

**Systematische
Leitlinienrecherche und
-bewertung sowie Extraktion
neuer und relevanter
Empfehlungen für das DMP
Koronare Herzkrankheit**

**Dokumentation und Würdigung der
Stellungnahmen zum Vorbericht**

Auftrag V06-03
Version 1.0
Stand: 28.02.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Koronare Herzkrankheit

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

09.12.2006

Interne Auftragsnummer:

V06-03

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Diese Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht „V06-03: Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Koronare Herzkrankheit“ wird gleichzeitig mit dem Abschlussbericht veröffentlicht. Der Abschlussbericht (IQWiG-Berichte – Jahr 2008 Nr. 30) „V06-03: Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Koronare Herzkrankheit“ ist publiziert unter www.iqwig.de.

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Das vorliegende Dokument: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht V06-03 soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Koronare Herzkrankheit. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht V06-03. Köln: IQWiG; 2008.

Inhaltsverzeichnis

1	Dokumentation des Stellungnahmeprozesses	1
2	Würdigung der Stellungnahmen.....	2
3	Dokumentation der Stellungnahmen.....	3
3.1	Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden	3
3.2	Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen	7
3.2.1	Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen.....	7
3.2.2	Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie	11
3.2.3	Trommsdorff GmbH & Co. KG Arzneimittel.....	14
3.2.4	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.....	20
3.3	Stellungnahmen von Einzelpersonen.....	24
3.3.1	Prof. Dr. med. Martina Dören	24

1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Am 01.10.2007 wurde der Vorbericht „V06-03: Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Koronare Herzkrankheit“ in der Version vom 21.09.2007 veröffentlicht. Zu diesem Vorbericht konnten bis zum 30.10.2007 Stellungnahmen eingereicht werden.

Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Es wurde keine mündliche Erörterung durchgeführt. Änderungen, die sich aus den Stellungnahmen ergeben haben, sind im Abschlussbericht dargestellt. Der Abschlussbericht wurde unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Stellungnahmen

Die Würdigung der Stellungnahmen findet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts V06-03 (unter www.iqwig.de).

3 Dokumentation der Stellungnahmen

3.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (DGFF) (Lipid-Liga e. V.)	Prof. Dr. med. Achim Weizel	Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte liegt nicht vor							
Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG)	Dr. med. Manfred Gogol	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Trommsdorff GmbH & Co KG	Ulrike Del Castillo	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Dr. med. Bettina Freischütz	Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte liegt nicht vor							
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA)	Dr. med. Steffen Wahler	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
	Henning Thole	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Stellungnahmen von Einzelpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Prof. Dr. med. Martina Dören	Nein	Ja						

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, die Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen – oder für (populär)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁴

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind, innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

¹ Mit solchen „Personen, Institutionen oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

² Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und / oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

³ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁴ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben, reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. zu Mitarbeitern einer Firma oder Institution, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere, bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

3.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen

3.2.1 Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (DGFF, Lipid-Liga e. V.)

Autor:

Achim Weizel

Adresse:

DGFF Lipid-Liga e. V.

Waldklausenweg 20

81377 München

EINGEGANGEN 29. Okt. 2007

Herrn
Prof. Dr. med. Peter Sawicki
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27

51105 Köln

München, d. 25.10.2007

Aktueller Vorbericht des IQWiG "Systematische Leitlinienrecherche und – bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Koronare Herzkrankheit"

Sehr geehrte Herr Sawicki,

die DGFF(Lipid-Liga) e V. hat mit großem Interesse Ihren Vorbericht "Systematische Leitlinienrecherche und – bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Koronare Herzkrankheit" registriert. Bei der Durchsicht sind uns jedoch folgende Widersprüche aufgefallen, auf die wir Sie hiermit hinweisen möchten

Der aktuelle Vorbericht des IQWiG "Systematische Leitlinienrecherche und – bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Koronare Herzkrankheit" weist einige Widersprüche hinsichtlich des zitierten Inhaltes der Leitlinien (Tabelle 25) sowie deren eigentlichen Inhalt auf (Grundlage Tabelle 6 "Eingeschlossene Leitlinien").

Bezüglich den "Empfehlungen zur medikamentösen Therapie – Lipidsenker" ist uns folgendes aufgefallen (zu 5.7.8.5):

1. Von den in Tabelle 6 aufgelisteten Leitlinien ist in insgesamt 15 statt 9 Leitlinien eine Therapie mit Statinen erwähnt. 4 nennen explizit einen Einsatz "unabhängig vom Ausgangs-Lipidwert".
2. Im Bericht ist nur in 4 Leitlinien ein LDL-Cholesterinzielwert von < 100 mg/dl für die KHK Patienten genannt (AKdÄ, AHA W, AHA A, NZGG CR). Nach der Durchsicht der zitierten Leitlinien (Tab. 6) wurden:
 - a) 7 weitere Leitlinien aus der Tabelle 6 identifiziert, die einen LDL-Cholesterinzielwert von < 100 mg/dl nennen (DGPR, NVL, NZGG REHA, ESC A, ICSI (Version 2007), AHA PCI, AHA SP)

- b) Des Weiteren ist in 4 Leitlinien (ICSI 2007, AHA W, AHA PCI, AHA SP) der Tabelle 6 ein LDL-Cholesterinzielwert von < 70 mg/dl und in 1 Leitlinie ein Zielwert von < 2,0 mmol/l angegeben (NZGG CR).
3. Die Leitlinie "ICSI" wurde im Bericht in der Version 2006 berücksichtigt. In der Nachrecherche im Juni fand die aktuelle Leitlinie vom April 2007 keine Berücksichtigung. Da diese Version allerdings den aktuellen Stand der Leitlinie darstellt und im Zeitraum der Erstellung des Berichtes und zum Zeitpunkt der Nachrecherche verfügbar war, sollte die aktuelle Version als Grundlage dienen. Insbesondere da eine zielwertorientierte lipidsenkende Therapie beschrieben wird.
 4. Die 2 Zitate aus der SIGN A Leitlinie auf S. 153 und 156 im Bericht des IQWiG finden sich nicht in dieser Leitlinie wieder, sondern in der Leitlinie "SIGN REP".
 5. Aus der ESC A Leitlinie wurde auf S. 1360 nicht wörtlich zitiert.
 6. Das folgende Zitat aus der Leitlinie AHA A ist in der genannten Leitlinie so nicht nachzulesen: "Low-density lipoprotein-lowering therapy in patients with documented or suspected CAD and LDL cholesterol greater than 130 mg per dl, with a target LDL of less than 100 mg per dl."

Der Leitlinientext auf S. 161 der zitierten Leitlinie lautet wie folgt: "III. Treatment of Risk Factors; New/Changed Recommendations; Class IIa

1. In patients with documented or suspected CAD and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol 100 to 129 mg/dl, several therapeutic options are available: (Level of Evidence: B)
 - a) Lifestyle and/or drug therapies to lower LDL to less than 100 mg/dl. (Level of Evidence: B)
 - b) Weight reduction and increased physical activity in persons with the metabolic syndrome. (Level of Evidence: B)
 - c) Institution of treatment of other lipid or nonlipid risk factors; consider use of nicotinic acid or fibric acid for elevated triglycerides or low highdensity lipoprotein (HDL) cholesterol. (Level of Evidence: B)
2. Therapy to lower non-HDL cholesterol in patients with documented or suspected CAD and triglyceride levels greater than 200 mg/dl, with a target non-HDL cholesterol level of less than 130 mg/dl."

Auf der Seite 166 lautet der Leitlinientext wie folgt: "Recommendations for Pharmacotherapy to Prevent MI and Death in Asymptomatic Patients;

Class I

3. Lipid-lowering therapy in patients with documented CAD and LDL cholesterol greater than 130 mg/dl, with a target LDL of less than 100 mg/dl. (Level of Evidence: A)

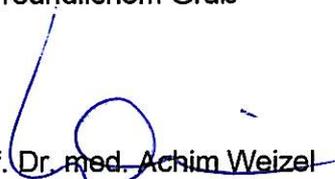
Class IIa

3. Lipid-lowering therapy in patients with documented CAD and LDL cholesterol 100 to 129 mg/dl, with a target LDL of 100 mg/dl. (Level of Evidence: C)"

Wir möchten Sie bitten, diese Inkonsistenzen bei der Erstellung des finalen Berichtes entsprechend zu berücksichtigen und zu korrigieren.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichem Gruß



Prof. Dr. med. Achim Weizel
Vorsitzender DGFF (Lipid-Liga) e.V.

7

3.2.2 Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG)

Autor:

Manfred Gogol

Adresse:

Klinik für Geriatrie
Krankenhaus Lindenbrunn
Lindenbrunn 1
31863 Coppenbrügge

**Systemische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Koronare Herzkrankheit.
Vorbericht (vorläufige Leitlinienbewertung), Auftrag V06-03, Version 1.0 vom 21.09.2007 durch das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**

Das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) hat mit Datum vom 01.10.2007 vorgenannte Stellungnahme auf seiner Homepage veröffentlicht (1).

Bei der Durchsicht der Unterlagen ist augenfällig, dass in der Bewertung der beurteilten Leitlinien Defizite anzusprechen sind. Es ist namentlich unklar, ob und in welchem Umfang Patienten höheren Lebensalters (≥ 75 Jahre) von den in den Leitlinien zusammengefassten Empfehlungen, die hier konzentriert zusammengestellt wurden, profitieren. Die Leitlinien selber weisen einen deutlichen Neglect auf, wenn man die vorliegende Datenbasis (2) und die Generalisierung der getroffenen Aussagen und Empfehlungen zu einander in Beziehung setzt.

Beispielhaft sei dies an der Tabelle 25 (Seite 150 ff) ausgeführt, in der die Empfehlungen zur medikamentösen Therapie - Lipidsenker - zusammengefasst werden. Auf die beschränkte Datenbasis dieser RCT's hatten schon Birch 2002 (3) und Bartlett et al. 2003 (4) hingewiesen. Auch neuere Arbeiten von Wenger et al. (5) weisen bei genauer Betrachtung der eingeschlossenen Patienten erhebliche Defizite im Alterssegment 75 Jahre und größer auf, so dass valide Aussagen nicht getroffen werden.

Noch problematischer erscheint die Zielsetzung hinsichtlich anzustrebender Serumlipidspiegel, wie Hayward et al. in ihrer Arbeit 2006 ausführen (6).

Das IQWiG ist in der Leitlinienbewertung für das DMP Koronare Herzkrankheit gut beraten, die vorhandenen Leitlinien in Hinsicht auf die Validität ihrer Datenbasis und damit ihrer Aussagekraft bzw. Nichtaussage für bestimmte Populationen zu überprüfen. In diesem Zusammenhang sei auf die Arbeit von McAlister et al. hingewiesen, die in einer Analyse verschiedener Leitlinien zu Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Hypertonie dazu kommen, dass häufig Ergebnisse auch von guten RCT's auf große (gleich Normal-)Populationen nicht übertragen werden können (7).

Literatur:

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Koronare Herzkrankheit. Vorbericht V06-03. Köln: IQWiG;2007.
2. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1999;282:2340-6.
3. Birch LM. Unanswered questions: the use of statins in older people to prevent cardiovascular event effects of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. J AM Ger Soc 2002;50:391-3.

4. Bartlett C, Davey P, Dieppe P, Doyal L, Ebrahim S, Egger M. Women, older persons, and ethnic minorities: factors associated with their inclusion in randomised trials of statins 1990 to 2001. *Heart* 2003;89:327-8.
5. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK for the Treating to New targets Study Steering Committee and Investigators. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2007;147:1-9.
6. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* 2006;145:520-30.
7. McAlister FA, Van Diepen S, Padwal RS, Johnson JA, Majumdar SR. How evidence-based are the recommendations in evidence-based guidelines. *PloS Medicine* 2007;4(8):e250. doi:10.1371/journal.pmed.0040250.

Dr. med. Manfred Gogol
Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG)
Klinik für Geriatrie
Krankenhaus Lindenbrunn
Lindenbrunn 1
31863 Coppenbrügge

3.2.3 Trommsdorff GmbH & Co. KG Arzneimittel

Autoren:

Bettina Freischütz
Ulrike Del Castillo

Adresse:

Trommsdorff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Trommsdorffstr. 2-6
52477 Alsdorf

Stellungnahme der Trommsdorff GmbH & Co. KG zum Vorbericht V06-03

Anmerkung: Zitate ohne Angabe der Publikation beziehen sich immer auf den Vorbericht (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Koronare Herzkrankheit. Vorbericht V06-03. Köln: IQWiG; 2007).

1 Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

1.1 Im Vorbericht ausgeschlossene Leitlinien

Im folgenden werden ausgewählte Leitlinien dargestellt, die aus für uns nicht nachvollziehbaren Gründen im Vorbericht ausgeschlossen wurden.

1.1.1 European Society of Cardiology: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation

Quelle: Van de Werf et al., 2003

Diese Quelle wurde im Vorbericht mit folgender Begründung ausgeschlossen: „Erfüllt nicht E1“ (S. 394).

Nach dem Berichtsplan ist E1 unter folgender Voraussetzung erfüllt: „Leitlinie beinhaltet Empfehlungen zu den unter 4.1.2 definierten Versorgungsaspekten der (chronischen) KHK“.

Der Ausschluss dieser Quelle ist unseres Erachtens fehlerhaft, da

1. die Leitlinie sehr wohl Empfehlungen zu Diagnose (S. 31 der LL), zu Therapie (S. 32-46 der LL) und zu Rehabilitation (S. 47-54 der LL) macht.
2. sich die Leitlinie nicht auf die Behandlung des Akutereignisses beschränkt, sondern auch die Sekundärprävention darstellt (siehe S. 47 ff. der LL)

1.2 Im Vorbericht zitierte Ausführungen zu Omega-3-Säurenethylester

In Ihrem Vorbericht stellen Sie wie folgt fest: „Der Konsum von Omega-3-Fettsäuren, zum Beispiel in Form von mindestens 2 Fischmahlzeiten pro Woche, wird von den

meisten Leitlinien angeraten (NCC, SIGN REP, AHA W, DGPR, AHA SP, NZGG CR, NZGG REHA).“

Folgt man den von Ihnen in den Tabellen 16 bzw. 25 abgedruckten Textstellen, ergibt sich folgendes Bild:

- NCC: “For patients who have had an MI within 3 months and who are not achieving this, consider providing at least 1g daily of omega-3-acid ethyl esters treatment licensed for secondary prevention post MI for up to 4 years.”
- SIGN REP: “All individual should eat at least two portions of fish per week, one of which should be a fatty fish”
- AHA W: “As an adjunct to diet, omega-3 fatty acids in capsule form (approximately 850 to 1000 mg of EPA and DHA) may be considered in women with CHD, and higher doses (2 to 4 g) may be used for treatment of women with high triglyceride levels.”
- DGPR: „Im ersten Jahr nach akutem Herzinfarkt ist eine ergänzende Therapie mit hoch konzentrierten Omega-3-Fettsäuren zu erwägen.“
- AHA SP: “Encourage increased consumption of omega-3 fatty acids in the form of fish* or in capsule form (1 g/d) for risk reduction.”
- NZGG CR: „Fish oil supplements, 1 g/day EPA and DHA combined, may be offered post myocardial infarction.”
- NZGG REHA: „Fish and fish oil supplements may reduce the risk of sudden cardiac death, however it remains to be determined whether fish oil supplements are more beneficial than eating fish.”

Zusammengefasst ist festzustellen: 6 von 7 Leitlinien (NCC, AHA W, DGPR, AHA SP, NZGG CR, NZGG REHA) empfehlen ausdrücklich den Einsatz von hochkonzentrierten Omega-3-Säurenethyl ester.

1. Ihre zusammenfassende Feststellung zum Konsum von Omega-3-Fettsäuren entspricht damit nicht der von Ihnen zusammengetragenen Evidenz. ¶
2. Die Leitlinie AHA SP führt in der Fußnote „*“ folgendes aus (im Vorbericht nicht zitiert): „Pregnant and lactating women should limit their intake of fish to minimize exposure to methylmercury.“ Damit steht diese Subgruppe nicht vor der Wahl zwischen Fisch oder hochkonzentrierten Omega-3-Fettsäuren, sondern sollte ausdrücklich die hochkonzentrierten Omega-3-Fettsäuren (frei von Verunreinigungen) verwenden. Dieser Zusammenhang wird weder in Ihrer Tabelle 16 dargestellt noch im zusammenfassenden Abschnitt 5.7.4. Das von Ihnen gewählte Zitat ist unvollständig und vor dem Hintergrund der Zielsetzung des Vorberichtes irreführend.
3. Omega-3-Säurenethyl ester 90 ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Auch wenn es in vielen Leitlinien unter der Rubrik der Ernährungsberatung aufgeführt wird, ist es ein Lipidsenker und daher als medikamentöse Therapie in Abschnitt 5.7.8.5. zu diskutieren bzw. in Tabelle 25 darzustellen. In Tabelle 25 findet sich aber nur der Hinweis auf die DGPR-Leitlinie (nicht aber auf andere Leitlinien wie AHA W, AHA SP, NCC und NZGG CR, die ebenso Omega-3-

Säurenethylester 90 empfehlen), in Abschnitt 5.7.8.5. fehlt der Hinweis auf Omega-3-Säurenethylester 90 komplett.

1.3 Im Vorbericht ausgewertete Leitlinien und noch nicht zitierte Ausführungen zu Omega-3-Säurenethylester

Im Vorbericht werden – wie schon festgestellt – 7 Leitlinien mit Ihren Ausführungen zu Omega-3-Fettsäuren zitiert (NCC, SIGN REP, AHA W, DGPR, AHA SP, NZGG CR, NZGG REHA). Insgesamt basiert der Vorbericht auf 21 Leitlinien. Im Rahmen unserer Recherchen innerhalb der 14 von Ihnen nicht im Zusammenhang mit Omega-3-Fettsäuren zitierten Quellen konnten wir 5 Quellen mit weiteren relevanten (und bislang im Vorbericht nicht dargestellten) Ausführungen identifizieren (NVL, ESC A, ICSI, AHA PCI, AHA A).

Der Vorbericht ist unseres Erachtens entsprechend zu ergänzen.

1.3.1 NVL

„Die DGK empfiehlt einen hohen Anteil ein- und mehrfach ungesättigter Fettsäuren, sowie einen hohen Anteil an Omega-3-Fettsäuren.“ (S. 117 NVL)

1.3.2 ESC A

„A meta-analysis of omega-3 fatty acid supplementation confirmed the effect on sudden death and showed a reduction of mortality, but concluded that reasonable large risk reduction with such therapy can only be expected among high-risk patients, such as patients with a recent MI. A more recent meta-analysis of the effects of lipid-lowering therapies on mortality also confirmed the beneficial effect of n-3 fatty acids in secondary prevention. Patients with stable angina without high risk features should rarely be considered for omega-3 fatty acid supplementation.“ (S. 26 ESC A)

;

1.3.3 ICSI

„Dietary and non-dietary intake of n-3 polyunsaturated fatty acids may reduce overall mortality, mortality due to myocardial infarction, and sudden death in patients with stable CAD. [Conclusion Grade II: See Conclusion Grading Worksheet C – Annotation 21b (Omega III)]“ (S. 16 ICSI)

1.3.4 AHA PCI

„Encourage increased consumption of omega-3 fatty acids in fish or 1 g per day omega-3 fatty acids from supplements for risk reduction (for treatment of elevated TG, higher doses are usually necessary for risk reduction).“ (S. e73 AHA PCI)
„Pregnant and lactating women should limit their intake of fish to minimize exposure to methylmercury.“

1.3.5 AHA A

“Encourage increased consumption of omega-3 fatty acids.” “Consider omega-3 fatty acids as adjunct for high TG” (S. 65 AHA A).

1.4 Medizinische Bewertung: Abgrenzung Omega-3-Säurenethylester 90 zu Fischöl

Omega-3-Fettsäuren sind sowohl im Fischöl als auch im Wirkstoff Omega-3-Säurenethylester 90 enthalten. Diese Zubereitungen können auf keinen Fall therapeutisch gleichgesetzt werden, daher sollen hier die wesentlichen Unterschiede erläutert werden.

In nativem Fischöl sind die Fettsäuren EPA und DHA als Triglyceride verestert. In **Omega-3-Säurenethylester 90** liegen jedoch EPA und DHA als Ethylester vor und ist damit **triglyderid-frei**, was bei der Behandlung der Hypertriglyceridämie eine wesentliche Rolle spielt. Durch die Form der Veresterung ergeben sich ganz erhebliche Produktunterschiede, die sich gerade bei der Behandlung der HTG wegen der erforderlichen Dosis stark auswirken.

Die wirksame Senkung deutlich erhöhter Triglyceride erfordert eine Dosierung der Omega-3 Fettsäuren typischerweise von 2,5 g pro Tag. Wird diese Dosis als Ethylester gegeben, sind dafür drei Kapseln pro Tag erforderlich, bei der Gabe von Omega-3 Fettsäuren als Triglyceride (z.B. Aneu® 500 mg) bis zu 19 Kapseln täglich. Damit ist eine Langzeit-Compliance praktisch ausgeschlossen. Bei dieser Menge an ölhaltigen Kapseln kommt es zudem zu einem Verträglichkeitsproblem. Denn während es sich bei dem Ethylester um eine dünnflüssige Zubereitung handelt, die sehr gut verträglich ist, sind die Triglyceride ein Öl. Aufgrund der Menge und der Zubereitung ist nahezu obligat mit erheblichen gastrointestinalen Nebenwirkungen zu rechnen.

Neunzehn Kapseln Omega-3 Fettsäuren als Triglyceride pro Tag enthalten etwa 9,5 g Fischöl. Dies bedeutet, dass täglich neben den 2,5 g Omega-3 Fettsäuren 7 g Fett (gesättigte und ungesättigte Fettsäuren) aufgenommen wird. Dies bedeutet täglich ein Plus an 65 kcal bzw. einer jährlichen Zunahme des Fettgewebes von 2,4 kg. In Ihrem Vorbericht wird aber zu Recht in Abschnitt 5.7.3. (Allgemeine Maßnahmen) auf die Notwendigkeit der Gewichtsreduktion hingewiesen. Die Zielsetzung der Gewichtsreduktion steht in Widerspruch zu dem Einsatz von nativem Fischöl, nicht aber zum Einsatz von Omega-3-Säurenethylester 90.

Da ein erheblicher Anteil des Öls von Hochseefischen aus gesättigten Fettsäuren besteht, ist dadurch von einem Anstieg des LDL-Cholesterins und damit des kardiovaskulären Risikos auszugehen. Es ist therapeutisch problematisch, dass einerseits auf die Verminderung der gesättigten Fettsäuren in der Nahrung gedrungen wird (z. B. von 25 g auf 18 g pro Tag, von 42 % auf 30 %) und andererseits bis zu sieben Gramm gesättigte Fettsäuren mehr über die Fischözübereitung (Triglyceride) zugeführt werden. Zudem steht eine solche Empfehlung in Widerspruch z.B. zur NVL, wonach – wie von Ihnen zitiert – eine „KHK-spezifische gesunde Ernährung“ „wenig gesättigte Fette enthält“ (S. 97).

1.5 Konsequenzen für die Leitlinienbewertung

Die bisherige Stellungnahme zeigt folgendes:

1. Eine Leitlinie wurde aus für uns nicht nachvollziehbaren Gründen ausgeschlossen (Van de Werf et al, 2003).
2. 6 der 7 von Ihnen zitierten Quellen empfehlen ausdrücklich den Einsatz von Omega-3-Säurenethyl ester, ohne dass dies in Abschnitt 5.7.4 so dargestellt wird.
3. Bei Schwangeren ist ausdrücklich Omega-3-Säurenethyl ester statt Fisch empfohlen.
4. Omega-3-Säurenethyl ester ist therapeutisch nicht mit nativem Fischöl zu vergleichen; Omega-3-Fettsäuren aus nativem Fischöl widersprechen den Ernährungsempfehlungen bei KHK.
5. Omega-3-Säurenethyl ester ist ein rezeptpflichtiges Arzneimittel, sollte daher entsprechend in Abschnitt 5.7.8.5 („Lipidsenker“) erläutert werden.
6. 5 weitere eingeschlossene Leitlinien zu Omega-3-Säurenethyl ester wurden bislang bei Ihrer Analyse nicht berücksichtigt.

Werden diese Punkte entsprechend in Ihrem Bericht eingearbeitet, resultiert hieraus unseres Erachtens eine wichtige Zusatzkenntnis gegenüber den bisherigen Anforderungen an die Ausgestaltung strukturierter Behandlungsprogramme für Patienten mit Koronarer Herzkrankheit. Dies ist bei der Zusammenfassung der Extraktion der Kernempfehlungen zu berücksichtigen.

3.2.4 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)

Autoren:

Steffen Wahler

Henning Thole

Adresse:

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin

Stellungnahme zum Vorbericht „Systematische Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Koronare Herzkrankheit“ (Auftrag V06-03)

Einleitung und Hintergrund

Am 01.10.2007 wurde der Vorbericht für den Auftrag V06-03 vom IQWiG veröffentlicht. Der G-BA hatte das IQWiG am 19.12.2006 beauftragt, eine entsprechende Leitlinienrecherche durchzuführen. Die im Auftrag V06-03 ausgeschriebene Arbeit soll nationale wie internationale Leitlinien zur Indikation „Koronare Herzkrankheit“ analysieren, um daraus Empfehlungen für die DMPs zu synthetisieren. Die Ergebnisse aus diesem Auftrag sollen dem G-BA zur Verfügung gestellt werden.

Seite 1/3

Vorangegangene Stellungnahmen

Der VfA hatte im Vorfeld zu diesem Auftrag bereits Stellungnahmen abgegeben, die entsprechend mitgelten. Insbesondere der Punkt „Zeitvorgaben“ soll hier noch einmal adressiert werden. Da die internationalen Literaturdatenbanken die Literatur immer erst nach der Veröffentlichung mit einem Zeitversatz einpflegen, sind durch die in diesem Projekt gewählten Recherchedaten vor Ende Juni 2007 alle die Quellen potenziell nicht eingeschlossen worden, die zwar innerhalb des vom G-BA gesetzten Zeitraumes fertiggestellt und veröffentlicht, aber letztlich noch nicht suchbar waren.

Recherche nach Leitlinien

Ein wesentlicher Teil der Recherche stützt sich auf die Leitlinien-datenbank des „Guidelines International Network (G-I-N)“. Diese Datenbank ist aber nicht vollständig öffentlich (Information von G-I-N, <http://www.g-i-n.net/index.cfm?fuseaction=membersarea>, Zugriff: 29.10.2007, 13:30 Uhr). Hierdurch wird möglicherweise der Zugriff auf - zumindest einen Teil der dort recherchierten Quellen - für die Allgemeinheit erschwert oder unmöglich gemacht. Ferner ist so eine Überprüfung der dementsprechenden Quellen nicht möglich.

Falls Quellen vorliegen, die unter diese Bedingungen fallen, muss seitens des IQWiG sichergestellt werden, dass diese Dokumente für jeden potenziell Interessierten innerhalb des sehr kurzen Zeitfensters für eine Stellungnahme zugreifbar sind. Eine Auflistung entsprechender Dokumente bzw. die Veröffentlichung über die Homepage des IQWiG erfolgte jedoch nicht.

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
Telefon 030 20604-0
Telefax 030 20604-222
www.vfa.deHauptgeschäftsführerin
Cornelia Yzer
- 21 -

Die Auswahl der Publikationssprachen unter Einschlusskriterium E3 lässt keine Systematik erkennen und wird nicht weitergehend begründet.

Die eingeschlossenen Sprachen hätten erweitert werden sollen, und ergänzend die Gründe für die Auswahl der Suchsprachen angegeben werden. Obwohl in der Recherche auch weitere Sprachen mitdurchsucht wurden (siehe Vorbericht, Anhang A), haben die entsprechenden Quellen keinen Eingang gefunden, was erklärt werden muss.

Methodische Bewertung der Leitlinien, Nichtberücksichtigung der DELBI-Domäne 7

Seite 2/3

Zur Bewertung der methodischen Qualität der Leitlinien wird DELBI herangezogen. DELBI enthält einen gesonderten Teil (Domäne 7), der für die Prüfung der Adaptierbarkeit ausländischer Leitlinien vorgesehen ist.

Der vorliegende Vorbericht nutzt diese Domäne 7 jedoch nicht und führt hierzu die sehr unklare Erklärung an, dass nur die Domänen 1 bis 6 von DELBI, die dem internationalen AGREE-Instrument entsprechen, genutzt werden.

Nachfolgend werden aber im Kapitel 4.3.2 insgesamt 3 Fragen zur Prüfung der Adaptierbarkeit präsentiert, die vom IQWiG selber definiert wurden und außerhalb jeglicher Validierung stehen. Ferner wird auf das ADAPTE-Instrument hingewiesen, dass eine Grundlage der 3 formulierten Fragen sein soll, aber bislang nicht veröffentlicht ist (<http://www.adapte.org/rubrique/manual-and-tools.php>, Zugriff: 29.10.2007, 13:53 Uhr).

Die Gründe für das Vorgehen zum Stichwort „adaptierte Leitlinien“ erschließen sich nicht und müssen vollständig dargelegt werden. Teilweise sind Quellen, die Grundlage der Arbeit waren, nicht öffentlich zugänglich. Der Vorbericht ist insofern als unvollständig zu werten.

Ein- /Ausschlussgründe

Das Ausschlusskriterium A7 ist weiterhin methodisch nicht nachvollziehbar. Gerade Leitlinien mit regionalem Geltungsanspruch können Adaptierungen oder Implementierungsansätze enthalten, die für den Aufgabenbereich der DMPs wichtige Hinweise geben / enthalten können.

Ein regelhafter Ausschluss gerade der deutschsprachigen regionalen Leitlinien, die hier Informationen liefern können, muss korrigiert werden. Hiervon abhängig muss dann die Suchstrategie

angepasst werden, um entsprechende Leitlinien sicher identifizieren zu können.

Zusammenfassende Wertung

Bereits zum Berichtsplan vorgenommene Kommentierungen haben keinen Eingang in das Projekt gefunden. Mindestens in Bezug auf die Anwendung von Informationen aus ADAPTE weicht der hier vorgelegte Vorbericht inhaltlich vom Berichtsplan (sowohl V 1 als auch V 2) ab, was zwar grundlegend erläutert wird (Abschnitt 4.5 des Vorberichtes), aber im Ergebnis nicht nachvollziehbar ist, da ADAPTE bislang nicht veröffentlicht wurde.

Seite 3/3

Die im Projekt vorgenommenen Entscheidungen z. B. zur Nicht-Anwendung der DELBI-Domäne 7 und zum Umgang mit ADAPTE sind nicht nachvollziehbar erklärt, der Vorbericht ist insofern nicht abschließend beurteilbar.

Dadurch, dass relevante Informationen – z. B. zur Suchstrategie – erst mit dem Vorbericht veröffentlicht werden, wird die Möglichkeit einer grundsätzlichen Kommentierung des Berichtes in die Endstrecke des Verfahrens geschoben, wo das Risiko besteht, eventuelle Korrekturen mit viel Doppelarbeit zu erzeugen.

Insgesamt sollten alle getroffenen Entscheidungen so klar dargelegt sein, dass sie nachvollziehbar und damit auch kommentierbar sind.

Eine Kommentierung zu Beginn der Arbeitsphase, d. h. die Darlegung der entsprechenden Informationen zusammen mit dem Berichtsplan, stellt sich aus Sicht des VFA als die ökonomischere Lösung dar, die zugleich den Forderungen des GKV-WSG nach Transparenz und Beteiligung nachkommt.

Berlin, 29.10.2007

3.3 Stellungnahmen von Einzelpersonen

3.3.1 Prof. Dr. med. Martina Dören

Adresse:

Charité-Universitätsmedizin Berlin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Stellungnahme zu V06-03

Es ist zu begrüßen, dass im „Vorbericht (vorläufige Leitlinienbewertung) Systematische Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für as DMP Koronare Herzkrankheit“ (V06-03, Version 1.0, Stand 21. 09. 2007) der Aspekt „Hormonersatztherapie“ als Teil des Kapitels „Medikamentöse Therapie“ (Punkt 5.7.8.) Berücksichtigung findet.

1. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

- „Clinical Guideline“ der U.S. Preventive Services Task Force 2005

Aus der Methodik der Leitliniensuche ist nicht direkt ableitbar, warum die „Clinical Guideline“ nicht eingeschlossen wurde oder warum sie ausgeschlossen wurde. Sofern diese Quelle primär recherchiert wurde, wäre zu klären, ob diese der Systematik von Kapitel 4.1.3.1 folgend gemäß Ausschlusskriterium A1 nicht berücksichtigt werden konnte.

- Die berücksichtigten Leitlinien beziehen zwei Cochrane Reviews nicht ein:
Farquhar CM et al. 2005: systematische Synthesefindung zu verschiedenen kardialen Outcomes und spezifische, kardial bedingte Mortalität;
Gabriel-Sanchez R et al. 2005: systematische Synthesefindung zu vergleichbaren, nicht vollständig deckungsgleichen kardialen Outcomes im Vergleich zu Farquhar CM et al. 2005 und spezifische Mortalität.

Diese Reviews einschließlich Meta-Analysen hätten eigentlich bei den systematischen Literaturrecherchen durch die Verantwortlichen für die Leitlinien AHA A W und FMS aus den Jahren 2007 und 2006 recherchierbar sein sollen.

Wahrscheinlich sprengt es die Methodik des Vorberichts, diese systematischen Reviews in 5.7.8.8 zu berücksichtigen; bisher findet sich im Literaturverzeichnis ein systematischer Review / Meta-Analyse (Referenz 1398); wegen der Relevanz dieser Veröffentlichungen für Aussagen zur Primär- und Sekundärprävention durch menopausale Hormontherapie finden die beiden Cochrane Reviews hier Erwähnung.

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

Das Kapitel 5.7.8 ist teilweise missverständlich verfasst. Zu zwei Aspekten möchte ich folgendes anmerken:

- Im Kapitel 5.7.8.8 wird ausgeführt, dass „eine Hormongabe weder als Primär- noch als Sekundärprävention bei Patienten mit KHK empfohlen werden kann (NZGG CR, AHA A, AHA W, FMS).“ (Zitat, S. 38)

Hier ist anzumerken, dass die gewählte Formulierung impliziert, dass sich aus den vier benannten Leitlinien Aussagen zu an KHK *erkrankten* Patientinnen machen. Es ist

missverständlich zu formulieren, dass Hormongabe „bei Patienten mit KHK“ nicht empfohlen werden kann, „weder als Primär- noch als Sekundärprävention“. Aus der bestehenden Formulierung auf S. 38 könnte auch geschlossen werden, dass Patientinnen *mit KHK* nicht mit einer als *Primärprävention* intendierten Hormonersatztherapie behandelt werden sollten. Dies ist ein Widerspruch in sich, da dies per definitionem keine Situation einer Primärprävention ist. Offensichtlich sollte ausgedrückt werden, dass menopausale Hormontherapie *einerseits* nicht geeignet ist zur medikamentösen Primärprävention von KHK, *andererseits* auch nicht zur Sekundärprävention bei bereits an KHK erkrankten Frauen?

Eine Sichtung aller Studien der vier Leitlinien im Sinne von Kapitel 4.1.3.1 (Leitlinien-screening, Ein- / Ausschlusskriterien), die zu Aussagen zu Hormonersatztherapie herangezogen wurden (s. Tabelle 28, Referenzen 1382-1398) zeigt, dass sowohl Studien in das Literaturverzeichnis des Vorberichts übernommen wurden, die bereits kardial erkrankte Patientinnen einschlossen (randomisierte, plazebokontrollierte, doppelt verblindete Studien wie HERS und andere Studien einschliesslich der von Surrogatparametern: Referenzen 1383, 1385, 1397; 1386; 1387; 1395) als auch umfangreiche Studien (hinsichtlich der eingeschlossenen Fallzahl) *mit ganz überwiegend als primär nicht kardial erkrankten* Patientinnen (Auswertungen von zwei randomisierten, plazebokontrollierten, doppelt verblindeten Studien der Women's Health Initiative und weitere Studien: Referenzen 1384, 1388, 1391, 1393; 1390; 1395).

Nicht alle Studien erlauben eine Differenzierung hinsichtlich der Einteilung von Patientinnen in Situationen der Primär- und oder Sekundärprävention (1387, 1392, 1396).

Die Mehrheit der den Leitlinien zugrunde liegenden Studien mit einer numerischen Mehrheit von zugrunde gelegten Fällen trifft *keine* Aussagen zu koronar Erkrankten.

- Weiterhin sind in den Leitlinien und daher konsequentiv in Tabelle 28 Studien aufgeführt, die zu selektiven Östrogenrezeptormodulatoren wie Raloxifen und Tamoxifen, nicht Hormonersatztherapie, Aussagen treffen (1389, 1394); dies ist nicht Gegenstand eines Kapitels zu Hormonersatztherapie.

3. Sprache und zugrunde liegende wissenschaftliche Konzepte

- „Hormonersatztherapie“ kann als negativ konnotierter Begriff aufgefasst werden, da suggeriert werden kann, dass postmenopausale Frauen „Mangelpatientinnen“ sind, die einer medikamentösen Intervention bedürfen.

Erkenntnisse und Handlungsempfehlungen zu Vorteilen, Nutzen und Risiken menopausaler Hormontherapie befinden sich seit etlichen Jahren im Wandel. Der derzeitige Kenntnisstand und die derzeitige Abwägung von Nutzen und Risiken kontrastieren mit dem Notwendigkeit suggerierenden Begriff von „Ersatztherapie“. Ziel einer hormonellen Therapie nach der Menopause mit exogenen Östrogenen, ggf. in Kombination mit Gestagenen zur Endometriumprotektion, ist die Behandlung von klimakterischen Symptomen, nicht der „Ersatz“ endogen vermindert produzierten Östradiols ovarieller Genese.

- Warum wird von „Patienten“ gesprochen, wenn offensichtlich eine Pharmakotherapie für „Patientinnen“ behandelt wird, die laut Zulassungsstatus nur für Frauen indiziert ist?

Daher schlage ich vor,

- die benannten Evidenzquellen, insbesondere die „Clinical Guideline“ 2005, auf Eignung zwecks Berücksichtigung zu überprüfen. Aus der Methodik der Leitliniensuche ist nicht direkt ableitbar, warum die „Clinical Guideline“ der U.S. Preventive Services Task Force 2005 nicht eingeschlossen wurde oder warum sie ausgeschlossen worden sein könnte. Sofern diese Quelle recherchiert wurde, wäre zu klären, ob diese hier der Systematik von Kapitel 4.1.3.1 folgend gemäß Ausschlusskriterium A1 ausgeschlossen wurde.
- die Formulierung der Kernaussage auf S. 38 zu überprüfen, Eindeutigkeit der Aussagen, wenn die Evidenzbasis dies erlaubt, hinsichtlich der Settings Primärprävention und Sekundärprävention herzustellen, die Leitlinienauswahl auf die auch tabellarisch darstellbaren Bereiche zu beschränken, die Aussagen zu Hormonersatztherapie (nicht anderen Pharmakotherapien) enthalten
- die Bezeichnung „Hormonersatztherapie“ zu überprüfen und durch einen anderen Begriff zu ersetzen, der auf „Ersatz“ verzichtet.
- den Begriff „Patienten“ durch „Patientinnen“ zu ersetzen, da Pkt 5.7.8.8 ausschließlich weibliche Personen betrifft

Literatur :

Farquhar CM, Marjoribanks J, Gabriel-Sánchez R, Carmona L, Roque M, et al. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, issue 2. Art. No.: CD002229.

Gabriel-Sánchez R, Carmona L, Roque M, et al. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, issue 2. Art. No.: CD002229.

U.S. Preventive Service Task Force. Hormone Therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Service Task Force. Ann Int Med 2005;142:855-860



Berlin, 18. 10. 2007

Univ.-Prof. Dr. med. Martina Dören
Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin
Professur Frauenforschung und Osteologie
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin