitlinie ein wichtiges Qualitätskriterium für die Anwender darstellt, da sie gerade bei Innovationen Entscheidungsunterstützung durch Leitlinienempfehlungen suchen [92].

Es wird vermutet, dass Leitlinienempfehlungen stabil sind und nur die wenigsten neuen Publikationen eine Empfehlungsänderung erforderlich machen [40, 47, 90, 100]. Die empirische Datenlage zur tatsächlichen Halbwertszeit der Gültigkeit von Leitlinienempfehlungen ist aber sehr spärlich. Die Halbwertszeit der Leitlinien der amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) wurde empirisch ermittelt und liegt bei 5,8 Jahren [110].

## **2.7. Methodik zur Leitlinienaktualisierung**

Der Aufwand und die Kosten für die Aktualisierung sind hoch und unterscheiden sich oft nicht deutlich von den Kosten für die Erstellung der Leitlinie [32]. Viele Leitlinienorganisationen haben zudem keine formalisierten Mechanismen für die Aktualisierung [22]. Diese Kritik wird von Leitlinienorganisationen anerkannt [113].

### **2.7.1. Leitlinienwartung**

Den bisherigen Ansätzen zur Leitlinienaktualisierung ist gemeinsam, dass sie nicht kontinuierlich durchgeführt werden.

Ein kontinuierlicher Aktualisierungsprozess könnte auch als „Leitlinienwartung“ bezeichnet werden [66]: Dazu sind Erkenntnisse aus neuen Studien und Publikationen schnell zu identifizieren und auf ihre Relevanz hinsichtlich einer eventuell erforderlichen Änderung einer Leitlinienempfehlung zu prüfen. Dies wird durch ein oder mehrere Mitglieder der Leitliniengruppe durchgeführt und koordiniert. Für maximale Transparenz können alle bewerteten Publikationen auf einer der Leitlinie zugeordneten Internetseite dargestellt werden, welche über Kommentierungsfunktionen auch die Einbeziehung der Nutzer der Leitlinie ermöglichen kann. Diese Internetseite wäre so der zentrale Ort, wo der momentane Stand des Wissens kombiniert

mit einer fachkundigen Bewertung abgestimmt auf den jeweiligen Versorgungskontext abgerufen werden kann.

Das Ziel des Konzeptes ist es sicherzustellen, dass die in Leitlinienempfehlungen zusammengefasste Information dem aktuellen Stand des Wissens entspricht und so Leitlinien eine verlässliche Quelle der Evidenz darstellen

Eine solche Leitlinienwartung ist von der geplanten Leitlinienaktualisierung abzugrenzen, insbesondere, da sie nur neues Wissen auswertet, aber keine grundsätzlich neuen Fragen und Anforderungen an die Leitlinie stellt.

## **3. Methoden**

### ***3.1. Überblick über das Verfahren zur Leitlinienwartung***

Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Verfahren zur Leitlinienwartung der arzneitherapeutischen Empfehlungen der NVL KHK lässt sich in vorbereitende Schritte und die periodische Durchführung des eigentlichen Wartungsvorganges unterteilen.

Die Vorbereitungen werden einmalig durchgeführt. Dabei werden die konkreten Leitlinienempfehlungen extrahiert, zu den Empfehlungen eine suchtaugliche Frage formuliert (Transformation, siehe 3.3.1). und die Recherchestrategie festgelegt (siehe 3.3).

Der eigentliche Wartungsvorgang erfolgt periodisch quartalsweise. Dabei wird die vordefinierte Recherchestrategie in Literaturdatenbanken ausgeführt (siehe 3.4), und die gefundene Literatur hinsichtlich eines Wartungssignals ausgewertet (siehe 3.1.1 und 3.5). Falls ein solches Signal identifiziert wird, wird der Leitlinienherausgeber informiert und ihm eine entsprechende Änderung der Empfehlung vorgeschlagen (siehe 3.5.3).

#### **3.1.1. Wartungssignal**

Ein Wartungssignal wird durch Ergebnisse einer neuen Publikation ausgelöst, die einer vorhandenen Leitlinienempfehlung widersprechen, beziehungsweise die eine neue Empfehlung begründen können. Das Wartungssignal lässt sich grob in die Fälle „Widerspruch“ und „Innovation“ kategorisieren. „Widerspruch“ meint, dass neue Daten einer bestehenden Empfehlung entgegenstehen. Somit ist es ein Hinweis zur Überarbeitung oder Streichung einer vorhandenen Empfehlung. „Innovation“ meint dabei eine neue und relevante Intervention (beziehungsweise im Kontext der Leitlinienwartung der arzneitherapeutischen Empfehlungen der NVL KHK ein neues Medikament, Kombination, Applikationsform oder Dosierung), die entweder eindeutigen überwiegenden Nutzen oder eindeutigen überwiegenden Schaden gezeigt hat. Dieses Signal ist ein Hinweis auf eine notwendige neue Empfehlung.

### ***3.2. Extraktion der Leitlinienempfehlungen***

Leitlinien bestehen aus dem Textkörper und einzelnen Leitlinienempfehlungen. Diese sind im Idealfall knapp und präzise formuliert, mit Evidenzgrad und Empfehlungsstärke ausgezeichnet (siehe 2.3) und beispielsweise durch Nummerierung

eindeutig benennbar. Bei der Extraktion der Leitlinienempfehlungen wird ihnen, wenn notwendig, eine eindeutige Kennung (in der Regel eine Nummer) zugewiesen.

### **3.3. *Aufbau der Recherchestrategie***

#### **3.3.1. Transformation**

Für das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Verfahren zur Leitlinienwartung wurde ein eigener Transformationsalgorithmus zur Umwandlung der Leitlinienempfehlungen in suchtaugliche Fragen entwickelt, der vom klassischen sogenannte PICO-Schema [98] (siehe auch 2.3.1.1) abweicht: Als Suchbegriff wird die in der Leitlinie thematisierte Erkrankung eingesetzt. Somit erfolgt die Literatursuche themenspezifisch nach dem Krankheitsbegriff. Da keine weitere Einschränkung – wie etwa auf die Intervention – erfolgt, können auch Publikationen über bisher unbekannte neue Interventionen gefunden werden. Während die große Breite einer solchen Suchstrategie wünschenswert ist, bringt sie andererseits neue Probleme, da sie in einer sehr hohen Trefferzahl resultiert. Somit sind zum Aufbau einer praktikablen Suchstrategie weitere Einschränkungen erforderlich, die im Folgenden dargestellt werden. Die Ergebnisse der vorbereitenden Arbeiten hierzu sind unter 3.3.4 dargestellt.

#### **3.3.2. Methodikfilter**

Methodikfilter erlauben unter anderem die gezielte Suche nach bestimmten Publikationstypen. Nach den Kriterien der evidenzbasierten Leitlinienentwicklung (siehe 2.3.1.2) sowie den Anforderungen an Empfehlungen zur Arzneitherapie werden für das Verfahren der Leitlinienwartung nur randomisierte kontrollierte Studien und systematische Übersichtsarbeiten gesucht. Für das hier entwickelte Verfahren zur Leitlinienwartung werden Methodikfilter ferner eingesetzt, um die Treffermenge auf ein praktikables Maß zu beschränken, da die Suchstrategie durch ihre Breite (siehe 3.3.1) eine unpraktikable Trefferzahl liefert.

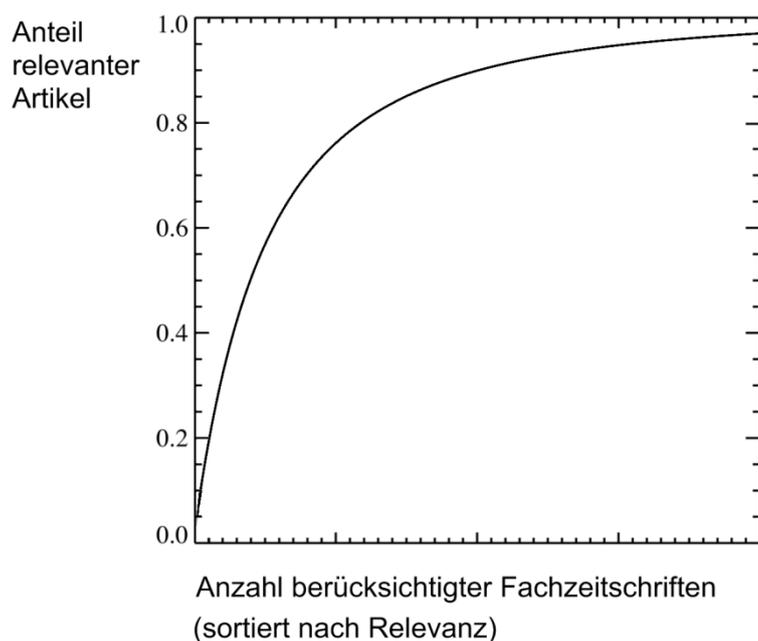
Für die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien wurden für das Verfahren der Leitlinienwartung die Filter nach Haynes [52] ausgewählt. Zur Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten wurden die Filter nach Montori [73] ausgewählt. Die Suchterme sind in Anhang 8.1 dargestellt.

#### **3.3.3. Literaturbasis**

Für das Verfahren der Leitlinienwartung der NVL KHK war aus Gründen der Effizienz und Machbarkeit eine weitere Einschränkung der Recherche über die Anwendung von Methodikfiltern hinaus erforderlich.

Es ist in der Bibliothekswissenschaft als Bradford'sches Verteilungsgesetz [121] bekannt, dass sich die relevanten und hochwertigen Publikationen auf wenige Fachzeitschriften („core journals“) konzentrieren (siehe Abbildung 2). Dies trifft auch für Publikationen aus dem Bereich der Medizin zu [64, 93]. Eine solche Verteilung entspricht einer Paretoverteilung (umgangssprachlich als "80:20-Regel" bekannt).

**Abbildung 2: Schematische Darstellung des Bradford'schen Verteilungsgesetzes**



Für das Verfahren der Leitlinienwartung der NVL KHK wurde der folgende Auswahlprozess für core journals neu entwickelt. Ein methodisches Ziel war es dabei, eine höhere Objektivität und Transparenz als durch eine allein von Experten bestimmte Auswahl zu erreichen.

Das Zentrum der Liste der core journals sind, entsprechend dem Vorgehen von Shekelle [110] (siehe 5.12.1), die 5 großen, allgemeinen Zeitschriften New England Journal of Medicine (*NEJM*), The Lancet (*Lancet*), Journal of the American Medical Association (*JAMA*), British Medical Journal (*BMJ*) und Annals of Internal Medicine (*Annals*) sowie die Archives of Internal Medicine (*Archives*). Diese werden durch bis zu 6 Zeitschriften ergänzt, die besondere Relevanz für das Thema der Leitlinie besitzen. Insgesamt ergibt sich so eine Auswahl von bis zu 12 Fachzeitschriften als core journals. Die Beschränkung auf maximal 12 Zeitschriften erfolgte arbiträr unter Berücksichtigung des Bradford'schen Verteilungsgesetzes.

Die Auswahl der jeweiligen Leitlinien-spezifisch relevanten core journals erfolgt in einem mehrstufigen Prozess: Die Grundmenge der Auswahl besteht aus Zeitschriften aus häufig zitierten Empfehlungslisten für die Ausstattung medizinischer Fachbibliotheken [56, 108], aus den Kernzeitschriften von PubMed, dem „Abridged Index Medicus“ [77] sowie aus den Listen der von evidenzbasierten Sekundärzeitschriften (wie ACP Journalclub und JournalWatch [4, 5, 68]) ausgewerteten Zeitschriften. Diese Auswahl wird um die Zeitschriften ergänzt, die in der zu wartenden Leitlinie am häufigsten zitiert wurden [38]. Diese Vorauswahl wird als zweidimensionale Tabelle dargestellt.

Im nächsten Schritt wird diese Tabelle um den jeweiligen Journal Impact Factor des Institute for Scientific Information (ISI)/Thomson Scientific ergänzt. Der Journal Impact Factor ist das Verhältnis zwischen der Anzahl der Zitierungen der Artikel und Gesamtzahl der Artikel einer Fachzeitschrift. Er wird als Maß für die Wichtigkeit einer Fachzeitschrift gesehen. Zusätzlich werden die Trefferzahlen je Zeitschrift für die Suchstrategie nach dem Leitlinienthema (siehe 3.3) kombiniert mit einem Methodikfilter für randomisierte kontrollierte Studien beziehungsweise systematische Übersichtsarbeiten (siehe 3.3.2) ergänzt.

Die eigentliche Auswahl erfolgt durch Selektion von bis zu 6 Zeitschriften, die möglichst viele der oben beschriebenen Kriterien erfüllen.

#### **3.3.4. Feldtestung der Recherchestrategie**

Die beiden Methoden zur Reduktion der Trefferzahlen, also die Methodikfilterung und die Beschränkung auf core journals wurden vor der eigentlichen Durchführung der Recherche für die Leitlinienwartung der NVL KHK untersucht. Dabei wurden alle Varianten der Methodikfilter für randomisierte kontrollierte Studien und systematische Übersichtsarbeiten (siehe 3.3.2) jeweils in der ganzen MEDLINE-Datenbank oder der Auswahl der core journals angewandt (Tabelle 8).

Ohne Einschränkung ergab die Suche nach dem Stichwort KHK für das Jahr 2006 eine Gesamttrefferzahl von  $n=9935$ , davon  $n=1518$  in den ausgewählten core journals.

**Tabelle 8: Feldtestung der Elemente der Recherchestrategie**

*Trefferzahlen der Feldtestung der verschiedenen Methodikfilter und derer Varianten in MEDLINE 2006, getrennt für MEDLINE-gesamt und core journals KHK*

<b>Suchstrategie</b>	<b>Trefferzahl in MEDLINE</b>	<b>Trefferzahl in den core journals</b>
keine Einschränkung	9335	1518
SR-Methodikfilter nach Montori [73]		
Variante "sens"	6457	1058
Variante "sens>spec"	1859	196
Variante "spec>sens"	215	63
Variante "spec"	157	50
RCT-Methodikfilter nach Haynes [52]		
Variante "sens"	3985	754
Variante "spec"	540	174

Die Auswahl der Suchstrategien erfolgte mit dem Ziel, weniger als 250 Treffer pro Quartal (also 1000/Jahr) zu erzielen. Diese Grenze beruhte auf einer groben Abschätzung der Relevanz im Verhältnis zum Aufwand, da hierzu keine empirischen Daten vorlagen.

Bei der Betrachtung der Trefferzahlen für die Gesamtstrategie aus RCT-Filter und SR-Filter ist zu beachten, dass sich die Trefferzahlen nicht einfach addieren lassen. RCT-Filter und SR-Filter überschneiden sich teils in der Treffermenge. Für die ausgewählten Strategien „SR:Montori spec>sens“ in MEDLINE und „RCT:Haynes sens“ in den core journals ergeben sich 215 beziehungsweise 754 und in der Summe 921 Suchtreffer ohne Doubletten.

### **3.3.5. Suche nach unerwünschten Wirkungen**

Die Recherche wird zur spezifischen Erfassung von neuen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) um offizielle Behördenmeldungen als spezifische Quelle ergänzt: es werden die Meldungen der deutschen Zulassungsbehörden BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn) und PEI (Paul-Ehrlich-Institut, Langen), der europäischen EMEA (European Medicines Agency, London, Vereinigtes Königreich) und der amerikanischen FDA (US Food and Drug Adminis-

tration, Silver Spring, USA) durchsucht. Hierbei werden neben Marktrücknahmen auch andere Hinweise, wie etwa „label changes“ geprüft.

### **3.4. *Recherchedurchführung***

Die drei beschriebenen Komponenten der Suchstrategie, also die themenspezifische Suche, die themenspezifische Auswahl an core journals und die Methodikfilter werden verknüpft, so dass zwei Teilstrategien resultieren:

1. Suche nach KHK *AND* RCT-Methodikfilter *AND* core journals
2. Suche nach KHK *AND* SR-Methodikfilter.

Die Einschränkung der Literaturliste auf die core journals wird also nur für den Bereich randomisierte kontrollierte Studien und nicht für systematische Übersichtsarbeiten vorgenommen.

Die Recherche wird quartalsweise durchgeführt, um einerseits den Anspruch eines kontinuierlichen Verfahrens zu erfüllen und andererseits den Aufwand durch häufigere Durchführung nicht prohibitiv wachsen zu lassen.

Die Recherche wird auf Datensätze aus dem jeweiligen Quartal eingeschränkt. Ab dem 2. Quartal wird zusätzlich das jeweilige Vorquartal überlappend durchsucht, um Auffindbarkeitsschwächen durch fehlende Indexierung zu umgehen (siehe 5.2.2.1).

Die Recherche wird in der Datenbank MEDLINE/PubMed durchgeführt.

Die Rechercheergebnisse werden mittels einer Literaturverwaltungssoftware (Reference Manager V10, Thomson-Reuters, Carlsbad, USA) einer Doublettenfilterung unterzogen. Doubletten entstehen durch die Anwendung zweier Teilsuchstrategien, die überlappende Treffer liefern können, sowie durch eine evtl. zeitliche Überlappung mit dem Vorquartal.

Die Suche nach unerwünschten Wirkungen wird manuell anhand einer Liste zu überprüfender Webseiten (siehe 8.3) durchgeführt. Diese werden aufgerufen und auf Änderungen zu relevanten Medikamenten hin untersucht und die Ergebnisse nachvollziehbar dokumentiert.

### **3.5. *Studienselektion***

Die Rechercheergebnisse wurden entsprechend allgemeinen Anforderungen an Studienselektion im Rahmen systematischer Evidenzsicherungen auf der Ebene von Titel und Abstract nach dem 4-Augen-Prinzip unabhängig von zwei Bewertern durchgesehen [54]. Die Bewerter sollen einerseits Fachwissen zur inhaltlichen Beurteilung und andererseits Methodenwissen zur formalen Beurteilung der aus der Recherche resultierenden Literatur besitzen.

Dieser Prozess erfolgt verblindet für Autor und Zeitschrift, um Verzerrungen zu minimieren. Etwaige Differenzen werden durch Diskussion im Konsens gelöst. Die Bewertungsgrundlage sind die Ein-Ausschluss-Kriterien (siehe 3.5.1). Wird Relevanz festgestellt, wird die Publikation im Volltext beschafft. Diese Volltextpublikation wird dann erneut der oben dargestellten Prüfung durch zwei Experten unterzogen. Beim Ausschluss werden Ausschlussgründe dokumentiert.

Nach dieser formalen Studienselektion werden gegebenenfalls eine inhaltliche Bewertung und eine Kategorisierung der Ergebnisse vorgenommen. Die inhaltliche Bewertung orientiert sich an den von Shekelle [109] vorgeschlagenen Kernfragen (siehe 2.6). Die Anforderungen an die Qualität und Stärke der Evidenz zur Generierung eines Wartungssignals werden hoch angesetzt.

Das Verfahren zur Leitlinienwartung bleibt als pragmatisches Verfahren streng auf der Ebene der Information, die aus der Auswertung der Literatursuche resultiert. Andere Publikationstypen, wie etwa narrative Übersichtsarbeiten und Editorials, werden nicht berücksichtigt; Literaturhinweisen aus Publikationen wird nicht aktiv nachgegangen. Der Studienbewertung geht die Durchsicht der Ergebnisse des vorherigen Wartungsquartals voraus, um langfristige Trends besser erfasst zu können.

### **3.5.1. Einschluss-Ausschluss-Kriterien**

Für das Leitlinienwartungsverfahren wurden für die Studienselektion Einschluss- und Ausschluss-Kriterien festgelegt. Sie lassen sich in Leitlinien-unabhängige generische Kriterien und in Leitlinien-spezifische Kriterien unterteilen.

Generische Kriterien sind:

- Einschlusskriterien
  - o Studie am Menschen
  - o Randomisierte, kontrollierte Studie oder systematische Übersichtsarbeit von randomisierten, kontrollierten Studien
- Ausschlusskriterien
  - o Studie der Phase I oder II
  - o ungeplante retrospektive Sekundäranalyse
  - o Technologie von Markt zurückgezogen

Das Einschlusskriterium „Studie am Menschen“ soll Tierversuche und in-vitro Versuche aufgrund von Übertragbarkeitsproblemen ausschließen.

Das Einschlusskriterium „randomisierte, kontrollierte Studie oder systematische Übersichtsarbeit von randomisierten, kontrollierten Studien“ wurde unter 3.3.2 begründet.

Das Ausschlusskriterium „Studie der Phase I oder II“ soll verhindern, dass Technologien (im Sinne von „health technology“, also sämtliche im Gesundheitssystem denkbare Maßnahmen), die sich weit von Marktreife und Zulassung befinden - also nicht kurzfristig verfügbar sind - bewertet werden. Eine Empfehlung zu einer nicht verfügbaren Intervention wäre sinnlos. Ferner sind Studien dieser frühen Entwicklungsphase in der Regel deutlich zu klein, um einen Effekt zu zeigen, der die Zulassung und Anwendung in der Breite – oder gar eine Leitlinienempfehlung – gerechtfertigen könnte.

Das Ausschlusskriterium „ungeplante retrospektive Subgruppenanalyse“ wurde eingeführt, da ungeplante Sekundäranalysen mit dem Problem des multiplen Testens behaftet sind.

Für die Leitlinienwartung der NVL KHK wurden zudem die folgenden Einschränkungen festgelegt:

- a) Patienten mit chronischer KHK
- b) Medikamentöse Interventionen,  
keine diagnostischen Maßnahmen,  
keine Prozeduren (wie z.B. Ballonangioplastie (PTCA) mit und ohne Gefäßschienung, Operationen, Schulungen, psychotherapeutische Verfahren),  
keine Geräte (wie z.B. Gefäßprothesen (engl. „stent“) mit oder ohne Medikamentenbeschichtung, Schrittmacher, Defibrillatoren)
- c) Dauertherapie (auch als Bedarfstherapie),  
keine Akutbehandlung (wie z.B. bei Myokardinfarkt/ACS)

Die Festlegungen a) und c) resultieren direkt aus der Zielsetzung und dem Anwendungsbereich der NVL KHK. Die Festlegung b) ist durch die Festlegung der Arbeit auf Arzneitherapie begründet.

Aus diesen Einschränkungen und den oben angegebene generischen Ein-Ausschluss-Kriterien wurden folgende spezifische Ein-Ausschluss-Kriterien festgelegt:

**Tabelle 9: Ein-Ausschlusskriterien für die Leitlinienwartung der NVL KHK**

E1	Menschen
E2	chronische KHK (zumindest als Untergruppe genannt und Ergebnisse separat dargestellt)
E3	RCT oder SR (keine Post-hoc-Analysen oder retrospektiven Subgruppenauswertungen)
E4	medikamentöse Intervention
E5	Dauermedikation (Studiendauer >6 Monate Dauer)
E6	Publikationssprache Deutsch oder Englisch
E7	Arzneimittel zugelassen oder in aktiver Phase-III-Forschung (keine Phase I/II, keine vor Zulassung zurückgezogenen Medikamente)

### **3.5.2. Klassifikation der Nachrichten**

Publikationen, die nach beiden Bewertungsschritten im Konsens als formal relevant erachtet wurden, werden inhaltlich bewertet und hinsichtlich ihrer Bedeutung als mögliches Wartungssignal klassifiziert.

Es wurden folgende Nachrichten-Kategorien definiert:

1. Wartungs-Signal
  - a. Neue Empfehlung
  - b. Widerspruch zu einer bestehenden Empfehlung
2. Anregung für die nächste geplante Aktualisierung
3. Bestätigung einer vorhandenen Empfehlung durch neue Publikationen
4. Information (als methodisch und/oder inhaltlich irrelevant erachtet, aber formal eingeschlossen)

Eine Nachricht der Kategorie 1, also ein Signal erfordert, dass Wichtigkeit und Glaubwürdigkeit der neuen Evidenz ein hohes Maß erreichen (siehe 3.1.1). Ein Signal ist eine Alarmmeldung an den Leitlinienherausgeber, dass dringender Handlungsbedarf besteht. Es lässt sich in die Kategorie 1a und 1b unterteilen. Eine Nachricht der Kategorie 1a bedeutet, dass eine neue Leitlinienempfehlung eingerichtet werden sollte. Die wäre sowohl bei einer Innovation mit deutlichem Nutzen und ohne relevanten Schaden als Positiv-Empfehlung, als auch bei fehlendem Nutzen und deutlichem Schaden als Negativ-Empfehlung denkbar. Die Kategorie 1b ist ein

Signal für einen Widerspruch zu einer vorhandenen Leitlinienempfehlung. Es könnte bei einer relevanten Verschlechterung des gesamten Nutzen-Schadensverhältnisses (auch Netto-Nutzen genannt) generiert werden oder bei einer Innovation mit überlegenem Netto-Nutzen.

Die Kategorie 2 ist eine Anregung für die nächste geplante Aktualisierung. Hierunter fallen sowohl Hinweise auf mögliche neue Empfehlungen als auch Änderungen vorhandener Empfehlungen. Im Gegensatz zur Kategorie 1 (Signal) ergibt sich hier nach Sicht der bewertenden Experten der Leitlinienwartungsgruppe jedoch keine Notwendigkeit für unmittelbares Handeln. Eine mögliche Anregung wäre auch eine Änderung des Evidenzgrades und/oder des Empfehlungsgrades.

Die Kategorie 3 wird gewählt, wenn die neue Evidenz die vorhandene Empfehlung inhaltlich bestätigt. Als Folge wäre bei der nächsten geplanten Aktualisierung die Erweiterung der Hintergrundliteratur um diese Arbeit wünschenswert. Es könnte ferner eine Erhöhung des Evidenzgrades und/oder der Empfehlungsstärke resultieren.

In die Kategorie 4 fallen Publikationen, die formal den Ein-Ausschlusskriterien genügen, nach Einschätzung der bewertenden Experten der Leitlinienwartungsgruppe jedoch aus methodischen oder inhaltlichen Gründen für die Leitlinie irrelevant sind. Da die inhaltliche Bewertung nicht rein objektiv erfolgt und nach formalen Kriterien Relevanz vorlag, wird eine Publikation, die in die Kategorie 4 fällt, in die Ergebnisdarstellung der Leitlinienwartung aufgenommen und somit dem Leitlinienherausgeber beziehungsweise der Leitliniengruppe zur Prüfung vorgelegt.

Der entwickelte Algorithmus (Abbildung 3) dient der Signaldetektion; er ermöglicht keine detaillierte Entscheidungsfindung für die Einteilung in Kategorien 2, 3 und 4:

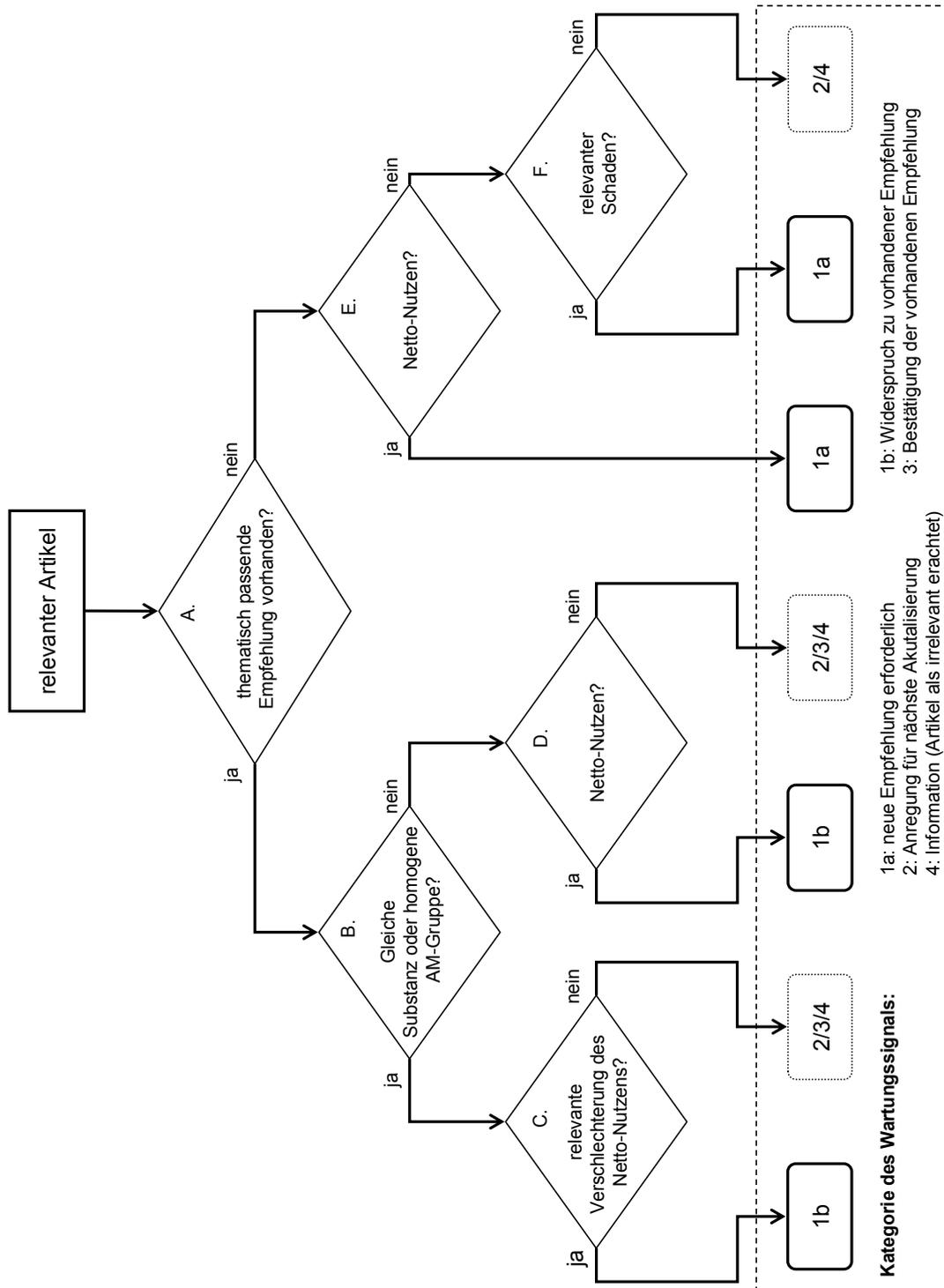
Der erste Schritt (Frage A, siehe Abbildung 3) des Algorithmus ist die Prüfung, ob eine thematisch passende Leitlinienempfehlung vorhanden ist. Trifft dies zu, wird als zweiter Schritt (Frage B) entschieden, ob es sich um die gleiche Substanz beziehungsweise das gleiche Verfahren handelt, oder es zu einer insgesamt als homogen angesehen Gruppe gehört. Trifft dies zu, wird als dritter Schritt (Frage C) geprüft, ob sich der Netto-Nutzen relevant verschlechtert hat. Wenn ja, kann ein Signal (Kategorie 1b) generiert werden. Anderenfalls wird der Artikel in die Kategorie 2, 3 oder 4 eingruppiert.

Trifft der zweite Schritt („Gruppeneffekt“) hingegen nicht zu, wird im dritten Schritt (Frage D) geprüft, ob in der Publikation für die neue Technologie ein Nettonutzen gezeigt werden konnte. Liegt dieser vor, kann ein Signal (Kategorie 1b) generiert werden. Anderenfalls wird die Publikation in die Kategorie 2, 3 oder 4 gruppiert.

Sollte im ersten Schritt (Frage A) keine thematisch passende Leitlinienempfehlung vorgelegen haben, wird im zweiten Schritt (Frage E) geprüft, ob in der Publikation für die neue Technologie ein Nettonutzen gezeigt werden konnte. Trifft dies zu, kann ein Signal (Kategorie 1a, Positiv-Empfehlung) generiert werden. Wurde kein Netto-Nutzen gesehen, wird auf relevanten Schaden (Frage F) geprüft. Liegt dieser vor, kann ein Signal (Kategorie 1a, Negativ-Empfehlung) generiert werden. Anderenfalls wird die Publikation in die Kategorie 2 oder 4 gruppiert.

**Abbildung 3: Algorithmus der Signaldetektion und Kategorisierung**

Relevante Artikel werden mittels des Algorithmus auf ein Signal hin geprüft und grob kategorisiert. Die Fragen A) und B) klären, ob eine Empfehlung zum Thema vorliegt und ob man von einem Gruppeneffekt ausgeht. Die Fragen C), D), E) betreffen den Netto-Nutzen, also die Summe positiver und negativer Effekte. Die Frage F) betrifft eine klinisch relevante Schädigung.



### **3.5.3. Weitergabe an den Leitlinienherausgeber**

Beim hier entwickelten Verfahren der Leitlinienwartung für die NVL KHK soll die Leitlinienwartungsgruppe die Ergebnisse des jeweiligen Wartungsquartals dem Leitlinienherausgeber zeitnah, d.h. in der Regel binnen drei Wochen, zur Verfügung stellen. Dazu werden folgende Dokumente übermittelt:

- Darstellung der Studienselektion als Flussdiagramm;
- Auflistung relevanter Studien, jeweils mit bibliographischen Angaben, Kurzzusammenfassung in einem Satz, Kategorisierung und einem Handlungsvorschlag für den Leitlinienherausgeber beziehungsweise die Leitliniengruppe;
- Auflistung relevanter Ergebnisse aus der Suche nach unerwünschten Ereignissen;
- Auflistung nicht relevanter Studien, die auf Volltextebene betrachtet wurden mit Ausschlussgrund.

Die abschließende Bewertung der neuen Evidenz und die Entscheidung über eine etwaige sofortige Änderung einer Leitlinienempfehlung liegen beim Leitlinienherausgeber beziehungsweise der Leitliniengruppe.

Es wäre wünschenswert, wenn die Ergebnisse der Leitlinienwartung den Leitliniennutzern (z.B. über das Internet) zugänglich gemacht würden, um größtmögliche Transparenz zu erreichen.

Die Bewerter der Leitlinienwartungsgruppe legen ihre Interessenkonflikte dar. Dies geschieht analog zur Offenlegungsforderung an die Leitlinienautoren [25].

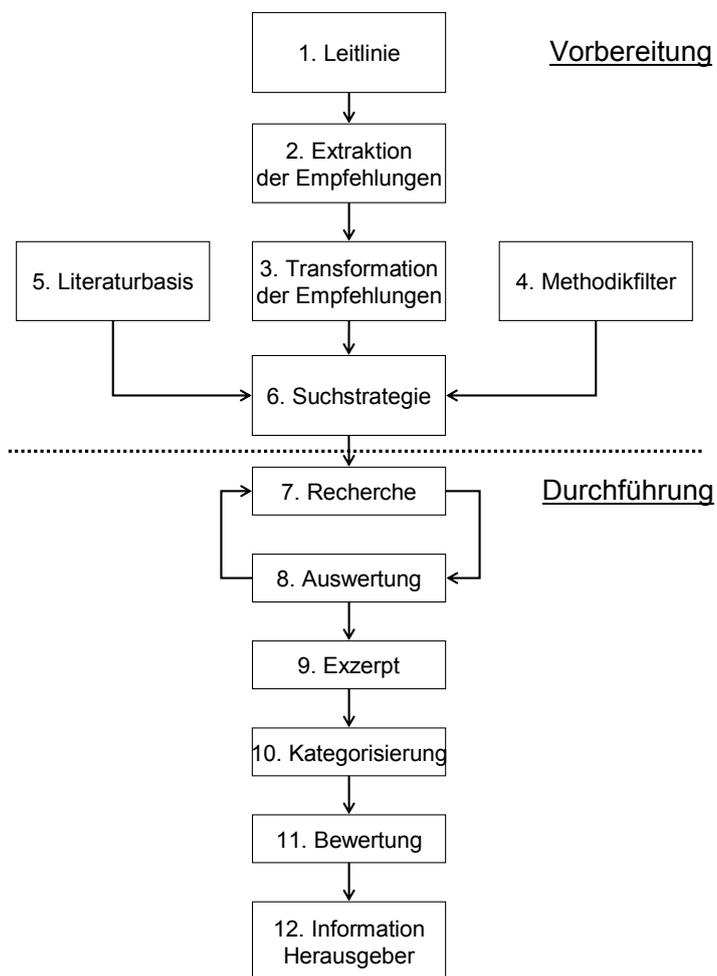
### **3.6. Ablaufplan**

Der Ablaufplan stellt das im Rahmen der Arbeit für die NVL KHK entwickelte Verfahren der Leitlinienwartung zusammenfassend dar: Die vorbereitenden Schritte sind Nummer 1 bis 7. Die Schritte Nummer 7 bis 12 stellen die zyklisch quartalsweise durchgeführte Suche und Studienselektion sowie -bewertung dar.

1. Identifikation von Empfehlungen
2. Extraktion der Empfehlung
3. Transformation
4. Auswahl geeigneter Methodikfilter
5. Auswahl der Literaturbasis
6. Festlegung von Ein-Ausschluss-Kriterien

7. periodische Suche (quartalsweise)
8. Studienselektion
  - a. Sichtung Titel/Abstract
  - b. ggf. Volltextsichtung
9. Erstellung einer Inhaltsangabe (Kurzzusammenfassung)
10. Kategorisierung (Einteilung in Kategorien nach Algorithmus)
11. Kritische Bewertung (Kurzwertung mit Handlungsvorschlag)
12. Information des Leitlinienherausgebers

**Abbildung 4: Ablaufschema des Verfahrens zur Leitlinienwartung**



### **3.7. Validierungsstrategie**

Zur Validierung von Teilen des Wartungsverfahrens wird die Auswahl an core journals und die Auswirkung der core journal Filterung untersucht.

#### **3.7.1.1. Validierung der Journalauswahl**

Die Literaturquellen der Kapitel 10 und 11 der NVL KHK, aus denen die zu wartenden Leitlinienempfehlungen stammen, werden nach Zeitschrift sortiert und gezählt. Diese werden dann auf Übereinstimmung mit den tatsächlich ausgewählten core journals (siehe 3.3.3) geprüft.

#### **3.7.1.2. Validierung der core journal Suchstrategie für RCTs**

Zur Validierung wird die Suchstrategie ohne Einschränkung auf core journals durchgeführt. Dann werden randomisierte kontrollierte Studien, die ggf. zusätzlich gefunden werden gemäß dem definierten Vorgehen (siehe 3.5) bewertet und klassifiziert. Die Menge an zusätzlich zu sichtender Literatur und ein eventueller Verlust an relevanten randomisierten kontrollierten Studien werden untersucht. Die Ergebnisse werden sowohl quantitativ bezüglich der Trefferzahlen als auch qualitativ bezüglich der Kategorien und der inhaltlichen Relevanz der zusätzlich gefundenen randomisierten kontrollierten Studien bewertet.

### **3.8. Dauer der Verschlagwortung in PubMed**

Um die Auffindbarkeitslatenz der für die Leitlinienwartung der NVL KHK relevanten Publikationen empirisch zu bestimmen, wird die Verschlagwortungsgeschwindigkeit der MEDLINE/PubMed-Datenbank mit einer Testsuche geprüft. Es wird in der 35. Kalenderwoche 2007 für die vorhergehenden 12 Kalenderwochen jeweils verschlagwortete und nicht-verschlagwortete Artikel gesucht. Dazu werden die Metadaten auf eine Kennung für nicht-verschlagwortete Artikel geprüft (Suchterm `publisher[sb]` OR `in process[sb]`). Diese Suchen werden sowohl für den gesamten Bestand der Datenbank als auch mit Einschränkung auf die KHK core journals (siehe Tabelle 12), jedoch ohne Methodikfilter durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

Das im Rahmen der Arbeit entwickelte Verfahren zur Leitlinienwartung wurde für die arzneitherapeutischen Empfehlungen der „Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische koronare Herzerkrankung“ V 1.5 vom Juli 2007 (NVL KHK) [31] über den Zeitraum 01.08.2007 bis 31.07.2008 angewandt.

### 4.1. Extraktion der Leitlinienempfehlungen

In der NVL KHK wurden 23 Empfehlungen zur Arzneitherapie identifiziert. Es entfielen 6 Empfehlungen auf das Kapitel „10 – Prävention“ und 17 auf das Kapitel „11 – Behandlung“. Davon waren 16 mit dem starken Empfehlungsgrad  $\uparrow\uparrow$  und 5 mit dem schwachen Empfehlungsgrad  $\uparrow$  ausgezeichnet. Diese Empfehlungen wurden stichwortartig extrahiert, um eine pragmatische Arbeitshilfe zu erhalten.

**Tabelle 10: Extraktion der Empfehlungen der NVL KHK**

Nummer	Kurzzusammenfassung	Empfehlungsgrad
10-2	wenn Fettsenkung, dann mit Statin	$\uparrow\uparrow$
10-3	Statin für alle KHK-Patienten unabhängig von LDL	$\uparrow\uparrow$
10-4	Blutdrucksenkung wenn $>140/90$	$\uparrow\uparrow$
10-6	Blutdrucksenkung mit Diuretikum, $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer, langwirksame Calciumantagonisten, AT1-Blocker	$\uparrow\uparrow$
10-8	Blutdrucksenkung $< 130/80$ bei Diabetikern	$\uparrow\uparrow$
10-17	Hilfen zur Raucherentwöhnung (im Anhang Nikotin, Bupropion)	$\uparrow$
11-1	Schnellwirksames Nitrat im Anfall	$\uparrow\uparrow$
11-2	Nitrate nur symptomatisch wirksam, Dauertherapie prüfen	$\uparrow\uparrow$
11-3	$\beta$ -Blocker zur Verminderung von Angina pectoris und Verbesserung der Belastungstoleranz	$\uparrow\uparrow$
11-4	$\beta$ -Blocker nach Myokardinfarkt zur Senkung der Mortalität	$\uparrow\uparrow$

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	

Gleich- oder ähnlich lautenden Empfehlungen sind keine Duplikate sondern stammen aus einem anderen Kapitel („10 – Prävention“ und „11 – Behandlung“).

## **4.2. Aufbau der Recherchestrategie**

### **4.2.1. Transformation**

Die oben genannten 23 Empfehlungen wurden entsprechend der entwickelten Leitlinienwartungs-Methodik (siehe 3.3.1) in eine suchtaugliche Frage transformiert. Dabei wurde der Name der Erkrankung, die die Leitlinie behandelt, also die koronare Herzerkrankung, als Suchwort eingesetzt. Das Suchwort lautete somit „koronare Herzerkrankung“.

Über die Datenbankoberfläche Entrez der MEDLINE/PubMed-Datenbank wurde dieser Suchbegriff (beziehungsweise seine englischsprachige Übersetzung) expandiert. Dabei wird ein Suchbegriff sowohl auf die passenden Schlagworte des Medical Subject Heading-Thesaurus (MeSH) abgebildet, also auch eine optimierte Freitextsuche durchgeführt („automatic term mapping“) [78]. Es ergab sich folgender Suchterm (PubMed-Entrez Syntax):

```
"coronary disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary disease"[All Fields] OR ("coronary"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary heart disease"[All Fields]
```

### **4.2.2. Methodikfilter**

Entsprechend der entwickelten Methodik der Leitliniewartung waren Methodikfilter für eine Einschränkung der Recherche auszuwählen (siehe 3.3.2).

Für die RCT-Suche wurde der sensitive Filter nach Haynes [52] gewählt. Für die SR-Suche wurde der Filter nach Montori [73] in der Variante „balanced, spec>sens“ gewählt. Die jeweiligen Suchterme in der Syntax der Datenbankabfragesprache sind in Anhang 8.1 gelistet.

### **4.2.3. Literaturbasis**

Wie unter 3.3.3 begründet, erfolgte die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien nur innerhalb einer Auswahl Fragestellungs-spezifisch hochrelevanter Fachzeitschriften, den „core journals“.

Die core journals für die Leitlinienwartung der NVL KHK wurden in einem multi-dimensionalen Auswahlprozess entsprechend der entwickelten Methodik (siehe 3.3.3) ermittelt.

Der Kriterienkatalog des Auswahlprozesses lautet:

- ISI journal impact factor, ein von Thomson Reuters, New York/USA herausgegebener Index, der die Zitierungshäufigkeit einer Zeitschrift angibt und als Surrogat für deren Wichtigkeit in der Wissenschaft dient [117],
- Eintrag im Abridged Index Medicus (AIM) [77], der Auswahl der amerikanisch National Library of Medicine,
- Eintrag in den Brandon-Hill Empfehlungslisten für medizinische Bibliotheken [56],
- Anzahl der Shearers points, einer Bewertungszahl von 0 bis 10 aus der Bibliotheksempfehlungsliste von Shearer[108],
- Trefferzahl für Gesamtartikelzahl (PubMed 2006),
- Trefferzahl für RCTs (PubMed 2006, Filter "clinical queries: therapy-specific"),
- Trefferzahl für SRs (PubMed 2006, Filter "subset: systematic review"),
- Trefferzahl für kommentierende Artikel wie Editorials nach einer Strategie von Shekelle [110] (PubMed 2006, Filter: „publication type: editorial OR comment OR review“).

Die Informationen zu den oben genannten Kriterien, bezogen auf das Thema „KHK“ sind in der folgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt:

**Tabelle 11: Daten zur Auswahl der core journals für die Leitlinienwartung der NVL KHK**

<b>Zeitschrift</b>	<b>2005 ISI Impact factor</b>	<b>AIM<sup>6</sup></b>	<b>Brandon-Hill „Cardio“<sup>7</sup></b>	<b>Brandon-Hill „Internal Medicine“<sup>8</sup></b>	<b>Shearer Points<sup>9</sup></b>	<b>2006 Medline CHD total<sup>10</sup></b>	<b>2006 Medline CHD RCT<sup>11</sup></b>	<b>2006 Medline CHD SR+<sup>12</sup></b>	<b>2006 Medline CHD</b>
NEJM	44,0	x	-	x	10	32	8	0	17
Lancet	23,4	x	-	x	9	19	2	2	14
Annals of Internal Medicine	13,3	x	-	x	10	17	2	2	5
BMJ	9,1	x	-	x	9	27	2	4	17
JAMA	23,3	x	-	x	10	42	10	5	18
Circulation	11,6	x	x	-	10	216	20	8	63
Journal of the American College of Cardiology	9,2	x	x	-	10	257	31	11	84
Archives of Internal Medicine	8,0	x	-	x	10	45	7	3	9
American Journal of Cardiology	3,1	x	-	-	9	334	29	14	40
Heart	3,8	x	x	-	8	180	11	5	29
American Heart Journal	3,6	x	x	-	8	175	27	11	24

<sup>6</sup> Abridged Index Medicus [77], ist das von MEDLINE/PubMed vordefinierte Subset von „core clinical journals“

<sup>7</sup> Brandon/Hill Empfehlungsliste für medizinische Bibliotheken[56], Unterkategorie „Kardiologie“

<sup>8</sup> Brandon/Hill Empfehlungsliste für medizinische Bibliotheken[56], Unterkategorie „Innere Medizin“

<sup>9</sup> Von Shearer und Nagy [108] vergebene Punkte (0-10) für eine Empfehlungsliste für medizinische Bibliotheken

<sup>10</sup> Gesamtzahl der Treffer in PubMed für „coronary heart disease“ in 2006

<sup>11</sup> Trefferzahl für RCTs mittels Filter „clinical queries: therapy-specific“ in MEDLINE/PubMed für „coronary heart disease“ in 2006

<sup>12</sup> Trefferzahl für systematische Übersichtsarbeiten mittels Filter „subset: systematic review“ in MEDLINE/PubMed für „coronary heart disease“ in 2006. Dieser überschätzt gegenüber den Montori-Filtern jedoch tendenziell.

<sup>13</sup> Trefferzahl nach Strategie von Shekelle [110] mittels Filter „publication type: editorial OR comment OR review“ in MEDLINE/PubMed für „coronary heart disease“ in 2006

American Journal of Medicine	4,4	x	-	x	10	29	2	5	15
European Heart Journal	7,3	-	-	-	3	174	19	11	54
Hypertension	6,3	-	-	-	4	8	2	1	2
International Journal of Cardiology	1,8	-	-	-	-	323	14	4	37
The Canadian Journal of Cardiology	1,4	-	-	-	-	30	0	1	5
Cardiology	2,1	-	-	-	-	60	7	3	9
Angiology	0,9	-	x	-	5	20	1	0	0
Progress in Cardiovascular Diseases	2,8	x	x	-	4	6	0	0	6

Die Zeitschriften, die einen möglichst hohen impact factor erreichen, möglichst viele der weiteren Kriterien erfüllen und eine möglichst hohe Trefferzahl liefern, wurden ausgewählt

Insgesamt ergab sich aus dem Auswahlprozess eine Auswahl von 12 Fachzeitschriften als fachspezifische core journals (siehe Tabelle 12):

**Tabelle 12: Core journals für die Leitlinienwartung der NVL KHK**

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

Alle so selektierten Zeitschriften werden in der Datenbank MEDLINE/PubMed indiziert.

#### 4.2.4. Strategie für unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Es wurden die Meldungen der deutschen Zulassungsbehörden und PEI, der europäischen EMEA und der amerikanischen FDA entsprechend der entwickelten Methodik (siehe 3.3.5) durchsucht. Die Adressen der im Einzelnen durchsuchten Webseiten sind im Anhang 8.3 gelistet.

#### 4.3. *Recherchedurchführung*

Es wurde ein detaillierter Ablaufplan erstellt (siehe Anhang 8.4), in dem genau der Ablauf der Suche – inklusive aller Suchterme, der Importvorgang in die Literaturverwaltung und die Abläufe der Studienselektion – beschrieben sind.

Die eigentlichen Suchvorgänge wurden von einem medizinischen Dokumentationsassistenten (MDA) durchgeführt und dokumentiert. Es wurden insgesamt für vier Quartale Recherchevorgänge durchgeführt. Die Quartale entsprechen nicht den kalendarischen Quartalen, sondern sind ihnen gegenüber um einen Monat nach hinten verschoben (siehe Tabelle 13 und Anhang 8.5).

Die Recherche wurde in der Datenbank MEDLINE/Pubmed durchgeführt. Die einzelnen Komponenten der Suchstrategie wurden mit logischem UND verbunden und die Suche auf das jeweilige Quartal eingeschränkt. Ab dem 2. Quartal wurde zusätzlich das jeweilige Vorquartal überlappend durchsucht. Die gesamte Suchstrategie ist in Anhang 8.2 dargestellt.

**Tabelle 13: Quartalsdefinitionen**

Quartalsbezeichnung	Zeitraum	Suchzeitpunkt
A	01.08.07-31.10.07	08.11.2007
B	01.11.07-31.01.08	07.02.2008
C	01.02.08-30.04.08	06.05.2008
D	01.05.08-31.07.08	05.08.2008

#### 4.3.1. Rechercheergebnisse

Die Suche ergab kumuliert für die oben angegebenen vier Quartale 795 Treffer (Tabelle 14). Die Treffer wurden im Literaturverwaltungsprogramm verwaltet. Die Doublettenentfernung erfolgte mit den Standardeinstellungen.

Die Trefferzahlen der Unterstrategien für systematische Übersichtsarbeiten und randomisierte kontrollierte Studien und die Verteilung auf die einzelnen Quartale ist

nachfolgend dargestellt (Tabelle 14). Der Zeitpunkt und Zeitraum der Suche ist in Tabelle 13 dargestellt.

**Tabelle 14: Trefferzahlen der Recherche der Leitlinienwartung der NVL KHK**

Quartal	Treffer Strategie	SR- Strategie	Treffer RCT- Strategie	Treffer nach Doublettenfilterung	gesamt
A		41	112		144
B		75	211		156
C		59	211		160
D		109	271		335
<b>Summe</b>		<b>284</b>	<b>805</b>		<b>795</b>

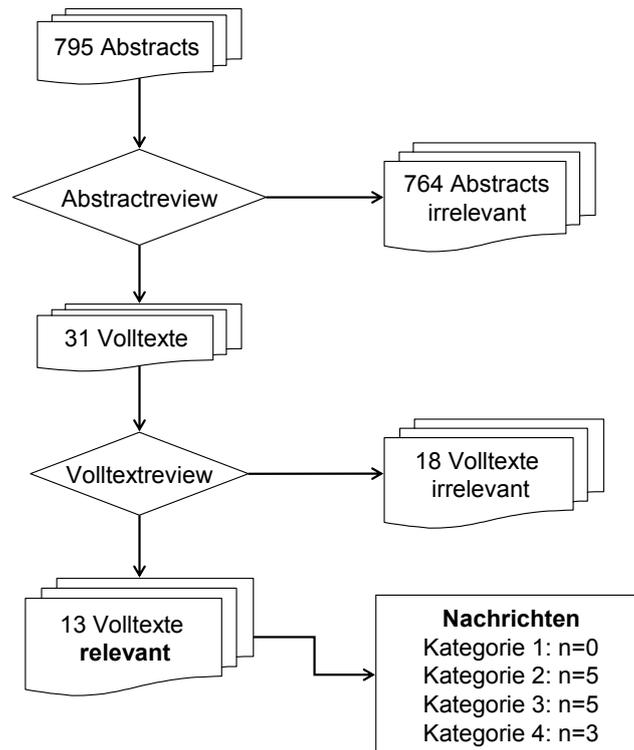
#### **4.4. Studienselektion**

Diese 795 Treffer wurden einem zweistufigen Selektionsprozess bewertet: In einem ersten Schritt erfolgte die Beurteilung der Relevanz der gefundenen Arbeiten an Hand von Titel und Abstract. Es wurden in diesem Schritt n=764 Arbeiten als eindeutig (im Konsens) irrelevant ausgeschlossen. Die verbleibenden n=31 Arbeiten, wurden im Volltext gesichtet. Die Auswahl entspricht einer Quote von 3,9%. Nach Sichtung des Volltextes konnten n=13 Publikationen übereinstimmend als relevant gewertet werden. Dies entspricht 41,9% der gescreenten Volltexte beziehungsweise 1,6% der Gesamttrefferzahl (Tabelle 15, Abbildung 5).

**Tabelle 15: Ergebnisse der Studienselektion**

Quartal	Treffer	Volltextsuchung	Relevante Treffer
A	144	12	6
B	156	6	1
C	160	7	2
D	335	6	4
<b>Summe</b>	<b>795</b>	<b>31</b>	<b>13</b>

**Abbildung 5: Flussdiagramm der Studienselektion**



Die n=18 nicht relevanten Volltexte wurden ausgeschlossen, da sie folgende Ein-  
Ausschlusskriterien nicht erfüllten:

- E2 (chronische KHK) n= 1
- E3 (RCT mit Primärdaten oder SR) n= 12
- E5 (Studiendauer >6 Monate) n= 4
- E7 (zugelassenes Arzneimittel) n= 1

#### 4.4.1. Bewertung und Klassifikation

Die n=13 relevanten Publikationen wurden einer inhaltlichen Kategorisierung unter-  
zogen, wozu der entwickelte Klassifikationsalgorithmus (siehe 3.5.2) verwendet  
wurde (Tabelle 16).

**Tabelle 16: Ergebnisse der Studienklassifikation**

Quartal	relevante Treffer	Kategorie 1	Kategorie 2	Kategorie 3	Kategorie 4
A	6	0	2	3	1
B	1	0	1	0	0

C	2	0	1	0	1
D	4	0	1	2	1
<b>Summe</b>	<b>13</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>3</b>

Es wurde keine Arbeit identifiziert, die der Kategorie 1 entspricht, d.h. es wurde kein Wartungssignal generiert. Fünf Artikel erfüllen die Kriterien der Kategorie 2, sie sollten bei der nächsten Aktualisierung berücksichtigt werden. Fünf Artikel sind der Kategorie 3 zuzuordnen, d.h. dass sie eine bereits bestehende Empfehlung bestätigen; drei Artikel sind aus Sicht der Bewerter vermutlich irrelevant, erfüllen aber alle geforderten Einschlusskriterien, sie sind der Kategorie 4 zuzuordnen.

Unter den 13 relevanten Artikeln sind vier randomisierte kontrollierte Studien und neun systematische Übersichtsarbeiten (Tabelle 17). Die systematischen Übersichtsarbeiten verteilen sich gleichmäßig auf core journals und nicht-core journals. Durch die Einschränkung auf core journals wurden plangemäß keine randomisierte kontrollierte Studie außerhalb der core journals gefunden.

**Tabelle 17: Verteilung relevanter Publikationen auf Studientypen und Zeitschriftenkategorien**

	<b>RCT</b>	<b>SR</b>
<b>core journal</b>	4	4
<b>kein core journal</b>	-	5

#### **4.4.2. Ergebnisse der Suche nach unerwünschten Arzneimittelwirkungen**

Aus der Suche nach Hinweisen für unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf den Internetseiten der Zulassungsbehörden EMEA, BfArM, PEI und FDA ergab sich eine Meldung, die als Kategorie 4 klassifiziert wurde: Die FDA warnt vor der Kombination von Amiodaron mit höheren Dosen von Simvastatin. Diese Interaktion ist bekannt, wurde aber in den USA offenbar nicht ausreichend beachtet. 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, ergab sich nach übereinstimmender Einschätzung der Beurteiler somit kein Grund für die außer-

planmäßige Änderung einer Empfehlung der NVL KHK oder einen Hinweis an die Leitliniengruppe.

#### 4.4.3. Weitergabe an den Leitlinienherausgeber

Es wurde nach der Kategorisierung der relevanten Publikationen eine Kurzzusammenfassung über zwei Sätze erstellt. Dabei wurde soweit in der Kürze möglich das PICO-Schema eingehalten (siehe 2.3.1.1), also Patientengruppe, Intervention und Vergleichsintervention sowie Ergebnis aufgenommen sowie zusätzlich der Studientyp angegeben. Zusammen mit der Kategorisierung wurde eine Nachricht mit einer Handlungsempfehlung an den Leitlinienherausgeber beziehungsweise die Leitliniengruppe in Form eines kurzen Satzes formuliert. Zusätzlich wurde die betroffene Leitlinienempfehlung genannt und die bibliographischen Angaben mit Internetverlinkung und Angabe, ob es sich um eine Publikation aus seinem core journal handelt, angegeben.

**Tabelle 18: Ergebnismitteilung von vier Quartalen Leitlinienwartung der NVL KHK an den Leitlinienherausgeber**

Kat.	Zusammenfassung	Nachricht	Quelle (* core journal)	Leitlinienempfehlung
2	RCT (STRADIVARIUS) von Rimonabant vs. Placebo bei übergewichtigen KHKlern über 18 Monate: Gewichtsminde- rung, kein Effekt auf Surrogat, Nachweis von relevantem Schaden	Empfehlung gegen Rimonabant einrichten. (Update: Zulassung widerrufen 10/2008)	Nissen SE. JAMA. 2008 Apr 2;299(13):1547-60 (*) <a href="#">Link</a>	-
2	RCT (Syst-Eur) von Nitrendipin+-Enalapril+-HCT vs. Placebo in >60J alten Hypertonikern über 2 Jahre: in KHK-Subgruppe unterhalb 70mmg diast. RR mehr Ereignisse	Explizite Blutdruck-Zielwerte mit unterem diastolischen Limit bedenken	Fagard RH. Arch Intern Med. 2007 Sep 24;167(17):1884-91 (*) <a href="#">Link</a>	10-4 10-8
2	SR mit 18 RCTs zu Statinen bei Patienten >60	Explizite Empfehlung für ältere Patienten	Roberts CG. J Gerontol A Biol	10-3 11-10

	Jahren: Reduktion von Mortalität und Ereignissen gezeigt	bedenken	Sci Med Sci. 2007 Aug;62(8):879-87 <a href="#">Link</a>	
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 (*) <a href="#">Link</a>	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 <a href="#">Link</a>	11-15
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 (*) <a href="#">Link</a>	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 (*) <a href="#">Link</a>	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 <a href="#">Link</a>	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 (*) <a href="#">Link</a>	11-8
3	RCT (WAFACS) zu Folsäure + B-Vitamine vs.	Bestätigung der bestehenden	Albert CM. JAMA. 2008 May	(S. 46)

	Placebo bei Frauen: Keine Reduktion von Ereignissen in Gesamtgruppe und KHK-Subgruppe	Aussagen	7;299(17):2027-36 (* <a href="#">Link</a> )	
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 <a href="#">Link</a>	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 <a href="#">Link</a>	(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 (* <a href="#">Link</a> )	-

Die erste Publikation der Kategorie 2 wurde im Mai 2008 (Quartal C) gefunden. Sie betraf das Medikament Rimonabant (Acomplia®) und untersuchte in einer großen (n=839) Studie mit Patienten mit KHK und Adipositas den Effekt des Appetitzüglers im Hinblick auf eine Zunahme von Gefäßveränderung. Eine positive Beeinflussung klinischer oder Surrogat-Endpunkte konnte nicht gezeigt werden, wohl jedoch eine relevante Erhöhung unerwünschter Effekte.

Die weiteren Studien der Kategorie 2 betreffen hauptsächlich Konkretisierungen bestehender Empfehlungen und in einem Fall die Revision der Empfehlungsstärke. Die Studien der Kategorie 3 bestätigen Empfehlungen, die meist schon gut belegt waren. Die Studien der Kategorie 4 betreffen einerseits schon vorher kontroverse Themen, zu denen keine neue Primärevidenz gefunden wurde (ACE-Hemmer bei Patienten ohne Herzinsuffizienz sowie Statin-Dosierung) und andererseits neue

Optionen mit schwacher Datenlage (Cilostazol nach Koronarintervention).

#### **4.5. Änderungen im Verlauf der Bearbeitung**

Während der Durchführung der Leitlinienwartung für die NVL KHK wurden zahlreiche Publikationen gesichtet, die formal nicht den Einschlusskriterien (siehe 3.5.1) entsprachen, jedoch von beiden Bewertern übereinstimmend als wichtige Information für die Leitliniengruppe gesehen wurden. Um diese nicht zu verlieren, wurde ein „Sammelkorb“ eingerichtet. Ziel des Sammelkorbes ist, die Leitliniengruppe auf potentiell relevante Literatur aufmerksam zu machen und so die geplante Leitlinienaktualisierung zu erleichtern.

Sammelkorb-Einträge resultieren aus der Studienselktion sowohl aus dem ersten Bewertungsschritt auf Titel-/Abstractebene als auch aus der Volltextbewertung. In den „Sammelkorb“ wurden nach Konsentierung insgesamt 32 Publikationen eingeordnet. Der Inhalt des Sammelkorbes ist in Anhang 8.6 gelistet.

#### **4.6. Aufwand**

Der Aufwand wird nach Abzug des Zeitaufwandes für Konzeption und Testläufe auf 40 Arbeitsstunden pro Wartungsquartal geschätzt. Dabei wurden die ersten beiden Quartal nicht betrachtet, da dort der Abstimmungsaufwand zwischen den Bewertern noch groß war und parallel konzeptionelle Arbeit geleistet wurde. Es wurde keine systematische Dokumentation der Arbeitszeit durchgeführt.

Es fallen keine zusätzlichen Kosten für den Datenbankzugang an, da die Recherche über die kostenlos zugängliche MEDLINE/Pubmed-Datenbank erfolgte

#### **4.7. Validierung**

##### **4.7.1. Validierung der Journalauswahl**

Die Literaturquellen der Kapitel 10 und 11 der NVL KHK, aus denen die zu wartenden Leitlinienempfehlungen stammen, wurden nach Zeitschrift sortiert und gezählt. Diese wurden dann auf Übereinstimmung mit den tatsächlich ausgewählten core journals (siehe Tabelle 12) geprüft.

Zur Empfehlungsbegründung der NVL KHK 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, 3 Zeitschriften, die jeweils zweimal und 2 Zeitschriften, die jeweils viermal zitieren werden. Ein core journal wurde nicht (American Heart Journal), ein anderes nur einmal zitiert (Heart).

**Tabelle 19: Zitierungen der NVL KHK und deren Anteil an den core journals**

Core journal	Zitierungen in NVL KHK	
	Anzahl	Anteil an Zitierungen aus core journals
Annals of Internal Medicine	8	3%
Archives of Internal Medicine	8	3%
BMJ	17	7%
Circulation	29	13%
JAMA	41	18%
Journal of the American College of Cardiology	16	7%
Lancet	52	23%
NEJM	42	18%
American Heart Journal	1	0%
American Journal of Cardiology	8	3%
European Heart Journal	7	3%
Heart	0	0%

#### **4.7.2. Validierung der core journal-Recherchestrategie für RCTs**

Zur Validierung der Einschränkung der Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien in den core journals wurde die Recherche ohne Einschränkung auf die core journals durchgeführt. Die Suche wurde bis auf das Quartal D nicht zeitgleich mit der Suche der Leitlinienwartung durchgeführt. Die Quartale A und B wurden gemeinsam gleichzeitig gesucht. Somit resultieren andere Trefferzahlen für die SR-Teilrecherche.

Die Recherche ohne core journal - Filterung für die RCT-Teilsuchstrategie ergab insgesamt 3041 Treffer kumuliert für 4 Quartale Leitlinienwartung nach der automatischen Doublettenfilterung durch das Literaturverwaltungsprogramm (Tabelle 20). Die Trefferzahlen der Unterstrategien für systematische Übersichtsarbeiten und randomisierte kontrollierte Studien und die Verteilung auf die einzelnen Quartale ist nachfolgend dargestellt.

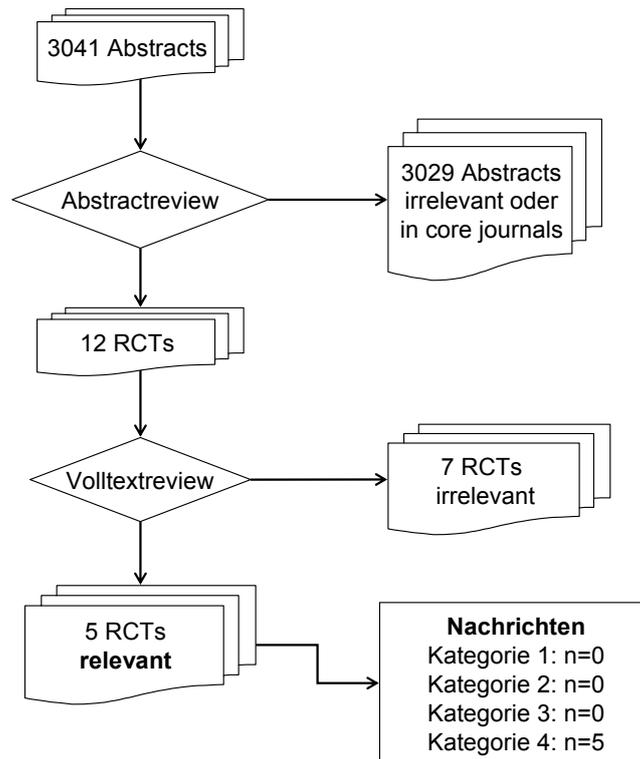
**Tabelle 20: Trefferzahlen der Validierungsrecherche**

<b>Quartal</b>	<b>Treffer SR-Recherche</b>	<b>Treffer RCT-Recherche</b>	<b>Treffer (gesamt) nach Doubletten- filterung</b>
A+B	124	1693	1751
C	100	1251	499
D	109	1225	791
<b>Gesamt</b>	<b>333</b>	<b>4169</b>	<b>3041</b>

Die zusätzlich gefundenen randomisierten kontrollierten Studien wurden gemäß dem bekannten Vorgehen (siehe 3.5) gesichtet, bewertet und klassifiziert. Nach der Sichtung auf Ebene von Titel und Abstract und Ausschluss von Artikeln aus core journals wurden n=12 randomisierte kontrollierte Studien als Volltext bewertet (Abbildung 6). 3029 Publikationen waren keine randomisierten kontrollierten Studien, entsprachen nicht den Ein-Ausschluss-Kriterien oder waren in den core journals enthalten. Von den n=12 relevanten Artikeln wurden im Konsens fünf als formal relevant gewertet.

Die Beschränkung der Literatursuche bei randomisierten kontrollierten Studien auf die core journals reduzierte die Gesamttrefferzahl auf n=795 von n=3041. Dies entspricht 26% der ursprünglichen Treffermenge.

**Abbildung 6: Flussdiagramm der Studienselektion für die Validierung**



Die inhaltliche Sichtung und Klassifizierung der zusätzlich identifizierten Studien erbrachte kein Wartungssignal beziehungsweise keine Nachricht der Kategorie 1. Alle fünf randomisierten kontrollierten Studien wurden aufgrund ihrer Methodik oder Fragestellung als Kategorie 4 („Information, als irrelevant gewertet, aber kein formaler Ausschluss“) gewertet (Tabelle 21). Die beiden Bewerter sahen also hier weder akuten Änderungsbedarf noch Erkenntnisse, die für eine geplante Aktualisierung bedeutsam wären.

**Tabelle 21: Klassifikation und Bewertung der Validierung**

Kategorie	Zusammenfassung	Kommentar	Quelle
4	RCT (offen) zu Cilostazol vs. Clopidogrel nach DES in Diabetikern über 7 Monate.	Kein adäquater Nachweis von Nicht-Unterlegenheit.	Ahn Y. Circ J. 2008 Jan;72(1):35-9 <a href="#">Link</a>
4	RCT zu Pravastatin vs. Placebo nach akutem Infarkt über 9 Monate.	Fragwürdige Placebobehandlung	Sato H. Circ J. 2008 Jan;72(1):17-22 <a href="#">Link</a>

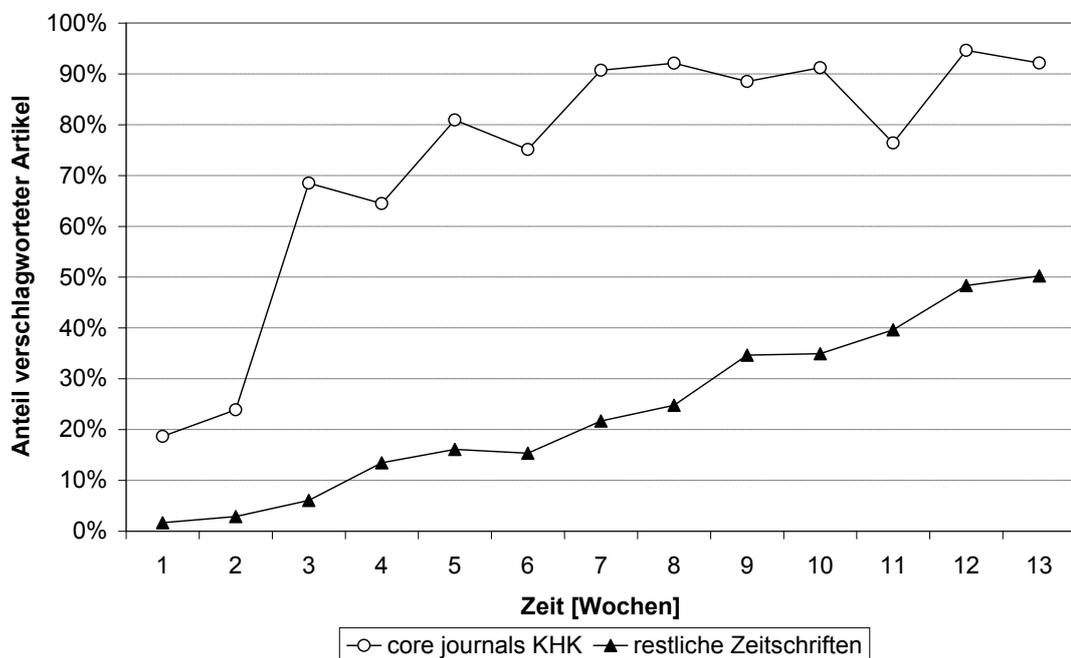
4	Großer RCT zu Ranolazin über 12 Monate.	Kein Nutzen bei Kombinationsendpunkt, keine Sicherheitsprobleme, Substanz in DE nicht zugelassen	Melloni C. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008 Jan;6(1):9-16 <a href="#">Link</a>
4	Kleiner RCT zu Hochdosis-Vitamin E vs. Placebo ohne klinische Endpunkte über 2 Jahre.	Kein Nutzen bei Surrogaten gesehen	Devaraj S. Am J Clin Nutr. 2007 Nov;86(5):1392-8 <a href="#">Link</a>
4	Kleiner RCT zu Fluvastatin vs. Bezafibrat ohne klinische Endpunkte über 5 Jahre	Fragwürdiger Vergleich, unter-power für relevante Aussagen	Hongo M. Circ J. 2008 May;72(5):722-8 <a href="#">Link</a>

#### 4.8. Dauer der Verschlagwortung in PubMed

Für die core journals des Leitlinienwartungsverfahrens der NVL KHK wurde eine Verschlagwortungsgeschwindigkeit (hier definiert als die Zeit, in der 50% der Artikel verschlagwortet sind) von 2,5 Wochen ermittelt (Abbildung 7). Die Verschlagwortungsgeschwindigkeit in der restlichen Datenbank lag bei 12 Wochen.

**Abbildung 7: Verschlagwortungsgeschwindigkeit in PubMed**

Der Anteil der verschlagworteten Artikel in Abhängigkeit von der Zeit seit Aufnahme in die Datenbank PubMed ist getrennt für die core journals KHK (○) und die restlichen Zeitschriften(▲) dargestellt.



## **5. Diskussion**

Im Rahmen der Arbeit wurde ein heuristisches Verfahren entwickelt, um die Gültigkeit von arzneitherapeutischen Empfehlungen in Leitlinien zu überwachen. Dieses Verfahren zur Leitlinienwartung wurde für die Nationale VersorgungsLeitlinie chronische koronare Herzerkrankung implementiert und über vier Quartale durchgeführt.

### **5.1. Extraktion der Leitlinienempfehlung**

Die Extraktion der Leitlinienempfehlungen der NVL KHK war unproblematisch, da die Leitlinienempfehlungen nummeriert und somit eindeutig identifizierbar und inhaltlich klar abgegrenzt waren.

In anderen Leitlinien sind Empfehlungen nicht immer einfach zu identifizieren und oftmals nicht eindeutig bezeichnet beziehungsweise nummeriert. Ein Grund hierfür ist, dass Leitlinienmanuale wenig konkrete Anweisungen zur Formulierung und Präsentation von Empfehlungen geben [51].

Mehrteilige und komplexe Empfehlungen wie etwa mehrarmige Algorithmen müssten gegebenenfalls in Einzelempfehlungen zerlegt werden, um für den weiteren Prozess eindeutige Empfehlungen zu erhalten, zu denen suchtaugliche Fragen identifiziert werden können. Ein Beispiel hierfür ist der Stufenplan zur medikamentösen Asthmatherapie bei Erwachsenen aus der NVL Asthma [15] (Abbildung 8).



## **5.2. Recherchestrategie**

### **5.2.1. Transformation**

Der Aufbau einer Recherchestrategie beginnt mit der Formulierung einer suchtauglichen Frage. Dies erfordert die Transformation der Leitlinienempfehlung. Das klassische Transformationsmodell in der Evidenzbasierten Medizin ist das sogenannte PICO-Schema [98] (siehe auch 2.3.1.1). Hierbei würde jede Leitlinienempfehlung auf die vier Elemente „Welcher Patient?“, „Welche Intervention?“, „Welche Vergleichsbehandlung?“ und „Welche Ergebnisvariable?“ heruntergebrochen. Dieses Vorgehen würde jedoch gerade bei umfangreichen Leitlinien mit einer Fülle von Empfehlungen zu einer Fülle von Suchfragen führen, die sich zudem teilweise überlappen. Eine solche PICO-Suchfrage müsste zudem so offen formuliert werden, dass neue Interventionen, zu denen es bisher keine Leitlinienempfehlung gab, überhaupt gefunden werden können.

Für das Verfahren der Leitlinienwartung wurde somit ein eigener Transformationsalgorithmus entwickelt: Alle Leitlinienempfehlungen wurden zu einer einzigen suchtauglichen Frage transformiert, in welcher die Erkrankung, also KHK, als Suchbegriff eingesetzt wurde. Diese breite Transformation der Leitlinienempfehlungen in nur eine konkrete suchtaugliche Frage erlaubt es, auch für eine große Zahl von Leitlinienempfehlungen ohne unzumutbaren Aufwand eine Suchstrategie zu erstellen. Durch das Fehlen einer interventionsspezifischen Suchkomponente können entsprechend dem heuristischen Ansatz auch Publikationen zu neuen Interventionen, zu denen bisher keine korrespondierende Empfehlung in der Leitlinie besteht, bei der Literaturrecherche gefunden werden.

Die verwendete Transformation erfordert die Berücksichtigung der wichtigsten Synonyme der Erkrankung, um die relevante Literatur vollständig einzuschließen. Uneindeutigkeiten und Überschneidungen mit anderen Erkrankungen können dabei die Spezifität der Suche senken. Beim Aufbau der Suchstrategie ist zu beachten, dass die Publikationen teilweise auch unter den Leitsymptomen der Erkrankung oder direkter Folgeerkrankungen ohne Nennung der Grunderkrankung (beispielsweise „Angina pectoris“ bei KHK) erfolgen. Eine zu enge Auswahl der Suchbegriffe könnte dann die Sensitivität der Suche so stark vermindern, dass relevante Publikationen übersehen werden. Die Verbreiterung der Suchstrategie über den Krankheitsbegriff hinaus erfordert sorgfältige Voruntersuchungen und Abschätzungen von Aufwand und Effekt. Sie sind spezifisch für die zu wartende Leitlinie. Hilfreich ist die Nutzung des „automatic term mappings“ (Mechanismus der Datenbank, der Suchbegriffe um

passenden Schlagwörter und Synonyme erweitert, siehe 4.2.1), wodurch die Sensitivität der Suche verbessert wird.

Zur Qualitätssicherung wurde die für die Leitlinienwartung der NVL KHK entwickelte Suchstrategie nach Projektende informell von einem Mitglied der Leitliniengruppe beurteilt. Dabei wurde die Ausdehnung der Suche auf „(chronischer) Angina (pectoris)“ und „Myokardinfarkt“ angeregt. Zur Überprüfung wurde eine retrospektive, orientierende Suche für „Angina pectoris“ für den Zeitraum des beschriebenen Projektes durchgeführt. Diese Suche erbrachte jedoch keine zusätzlichen relevanten Arbeiten, so dass das ursprüngliche Ergebnis beziehungsweise die Recherchestrategie nicht korrigiert werden musste. Die Suche wurde nicht auf „Myokardinfarkt“ oder „akutes Koronarsyndrom“ erweitert, da diese Erkrankungen klar der akuten KHK und nicht der in der NVL KHK ausschließlich behandelten chronischen KHK zuzuordnen sind.

Im Rahmen der Fortführung der Leitlinienwartung für die NVL KHK über diese Arbeit hinaus wurde eine systematische Übersichtsarbeit zum neuen Thrombozytenaggregationshemmer Prasugrel [101] entdeckt, die einen Hinweis auf die TRITON-TIMI-38 Studie [126] enthielt. In dieser großen randomisierten, kontrollierten Studie werden die Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel und Prasugrel über sechs bis 15 Monate bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und geplanter perkutaner Koronarintervention untersucht. Die Studie wird unter anderem unter den Schlagwörtern „akutes Koronarsyndrom“ und „Myokardinfarkt“ in PubMed/MEDLINE geführt, jedoch ohne das Schlagwort „KHK“ und ohne Erwähnung von KHK in Titel oder Abstract. Sie konnte also trotz inhaltlicher Relevanz aufgrund ihrer Beschreibung und Verschlagwortung von der Recherche nicht erfasst werden. Da das Medikament Prasugrel zum Zeitpunkt der Publikation (November 2007) noch nicht zugelassen war (die Zulassung erfolgte erst im Frühjahr 2009), hätte kein Wartungssignal generiert werden können. Auch die Rezeption der Studie in der Fachwelt, etwa im begleitenden Editorial [16] war so skeptisch, dass die formale Ablehnung eines Wartungssignals mangels Zulassung auch inhaltlich gerechtfertigt erscheint. Es hätte für die Studie eine Nachricht der Kategorie 2 (Anregung für geplante Aktualisierung) resultieren sollen. Aufgrund der Besonderheit der KHK, deren akute und chronische Formen als eigenständige Krankheitsentitäten geführt werden, resultiert eine besondere Schwierigkeit für die Recherche, die so bei anderen Erkrankungen in der Regel nicht existiert. Die Rezeption der Studie in der Sekundärliteratur und ihre damit gewährleistete – wenn auch verspätete – Identifizierung lassen so keine generellen Zweifel am Wartungsverfahren aufkommen.

Insgesamt scheint der verwendete Transformationsalgorithmus für das vorgeschlagene heuristische Verfahren zur Leitlinienwartung geeignet. Für die weitere Anwendung des Konzeptes ist darauf zu achten, dass Methodiker („Suchexperten“) und klinische Experten bereits bei der Erstellung der Suchstrategie und der Auswahl der zu verwenden Suchbegriffe zusammen arbeiten.

Als Folge der breiten Transformation des Krankheitsbegriffes ist es erforderlich, die Recherche über andere Mechanismen einzuschränken, um einen praktikablen Aufwand sicherzustellen.

Im Rahmen des hier vorgestellten Konzeptes zur Leitlinienwartung der NVL KHK wurde die Reduktion durch die Beschränkung auf bestimmte Studientypen (Methodikfilter) und eine Einschränkung zu berücksichtigender Zeitschriften erreicht. Vorarbeiten hatten gezeigt, dass sich die Anzahl von Suchtreffern für ein Jahr (2006) durch diese beiden Schritte von  $n=9335$  auf  $n=921$  einschränken ließ (siehe 3.3.4). Diese drastische Reduktion der Trefferzahl auf etwa 10% erlaubt eine kontinuierliche Leitlinienwartung in einem Gebiet mit so hoher Publikationsfrequenz wie das Gebiet der koronaren Herzerkrankung, ohne auf bestimmte Interventionen einzuschränken.

Die daraus resultierende Gefahr, möglicherweise eine relevante Publikation auszufiltern und so zu übersehen, wird jeweils bei den Komponenten der Suche im Folgenden dargestellt.

### **5.2.2. Methodikfilter**

Die meisten großen allgemeinen bio-medizinischen Literaturdatenbanken wie das MEDical Literature Analysis and Retrieval System (MEDLINE; National Library of Medicine, Bethesda, USA) oder Excerpta Medica Database (EMBASE; Elsevier, Amsterdam, Niederlande) indexieren den Inhalt ganzer Zeitschriften und enthalten somit unterschiedliche Publikationstypen.

Ausnahmen von dieser Konzeption sind Spezialdatenbanken, die nur bestimmte Publikationstypen indexieren. Beispiele hierfür sind das Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), die nur kontrollierte klinische Studien listet oder die Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), die nur systematische Übersichtsarbeiten enthält.

Aus verschiedenen Gründen kann es notwendig oder wünschenswert sein, nur Datenbankeinträge eines ganz bestimmten Publikationstyps oder Studientyps zu finden. Beispielhaft wäre an die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien, diagnostischen Studien oder Editorials zu denken.

Methodikfilter (auf Englisch auch „hedges“ genannt) sind fertige Suchstrategien, um bestimmte Studientypen in Datenbanken zu finden. Sie sind spezifisch für die jeweilige Datenbank beziehungsweise Datenbankabfragsprache. Methodikfilter werden für eine Suche mit der jeweiligen Suchstrategie mit logischem UND verknüpft. Methodikfilter, die randomisierte kontrollierte Studien und systematische Übersichtsarbeiten in Literaturdatenbanken auffinden können, sind seit Jahren etabliert [52, 73]. Viele Datenbankanbieter, wie PubMed und Ovid bieten vorgefertigte Methodikfilter auf Knopfdruck an.

Für das hier entwickelte Verfahren zur Leitlinienwartung werden Methodikfilter aus zwei Gründen eingesetzt: Für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln gilt das Primat der randomisierten kontrollierten Studie [3, 125] (siehe 2.3.1.2). Somit kann im Zusammenhang der Wartung arzneitherapeutischer Empfehlungen ein Wartungssignal nur aus randomisierten klinischen Studien oder systematischen Übersichtsarbeiten dieser Studien [28] resultieren, abgesehen von Erkenntnissen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Ferner würde ohne Einschränkung auf Studientypen die Suchstrategie durch ihre Breite (siehe 3.3.1) eine zu große Trefferzahl erbringen, die aus Gründen der Machbarkeit reduziert werden muss.

Methodikfilter müssen wie alle Elemente einer Suchstrategie so ausgewählt werden, dass die für jeweilige Fragestellung richtige Balance zwischen Genauigkeit und Vollständigkeit erfüllt wird.

Die Eigenschaften von Methodikfiltern lassen sich durch vier Kenngrößen statistisch beschreiben:

- Sensitivität („sensitivity“ oder „recall“), der Anteil der gefunden relevanten Zitate an allen in der Datenbank vorhandenen relevanten Zitaten,
- Spezifität („specificity“), der Anteil der nicht gefundenen irrelevanten Zitate an allen irrelevanten Zitaten in der Datenbank,
- Präzision oder Genauigkeit („precision“), der Anteil der gefundenen relevanten Zitate an allen gefundenen Zitaten, und
- Vorhersagegenauigkeit („accuracy“), der Anteil an Zitaten, die korrekt klassifiziert wurden.

Die konkrete Auswahl eines Methodikfilters für das jeweilige Thema erfolgt vor dem allgemeinen Hintergrund der Leitlinienwartung als heuristisches Verfahren, d.h. der Abwägung zwischen notwendiger Genauigkeit einerseits und unpraktikabler Voll-

ständigkeit andererseits. Die primären Zielvariablen sind dabei die Gesamttrefferzahl, die Präzision, und die Sensitivität.

Für die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien wurden für das Verfahren der Leitlinienwartung die Filter nach Haynes [52] ausgewählt. Sie sind in systematischer Form von einer renommierten Arbeitsgruppen in diesem Bereich entwickelt und validiert worden und stellen die Grundlage der vorgefertigten Filtern „clinical queries“ der PubMed-Datenbank dar. Die Kennzahlen dieser RCT-Methodikfilter sind in Tabelle 22 dargestellt.

**Tabelle 22: Eigenschaften des RCT-Methodikfilters (nach [52])**

Variante	Sensitivität	Spezifität	Präzision	Vorhersagegenauigkeit
Sensitiv	98,9%	79,7%	13,8%	80,3%
Spezifisch	93,1%	97,4%	54,4%	97,3%

Der spezifische Filter ist eine Untermenge des sensitiven Filters.

Zur Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten für das Verfahren der Leitlinienwartung wurden die systematisch entwickelten Filter von Montori ausgewählt [73], die in derselben Arbeitsgruppe wie die RCT-Methodikfilter entwickelt wurden. Die Kennzahlen dieser Methodikfilter zur Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten sind in Tabelle 23 dargelegt

**Tabelle 23: Eigenschaften des SR-Methodikfilters (nach [73])**

Variante	Sensitivität	Spezifität	Präzision
sensitive	100%	52%	3%
balanced, sens>spec	98%	91%	14%
balanced, spec>sens	90%	98%	47%
specific	71%	99%	57%

Die einzelnen SR-Methodikfilter sind nicht immer Untermengen der jeweils sensitiveren Variante: Die Variante „sensitive“ umfasst alle anderen Varianten, ist jedoch aufgrund ihrer schlechten Spezifität und Präzision praktisch unbrauchbar. Die Vari-

anten „balanced, spec>sens“ und „specific“ sind keine reinen Untermengen der sensitiveren Variante „balanced, sens>spec“. Dies erschwert die systematische Untersuchung von Treffermengen.

Für das Verfahren zur Leitlinienwartung der NVL KHK wurden die angegebenen Methodikfilter im Rahmen einer Testsuche geprüft. Danach wurde für die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien der sensitive Filter nach Haynes [52] und für die Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten die Filtervariante „balanced, spec>sens“ nach Montori [73] gewählt (Details siehe 3.3.4).

Durch die Anwendung der Methodikfilter konnte die Treffermenge um über 50% reduziert werden: Für den in der vorliegenden Arbeit gewarteten Zeitraum wurden ohne Filterung n=9537 Publikationen in MEDLINE/PubMed gefunden. Der RCT-Methodikfilter erbrachte dabei eine Treffermenge von n=3850, der SR-Methodikfilter n=260 Treffer. Insgesamt ergaben sich so n=4110 Suchtreffer. Dies entspricht 43,1% der ursprünglichen Trefferzahl. Diese Auswertung erfolgte retrospektiv, so dass sich infolge der nachlaufenden Verschlagwortung geringfügig andere Trefferzahlen als im Ergebnisteil berichtet ergeben. Bei methodischen Vorarbeiten wurden ähnliche Trefferzahlen ermittelt (siehe 3.3.4). Insgesamt ist die Methodikfilterung für das Verfahren der Leitlinienwartung der NVL KHK geeignet.

Prinzipiell sind Methodikfilter als Hilfestellung zur Präzisierung einer systematischen Literaturrecherche zu betrachten. Im Idealfall wären sämtliche Einträge in Literaturdatenbanken sofort mit richtigen Metadaten zum Publikationstyp versehen. Eine Methodikfilterung würde dann hundertprozentige Sensitivität und Spezifität liefern. Aktuell ist dies jedoch weder für MEDLINE/PubMed noch für EMBASE der Fall. Hier werden die Metadaten, also unter anderem die Schlagworte und die Angabe des Publikationstyps, nachträglich manuell durch den Datenbankanbieter erfasst (siehe 5.2.2.1). Die eingesetzten Methodikfilter suchen daher nicht nur in den Metadaten, sondern auch mittels Freitextelementen in Titel und Abstract, wodurch eine Publikation, wenn auch mit verminderter Sensitivität, vor der Verschlagwortung auffindbar wird. Dies verringert die Auffindbarkeitslatenz und verbessert so die Aktualität des Verfahrens zur Leitlinienwartung (siehe 5.2.2.1). Die Suche nach Freitextelemente reduziert jedoch die Spezifität, was die Trefferzahl und so den Aufwand bei der Bewertung der Rechercheergebnisse erhöht.

Die Gefahr, eine randomisierte kontrollierte Studie beziehungsweise eine systematische Übersichtsarbeit fälschlicherweise auszufiltern, lässt sich generell mit

1-Sensitivität quantifizieren. Allerdings ist der genaue Zahlenwert zu diskutieren, da sich das Reporting von Studien seit Erscheinen der Methodikfilter erwiesenermaßen verbessert hat (siehe 5.2.2.3).

#### **5.2.2.1. Dauer der Verschlagwortung**

Die Datensätze in der MEDLINE/PubMed-Datenbank werden manuell verschlagwortet [79], d.h. es vergeht eine Zeitspanne zwischen dem Eingang des Datensatzes und der Verschlagwortung durch einen Bibliotheksmitarbeiter der NLM (National Library of Medicine, Bethesda, USA). Innerhalb dieser Zeit ist ein Artikel zwar in der Datenbank enthalten, aber aufgrund fehlender Metadaten wie den Schlagwörtern und Angaben zum Publikationstyp prinzipiell vorübergehend schlechter auffindbar. Durch Anwendung des „automatic term mappings“ (siehe 4.2), das neben der Schlagwortsuche eine optimierte Freitextsuche durchführt, wird die Auswirkung dieser Auffindbarkeitslatenz verringert.

Zur Dauer der Indexierung gibt es keine offiziellen Daten. Zeitschriften werden zudem mit unterschiedlicher Priorität indexiert, wobei wichtige Zeitschriften bevorzugt werden. Die Verschlagwortungsgeschwindigkeit für systematische Übersichtsarbeiten wird auf 3 Wochen geschätzt [99].

Die Auffindbarkeitslatenz der für die Leitlinienwartung der NVL KHK relevanten Publikationen und die Verschlagwortungsgeschwindigkeit der MEDLINE/PubMed-Datenbank wurden empirisch bestimmt (siehe 3.8). Für die core journals des Leitlinienwartungsverfahrens der NVL KHK wurde dabei eine Verschlagwortungsgeschwindigkeit von 2,5 Wochen, für die übrigen Zeitschriften von 12 Wochen ermittelt (siehe 4.8, Abbildung 7). Es ist davon auszugehen, dass die Differenz durch die unterschiedlichen Bearbeitungsprioritäten der jeweiligen Zeitschriften begründet ist.

#### **5.2.2.2. Qualität der Verschlagwortung**

Der oben beschriebene manuelle Verschlagwortungsprozess ist fehleranfällig. In einem Handsuche-Projekte der Cochrane Collaboration wurden nachträglich etliche Publikationen in MEDLINE als randomisierte kontrollierte Studie erkannt [29], bei denen diese vorher übersehen worden waren. Bei der Verschlagwortung von systematischen Übersichtsarbeiten kommt erschwerend hinzu, dass es keine allgemeinverbindlichen Mindestkriterien für die Bezeichnung „systematische Übersichtsarbeit“ gibt und diese Beschreibung teils großzügig eingesetzt wird. Auch Qualitätskriterien für das Berichten von systematischen Übersichtsarbeiten, wie PRISMA (früher:

QUOROM) [72] konnten dies bisher nicht lösen. Es gibt daher in MEDLINE/PubMed und EMBASE keinen Publikationstyp „systematische Übersichtsarbeit“.

### **5.2.2.3. Weiterentwicklung Methodikfilter**

Neben den Methodikfiltern von Haynes und Montori sind nach Festlegung der Strategie für das Verfahren der Leitlinienwartung weitere Methodikfilter mit teilweise besseren Charakteristika publiziert worden. Die Gründe für diesen Fortschritt liegen sowohl in der Verbesserung der Methodik der Filter als auch in einer Verbesserung der Publikationsqualität der zu recherchierenden Arbeiten. So sorgen Publikationsrichtlinien wie CONSORT [7] und PRISMA [72] für eine Verbesserung der Auffindbarkeit von Studien: Publikationsrichtlinien geben unter anderem vor, dass in Titel und Abstract die in der Publikation verwendete Studienmethodik auf ganz bestimmte Art und Weise benannt wird, so dass sich die Publikation dann unter Anwendung des entsprechenden Begriffs leicht auffinden lässt. Zur Entwicklung der Auffindbarkeit von systematischen Übersichtsarbeiten gibt es keine empirischen Daten, die die Berichtsqualität wird jedoch in der Literatur als verbesserungswürdig angesehen [70, 74, 106]. Die Berichtsqualität von randomisierten kontrollierten Studien hat sich nach Erscheinen der Publikationsrichtlinie CONSORT bereits verbessert [58], und da sich viele Fachzeitschriften diesen Richtlinien verpflichtet haben, ist davon auszugehen, dass sie sich in Zukunft weiter verbessern wird. Diese Annahme einer verbesserten Auffindbarkeit von randomisierten kontrollierten Studien durch Verbesserung der Berichtsqualität wird durch empirische Untersuchungen gestützt, die zeigen, dass inzwischen einfache Suchstrategien bei deutlich besserer Präzision eine vergleichbare Sensitivität bieten, wie die sehr aufwendige und wenig spezifische Cochrane Highly Sensitive Search Strategy (HSSS), die lange als Goldstandard galt [94, 95].

Ein solcher verbesserter RCT-Methodikfilter ist der sogenannte „Glanville C“-Filter [42, 124]. Er zeichnet sich durch bessere Spezifität bei lediglich minimal verschlechterter Sensitivität aus. Er scheint daher für zukünftige Wartungsprojekte geeigneter als der bisher verwendete RCT-Filter nach Haynes.

Ein weitere Optimierungsmöglichkeit betrifft die Datenbankeinträge, die noch nicht manuell verschlagwortet wurden: Es gibt Methodikfilter, die durch eine optimierte Freitextsuche dort die Sensitivität verbessern [124]. Diese optimierte Freitextsuche vermindert jedoch auch die Spezifität. Ihr Nutzen in Relation zur Verkürzung der im Bereich der KHK mit 2,5 Wochen ermittelten Verschlagwortungsdauer (siehe 5.2.2.1) ist unklar. Für Fachgebiete, deren core journals für die Indexierung eine niedrigere Priorität erhalten, als die für die NVL KHK relevanten Zeitschriften, könnte der Nutzen höher ausfallen.

### 5.2.3. Literaturbasis

In der Literatur wird postuliert, dass Empfehlungs-verändernde Publikationen in den wichtigen, großen Zeitschriften des jeweiligen Fachgebietes erscheinen [109]. Auf dieser Annahme basiert auch das Verfahren zur Leitlinienwartung.

Die Vorauswahl der primären core journals muss für jedes Leitlinienthema angepasst werden. Die im vorliegenden Projekt einbezogenen Zeitschriften *Annals of Internal Medicine* und *Archives of Internal Medicine* haben einen Fokus auf Themen der Inneren Medizin und müssten bei anderen Leitlinien durch themenspezifische Zeitschriften ersetzt werden. Für die Leitlinienwartung der NVL KHK haben sie sich als relevant und geeignet erwiesen. Der unter 3.3.3 beschriebene Auswahlprozess der core journals hat trotz der Bemühungen um seine Basierung auf objektiven Zahlen und Eigenschaften eine gewisse subjektive Komponente. Diese Rest-Subjektivität scheint jedoch im Vergleich zu anderen Strategien, zum Beispiel der Festlegung durch eine Expertengruppe wie in der Arbeit von Shekelle ([110], (siehe 5.12.1) akzeptabel. Insgesamt sind Angaben zu solchen Auswahlprozessen in der Literatur rar.

Die Zeitschriftenauswahl beruht teilweise auf sogenannten Journal-Empfehlungslisten. Diese Listen sind Ausstattungsempfehlungen für englischsprachige Bibliotheken und Beobachtungslisten von Zeitschriften, die Primärliteratur zusammenfassen. Die hier verwendeten Listen waren deutlich US-lastig und enthielten keine nicht-englischsprachigen Zeitschriften. Im Bereich der Pharmakotherapie der KHK werden relevante, große Studien ganz überwiegend englischsprachig veröffentlicht, so dass hierdurch die Validität der Suche nicht eingeschränkt wurde.

Die im Projekt getroffene Auswahl an core journals wurde zusätzlich einer Validierung unterzogen und konnte darüber bestätigt werden(siehe dazu im Detail 5.8.2).

Die Beschränkung der Suche nach randomisierten kontrollierten Studien auf die core journals ergab eine für die Machbarkeit des Verfahrens der Leitlinienwartung für die NVL KHK entscheidende Verringerung der Trefferzahl zusätzlich zur Methodikfilterung. So wurden bei der retrospektiven Recherche über den in der Arbeit gewarteten Zeitraum durch den RCT-Methodikfilter n=3850 Treffer gefunden. Die Einschränkung auf core journals reduzierte die Treffermenge auf n=643, was 16,7% der ursprünglichen Trefferzahl entspricht. Insgesamt sank die Treffermenge von n=9537 durch Methodikfilterung auf n=4110 (-56,9%) und durch Einschränkung core journal dann auf n=903 Treffer (-79,5%). Dies entspricht insgesamt lediglich 9,5% der ursprünglichen Treffermenge. Die Einschränkung der Literaturbasis über core

journals bewirkte also eine wesentlich größere Verringerung der Treffermenge als die Methodikfilterung.

Im Rahmen der Validierung konnte gezeigt werden, dass die Einschränkung der Literaturlbasis keinen Verlust an relevanten randomisierten kontrollierten Studien bedingte (siehe dazu im Detail 5.8.2).

Bei der Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten wurde aus Machbarkeitsgründen auf in MEDLINE/PubMed gelistete Zeitschriften eingeschränkt, eine weiterreichende Einschränkung auf sogenannte core journals war aufgrund der geringen Trefferzahlen nicht notwendig.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass eine Einschränkung auf core journals auch für andere Themenbereiche der Leitlinienwartung anwendbar ist und unter der Prämisse der Abwägung zwischen Strenge und Pragmatismus geeignete Ergebnisse liefert. Diese Annahme wäre durch die Wartung von Empfehlungen aus anderen Themenbereichen zu überprüfen.

#### **5.2.4. Datenbanken**

Für die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien spielen Überlegungen zur Auswahl der Datenbank bei der Leitlinienwartung der arzneitherapeutischen Empfehlungen der NVL KHK keine Rolle, da diese nur innerhalb der definierten core journals gesucht wurden. Diese sind vollständig in MEDLINE/PubMed enthalten.

Für die Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten wird dagegen von den meisten Autoren die Suche in mehreren Literaturdatenbanken gefordert [54]. Im den untersuchten Bereich der Arzneitherapie der chronischen KHK wären ohne Einschränkung auf core journals für randomisierte kontrollierte Studien insbesondere zwei andere Datenbanken, EMBASE und CENTRAL, relevant. Die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; Wiley, Hoboken, USA) enthält nach Studienmethodik vorgefilterte Publikationen, nämlich nur kontrollierte klinische Studien [29]. Sie speist sich aus MEDLINE, EMBASE und den Ergebnissen der Handsuchen der Cochrane Arbeitsgruppen. Sie wird jedoch nur quartalsweise aktualisiert und ist daher zu langsam, um den Aktualitätsanspruch der Leitlinienwartung zu erfüllen. Die zweitgrößte Datenbank im bio-medizinischen Bereich, EMBASE ist kostenpflichtig, wodurch der Zugang erschwert wird.

Bezogen auf die Datenbankwahl für die Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten - für die ja keine Einschränkung auf core journals vorgenommen wurde - lagen keine empirischen Daten oder Erfahrungsberichte anderer Arbeitsgruppen vor. Die Datenbank Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE; Centre for Reviews and Dissemination, York, Vereinigtes Königreich) enthält nur systematische Übersichtsarbeiten. Sie wird jedoch nur mit großer Verzögerung aktualisiert,

so dass sie für ein aktuelles Verfahren wie die Leitlinienwartung nicht relevant ist. Die Beschränkung auf MEDLINE/PubMed als Quelle für die Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten geschah im durchgeführten Projekt resultierte aus einer pragmatischen Abwägung und dem Wissen, dass in MEDLINE/PubMed alle systematischen Übersichtsarbeiten der Cochrane Collaboration enthalten sind. Eine Validierung dieser Einschränkung wurde bisher nicht durchgeführt und wäre Inhalt eines weiteren Projektes.

### **5.3. Studienbewertung**

#### **5.3.1. Einschluss-Ausschluss-Kriterien**

Die für die Auswahl der Studien a priori erarbeiteten Ein- und Ausschlusskriterien, haben sich als grundsätzlich praktikabel erwiesen. Sie mussten allerdings im Rahmen des Projektes zu Beginn geringfügig modifiziert werden. Das Kriterium E3 (nur RCT oder SR) wurde so erweitert, dass Post-hoc-Analysen und retrospektive Subgruppenanalysen ausgeschlossen wurden. Besonders auffällig war die Anzahl der Sekundäranalysen zur sogenannten TNT-Studie („Treating to New Targets“) [62], einer Studie zu einem patentgeschützten Statin (Atorvastatin). Post-hoc-Analysen und retrospektive Subgruppenanalysen eignen sich nicht für konfirmatorische Aussagen, sondern haben explorativen Charakter. Sekundäranalysen, insbesondere ungeplante Sekundäranalysen, sind mit dem Problem des multiplen Testens behaftet [13]. Es besteht dabei die Gefahr, infolge eines vergrößerten Fehlers erster Art ( $\alpha$ -Fehler) einen nicht existierenden Effekt zu behaupten [53]. Sie sind damit prinzipiell ungeeignet, ein Wartungssignal zu begründen. Solche Sekundäranalysen waren der häufigste Ausschlussgrund (siehe 0).

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass solche Besonderheiten themenspezifisch sind und daher die Ein- und Ausschlusskriterien jeweils themenspezifisch angepasst werden müssen.

#### **5.3.2. Klassifikation der Nachrichten**

Mittels der Klassifikation wurde zwischen einem Wartungssignal (Kategorie 1a und 1b) (siehe auch 5.11.1) einerseits und den verschiedenen Abstufungen der Nachrichtenkategorien (2 - Anregung für Aktualisierung, 3 - Bestätigung der Empfehlung, 4 – Information, als irrelevant erachtet, aber formal eingeschlossen; siehe auch 3.5.2) andererseits unterschieden.

Das Ziel der Klassifikation im Rahmen des hier entwickelten Leitlinienwartungsverfahrens ist es, die inhaltliche Bewertung der formal relevanten Publikationen transparent durchzuführen. Transparent bezieht sich dabei sowohl auf den War-

tungsprozess selber als auch auf die die Erfassbarkeit der Ergebnisse durch den Leitlinienherausgeber.

Die Klassifikation wurde durch den Entscheidungsalgorithmus (siehe 3.5.2) erleichtert. Erhebliche Differenzen zwischen den Bewertern traten selten auf und konnten dann im Konsens gelöst werden.

Die im Projekt verwendeten vordefinierten vier Kategorien waren nicht mit der Leitliniengruppe abgestimmt. Für die Weiterentwicklung des Verfahrens und zukünftige Projekte wäre das wünschenswert. Grundsätzlich scheinen die Kategorien auch auf andere Themen übertragbar.

### **5.3.3. Analyse des Bewertungsprozesses**

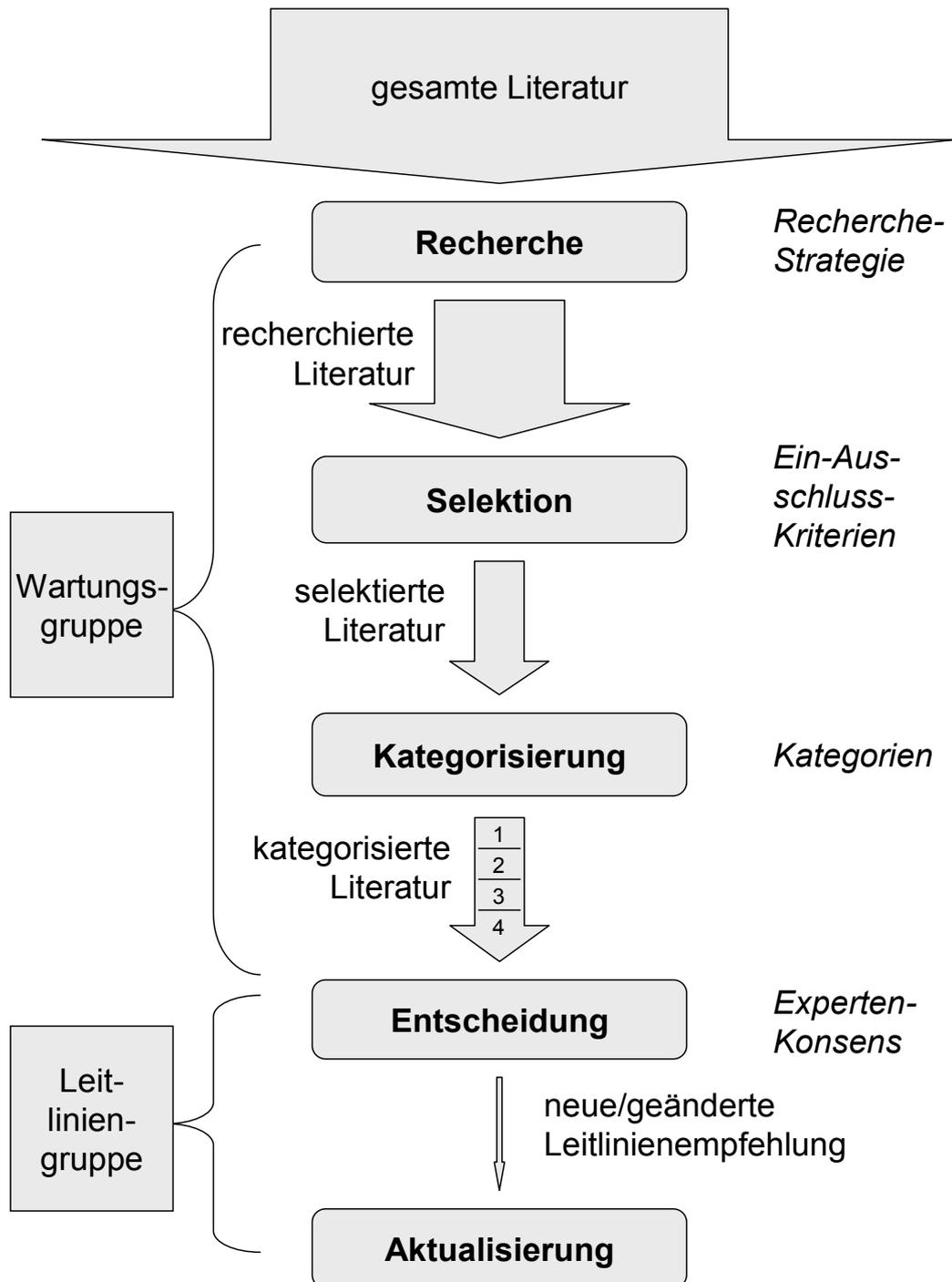
Der Bewertungsprozess der in der Recherche gefundenen Literatur (siehe Abbildung 9) ist in einen Selektionsteil und einen Klassifikationsteil getrennt. Im Selektionsteil wird weitgehend objektiv anhand von Ein-Ausschluss-Kriterien entschieden. Im Konsens als irrelevant bewertete Publikationen werden nicht an den Leitlinienherausgeber weitergegeben, lediglich die Trefferzahlen werden berichtet.

Der Klassifikationsteil enthält mehr subjektive Anteile. Die Entscheidung, ob ein Wartungssignal vorliegt, hängt vom Ergebnis der nicht völlig objektivierbaren Nutzenbewertung beziehungsweise Nutzenabschätzung ab. Diese Teilung des Bewertungsprozesses in einen Bereich mit niedriger Subjektivität und potentiell höherer Subjektivität und die Darstellung beider Teilergebnisse geschah mit dem Ziel, die Transparenz des Verfahrens zu erhöhen und die Überprüfung einzelner Phasen der Klassifizierung durch Dritte zu erleichtern.

Unabhängig von der Generierung eines Wartungssignals wurden alle Publikationen, die klassifiziert wurden, an den Leitlinienherausgeber weitergeleitet. Die Deutungs-  
hoheit, ob neue Evidenz eine sofortige Änderung einer Leitlinienempfehlung im Sinn eines Wartungssignals erfordert bleibt somit bei der Leitliniengruppe und damit den Fachexperten.

**Abbildung 9: Schema des Literaturflusses**

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). Die mittig dargestellten vier Arbeitsschritte sind im Methodikkapitel erläutert.



#### **5.4. Ergebnisse der Recherche**

Von den n=795 Suchtreffern wurden lediglich n=31 als relevant für ein Volltextreview gewertet, was einer Quote von 3,9% entspricht. Davon wurden wiederum n=13 Arbeiten als relevant gewertet, entsprechend 41,9% der im Volltext gesichteten Publikationen beziehungsweise 1,6% der Gesamttrefferzahl. Die Quote von nur 3,9% potentiell relevanter Abstracts spiegelt die Breite des Sachgebietes KHK wieder, von dem in dieser Arbeit lediglich die Arzneitherapie der chronischen Form untersucht wurde. Außerdem gibt sie einen Hinweis darauf, dass die Recherche eventuell noch zu breit angelegt war. Ein Ansatzpunkt zur Lösung wäre ein engerer RCT-Filter, wie unter 5.2.2.3 diskutiert.

Die Suchtreffer verteilen sich sehr ungleichmäßig über die Quartale. Es konnte jedoch kein Grund ermittelt werden, warum im Quartal D (Mai-Juli 2008, siehe 8.5) 42,1% der Gesamttrefferzahl gefunden wurde, während sich die übrigen primären Suchtreffer gleichmäßig auf die Quartale A, B und C verteilen. Änderungen in der MEDLINE-Datenbank, wie etwa Modifikationen der MeSH-Begriffe oder Prinzipien der Indexierung, konnten als mögliche Ursache ausgeschlossen werden. Denkbar wäre eine erhöhte publizistische Aktivität aufgrund von Fachkongressen oder Themenheften. Gegen diese Erklärung spricht, dass die relevanten Publikationen auf Volltextniveau sich relativ gleichmäßig sowohl auf die Wartungsquartale (mit einem leichten Übergewicht von Quartal A) als auch die Kategorien verteilen.

Die als formal relevant gewerteten Publikationen verteilen sich etwa gleichmäßig auf die verschiedenen Kategorien 2 bis 4 (siehe Tabelle 16). Die fünf Studien der Kategorie 2 (Anregung für Aktualisierung) betreffen Studien zur Statinbehandlung älterer Menschen, diastolischer Blutdruckzielwerte, Gripeschutzimpfung und zu Rimona-bant (zu Rimona-bant siehe auch 5.5). Die fünf Studien der Kategorie 3 (Bestätigung der Empfehlung) bestätigen bestehende Empfehlungen zur Statintherapie, dualen Plättchenhemmung und Folsäure/B-Vitamine. Die drei Studien der Kategorie 4 (Information, als irrelevant erachtet, aber formal eingeschlossen) haben methodisch oder inhaltlich relevante Schwächen (siehe Tabelle 18).

Die relevanten Publikationen verteilen sich zu etwa 1/3 auf randomisierte kontrollierte Studien und zu 2/3 auf systematische Übersichtsarbeiten (siehe Tabelle 17). Somit sind systematische Übersichtsarbeiten quantitativ die größte Informationsquelle, obwohl sie nur gut 1/4 der insgesamt gesichteten Literatur ausmachen (siehe Tabelle 14). Dieser Befund ist jedoch nach inhaltlicher Analyse etwas zu relativieren: Alle drei Publikationen der Kategorie 4 (Information, als irrelevant erachtet, aber

formal eingeschlossen) sind systematische Übersichtsarbeiten. Die als inhaltlich relevant gewerteten Publikationen (Kategorien 2 bis 3) verteilen sich hälftig auf randomisierte kontrollierte Studien und systematische Übersichtsarbeiten.

Die als relevant gewerteten systematischen Übersichtsarbeiten stammen etwa zur Hälfte aus den core journals (siehe Tabelle 17). Es lässt sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Kategorisierung und der Herkunft aus einem core journal feststellen. Somit ergibt sich aus dem hier durchgeführten Projekt kein inhaltlicher Grund, die Literaturliste für die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten einzuschränken (siehe 5.2.3).

Es konnte innerhalb eines Jahres kein Wartungssignal generiert werden, welches eine unmittelbare Änderung, Neuaufnahme oder Streichung einer Empfehlung begründet hätte. Dies kann als Hinweis auf eine hohe Robustheit der Leitlinienempfehlungen der NVL KHK gesehen werden.

Es ist unklar, ob diese Eigenschaft spezifisch für die NVL KHK ist, die im breiten interdisziplinären Konsens entstand, oder auch auf andere Leitlinien übertragbar ist. Es kann vermutet werden, dass gerade die interdisziplinäre Beteiligung eine einseitige Sicht der Evidenz verhindert und so einer möglicherweise daraus folgenden Überinterpretation und damit instabilen Leitlinienempfehlungen vorbeugt. Bei allgemeiner gehaltenen Empfehlungen ist eine höhere Stabilität zu vermuten.

### **5.5. Suche nach unerwünschten Arzneimittelwirkungen**

Der Bereich der unerwünschten Wirkungen, insbesondere unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) ist mit den eingeschlossenen Studientypen (randomisierte kontrollierte Studien und systematische Übersichtsarbeiten) in der Regel nicht ausreichend abgedeckt. Randomisierte kontrollierte Studien sind häufig zu kurz und haben zu wenig Patienten eingeschlossen, um seltene UAWs aufzudecken. Sie haben oft Schwächen in der Berichterstattung [57] und gerade in systematischen Übersichtsarbeiten werden UAWs unzureichend dargelegt [43].

Für ein Verfahren zur Wartung arzneitherapeutischer Empfehlungen sind daher zusätzliche Informationen, etwa aus beobachtenden Studien zu unerwünschten Wirkungen, zu fordern, um ein umfassendes Bild über das Nutzen-Schadenverhältnis der zu bewertenden Interventionen zu erhalten. Dabei ist es im Rahmen der Praktikabilitätsanforderung wichtig, dass eine zusätzliche Recherche zu uner-

wünschten Wirkungen die Menge an zu sichtender Literatur nicht übermäßig aufbläht. Ferner sollte sie im Sinne des heuristischen Ansatzes grundsätzlich geeignet sein, ein starkes Wartungssignal zu liefern.

Beobachtungsstudien wurden aus methodischen Gründen nicht direkt gesucht, obwohl sie für die Entdeckung neuer unerwünschte Wirkungen den randomisierten kontrollierten Studien gleichwertig oder überlegen sind [118-120]. Sie sind schwieriger in der Interpretation aufgrund ihrer Anfälligkeit für Bias und ihre Beweiskraft für eine Kausalität ist geringer. Studien zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden bei systematischer Suche in Datenbanken zudem schlecht gefunden [44, 45]. Insgesamt ist eine umfassende Suche und Bewertung unerwünschter Wirkungen unter Einbeziehung aller Studienformen methodisch anspruchsvoll und sehr aufwendig.

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten aus nicht-randomisierten Studien über den Umweg der Auswertung von Behördenmeldungen einbezogen. Die Zulassungsbehörden verfügen über große, nicht-öffentliche Nebenwirkungsmeldungsdatenbanken und bewerten auch Beobachtungsdaten beziehungsweise erhalten diese exklusiv vom Hersteller. Sie könnten somit funktional als „systematische Übersichtsarbeit zu Nebenwirkungen“ gesehen werden. Aufgrund der rechtlichen Stellung der Zulassungsbehörden sind diese Meldungen als hochspezifische Quelle zu werten: Behördenmeldungen werden in der Regel auf zuverlässigen Daten beruhen, da Fehler in der Bewertung eine Schadensersatzpflicht der Behörde begründen könnten. Die Sensitivität der Behördenmeldungen ist aber unklar.

Die Auswertung von Behördenmeldungen kann außerdem eine rechtliche Entlastung der Leitlinienanwender darstellen, da sie sich auf die Verordnungsfähigkeit der empfohlenen Arzneimittel verlassen können (Beispiele zu diesem Problem unter 6). Es ist bekannt, dass Ärzte auf Warnungen zur Arzneimittelsicherheit verzögert reagieren [39]. Eine zeitnahe Abbildung solcher Warnungen in Leitlinien könnte die Arzneimitteltherapiesicherheit erhöhen.

Während des Projektes wurde nur zu einem in der NVL KHK erwähnten Medikament eine Meldung auf einer der beobachteten Behördenseiten (FDA) gefunden. Diese Meldung wurde als Kategorie 4 (Information, als irrelevant erachtet) klassifiziert (siehe 4.4.2). Es handelte sich um einen Hinweis zu Wechselwirkungen zwischen Simvastatin und Amiodaron. Es wurde gleichzeitig keine korrespondierende randomisierte kontrollierte Studie oder systematische Übersichtsarbeit gefunden, so dass im Rahmen der Arbeit kein Abgleich mit Daten aus Studien

erfolgen konnte. Da zu dieser Meldung keine entsprechende Meldung der deutschen oder europäischen Behörden vorlag, könnte es sich um ein Problem handeln, welches durch lokale Verschreibungsgewohnheiten ausgelöst wurde. Der Fall Cerivastatin (Lipobay®) wurde beispielsweise auch hauptsächlich durch die US-spezifische Verschreibungspraxis (Kombination mit Gemfibrozol) und daraus folgenden Komplikationen verursacht [91]. Die Relevanz ausländischer Behördenmeldungen für den lokalen Kontext ist im Einzelfall zu prüfen.

Nach Abschluss des Projektes wurde im Rahmen der weitergeführten UAW-Suche eine Empfehlung der EMEA gefunden [34], die zur Marktrücknahme von Rimonabant (Acomplia®) führte. Diese Meldung wäre als Kategorie 4 (Information, als irrelevant erachtet) klassifiziert worden, da zu Rimonabant keine Empfehlung in der NVL KHK enthalten ist. Da das Medikament vom Markt genommen wurde, ergab sich keine Notwendigkeit für ein Signal 1a (Wartungssignal: neue Empfehlung notwendig). Die Datengrundlage für die EMEA-Entscheidung war unter anderem eine randomisierte kontrollierte Studie, welches im Quartal C identifiziert worden war (siehe auch 4.4.3): In der STRADIVARIUS-Studie [81] wurde bei übergewichtigen KHK-Patienten durch Rimonabant ein relevanter Schaden ohne einen klinisch relevanten Nutzen gesehen. Die Studie wurde als Kategorie 2 (Anregung für Aktualisierung) klassifiziert. Den Bewertern schien die Klassifikation als Signal 1a (Wartungssignal: neue Empfehlung notwendig) zu weitgehend, da die NVL KHK keine expliziten Empfehlungen zur medikamentösen Gewichtsreduktion enthält.

Die Auswertung von Behördenmeldungen stellt sicher, dass nur zugelassene und damit verschreibungsfähige Arzneimittel empfohlen werden und erhöht so die Verlässlichkeit der Leitlinie. In der aktuellen Praxis der Leitlinien wird die offensichtliche Forderung, nur zugelassene Arzneimittel zu empfehlen, auch von renommierten Leitlinienorganisationen nicht erfüllt: So wird in der Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) SIGN #54 „Perioperative blood transfusion for elective surgery“ im Juli 2009 noch Aprotinin empfohlen. Aprotinin, Handelsname Trasylo®l, wurde im Mai 2008 vom Hersteller nach einer Sicherheitsstudie endgültig vom Markt genommen; die Zulassung ruht international seit 2007 [21], erhebliche Zweifel an der Sicherheit bestanden seit 2006. Die SIGN-Guideline wurde zuletzt im Oktober 2004 aktualisiert und 2005 bei einer Überprüfung für nicht-überarbeitungsbedürftig erklärt. Auf der SIGN-Webseite [103] ist die Leitlinie mit einem grünen Haken mit Plus-Symbol gekennzeichnet, was laut Legende „Current > 3yrs. Recommendations still valid“ bedeutet und dem Leser sogar einen höheren Reifegrad suggerieren könnte. Erst im März 2009 wurde auf der Webseite der Fachgesell-

schaft ein Hinweis auf die fehlerhafte Empfehlung gegeben [102], der jedoch von der Übersichtsseite [103] nicht zugänglich ist und nicht in die Leitlinie eingearbeitet wurde.

Behördenmeldungen sind für die Leitlinienwartung von Empfehlungen zu Arzneimitteln oder Medizinprodukten aktuelle und geeignete Quellen. Für alle nicht behördlich regulierten und überwachten Verfahren eignen sie sich nicht. So wäre etwa der Einsatz bei einer Leitlinie zur Rehabilitation sinnlos.

## **5.6. Empfehlungen an den Leitlinienherausgeber**

Der Inhalt der relevanten Publikationen wurde in Form einer Kurzzusammenfassung dargestellt (siehe Tabelle 18). Die Zusammenfassung orientierte sich dabei am PICO-Schema (Patientengruppe, Intervention und Vergleichsintervention sowie Ergebnis und Studientyp). Diese Art der Kurzzusammenfassung hat den Vorteil der schnellen Erfassbarkeit durch die Leitlinienautoren, birgt aber aufgrund der massiven Kürzung das Risiko, den Inhalt der Studie verzerrt darzustellen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte bisher lediglich eine informelle Rückkopplung der Ergebnisse an die Leitliniengruppe. Es kann daher bisher nicht beurteilt werden, ob das Ziel der Kurzzusammenfassung, nämlich einen schnellen Überblick über die Ergebnisse der Leitlinienwartung zu vermitteln, erreicht wurde. Für die Weiterentwicklung des Verfahrens wäre diese Rückkopplung und eine gegebenenfalls erforderliche Optimierung der Ergebnisdarstellung wichtig.

Die Kurzzusammenfassung enthält keine Bewertung der formalen Qualität der eingeschlossenen Arbeiten. Für eine mögliche Weiterentwicklung des Verfahrens wäre der Einsatz von gebräuchlichen und schnell durchführbaren Qualitätsinstrumenten, wie etwa dem Cochrane risk-of-bias Werkzeug [54] oder AMSTAR [107], denkbar.

### **5.6.1. „Sammelkorb“**

Im Rahmen der Wartung wurden zahlreiche Publikationen gefunden, die zwar über vordefinierte Ein-Ausschluss-Gründe ausgeschlossen wurden, aber aus Sicht der Bearbeiter für die NVL KHK insgesamt von Interesse waren. Für solche Publikationen, die von den Bewertern im Konsens als relevant betrachtet wurden, wurde ein sogenannter Sammelkorb eingerichtet. Die dort innerhalb der berichteten vier Quartale gesammelten Publikationen betrafen mehrheitlich nicht-medikamentöse Interventionen. Unter den 32 Publikationen im Sammelkorb sind sechs zum Thema drug-eluting Stents, fünf zum Thema Diagnostik, vier zum Thema Bypass-Opera-

tion, drei zum Thema Risikoscores und zwei zum Thema Körpergewicht. Diese Themen werden alle in der NVL KHK behandelt.

Die Rolle dieser Informationssammlungen in der Praxis ist noch unklar. Sie könnte eine hilfreiche Ergänzung der Literatursuche der kommenden Aktualisierung der NVL KHK sein. Es wäre auch denkbar, dass sie im Rahmen einer Qualitäts- beziehungsweise Vollständigkeitskontrolle der kommenden Aktualisierung eingesetzt werden.

Der Sammelkorb könnte überflüssig werden, wenn Leitlinienwartung auf die gesamte Leitlinie angewendet wird, und nicht wie in dieser Arbeit der Betrachtungshorizont auf bestimmte Interventionen eingeschränkt wird. Vermutlich wird das Verfahren der Leitlinienwartung jedoch gerade bei größeren Leitlinien nur selektiv auf Bereiche mit hoher Forschungsaktivität angewendet werden (siehe dazu auch 5.10).

### **5.7. Aufwand**

Der hochgerechnete Arbeitsaufwand entspräche für die Wartung der 23 Empfehlungen 160 Arbeitsstunden pro Jahr. Für eine größere Leitlinie wie die NVL KHK scheint dieser Aufwand realisierbar beziehungsweise finanzierbar. Der dezidierte Ablaufplan erlaubte die Durchführung im interdisziplinären Team. Konkret wurde ein Teil der Recherche und Vorbereitung der Studienelektion von einem medizinischen Dokumentationsassistenten vorgenommen. Eine solche Arbeitsteilung trägt zur Reduktion der Kosten des Verfahrens bei. Der Ressourcenaufwand scheint im Vergleich zum Aufwand der Erstellung oder Aktualisierung einer Leitlinie ausgesprochen niedrig [32].

Bei der Durchführung der Leitlinienwartung der NVK KHK schien die Kombination aus methodischer und fachlich-klinischer Kompetenz der beiden Bewerter hilfreich. Methodische Kompetenz ist die Voraussetzung für die Durchführung des Verfahrens. Fachliche Kompetenz ist zur inhaltlichen Beurteilung erforderlich. Der Umfang der erforderlichen fachlichen Expertise ist von der Fragestellung abhängig: Bei einer Untersuchung der Aktualität von Leitlinien konnte eine Arbeitsgruppe zu einer Leitlinie zur Qualität der Mammographie mangels Verständnis der hoch-spezialisierten technischen Literatur keine Angaben machen [110].

Der Aufwand für die Wartung der kompletten NVL wird höher liegen. Er wird jedoch nur unterproportional mit der Anzahl der Empfehlungen steigen. Dies liegt in der breiten Grundsuche begründet: somit bleibt die Anzahl von  $n=795$  zu sichtenden Artikeln gleich und nur die Anzahl zu sichtender Volltexte würden zunehmen.

## **5.8. Validierung**

### **5.8.1. Validierung der core journal Auswahl**

Der Hauptanteil der in der NVL KHK zitierten Literatur entfällt auf wenige Zeitschriften, der Rest verteilt sich gleichmäßig auf viele Zeitschriften. Die theoretischen Verteilungsannahmen (Bradford'sches Verteilungsgesetz) treffen somit für die in der NVL KHK zitierte Literatur zu.

Die Auswahl der core journals stimmt gut mit der Literaturlauswahl der relevanten Kapitel der NVL KHK überein.

Es fällt auf, dass in den core journals im Gegensatz zu NVL KHK keine deutschsprachigen Zeitschriften enthalten sind. Dies ist durch den Auswahlprozess der core journals bedingt, der englischsprachige Zeitschriften implizit bevorzugt (siehe auch 5.2.3). Für die Arzneimitteltherapie gibt es keinen offensichtlichen Grund, lokale Evidenz zu bevorzugen. Es gibt Hinweise darauf, dass lokale Evidenz in Leitlinien überrepräsentiert ist [67]. Es könnte jedoch bei anderen Themenfeldern, die breitere versorgungsspezifische Fragestellungen beinhalten, nützlich sein, gezielt landesspezifische Evidenz durch eine entsprechende Auswahl der core journals zu berücksichtigen.

### **5.8.2. Validierung der core journal Suchstrategie für RCTs**

Die inhaltliche Sichtung und Klassifizierung der randomisierten kontrollierten Studien aus der Validierungssuche erbrachte kein Wartungssignal im Sinne einer dringenden Änderung einer der Empfehlungen der NVL KHK.

Es wurden bei der Validierungssuche 5 randomisierte kontrollierte Studien gefunden, die aufgrund ihrer Methodik oder Fragestellung als Kategorie 4 (als irrelevant gewertet, aber kein formaler Ausschluss) und damit als irrelevant im Hinblick auf akuten Änderungsbedarf gewertet wurden. Es wurde also durch core journal Filterung der RCT-Suche keine randomisierte kontrollierte Studie verloren, die zu einer dringenden Änderung der NVL geführt hätte, oder die eine wichtige Information für eine kommende Aktualisierung enthalten hätte. Das Resultat steht in Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die für die Aktualisierung einer Leitlinie ebenfalls auf eine Auswahl an core journals eingeschränkt hatten [110].

Dieser Validierungsschritt wurde teilweise retrospektiv durchgeführt. Da bei der retrospektiven Durchführung die Verschlagwortung für den Suchzeitraum schon durchgeführt wurde (siehe 5.2.2.1) wird die Sensitivität der Suche tendenziell höher sein. Somit fällt der Vergleich zu Ungunsten des Verfahrens der Leitlinienwartung konservativer aus.

Die RCT-Validierungssuche wurde auf die Datenbank MEDLINE/PubMed beschränkt. Diese Einschränkung geschah aus pragmatischen Gründen (siehe dazu auch 5.2.4) und führt tendenziell zu einer Unterschätzung der tatsächlich relevanten Literatur. Generell wird davon ausgegangen, dass für eine systematische Übersichtsarbeit mehrere verschiedene Literaturdatenbanken durchsucht werden sollten [54].

Die durchgeführte Validierung erfasst nicht alle denkbaren Aspekte der Leitlinienwartung. Eine vollständige Validierung wäre jedoch letztlich nur mittels Abgleich mit einer geplanten Aktualisierung möglich. Dies war prospektiv nicht möglich, da innerhalb der Bearbeitungszeit keine Aktualisierung der NVL KHK geplant war. Eine retrospektive Validierung war nicht möglich, da für die NVL KHK bisher noch keine vollständige Aktualisierung, sondern nur kleinere, meist redaktionelle Überarbeitungen vorlagen.

### **5.9. Gültigkeitsdauer von Leitlinienempfehlungen**

Es gibt kaum empirische Daten zur tatsächlichen Halbwertszeit der Gültigkeit von Leitlinienempfehlungen, so dass die vorliegende Arbeit auch hierzu Informationen liefern sollte.

Die Halbwertszeit der Gültigkeitsdauer der Leitlinien der amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) wurde empirisch ermittelt und liegt bei 5,8 Jahren [95%-KI: 5,0-6,6J] [110]: Die Autoren haben zur Ermittlung der Gültigkeitshalbwertszeit den Aktualisierungsbedarf der AHRQ-Leitlinien untersucht. Die 17 AHRQ-Leitlinien deckten insgesamt mit Diagnostik, Therapie und Versorgung, Rehabilitation und Qualität ein weites Themenfeld ab. Auch das inhaltliche Spektrum war weit und beinhaltete unter anderem Depression in der Primärversorgung, Harninkontinenz, Sichelzellanämie, Krebschmerz und Rehabilitation nach Schlaganfall. Zur Feststellung des Aktualisierungsbedarfs wurden hierzu Experten befragt und eine eingeschränkte Recherche nach neuer Literatur durchgeführt. Es konnten 170 Experten angeschrieben werden, von denen 121 (71%) geantwortet haben. Deren Antworten waren zu 71% übereinstimmend. Die Literatursuche ergab n=6994 Treffer, von denen n=610 (8,7%) für eine Abstractreview und davon n=173 (2,5%) für ein Volltextreview herangezogen wurden. Zusammen mit den Literaturempfehlungen der Experten wurden n=766 Abstracts und n=208 Volltexte auf Relevanz geprüft (weitere Details zur Literatursuche unter 5.12.1). Von den 17 geprüften

Leitlinien mussten drei nicht geändert werden, sechs erforderten geringe Überarbeitungen, und sieben wurden als nicht mehr gültig (veraltet) eingestuft. Mittels einer Überlebenszeitanalyse wurde die Halbwertszeit der Gültigkeit der AHRQ-Leitlinien ermittelt.

Als Vergleich kann die Gültigkeitsdauer anderer Formen aufbereiteter Evidenz herangezogen werden. Die Halbwertszeit für die „Richtigkeit“ der Aussage von systematischen Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien liegt bei 5,5 Jahren [95%-KI: 4,6-7,6J] [112]: Die Autoren haben nach dem Zufallsprinzip 100 systematische Übersichtsarbeiten, die in der evidenzbasierten Sekundärzeitschrift „ACP Journal Club“ gelistet waren, ausgewählt. Die Recherche nach neuen randomisierten kontrollierten Studien, die in die jeweilige systematische Übersichtsarbeit einzuschließen wäre, geschah nicht über eine systematische Suche sondern über ein komplexes assoziatives Verfahren. Dabei wurden gesucht:

- neue randomisierte kontrollierte Studien mit dem Methodikfilter „clinical queries“ in PubMed;
- neue systematische Übersichtsarbeiten zum Thema und dort eingeschlossene randomisierte kontrollierte Studien;
- neue randomisierte kontrollierte Studien mittels der semantischen Suchfunktion „related articles“ zu den eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien in PubMed;
- neue randomisierte kontrollierte Studien, die die ursprüngliche systematische Übersichtsarbeit zitieren mittels einer Zitierungsdatenbank;
- relevante Kapitel in evidenzbasierten Online-Lehrbüchern wie UpToDate und Clinical Evidence.

Die Ergebnisse wurden nach qualitativen und quantitativen Signalen für einen Aktualisierungsbedarf der systematischen Übersichtsarbeit untersucht. Mittels einer Überlebenszeitanalyse wurde die Halbwertszeit von systematischen Übersichtsarbeiten bis zum Auftreten eines Aktualisierungssignals ermittelt.

Für Cochrane Reviews, also die systematischen Übersichtsarbeiten der Cochrane Collaboration, wurde gezeigt, dass sich nach 4 Jahren bei 10% der Arbeiten die Schlussfolgerungen änderten [37]. In einer systematischen Analyse wurden alle Cochrane Reviews untersucht, die im Vierjahreszeitraum 1998-2002 aktualisiert wurden, und in denen mindestens eine neue Studie identifiziert wurde. Von n=377 Cochrane Reviews wurden so n=137 Reviews untersucht, von denen n=119 analysierbar waren. In n=105 Reviews änderte sich die Schlussfolgerung des Reviews

nicht, aber in 62% der Fälle resultierte ein engeres Konfidenzintervall des primären Endpunktes. Bei n=14 Reviews änderte sich die Schlussfolgerung, wobei in 93% der Fälle das Konfidenzintervall des primären Endpunktes enger wurde. Bei n=11 der n=119 Reviews änderte sich die statistische Signifikanz, dabei je etwa die Hälfte von signifikant zu nicht-signifikant und umgekehrt. Überlebenszeitanalysen wurden nicht durchgeführt.

Die Empfehlungsstärke vorhandener Empfehlungen könnte durch Leitlinienwartung verbessert werden: Die in der Kategorie 3 (Bestätigung der Empfehlung) eingruppierten Publikationen haben jeweils Inhalte der NVL KHK bestätigt, so dass eine Prüfung auf Erhöhung des Evidenzgrades und damit möglicherweise auch des Empfehlungsgrades gerechtfertigt scheint. Eine Entscheidung darüber ist jedoch von der Leitliniengruppe zu fällen. Es gab dabei umgekehrt nur in einem Falle (Effektgröße der Gripeschutzimpfung) einen Hinweis auf neue Unsicherheit. Die Publikationen der Kategorie 2 (Anregung für geplante Aktualisierung) betreffen mögliche Verbesserungen (Präzisierungen) bestehender Empfehlungen, jedoch keine die Gültigkeit gefährdenden Korrekturen (siehe auch 5.4).

Die hier durchgeführte Leitlinienwartung der arzneitherapeutischen Empfehlungen der NVL KHK hat im einjährigen Untersuchungszeitraum kein Wartungssignal detektiert, also keinen dringenden Änderungsbedarf feststellen. Die Leitlinienempfehlungen zur Arzneitherapie können somit 29 Monate nach ihrer Veröffentlichung noch als gültig angesehen werden. Es kann jedoch nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden, dass in den 17 Monaten zwischen Veröffentlichung und Projektbeginn ein Wartungssignal vorlag.

Dies ist prinzipiell eine Bestätigung der vermuteten hohen Stabilität der Leitlinienempfehlungen [66]. Aus methodischen Gründen ist die Berechnung einer Gültigkeitshalbwertszeit der arzneitherapeutischen Empfehlungen und eine weitergehende Generalisierung nicht möglich.

### **5.10. Übertragbarkeit des Verfahrens**

Das Verfahren zur Leitlinienwartung wurde am Beispiel der Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie der NVL KHK entwickelt und erprobt. Es ist davon auszugehen, dass insbesondere in diesem Bereich durch Durchführung einer überholten beziehungsweise risikoreichen Therapie oder durch Unterlassen einer innovativen Therapie ein relevantes Gefährdungspotential entsteht. Die Arzneitherapie wurde als dynamisches Forschungsfeld mit qualitativ und quantitativ überdurchschnittlich

eingeschätztem Wissenszuwachs gewählt. Die hohe Quantität des Wissenszuwachses sollte die Beurteilung der Machbarkeit des Verfahrens erlauben.

Im Bereich der kardiovaskulären Medizin werden häufig neue Therapie entwickelt und viele, auch große randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt. Die KHK ist als chronische Massenerkrankung ein wirtschaftlich ideales Feld für die pharmazeutische Industrie, die aufgrund des zu erwartenden Umsatzes mit einem neuen Medikament (Stichwort „Blockbuster“) hier zahlreiche Forschung durchführt.

Leitlinienwartung könnte in Feldern mit niedrigerer Forschungsaktivität weniger effizient oder gar überflüssig sein. Die Eignung für Randgebiete der Medizin – wie im Extremfall orphan diseases, in denen wenig Forschung in Form von randomisierten kontrollierten Studien beziehungsweise systematische Übersichtsarbeiten dieser Studien vorliegt – ist somit fraglich.

Das Konzept ist auf therapeutische Interventionen hin optimiert. Seine Eignung für diagnostische Interventionen ist unklar, insbesondere da hierbei wenige systematische Übersichtsarbeiten vorliegen. Aktuelle Entwicklungen, etwa in der Cochrane Collaboration, die 2007 eine entsprechende Arbeitsgruppe gestartet hat, lassen jedoch auf eine Verbesserung der Datenlage in der Zukunft hoffen [27].

Die GRADE-Methodik [14] zur Darstellung und Bewertung der Evidenz in Leitlinien hat in den letzten Jahren erhebliche Aufmerksamkeit erhalten. Einer ihrer Stärken ist die übersichtliche zusammenfassende Darstellung von Studienqualität und Effektgrößen. Dabei werden Ergebnisse für die verschiedenen Endpunkte getrennt dargestellt und diese nach klinischer Relevanz sortiert. Eine nach der GRADE-Methodik erstellte Leitlinie wäre mit dem Verfahren zur Leitlinienwartung einfacher und schneller zu warten, da eine potenziell relevante Publikation mit der vorhandenen Evidenz bezüglich Qualität, Effektrichtung und Effektgröße verglichen werden könnte. Der qualitative und quantitative Vergleich wäre so deutlich erleichtert.

Für die Anwendung des hier vorgeschlagenen Vorgehens auf andere Leitlinien ist der jeweilige Versorgungskontext relevant: So würde beispielweise bei der Leitlinienwartung einer Leitlinie nur zur ambulanten Versorgung die Menge der im Volltext zu sichtenden Artikel zunehmen, wenn der sichere Ausschluss eines Artikels auf Abstract-Ebene nicht möglich wäre, da die Versorgungsebene auf Titel/Abstract-Ebene nicht ersichtlich ist. Ob dies die Generalisierbarkeit relevant einschränkt, ist unklar.

Im Rahmen einer Anfrage einer Leitliniengruppe wurde die Übertragung des Verfahrens auf die S3-Leitlinie „Intensivmedizinische Versorgung herzchirurgischer Patienten: Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf-Therapie“ [24] der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) geprüft [unveröffentlichte Ergebnisse, 2009]. Neben dem schon diskutierten Problem der Transformation von komplexen Algorithmen (siehe 5.2) bereitete die Formulierung der Suchstrategie erhebliche Schwierigkeiten, da sich die Leitlinie nicht auf eine konkrete Erkrankung, sondern auf eine klinische Situation bezieht. Die Ermittlung der core journals war möglich, jedoch sind bei solchen eher randständigen Themen Bibliotheksempfehlungslisten wenig hilfreich, da sie nur die großen Hauptfächer abdecken. Die Einschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien und systematische Übersichtsarbeiten dieser Studien entsprach zwar den methodischen Anforderungen, deckte sich aber nicht mit der vorgefundenen Studienlandschaft. Bei der Auswertung einer Testrecherche wurde zudem deutlich, dass die Bewertung der gefundenen Literatur besondere Fachkompetenz erforderte.

Es wurden Vorarbeiten für die Leitlinienwartung der Nationalen Versorgungs-Leitlinien Asthma, COPD und Herzinsuffizienz durchgeführt. Das Verfahren der Leitlinienwartung erschien für die dort enthaltenen arzneitherapeutischen Empfehlungen ohne prinzipielle Probleme realisierbar.

Zum Einsatz des Verfahrens an anderen Leitlinien sollten idealerweise folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

1. evidenzbasierte Leitlinie,
2. klar formulierte Empfehlungen,
3. klar definierte und abgrenzbare einzelne Erkrankung,
4. überwiegend englischsprachige Publikationen.

Der Punkt 1 ist eine notwendige Bedingung, ohne die das Verfahren der Leitlinienwartung nicht durchführbar ist. Zu welchem Grad die übrigen Voraussetzungen erfüllt sein müssen, ist unklar.

### **5.11. Konzept zur Leitlinienwartung**

Die vorgestellte Methodik zur Leitlinienwartung der arzneitherapeutischen Empfehlungen der NVL KHK basiert auf der Grundannahme, dass diese Leitlinienempfehlungen evidenzbasiert und valide sind. Die Evidenzbasierung setzt einen systema-

tischen Erstellungsprozess mit Definition der Fragen, systematischer Literaturrecherche und Literaturlauswahl sowie Bewertung voraus (siehe 2.3). Das kann nicht für alle Leitlinienempfehlungen angenommen werden [67, 100]. Auch inhaltlich ähnliche Leitlinienempfehlungen basieren teils auf ganz unterschiedlicher Evidenz [23, 75]. Jenseits dieser formalen Ebene ist die inhaltliche Beurteilung, ob eine Leitlinienempfehlung richtig oder falsch ist, ungleich schwieriger, da Leitlinien den Übertragungsschritt von der „Studienwahrheit“ zu klinischen Anwendung gehen müssen. Bis auf einfache plakative Fälle wird dieser Übertragungsschritt nicht direkt und wertungsfrei durchzuführen sein. Bei Einhaltung der methodischen Anforderungen an die Leitlinienerstellung (siehe 2.3) wird aus pragmatischen Gründen von der inhaltlichen Richtigkeit der zu wartenden Leitlinienempfehlungen ausgegangen. Diese Annahmen zu Leitlinienempfehlungen sind erforderlich, um das hier vorgestellte Verfahren der Leitlinienwartung überhaupt sinnvoll durchführen zu können. Sie gelten auch für andere (kumulative) Aktualisierungen, bei denen nicht die komplette Evidenz neu recherchiert wird. Das Verfahren zur Leitlinienwartung ist keine komplette systematische Aufarbeitung des gesamten Studienwissens. Es stellt auch keine echte kumulative systematische Übersichtsarbeit dar oder die Aktualisierung einer systematischen Übersichtsarbeit. Bei einer solchen kumulativen systematischen Übersichtsarbeit wird neue Evidenz nach der ursprünglichen Methodik gesucht und ein neuer gemeinsamer Effektschätzer mittels Metaanalyse errechnet wird [69, 71].

Das Verfahren zur Leitlinienwartung ist der quartalsweise Vergleich zwischen neuem Wissen und vorhandenen Leitlinienempfehlungen. Leitlinienwartung kann somit versagen, wenn es zu einer schleichenden Änderung der Evidenzbasis kommt. Theoretisch wäre vorstellbar, dass im Laufe mehrerer quartalsweiser Wartungsläufe aus mehreren kleinen Studien, die für sich allein genommen kein Wartungssignal rechtfertigen würden, bei metaanalytischer Zusammenfassung ein Effekt gesehen wird, der ein Wartungssignal rechtfertigen würde. Um in dieser Situation ein Wartungssignal tatsächlich zu übersehen, darf gleichzeitig keine aktuelle systematische Übersichtsarbeit hierzu vorliegen. Die Häufigkeit dieser Konstellation - also langsame Verschiebung der Evidenzbasis zu einem der Leitlinienempfehlung entgegengesetzten signifikanten Effekt ohne Vorliegen einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit - ist unbekannt.

In den eigentlichen Wartungsprozess wurden keine Fachexperten direkt eingebunden. Die Einbindung von Experten zur Identifikation neuer, relevanter Publikationen hat sich in einem in der Literatur beschriebenen Projekt zur Leitlinienaktualisierung

nicht als hilfreich erwiesen [38]: zum einen wurde mangelnde Objektivität und Strenge angeführt, zum anderen mangelnder Einsatz und geringe Relevanz der Ergebnisse. So gaben 47 Experten auch nach mehrmaliger Aufforderung per Email und Telefon nur 13 Antworten. Darunter war nur eine Antwort, die tatsächlich neue Forschungsergebnisse berichtete.

Beim Verfahren der Leitlinienwartung ist die Aufgabe der Leitliniengruppe die Auswertung der Ergebnisse und Vorschläge der quartalsweisen Wartungsläufe sowie die gegebenenfalls daraus folgende Überarbeitung der Leitlinie (siehe 5.6).

### **5.11.1.      Wartungssignal**

Ein Wartungssignal ist ein Alarmsignal, welches für die Leitliniengruppe eine Aufforderung zur sofortigen Prüfung der betreffenden Leitlinienempfehlung darstellen würde. Es wird durch Ergebnisse einer neuen Publikation ausgelöst, die einer vorhandenen Leitlinienempfehlung widersprechen beziehungsweise die eine neue Empfehlung begründen können. Ein solches Wartungssignal muss eindeutig und stark sein. Diese Eigenschaften resultieren aus der Methodik der neuen Publikation aus der Größe des Therapieeffektes.

Die methodischen Mindestanforderungen ergeben sich aus der Evidenzbasierung der Leitlinienempfehlung (siehe 2.3.1.2) und den Evidenzanforderungen bei der Arzneimittel-Nutzenbewertung. Sie sind konkret durch die Ein-Ausschluss-Kriterien des Wartungsverfahrens festgelegt. Im hier entwickelten Konzept zur Leitlinienwartung der arzneitherapeutischen Empfehlungen der NVL KHK wurden prinzipiell nur randomisierte kontrollierte Studien und systematische Übersichtsarbeiten dieser Studien berücksichtigt.

Neben dem Studiendesign fließt auch die Qualität der randomisierten kontrollierten Studien beziehungsweise systematischen Übersichtsarbeiten in die Betrachtung, ob ein Wartungssignal vorliegt. Diese Qualität kann wiederum in methodische und inhaltliche Aspekte unterteilt werden. Methodische Aspekte der Qualität betreffen etwa verdeckte Zuteilung, Verblindung oder statistische Verfahren [1]. Zu inhaltlichen Aspekten der Qualität zählen die Wahl der Endpunkte und die Wahl des Komparators. Publikationen schlechter Qualität sind nicht stark genug, ein Wartungssignal zu begründen.

Die Effektgröße der neuen Evidenz ist in Relation zur Größe des Effektes der ursprünglich begründenden Evidenz zu sehen. Ein sehr kleiner Effekt, insbesondere bezogen auf einen Endpunkt niedriger klinischer Priorität ist nicht stark genug, ein Wartungssignal zu begründen. Die notwendige Effektgröße für ein Wartungssignal lässt sich berechnen [69, 71, 116], wenn den in den Leitlinien enthaltenen Empfehlungen eine quantitative Nutzen-Risiko-Abwägung zu Grunde liegt. In vielen Fällen

basieren jedoch Leitlinienempfehlungen nicht auf einer eigenen Metaanalyse, so dass der genaue quantitative Ansatz zugunsten einer semi-quantitativen Abschätzung aufgegeben werden muss.

Die Konzeptionalisierung des Wartungssignals entspricht strukturell der in der Literatur für die Aktualisierung von systematischen Übersichtsarbeiten verwendeten Methodik [112].

Ein Wartungssignal kann auch durch eine Behördenmeldung wie etwa eine Marktrücknahme ausgelöst werden. Auch ein solches Wartungssignal ist durch den Anspruch der Leitlinie an Aktualität und Gültigkeit begründet.

## **5.12. Konzepte zur Leitlinienaktualisierung**

Es sind in der Literatur verschiedene neuere Konzepte zur Aktualisierung von Leitlinien beschrieben.

Erste Ansätze für einen kontinuierlichen Aktualisierungsprozess wurde für die gemeinsame Asthma-Leitlinie der British Thoracic Society (BTS) und des Scottish Intercollegiate Guidelines Networks (SIGN) [104] unter dem Begriff „living guideline“ vorgeschlagen [55]. Hierbei werden wechselnde Abschnitte der Leitlinie jährlich aktualisiert. Damit wird nach dem „Teile-und-herrsche“-Prinzip die Last der Aktualisierungsarbeit sowohl zeitlich als auch personell verteilt.

Das Konzept der „Kommentierungs-Strategie“ (siehe 5.12.1) entstand vor der vorliegenden Arbeit und hat diese insbesondere dadurch ermutigt, dass gezeigt wurde, dass ein reduktionistisches Verfahren möglich und valide ist.

Das Konzept des Alertservice [96] (siehe 5.12.2) entstand nach der vorliegenden Arbeit und ist ein vollständig kontinuierliches Verfahren mit anderem methodischen Schwerpunkt.

### **5.12.1. Leitlinienaktualisierung nach dem Kommentierungs-Konzept**

Das Konzept wurde 2001 von Shekelle veröffentlicht [110] und an den Leitlinien der amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) erprobt. Die Strategie wurde validiert [38] und wird aktiv weiterentwickelt [122].

Die Grundlage der Strategie ist die Vorstellung, dass umwälzende neue Erkenntnisse Rezeption und Kommentierung in der Fachöffentlichkeit erfahren, die sich in den großen medizinischen Fachzeitschriften widerspiegelt. Mittels systematischer Suche und Sichtung von Kommentaren und Editorials kann die zugrunde liegende Primärarbeit aufgefunden werden, ohne eine systematische Recherche und Sichtung aller Literatur durchführen zu müssen.

Die Literaturlbasis bildeten auch hier core journals. Es wurden die fünf „großen“ medizinischen Fachzeitschriften (Lancet, NEJM, BMJ, Annals of Internal Medicine, JAMA) und ergänzend fachspezifische Zeitschriften gewählt.

Diese „Kommentierungs-Strategie“ zeichnete sich durch verringerten Aufwand ohne Verlust relevanter Artikel aus.

Vorteilhaft erscheint eine Vorsortierung durch die implizite Relevanzfilterung der core journals: zweifelhafte oder wenig relevante Artikel werden durch Lektorat und peer-review aussortiert. Auch Hinweise auf Schädwirkungen lassen sich identifizieren; das Verfahren ist nicht bezüglich der Studienmethodik der identifizierten Primärstudien festgelegt. Die Kommentierungsstrategie erweitert indirekt auch die Literaturlbasis, da sich entsprechende Kommentierung nicht zwangsläufig auf Arbeiten des jeweiligen Journals beschränkt.

Nachteil des Verfahrens ist es, dass Außenseitermeinungen benachteiligt werden, da sie seltener in den großen Journals publiziert beziehungsweise kommentiert werden.

### **5.12.2. Alertservice des ÄZQ**

Der Alertservice des Ärztlichen Zentrums für Medizin (ÄZQ) [96] ist ein Verfahren zur kontinuierlichen Leitlinienaktualisierung, das am Beispiel der NVL Asthma bronchiale erprobt wurde. Informationsquellen sind fachspezifische core journals und Leitlinienorganisationen. Es wird keine Methodikfilterung eingesetzt. Die Studienselektion erfolgt in einem zweistufigen Verfahren durch je einen Bewerter. Auf der ersten Stufe filtert ein Informationsspezialist grob nach Relevanz, die zweite Filterung und Auswahl geschieht dann durch den Leitlinienkoordinator. Die Literaturauswertung wird wöchentlich durchgeführt, wodurch maximale Aktualität erreicht wird. Es wird versucht, die Richtung des Informationsflusses umzukehren von einer aktiv gestarteten Suche hin zum Empfang von automatisch generierten Mitteilungen beim Eintreffen neuer Publikationen.

Der Aufwand schient durch die wöchentliche Durchführung und die ungefilterte Sichtung höher als bei dem in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Verfahren der Leitlinienwartung. Die zweistufige Sichtung durch jeweils eine Person ist möglicherweise fehleranfälliger als das sonst übliche Vier-Augen-Prinzip. Vorteilhaft sind die sehr hohe Aktualität und die breite Abdeckung, da keine Methodikfilterung stattfindet.

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein heuristisches Konzept zur kontinuierlichen Überwachung der Gültigkeit von Handlungsempfehlungen in medizinischen Leitlinien entworfen. Dieses „Verfahren zur Leitlinienwartung“ wurde an den arzneitherapeutischen Empfehlungen der NVL KHK über den Zeitraum von einem Jahr erprobt.

Die konkrete Durchführbarkeit und Praktikabilität des Verfahrens konnte gezeigt werden. Es konnten Erfahrungen mit diesem Konzept zur Leitlinienwartung gewonnen und einzelne Schritte des Verfahrens optimiert werden. Dabei zeigte sich der geringe Ressourcenbedarf des Verfahrens als eine besondere Stärke.

Methodisch ist die Kombination aus heuristischen und reduktionistischen Verfahren neuartig: Das Transformationsmodell generiert für alle Leitlinienempfehlungen eine einzige Suchstrategie. Diese Suchstrategie ist inhaltlich breit, jedoch einfach konstruiert und damit transparent. Sie erlaubt es, auch völlig unbekannte Interventionen im Fachgebiet zu finden. Die entscheidende reduktionistische Komponente war die Einschränkung der Suche auf core journals, also die wichtigen Zeitschriften des Fachgebietes. Die durchgeführten Validierungsverfahren erbrachten keinen Hinweis darauf, dass durch diese Reduktion relevante Information übersehen wurde.

Inhaltlich zeigten sich die erwarteten Leitlinienempfehlungen stabil, was als Hinweis auf eine hohe Robustheit von Leitlinienempfehlungen gesehen werden kann.

In einem nächsten Schritt sollten die Ergebnisse den Autoren der NVL KHK übermittelt werden. Hier wäre es insbesondere von Interesse zu prüfen, ob diese weitere Arbeiten identifiziert haben, welche sie als Wartungssignal klassifizieren würden, und ob sie mit der vorgenommenen Klassifikation übereinstimmen.

Aus einer Vorabpräsentation der Ergebnisse an ein Mitglied der Leitliniengruppe ergab sich, dass das Verfahren der Leitlinienwartung erklärungsbedürftig ist und Ziele, Methodik und Einschränkungen prägnant erklärt werden müssen.

Für die Implementierung wären organisatorische Vorbereitungen zu treffen, um die Ergebnisse zeitnah bewerten und gegebenenfalls in die Leitlinie einarbeiten zu können.

Auch wenn die empirische Basis für die Halbwertszeit von Leitlinienempfehlungen spärlich ist, so lässt sich doch die Forderung nach einer formalisierten, kontinuierlichen Sicherung der Gültigkeit von Leitlinienempfehlungen [89] durch zwei

plakative Beispiele verdeutlichen: Die renommierte Leitlinienagentur SIGN hat bis heute nicht adäquat auf Sicherheitsbedenken bezüglich des in einer der Leitlinien empfohlenen Aprotinin reagiert. Der Fall wurde im Kapitel 5.5 ausführlich dargestellt. Auch deutsche Leitlinienherausgeber sind auf akuten Änderungsbedarf ihrer Leitlinienempfehlungen nicht vorbereitet: Der Anästhesist Scott S. Reuben hat zahlreiche Studien zur peri- und post-operativen Schmerztherapie erfunden. Diese fanden auch Eingang in die S3-Leitlinien „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS). Mangels etablierter Abläufe reagierte die Fachgesellschaft nach der Aufdeckung des Skandals erst verzögert [80].

Durch hohe Aktualität von Leitlinien kann das Vertrauen der Nutzer in diese Quelle der Evidenz verbessert werden und Leitlinien erfüllen so den Bedarf nach Entscheidungsunterstützung gerade bei Neuerungen [92].

Aufwand und Kosten für eine komplette Überarbeitung einer Leitlinie im Sinne einer Aktualisierung sind hoch und unterscheiden sich oft nicht deutlich von den Kosten für die Erstellung der Leitlinie [32]. Aufgrund der Praktikabilität und dem niedrigen Ressourcenbedarfs könnte das vorgestellte Vorgehen für Leitlinienherausgeber daher eine Lösung darstellen, auch zwischen geplanten Überarbeitungen die Gültigkeit von Leitlinienempfehlungen zu gewährleisten. Ein besonderer Vorteil besteht dabei in der Vorselektion und Aufbereitung der neuen Evidenz durch Dritte, so dass die überwiegend ehrenamtlich arbeitenden Leitlinienautoren und Fachexperten entlastet werden. Der Aufwand könnte durch eine maßgeschneiderte Softwarelösung weiter minimiert werden („papierlose Leitlinienwartung“).

Wie die Validierungsmaßnahmen gezeigt haben, ist es mit dem vorgestellten Konzept gelungen die Anforderungen an die Balance zwischen methodischer Strenge einerseits und erforderlichem Pragmatismus andererseits zu erfüllen [18].

Die Rolle von Leitlinienwartung im Vergleich zur Aktualisierung bleibt angesichts aktueller Entwicklungen, wie fortentwickelten Aktualisierungskonzepten [122] und kontinuierlich aktualisierten „living guidelines“ offen. Eine herkömmliche Aktualisierung kann durch das Verfahren zur Leitlinienwartung nicht ersetzt werden, da das Verfahren allein von neu publizierten Daten getrieben ist. Der wichtige Aspekt der Auswahl relevanter Fragestellungen wird nicht behandelt (siehe 2.3.1.1).

Das vorgestellte Verfahren zur Leitlinienwartung kann im Sinne eines Moduls ohne größere organisatorische Änderungen für andere Leitlinie implementiert werden und würde so die Erfüllung der bis dahin weitgehend unrealistischen Forderung der WHO nach einem kontinuierlichen Leitlinienprozess [89] ermöglichen.

## 7. Literaturverzeichnis

- 1 Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. (2007). 2. Köln: Deutscher Ärzteverlag
- 2 Koronare Herzkrankheit - Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit. (2004). Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.
- 3 ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials. International Conference on Harmonisation E9 Expert Working Group. (1999). Stat.Med. 18(15): 1905-42
- 4 Medical Journals Focusing on General Medicine: Journal Watch. <http://general-medicine.jwatch.org/misc/watched.dtl>. (Zuletzt abgerufen am 15.06.2007)
- 5 ACP Journal Club Journals reviewed for ACP Journal Club. [http://www.acpjournals.org/shared/journals\\_reviewed.htm](http://www.acpjournals.org/shared/journals_reviewed.htm). (Zuletzt abgerufen am 15.06.2007)
- 6 AGREE Collaboration (2003). Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual.Saf.Health.Care. 12(1): 18-23
- 7 Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gotzsche PC, Lang T, CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials) (2001). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann.Intern.Med. 134(8): 663-94
- 8 Antes G (2004). Die Evidenz-Basis von klinischen Leitlinien, Health Technology Assessments und Patienteninformation als Grundlage für Entscheidungen in der Medizin. Z.Arztl.Fortbild.Qualitätssich. 98(3): 180,4; discussion 190-2, 214-5
- 9 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2008). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008).

- 10 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2001). Das Leitlinien-Manual. Z.Arztl.Fortbild.Qualitatssich. 95(Supl 1): 103
- 11 Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2009). NVL-Archiv. <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/archiv#khk>. (Zuletzt abgerufen am 23.07.2009)
- 12 Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin NVL KHK: Aktuelles. <http://www.versorgungsleitlinien.de/aktuelles/khkakt>. (Zuletzt abgerufen am 3/29/2009)
- 13 Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE (2000). Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. Lancet. 355(9209): 1064-9
- 14 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, GRADE Working Group (2004). Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 328(7454): 1490
- 15 Berdel D, Buhl R, Dierkesmann R, Niebling W, Schultz K, Ukena D, Worth H Nationale Versorgungsleitlinie Asthma - Version 1.4 - März 2007. [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/langfassung/index\\_html](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/langfassung/index_html). (Zuletzt abgerufen am 8/29/2007)
- 16 Bhatt DL (2007). Intensifying platelet inhibition--navigating between Scylla and Charybdis. N.Engl.J.Med. 357(20): 2078-81
- 17 Bloch RE, Lauterbach K, Oesingmann U, Rienhoff O, Schirmer HD, Schwartz FW (1997). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung. Dtsch Arztebl. 94(33): A-2154 / B-1831 / C-1635
- 18 Browman GP (2001). Development and aftercare of clinical guidelines: the balance between rigor and pragmatism. JAMA. 286(12): 1509-11

- 19 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2008). Leitlinien-Report Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK V 1.3.
- 20 Bundesärztekammer, KVB, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2008). Methoden-Report des NVL-Programms V1.3.
- 21 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2007). Pressemitteilung 29/07: BfArM ordnet Ruhen der Zulassung für Trasylool an.  
[http://www.bfarm.de/cln\\_012/nn\\_1160684/DE/BfArM/Presse/mitteil2007/pm29-2007.html](http://www.bfarm.de/cln_012/nn_1160684/DE/BfArM/Presse/mitteil2007/pm29-2007.html). (Zuletzt abgerufen am 17.07.2009)
- 22 Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, Makela M, Zaat J, AGREE Collaboration (2003). Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs. *Int.J.Qual.Health Care.* 15(1): 31-45
- 23 Burgers JS, Bailey JV, Klazinga NS, Van Der Bij AK, Grol R, Feder G, AGREE COLLABORATION (2002). Inside guidelines: comparative analysis of recommendations and evidence in diabetes guidelines from 13 countries. *Diabetes Care.* 25(11): 1933-9
- 24 Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, Göpfert M, Gogarten W, Große J, Heller A, Heringlake M, Kastrup M, Kröner A, Loer S, Marggraf G, Markewitz A, Reuter M, Schmitt D, Schirmer U, Wiesenack C, Zwissler B, Spies C (2006). S3-Leitlinie: Intensivmedizinische Versorgung herzchirurgischer Patienten - Häodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf-Therapie (DGAI, DGTHG).  
<http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/001-0161.htm>. (Zuletzt abgerufen am 8/30/2009)
- 25 Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS (2002). Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA.* 287(5): 612-7
- 26 Clark E, Donovan EF, Schoettker P (2006). From outdated to updated, keeping clinical guidelines valid. *Int.J.Qual.Health Care.* 18(3): 165-6

- 27 Cochrane Collaboration Diagnostic Test Accuracy Working Group - More about us.  
<http://srdta.cochrane.org/en/newPage7.html>. (Zuletzt abgerufen am 8/30/2009)
- 28 Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB (1997). Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann.Intern.Med.* 126(5): 376-80
- 29 Dickersin K, Manheimer E, Wieland S, Robinson KA, Lefebvre C, McDonald S (2002). Development of the Cochrane Collaboration's CENTRAL Register of controlled clinical trials. *Eval.Health Prof.* 25(1): 38-64
- 30 Dietz R, Rauch B (2003). Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Zeitschrift für Kardiologie.* 92(6): 501-21
- 31 Donner-Banzhoff N, Held K, Laufs U, Trappe HJ-, Werdan K, Zerkowski HR Nationale Versorgungsleitlinie KHK - Version 1.5 - Juli 2007.  
[http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl\\_khk\\_lang\\_1.5.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl_khk_lang_1.5.pdf). (Zuletzt abgerufen am 17.07.2009)
- 32 Eccles M, Rousseau N, Freemantle N (2002). Updating evidence-based clinical guidelines. *J.Health Serv.Res.Policy.* 7(2): 98-103
- 33 Europarat (2002). Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis (Empfehlung Rec(2001)13 des Europarates und Erläuterndes Memorandum). 59
- 34 European Medicines Agency (2008). EMEA recommends suspension of the marketing authorisation of Acomplia.
- 35 Field MJ, Lohr KN (1992). *Guidelines for clinical practice: from development to use.* Washington DC: Institute of Medicine
- 36 Field MJ, Lohr KN (1990). *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program.* Washington DC: National Academy Press
- 37 French SD, McDonald S, McKenzie JE, Green SE (2005). Investing in updating: how do conclusions change when Cochrane systematic reviews are updated? *BMC Med.Res.Methodol.* 533

- 38 Gartlehner G, West SL, Lohr KN, Kahwati L, Johnson JG, Harris RP, Whitener L, Voisin CE, Sutton S (2004). Assessing the need to update prevention guidelines: a comparison of two methods. *Int.J.Qual.Health Care.* 16(5): 399-406
- 39 George J, Hannah S5, Lang CC (2009). Thiazolidinediones and the influence of media adverse reporting on prescribing attitudes in practice (TZD-IMPACT) study. *Cardiovasc.Ther.* 27(2): 83-8
- 40 Giannakakis IA, Haidich AB, Contopoulos-Ioannidis DG, Papanikolaou GN, Baltogianni MS, Ioannidis JP (2002). Citation of randomized evidence in support of guidelines of therapeutic and preventive interventions. *J.Clin.Epidemiol.* 55(6): 545-55
- 41 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, Pasternak RC, Williams SV, Gibbons RJ, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC,Jr, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina (2003). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation.* 107(1): 149-58
- 42 Glanville JM, Lefebvre C, Miles JN, Camosso-Stefinovic J (2006). How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. *J.Med.Libr.Assoc.* 94(2): 130-6
- 43 Golder S, Loke Y, McIntosh HM (2006). Room for improvement? A survey of the methods used in systematic reviews of adverse effects. *BMC Med.Res.Methodol.* 63
- 44 Golder S, McIntosh HM, Duffy S, Glanville J, Centre for Reviews and Dissemination and UK Cochrane Centre Search Filters Design Group (2006). Developing efficient search strategies to identify reports of adverse effects in MEDLINE and EMBASE. *Health.Info Libr.J.* 23(1): 3-12

- 45 Golder S, McIntosh HM, Loke Y (2006). Identifying systematic reviews of the adverse effects of health care interventions. *BMC Med.Res.Methodol.* 622
- 46 Grandage KK, Slawson DC, Shaughnessy AF (2002). When less is more: a practical approach to searching for evidence-based answers. *J.Med.Libr.Assoc.* 90(3): 298-304
- 47 Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A (2000). Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet.* 355(9198): 103-6
- 48 Grimshaw J, Russell I (1993). Achieving health gain through clinical guidelines. I: Developing scientifically valid guidelines. *Qual.Health Care.* 2(4): 243-8
- 49 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schunemann HJ, GRADE Working Group (2008). Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 336(7652): 1049-51
- 50 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ, GRADE Working Group (2008). What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ.* 336(7651): 995-8
- 51 Hasenbein U, Eickermann M, Scheike I, Bartel C, Rütger A (2009). Empfehlungen – eine unterschätzte Herausforderung in Leitlinien. *EbM-Kongress.*
- 52 Haynes RB, McKibbon KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR, Hedges Team (2005). Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ.* 330(7501): 1179
- 53 Hernandez AV, Boersma E, Murray GD, Habbema JD, Steyerberg EW (2006). Subgroup analyses in therapeutic cardiovascular clinical trials: are most of them misleading? *Am.Heart J.* 151(2): 257-64
- 54 Higgins J, Green S (2008). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* John Wiley & Sons
- 55 Higgins BG, Douglas JG (2003). The new BTS/SIGN asthma guidelines: where evidence leads the way. *Thorax.* 58(2): 98-9

- 56 Hill DR, Stickell HN, Crow S (2003). Brandon/Hill selected list of print books and journals for the small medical library. New York: Mount Sinai School of Medicine of New York University
- 57 Ioannidis JP, Lau J (2001). Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA*. 285(4): 437-43
- 58 Kane RL, Wang J, Garrard J (2007). Reporting in randomized clinical trials improved after adoption of the CONSORT statement. *J.Clin.Epidemiol.* 60(3): 241-9
- 59 Koordinierungsausschuss für ein DMP KHK (2003). Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patienten mit Koronarer Herzkrankheit. Empfehlungen des Koordinierungsausschusses gemäß §137 f Absatz 2 Satz 2 SGB V.
- 60 Kopp I (2008). Grundsätze der Erstellung und Handhabung von Leitlinien. Ein Update. *Radiologe*. 48(11): 1015,6, 1018-21
- 61 Kopp I, Lelgemann M, Ollenschläger G (2007). Evidenzbasierte Medizin und Leitlinien. In: Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N (ed). *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*. 2. Auflage. Köln: Deutscher Ärzteverlag, p. 361-373
- 62 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK, Treating to New Targets (TNT) Investigators (2005). Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N.Engl.J.Med.* 352(14): 1425-35
- 63 Lauterbach K, Wille E (2001). Disease Management in Deutschland - Voraussetzungen, Rahmenbedingungen, Faktoren zur Entwicklung, Implementierung und Evaluation. Gutachten im Auftrag des Verbandes der Angestellten-Krankenkassen e.V. (VdAK) und des Arbeiter-Ersatzkassen-Verbandes e.V. (AEV).
- 64 Lee KP, Schotland M, Bacchetti P, Bero LA (2002). Association of journal quality indicators with methodological quality of clinical research articles. *JAMA*. 287(21): 2805-8

- 65 Lelgemann M (2009). Kritische Bewertung medizinischer Leitlinien - Eine Analyse und Diskussion der Ergebnisse des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens.
- 66 Lelgemann M, Lang B, Kunz R, Antes G (2005). Leitlinien. Was haben Ärzte und Patienten davon. Bundesgesundheitsbl.Gesundheitsforsch.Gesundheitsschutz. 48(2): 215-20
- 67 McAlister FA, van Diepen S, Padwal RS, Johnson JA, Majumdar SR (2007). How evidence-based are the recommendations in evidence-based guidelines? PLoS Med. 4(8): e250
- 68 McKibbin KA, Wilczynski NL, Haynes RB (2004). What do evidence-based secondary journals tell us about the publication of clinically important articles in primary healthcare journals? BMC Med. 233
- 69 Moher D, Tsertsvadze A, Tricco AC, Eccles M, Grimshaw J, Sampson M, Barrowman N (2008). When and how to update systematic reviews. Cochrane Database Syst.Rev. (1)(1): MR000023
- 70 Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG (2007). Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. PLoS Med. 4(3): e78
- 71 Moher D, Tsertsvadze A, Tricco AC, Eccles M, Grimshaw J, Sampson M, Barrowman N (2007). A systematic review identified few methods and strategies describing when and how to update systematic reviews. J.Clin.Epidemiol. 60(11): 1095-104
- 72 Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF (2000). Improving the Quality of Reports of Meta-Analyses of Randomised Controlled Trials: The QUOROM Statement. Onkologie. 23(6): 597-602
- 73 Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB, Hedges Team (2005). Optimal search strategies for retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. BMJ. 330(7482): 68
- 74 Mrkobrada M, Thiessen-Philbrook H, Haynes RB, Iansavichus AV, Rehman F, Garg AX (2008). Need for quality improvement in renal systematic reviews. Clin.J.Am.Soc.Nephrol. 3(4): 1102-14

- 75 Muth C, Gensichen J, Beyer M, Hutchinson A, Gerlach FM (2009). The systematic guideline review: method, rationale, and test on chronic heart failure. BMC Health Serv.Res. 974
- 76 National Library of Medicine (2008). Key MEDLINE Indicators. [http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\\_key.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html). (Zuletzt abgerufen am 30.03.2009)
- 77 National Library of Medicine (2007). Abridged Index Medicus (AIM or "Core Clinical") Journal Titles. <http://www.nlm.nih.gov/bsd/aim.html>. (Zuletzt abgerufen am 13.06.2007)
- 78 National Library of Medicine How PubMed works: automatic term mapping. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=helppubmed.section.pubmedhelp.Appendices#pubmedhelp.How\\_PubMed\\_works\\_aut](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=helppubmed.section.pubmedhelp.Appendices#pubmedhelp.How_PubMed_works_aut). (Zuletzt abgerufen am 19.06.2007)
- 79 National Library of Medicine Frequently Asked Questions about Indexing. <http://www.nlm.nih.gov/bsd/indexfaq.html>. (Zuletzt abgerufen am 4/22/2009)
- 80 Neugebauer EAM, Becker M, Sauerland S, Laubenthal H (2009). Wissenschaftsbetrug/Gefälschte Studien: Auswirkungen auf die S3-Leitlinie? Dtsch Arztebl. 106(15): A-703/B-599/C-583
- 81 Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Rodes-Cabau J, Cannon CP, Deanfield JE, Despres JP, Kastelein JJ, Steinhubl SR, Kapadia S, Yasin M, Ruzyllo W, Gaudin C, Job B, Hu B, Bhatt DL, Lincoff AM, Tuzcu EM, STRADIVARIUS Investigators (2008). Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. JAMA. 299(13): 1547-60
- 82 Ollenschläger G, Kopp I (2007). Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, AWMF und KBV: Eine Zwischenbilanz. Medizinische Klinik. 102(5): 383-7
- 83 Ollenschläger G, Kopp I, Lelgemann M, Sanger S, Heymans L, Thole H, Trapp H, Lorenz W, Selbmann HK, Encke A (2006). Das Deutsche Programm für Nationale Versorgungs Leitlinien. Hintergrund, Methodik und Entwicklungsprozess. Medizinische Klinik. 101(10): 840-5
- 84 Ollenschläger G, Lelgemann M, Kopp I, Expertenkreis NVL KHK beim ÄZQ (2006). Die Nationale VersorgungsLeitlinie KHK 2006: Ein zusammenfassender Bericht. Medizinische Klinik. 101(12): 993-8

- 85 Ollenschläger G, Thomeczek C, Thalau F, Heymans L, Thole H, Trapp H, Sanger S, Lelgemann M (2005). Medizinische Leitlinien in Deutschland, 1994 bis 2004. Von der Leitlinienmethodik zur Leitlinienimplementierung. Z. arztl. Fortbild. Qual. Gesundh.wes. 997-13
- 86 Ollenschlager G, Marshall C, Qureshi S, Rosenbrand K, Burgers J, Makela M, Slutsky J, Board of Trustees 2002, Guidelines International Network (G-I-N) (2004). 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. 13(6): 455-60
- 87 Owens DK, Lohr KN, Atkins D, Treadwell JR, Reston JT, Bass EB, Chang S, Helfand M (2009). Grading the strength of a body of evidence when comparing medical interventions—Agency for Healthcare Research and Quality and the Effective Health Care Program. J.Clin.Epidemiol. In Press, Corrected Proof
- 88 Oxford Centre of Evidence-based Medicine (2009). Levels of Evidence and Grades of Recommendation.  
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. (Zuletzt abgerufen am 26.03.2009)
- 89 Oxman AD, Schunemann H, Fretheim A (2006). Improving the use of research evidence in guideline development: 16. Evaluation. Health.Res.Policy.Syst. 428
- 90 Pagliari C, Grimshaw J (2002). Impact of group structure and process on multidisciplinary evidence-based guideline development: an observational study. J.Eval.Clin.Pract. 8(2): 145-53
- 91 Psaty BM, Furberg CD, Ray WA, Weiss NS (2004). Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis. JAMA. 292(21): 2622-31
- 92 Reed MW (2007). Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 84 -- National Clinical Guideline for the Management of Breast Cancer in Women. Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol). 19(8): 588-90
- 93 Royle P, Bain L, Waugh N (2005). Systematic reviews of epidemiology in diabetes: finding the evidence. BMC Med.Res.Methodol. 5(1): 2

- 94 Royle P, Waugh N (2005). A simplified search strategy for identifying randomised controlled trials for systematic reviews of health care interventions: a comparison with more exhaustive strategies. *BMC Med.Res.Methodol.* 523
- 95 Royle PL, Waugh NR (2007). Making literature searches easier: a rapid and sensitive search filter for retrieving randomized controlled trials from PubMed. *Diabet.Med.* 24(3): 308-11
- 96 Rütters D, Gerken M, Fishman L, Weinbrenner S, Lelgemann M (2009). Konzepte zur kontinuierlichen Leitlinien-Aktualisierung. 10. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin.
- 97 Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 312(7023): 71-2
- 98 Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB (2000). *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM.* 2nd. Churchill Livingstone
- 99 Sampson M, Shojania KG, Garritty C, Horsley T, Ocampo M, Moher D (2008). Systematic reviews can be produced and published faster. *J.Clin.Epidemiol.* 61(6): 531-6
- 100 Savoie I, Kazanjian A, Bassett K (2000). Do clinical practice guidelines reflect research evidence? *J.Health Serv.Res.Policy.* 5(2): 76-82
- 101 Scott DM, Norwood RM, Parra D (2009). P2Y(12) inhibitors in cardiovascular disease: focus on prasugrel. *Ann.Pharmacother.* 43(1): 64-76
- 102 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2009). Guideline 54: Update to printed guideline.  
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/54/update.html>. (Zuletzt abgerufen am 09.07.2009)
- 103 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2009). Clinical guidelines - Numerical List.  
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/numlist.html>. (Zuletzt abgerufen am 09.07.2009)

- 104 Scottish Intercollegiate Guidelines Network, British Thoracic Society (2008). British Guideline on the Management of Asthma. SIGN Publication. (101):
- 105 Selbmann H-, Encke A (2005). Leitlinien: Steter Prozess der Aktualisierung. Dtsch Ärzteblatt. 102(7): A-404 / B-341 / C-317
- 106 Shea B, Boers M, Grimshaw JM, Hamel C, Bouter LM (2006). Does updating improve the methodological and reporting quality of systematic reviews? BMC Med.Res.Methodol. 627
- 107 Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM (2007). Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med.Res.Methodol. 710
- 108 Shearer BS, Nagy SP (2003). Developing an academic medical library core journal collection in the (almost) post-print era: the Florida State University College of Medicine Medical Library experience. J.Med.Libr.Assoc. 91(3): 292-302
- 109 Shekelle P, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH (2001). When should clinical guidelines be updated? BMJ. 323(7305): 155-7
- 110 Shekelle P, Ortiz E, Rhodes S, Morton SC, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH (2001). Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? JAMA. 286(12): 1461-7
- 111 Shiffman RN (1995). Guideline maintenance and revision. 50 years of the Jones criteria for diagnosis of rheumatic fever. Arch.Pediatr.Adolesc.Med. 149(7): 727-32
- 112 Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D (2007). How Quickly Do Systematic Reviews Go Out of Date? A Survival Analysis. Ann.Intern.Med.
- 113 Somerfield MR, Einhaus K, Hagerty KL, Brouwers MC, Seidenfeld J, Lyman GH, American Society of Clinical Oncology (2008). American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: opportunities and challenges. J.Clin.Oncol. 26(24): 4022-6

- 114 Statistisches Bundesamt (2008). Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2007. Wiesbaden:
- 115 Strippoli GF, Craig JC, Schena FP (2004). The number, quality, and coverage of randomized controlled trials in nephrology. *J.Am.Soc.Nephrol.* 15(2): 411-9
- 116 Sutton AJ, Donegan S, Takwoingi Y, Garner P, Gamble C, Donald A (2009). An encouraging assessment of methods to inform priorities for updating systematic reviews. *J.Clin.Epidemiol.* 62(3): 241-51
- 117 Thomson Reuters Journal Citation Reports.  
[http://www.thomsonreuters.com/products\\_services/science/science\\_products/scholarly\\_research\\_analysis/research\\_evaluation/journal\\_citation\\_reports](http://www.thomsonreuters.com/products_services/science/science_products/scholarly_research_analysis/research_evaluation/journal_citation_reports). (Zuletzt abgerufen am 8/6/2009)
- 118 Tsang R, Colley L, Lynd LD Inadequate statistical power to detect clinically significant differences in adverse event rates in randomized controlled trials. *J.Clin.Epidemiol.* In Press, Corrected Proof
- 119 Vandembroucke JP (2008). Observational research, randomised trials, and two views of medical science. *PLoS Med.* 5(3): e67
- 120 Vandembroucke JP (2004). Benefits and harms of drug treatments. *BMJ.* 329(7456): 2-3
- 121 Vickery BC (1948). Bradford's Law of Scattering. *J Documentation.* 4(3): 198-203
- 122 Voisin CE, de la Varre C, Whitener L, Gartlehner G (2008). Strategies in assessing the need for updating evidence-based guidelines for six clinical topics: an exploration of two search methodologies. *Health.Info Libr.J.* 25(3): 198-207
- 123 Wikipedia Szientometrie.  
<http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Szientometrie&oldid=57344028>. (Zuletzt abgerufen am 30.03.2009)
- 124 Wilczynski NL, McKibbin KA, Haynes RB (2007). Response to Glanville et al.: How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. *J.Med.Libr.Assoc.* 95(2): 117,8; author reply 119-20

- 125 Windeler J, Antes G, Behrens J, Donner-Banzhoff N, Lelgemann M (2008).  
Randomisierte kontrollierte Studien: Kritische Evaluation ist ein  
Wesensmerkmal ärztlichen Handelns. Dtsch Arztebl. 105(11): A564-70
- 126 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzylo W, Gottlieb S,  
Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody  
G, Gibson CM, Antman EM, TRITON-TIMI 38 Investigators (2007). Prasugrel  
versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N.Engl.J.Med.  
357(20): 2001-15
- 127 Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J (1999). Clinical  
guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. BMJ.  
318(7182): 527-30

## 8. Anhang

### 8.1. Methodikfilter

SR-Filter „balanced, spec>sens“ nach Montori [73]:

```
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])
```

RCT-Filter „sensitive“ nach Haynes [52]:

```
((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])
```

### 8.2. 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))

### 8.3. Quellen zur UAW-Suche

BfArM-Webseite „Pharmakovigilanz“:

[http://www.bfarm.de/cIn\\_043/nn\\_828832/DE/Pharmakovigilanz/aktuell/functions/pvaktuell-node.html\\_nnn=true](http://www.bfarm.de/cIn_043/nn_828832/DE/Pharmakovigilanz/aktuell/functions/pvaktuell-node.html_nnn=true)

BfArM-Webseite „Medizinprodukte“:

[http://www.bfarm.de/cIn\\_029/nn\\_424306/DE/Medizinprodukte/medizinprodukte-node-aktuell.html\\_nnn=true](http://www.bfarm.de/cIn_029/nn_424306/DE/Medizinprodukte/medizinprodukte-node-aktuell.html_nnn=true)

PEI-Webseite „Sicherheitsinformationen zu Arzneimitteln“:

[http://www.pei.de/cIn\\_108/nn\\_163078/DE/infos/patienten/am-sik-pat/archiv-sik-pat/archiv-sik-node.html?\\_nnn=true](http://www.pei.de/cIn_108/nn_163078/DE/infos/patienten/am-sik-pat/archiv-sik-pat/archiv-sik-node.html?_nnn=true)

EMA-Webseite „Product Safety Announcements“:

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/drugalert/drugalert.htm>

FDA-Webseite „MedWatch“: <http://www.fda.gov/medwatch/safety.htm>

FDA-Webseite „Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the Adverse Event Reporting System (AERS)“:

[http://www.fda.gov/cder/aers/potential\\_signals/](http://www.fda.gov/cder/aers/potential_signals/)

### 8.4. Ablaufplan

Der Ablaufplan sieht eine Rollenaufteilung zwischen einem medizinischen Dokumentationsassistenten/Bibliothekar (MDA) und den beiden Reviewern vor.

#### MDA

1. pubmed.gov, Tab „History“, Clear history (löscht alte Suchen)

2. Zeitraum festlegen: vorhergehende 3 Monate, ab 2. Durchlauf vorhergehende 6 Monate

3. Suche nach Zeitraum

`JJJJ/MM[EDat]:JJJJ/MM[EDat]`

(z.B. 2007/08[EDat]:2007/10[EDat] für 1.8.07-31.10.07; es wird hierbei *einschließlich* gesucht)

4. Suche nach Krankheit

`coronary disease OR coronary heart disease`

5. 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])

**6. 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])

**7. 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]

**8. Suche Verknüpfung: Zeitraum AND Krankheit AND SR**

#1 AND #2 AND #3

**9. Ausgabeformat umschalten: Display/Medline**

**10. Exportieren: Send to/File**

11. Datei umbenennen: khk-sr.txt

**12. Suche Verknüpfung: Zeitraum AND Krankheit AND RCT AND Core-Journals**

#1 AND #2 AND #4 AND #5

**13. Ausgabeformat umschalten: Display/Medline**

**14. Exportieren: Send to/File**

15. Datei umbenennen: khk-rct.txt

16. In Pubmed.gov die History anzeigen, Seite speichern als khk-suche.htm, ausdrucken

17. alle drei gespeicherten Dateien in einem Ordner sichern, archivieren

18. Reference Manager starten, LLW-KHK-Datenbank öffnen

19. Importieren (File/Import Text-file) khk-sr.txt mit Filter „PubMed“ und automatischem Doublettenlöschen (Options/Duplicate references/Do not import).

Additional Keywords:

a. HBqX (z.B. Quartal C=HBqC)

b. HBsr

20. Logfiles speichern

21. Importieren (File/Import Text-file) `khk-rct.txt` mit Filter „PubMed“ und automatischem Doublettenlöschen (Options/Duplicate references/Do not import).

Additional Keywords:

- c. HBqX (z.B. Quartal C=HBqC)
- d. HBrc

22. Logfiles speichern

23. Suche mittels Keywords nach aktuellem Quartal, Sortierung nach RefID, Ausdruck mittels Outputstyle LLW

#### **Reviewer**

24. Kontrolle History-Ausdruck

25. Abstractreview mittels Ankreuzliste „relevant/irrelevant“

#### **MDA**

26. Volltextbeschaffung

27. Ausdrucken

#### **Reviewer**

28. Volltextreview, Dokumentation

29. Suche bei Zulassungsbehörden (Quellen siehe 8.3), Dokumentation

30. Ggf. Mitteilung an LL-Herausgeber

### **8.5. Quartalsdefinitionen und Datum der Recherche**

Bezeichnung	Zeitraum	Suchzeit- raum	Suchterm	Suchzeit- punkt
A	01.08.07- 31.10.07	01.08.07- 31.10.07	2007/08[EDat]:2007/10[EDat]	08.11.2007
B	01.11.07- 31.01.08	01.08.07- 31.01.08	2007/08[EDat]:2008/01[EDat]	07.02.2008
C	01.02.08- 30.04.08	01.11.07- 30.04.08	2007/11[EDat]:2008/04[EDat]	06.05.2008
D	01.05.08- 31.07.08	01.02.08- 31.07.08	2008/02[EDat]:2008/07[EDat]	05.08.2008

### **8.6. Sammelkorb**

Quelle	Zusammenfassung	Link
--------	-----------------	------

J Am Coll Cardiol. 2008 Jan 1;51(1):23-32	MA von IPD zu Surrogatendpunkten bei DES-Studien	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18174032">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18174032</a>
Arch Intern Med. 2007 Dec 10;167(22):2405-13	SR zur Symptompräsentation bei Frauen	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18071161">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18071161</a>
Public Health Nutr. 2007 Oct;10(10A):1156-63	SR zu KHK und Übergewicht	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17903325">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17903325</a>
Int J Clin Pract. 2008 Jan;62(1):76-87	SR zu Compliance	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983433">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983433</a>
Ann Intern Med. 2007 Nov 20;147(10):703-16	SR PCI vs. CABG	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938385">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938385</a>
Int J Technol Assess Health Care. 2007 Fall;23(4):473-9	SR zu DES mit gesundheitsökonom. Analyse	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937836">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937836</a>
Can J Anaesth. 2007 Sep;54(9):705-17	SR zu prophylaktischer CABG vs. Konservative Behandlung	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17766738">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17766738</a>
Heart. 2008 Nov;94(11):1419-23	10J follow-up RCT secondary prevention clinic	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198203">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198203</a>
Arch Intern Med. 2007 Nov 26;167(21):2296-303	RCT zur Kommunikation des Risikoprofils	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039987">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039987</a>
Am Heart J. 2007 Dec;154(6):1095-101	RCT Fibrat vs. Placebo, Auswertung CRP	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18035081">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18035081</a>
Lancet. 2007 Nov 3;370(9598):1552-9	RCT/gesundheitsökonomische Analyse DES (BASKET-Studie)	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17980734">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17980734</a>
Am Heart J. 2008 Apr;155(4):630-9	SR zu Sirolimus- vs. Paclitaxel-DES	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18371469">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18371469</a>
BMC Health Serv Res. 2008 Mar 20;8:60	SR zum Nutzen von Risikoscores	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18366711">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18366711</a>
J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2008 Jan;9(1):22-31	Testcharakteristika Belastungs-EKG	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268415">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268415</a>
Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD006886	Cochrane-SR zu psychosozialer Intervention bei rauchenden KHKlern	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254119">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254119</a>
Am Heart J. 2008 Feb;155(2):274-83	SR zu DES vs. BMS/CABG	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18215597">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18215597</a>
Circulation. 2008 Apr 8;117(14):1787-801	Kohortenstudie zu Geschlechts-/ ethnischen Unterschieden bei Coro-Patienten	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378615">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378615</a>
Circulation. 2008 Mar 18;117(11):1478-97	US-Leitlinie Streßecho	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316491">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316491</a>
Am Heart J. 2008	Gewichtsänderungen nach Infarkt	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/</a>

Mar;155(3):478-84	und Outcome (ENRICH-Daten)	<a href="http://pubmed/18294480">pubmed/18294480</a>
J Am Coll Cardiol. 2008 Feb 19;51(7):701-7	Grundsatzdiskussion zu MACE	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18279733">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18279733</a>
Eur Heart J. 2007 Dec;28(24):3051-8	Therapieziele aus Leitlinien (dt. CORIMA-Studie)	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029365">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029365</a>
JAMA. 2008 Jul 9;300(2):197-208	MA zu Knöchel-Arm-Index in der Risikoprognose	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18612117">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18612117</a>
J Am Coll Cardiol. 2008 Jun 24;51(25):2385-95	SR/MA zur DES bei Diabetikern	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565394">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565394</a>
Cardiovasc Ultrasound. 2008 Jun 19;6:30	SR/MA zur diagnostischen Genauigkeit des Stress-Echos	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565214">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565214</a>
Cardiol Rev. 2008 Jul-Aug;16(4):189-96	SR/MA zur diagnostischen Genauigkeit des Mehrzeilen-CTs	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18562809">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18562809</a>
Ann Pharmacother. 2008 Jun;42(6):790-805	SR + Leitlinienübersicht zu ASS+Clopidogrel+orale Antikoagulation	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18477734">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18477734</a>
Health Technol Assess. 2008 May;12(17):iii-iv, ix-143	HTA zu 64-Zeilen-CT vs. Coro	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462576">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462576</a>
Am J Cardiol. 2008 May 1;101(9):1259-62	MA zum Langzeitergebnis CABG vs. PCI	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18435954">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18435954</a>
Circulation. 2008 Jul 22;118(4):381-8	RCT zu CABG vs. PCI mit 1000 Patienten und 6J follow-up	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606919">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606919</a>
Ann Intern Med. 2008 May 6;148(9):656-61	RCT mit Analyse zur Änderung von Lipidwerten	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458278">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458278</a>
Heart. 2008 May 1 (Epub)	RCT mit Kostendaten zu DMP in UK	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18450843">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18450843</a>

## **9. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.