

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

**Dokumentation und Würdigung der  
Stellungnahmen zum Berichtsplan**

Auftrag V06-03  
Version 1.0  
Stand: 02.07.2007

# 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:**

19.12.2006

**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

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>iii</b>
<b>1    Dokumentation des Stellungnahmeprozesses .....</b>	<b>4</b>
<b>2    Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden .....</b>	<b>5</b>
<b>3    Dokumentation der Stellungnahmen.....</b>	<b>8</b>
<b>3.1    Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen.....</b>	<b>8</b>
3.1.1    Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) .....	9
3.1.2    Novartis Pharma GmbH .....	13
3.1.3    Pfizer Consumer Healthcare GmbH.....	16
3.1.4    Trommsdorff GmbH & Co. KG Arzneimittel.....	23
3.1.5    Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA).....	29
<b>4    Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>33</b>
<b>4.1    Darstellung des Ausschreibungsverfahrens.....</b>	<b>33</b>
<b>4.2    Einschlußkriterium „Publikationssprachen“ .....</b>	<b>33</b>
<b>4.3    Ausschluß von Leitlinien mit regionalem Geltungsanspruch.....</b>	<b>33</b>
<b>4.4    Ausschluss von Leitlinien zur Behandlung von ACS und einzelnen             Risikofaktoren bzw. Begleiterkrankungen .....</b>	<b>33</b>
<b>4.5    Übertragbarkeit der Leitlinien auf Deutschland.....</b>	<b>34</b>
<b>4.6    Dokumentation der Recherche.....</b>	<b>34</b>
<b>4.7    Notwendigkeit einer ergänzenden Recherche nach Primärstudien.....</b>	<b>35</b>
<b>4.8    Definition des Begriffes „Kernempfehlungen“.....</b>	<b>35</b>
<b>4.9    Zeitraum der Recherche .....</b>	<b>35</b>
<b>5    Literaturverzeichnis.....</b>	<b>36</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
DMP	Disease-Management-Programm
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-I-N	Guidelines International Network
KHK	Koronare Herzkrankheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NGC	National Guideline Clearinghouse
VfA	Verband Forschender Arzneimittelhersteller

## 1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Am 17.04.2007 wurde der Berichtsplan „V06-03: Systematische Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Koronare Herzkrankheit“ in der Version 1.0 vom 04.04.2007 veröffentlicht. Zu diesem Berichtsplan konnten bis zum 15.05.2007 Stellungnahmen eingereicht werden.

Insgesamt wurden zu diesem Berichtsplan 5 Stellungnahmen verschiedener Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen (siehe Tabelle 1) abgegeben. Nach Überprüfung der für das Stellungnahmeverfahren geltenden formalen Kriterien wurden substantielle Aspekte der Stellungnahmen im Berichtsplan in der Version 2.0 vom 02.07.2007 berücksichtigt. Der Berichtsplan in der aktuellen Version wurde unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht. Die Stellungnahmen sind im Folgenden dokumentiert. Die Würdigung der Stellungnahmen findet sich in Abschnitt 4 dieses Dokumentes.

Im Rahmen der Stellungnahmen wurde auf Leitlinien hingewiesen, die bei der Erstellung des Vorberichtes einzubeziehen seien. Eine Prüfung dieser Leitlinien wird im Rahmen der Vorberichtserstellung unter Berücksichtigung der im Berichtsplan beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien erfolgen.

Tabelle 1: Stellungnehmende Personen und die von ihnen repräsentierten Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen

<b>Fachgesellschaft, Firma, Vereinigung</b>	<b>Stellungnehmende Person/Personen</b>
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	PD Dr. med. Ina Kopp, Prof. Dr. Hans-Konrad Selbmann
Novartis Pharma GmbH	Dr. Renate Handrock, Dorejd Kastrati, Hanns J. Schultes
Pfizer Consumer Healthcare GmbH	Dr. Karlheinz Mulzer, Wolfgang Henkel
Trommsdorff GmbH & Co KG	Ulrike Del Castillo, Ernst Mohler
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VfA)	Dr. med. Steffen Wahler, Henning Thole

## 2 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

Im Folgenden sind 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 Vereinigungen

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
AWMF	Ina Kopp	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Hans-Konrad Selbmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH	Renate Handrock	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Dorejd Kastrati	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein
	Hanns J. Schultes	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer Consumer Healthcare GmbH	Karlheinz Mulzer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
	Wolfgang Henkel	Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte liegt nicht vor							
Trommsdorff GmbH & Co KG	Ulrike Del Castillo	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Ernst Mohler	Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte liegt nicht vor							
VfA	Steffen Wahler	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
	Henning Thole	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	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 Firma<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>2</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>3</sup> 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, Ausrichtung und/oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren, auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel, erhalten?<sup>4</sup>

*Frage 4:* Haben Sie und/oder 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 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?

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

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

<sup>4</sup> 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 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 7:* Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. 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 Dokumentation der Stellungnahmen**

#### **3.1 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen**

### **3.1.1 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)**

**Autoren:**

Ina Kopp  
Hans-Konrad Selbmann

**Adresse:**

AWMF Geschäftsstelle  
Uhierstraße 20  
40223 Düsseldorf



15.05.2007

I. Kopp, H.K. Selbmann:

**Stellungnahme der AWMF zum Berichtsplan**

**„Systematische Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion neuer  
und relevanter Empfehlungen für das DMP Koronare Herzkrankheit“**

**Version 1.0. vom 04.04. 2007 (Auftrag V06-03)**

**Vorbemerkung**

Die AWMF begrüßt es sehr, dass bei der formalen Prüfung der methodischen Qualität möglicher Quell-Leitlinien für die Überarbeitung des Disease-Management-Programms KHK in Deutschland das neue Instrument DELBI (Deutsches Instrument zur methodischen Bewertung von Leitlinien) eingesetzt werden soll. Allerdings sind die Angaben im vorliegenden Berichtsplan hinsichtlich der methodischen Vorgehensweise bei der Auswahl von Leitlinien in einigen Bereichen sehr unpräzise. Möglicherweise ist damit bewusst eine Offenheit zum Ausdruck gebracht worden, da bezüglich der angemessenen Vorgehensweise bei der Leitlinienadaptation auch international noch keine einheitliche Auffassung existiert. Dass die Auftragnehmer damit in einen konstruktiven Dialog zur Erarbeitung einer Vorgehensweise im Rahmen der Erstellung von Vorlagen für DMP in Deutschland eintreten, kommt den Vorstellungen der AWMF sehr entgegen.

**Einige Anmerkungen zur Projektspezifischen Methodik**

**1. Auswahl der Leitliniendatenbanken für die Recherche schließt das Leitlinienregister der AWMF nicht explizit ein.**

Für die Suche nach relevanten Leitlinien in Leitliniendatenbanken werden lediglich die des Guidelines International Network (GIN), des National Guideline Clearinghouse (NGC) der USA und des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ) in Deutschland angeführt (Berichtsplan S. 7-8). In Hinblick auf die Zielsetzung, Empfehlungen zu identifizieren, die für das Deutsche Gesundheitssystem relevant sind, sollte sicher gestellt werden, dass auch das Register der AWMF im Rahmen der Recherche aufgesucht wird (siehe unter [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de)). Auch sollte dargelegt werden, welche Leitliniendatenbanken anderer nationaler Anbieter (z.B. Großbritannien, Neuseeland, Kanada) explizit aufgesucht werden sollen, um eine möglichst vollständige Identifikation hochwertiger und themenrelevanter Leitlinien zu gewährleisten.

**2. Beurteilung der Übertragbarkeit internationaler Leitlinien zum Thema KHK auf das deutsche Gesundheitssystem ist unklar**

Dem Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) entsprechend werden in der Zielsetzung der Untersuchung die Recherche, Auswahl und methodische Bewertung von aktuellen Leitlinien zum Thema KHK, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind, aufgeführt (Berichtsplan S.4, Abs.1). Allerdings fehlen Angaben zur geplanten Vorgehensweise und zu den einzusetzenden Kriterien bei der Überprüfung der Übertragbarkeit internationaler Leitlinien.

Eine solche Prüfung ist ebenso wichtig wie mit zahlreichen möglichen Problemen behaftet; ein Umstand, auf den auch der Europarat in seinen Empfehlungen zur Gestaltung von Leitlinienprogrammen hinwies [1]. Dennoch ist zu beachten, dass Unterschiede in den epidemiologischen, ökonomischen, rechtlichen, soziokulturellen und ethischen Umgebungsbedingungen sowie unterschiedliche strukturelle und organisatorische Voraussetzungen begründen können, dass Leitliniengruppen verschiedener Länder auch bei gleicher Evidenzgrundlage zu unterschiedlichen Empfehlungen gelangen. Da sie eine Bewertung der Relevanz, Angemessenheit und Anwendbarkeit der Empfehlungen einschließt, sind eine Einbindung nationaler Experten und eine systematische Vorgehensweise essentiell. Die AWMF verweist in diesem Zusammenhang auf ihr Regelwerk für Leitlinienentwickler, das eine Prüfung im Rahmen formalisierter, strukturierter Konsensusverfahren mit Beteiligung von Mandatsträgern der Organisationen potentieller Anwender und Betroffenen vorsieht [2,3].

### **3. Verfahren zur Identifikation und Auswahl der Kernempfehlungen ist unklar**

Nachdem die eingeschlossenen Leitlinien hinsichtlich ihrer methodischen Qualität bewertet wurden, sollen sie einer *strukturierten Informationssynthese* unterzogen werden. Diese Synthese soll separat für die Versorgungsaspekte Diagnosestellung, Therapie und Rehabilitation erfolgen. Das Verfahren zur Identifikation und Auswahl der Kernempfehlungen sollte differenzierter dargelegt werden. Sofern nicht als einziges Auswahlkriterium die Kennzeichnung als Schlüsselempfehlung durch die Leitlinienautoren selbst eingesetzt wird, werden auch hier- wie in die Prüfung der Übertragbarkeit der Empfehlungen- inhaltlich wertende Aspekte einfließen.

### **4. Vorschlag zur Konkretisierung der Vorgehensweise bezüglich der Bewertung von Relevanz, Angemessenheit und Anwendbarkeit von Leitlinienempfehlungen für das Deutsche Gesundheitssystem**

Im Stellungnahmeverfahren zum zukünftigen Vorbericht ist eine frühzeitige und strukturierte Einbindung der von den Empfehlungen betroffenen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Organisationen angezeigt. Dazu bietet es sich an, bereits vor Veröffentlichung des Vorberichts eine Synopse von Kernempfehlungen der aus methodischer Perspektive begutachteten internationalen Leitlinien im Rahmen eines Konsensusprozesses vorzustellen. Ziel und Potential eines solchen Verfahrens wäre die Begutachtung der genannten inhaltlichen Kriterien (Relevanz, Angemessenheit und Anwendbarkeit der Empfehlungen) aus der Perspektive der Leitlinienadressaten und die Dokumentation ihrer Einschätzungen als Teil des Vorberichts. Die AWMF steht hierbei gern mit ihren koordinatorischen Möglichkeiten unterstützend zur Verfügung.

### **Literatur**

1. Europarat. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis - Empfehlung Rec(2001)13 des Europarates und erläuterndes Memorandum. Z ärztl Fortbild Qualitätssich 2002; 96(Suppl. II):1-59.

2. Kopp I, Selbmann HK, Koller M. Konsensusfindung in evidenzbasierten Leitlinien - vom Mythos zur rationalen Strategie. Z ärztl Fortbild Qual Gesundh.wes. 2007; 101: 95-104
3. Selbmann HK. Ist Konsens bei der Leitlinienerstellung Nonsense? Z. ärztl Fortbild Qual Gesundh.wes. 2006; 100: 536-541

### **3.1.2 Novartis Pharma GmbH**

**Autoren:**

Hanns J. Schultes  
Dr. Renate Handrock  
Dorejd Kastrati

**Adresse:**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstr. 25  
90429 Nürnberg

**Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH zur Auftragsnummer V06-03:**

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

**1. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

Laut Punkt 1 „Hintergrund“ des Berichtsplanes werden Leitlinien, die sich exklusiv mit dem Akuten Koronarsyndrom (ACS) befassen, nicht berücksichtigt (unter 4.1.3.1 wird dies jedoch nicht als Ausschlusskriterium definiert). Diese Leitlinien sind jedoch zu berücksichtigen, da andernfalls a priori systematisch relevante Evidenz ausgeblendet würde. Aus medizinischer Sicht ist das ACS als Teilaspekt der KHK zu betrachten. Im aktuellen DMP (Bundesgesetzblatt 2003) wurde daher unter Punkt 1.2.1 bisher das ACS als Teil der KHK definiert.

Aus den genannten Gründen sind damit auch Leitlinien zum ACS in die Recherche einzubeziehen und zu berücksichtigen.

Unter Punkt 4.2 des Berichtsplanes wird als Quelle unter „Sonstige“ angegeben, dass „ggf. eine Kontaktaufnahme mit Sachverständigen/Experten/Fachgesellschaften“ erfolgt. Dieses hat nicht nur gegebenenfalls sondern obligat zu erfolgen. So stammen die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Diagnose und Behandlung der KHK aus dem Jahr 2003. Die Evidenz aus klinischen Studien der letzten 4 Jahre wird damit von vornherein nicht berücksichtigt. Es sind daher zwingend andere Quellen heranzuziehen, die den aktuellen Stand der Evidenz widerspiegeln.

**2. Verweise auf bislang unpublizierte, für die Nutzenbewertung relevante Daten**

Mehrere relevante klinische Studien mit Valsartan sind in den vergangenen Jahren publiziert worden. Da z.B. die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie aus der Zeit vor den Publikationen stammen, wird die Evidenz nicht in den Leitlinien abgebildet. Beispielfhaft seien drei Studien zu Valsartan im Folgenden genannt:

In der VALUE Studie (Zanchetti et al. 2006) wurden Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko eingeschlossen und mit Valsartan oder Amlodipin behandelt. Amlodipin ist als Kalziumantagonist zur Behandlung der chronisch stabilen Angina pectoris zugelassen. Trotz eines Blutdruckvorteils zugunsten des Amlodipins zeigte sich bei 6981 Patienten, die mit einer bestehenden „Coronary Heart Disease“ eingeschlossen wurden, kein signifikanter Unterschied bezüglich des primären Endpunktes gegenüber Amlodipin.

In der VALIANT Studie (Pfeffer et al. 2003) konnte belegt werden, dass Valsartan dem ACE-Hemmer Captopril bei Patienten nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt nicht unterlegen ist. Valsartan ist der einzige Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist, der für die Behandlung dieser Patienten zugelassen ist. Der Myokardinfarkt als ACS mit ST-Hebungen ist als Endstrecke des Verlaufes der KHK zu betrachten.

In der kürzlich publizierten JIKEI-Heart Studie (Mochizuki et al. 2007) wurde eine Behandlung mit Valsartan gegenüber einem Regime ohne Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten verglichen. Im Behandlungsarm mit Valsartan war das Neuauftreten oder die Exazerbation einer Angina pectoris, die Hospitalisierung notwendig macht, gegenüber dem anderen Behandlungsarm um 65% (Harzad Ratio 0,35 (95% CI 0,20 – 0,58) signifikant ( $p = 0,0001$ ) verringert.

Es ist durch die Einbeziehung anderer Quellen (s. Punkt 4.2 des Berichtsplanes) sicherzustellen, dass bestehende relevante Evidenz im DMP berücksichtigt wird.

Referenzen:

*Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N; Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. Lancet. 2007 Apr 28;369(9571):1431-9.*

*Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson K, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. Lancet 2004; 363; 2049-51.*

*Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M, Laragh JH, Plat F, Battagay E, Calvo-Vargas C, Cieslinski A, Degaute JP, Holwerda NJ, Kobalava J, Pedersen OL, Rudyatmoko FP, Siamopoulos KC, Storset O. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. J Hypertens. 2006 Nov;24(11):2163-8.*



### **3.1.3 Pfizer Consumer Healthcare GmbH**

**Autoren:**

Dr. Karlheinz Mulzer  
Wolfgang Henkel

**Adresse:**

Pfizer Consumer Healthcare GmbH  
Postfach 4949  
76032 Karlsruhe

## 1 Hintergrund

Die Nationalen Versorgungsleitlinien Chronische KHK nennen die vollständige Beendigung des Rauchens (Abstinenz) als wichtigste therapeutische Einzelmaßnahme bei Patienten mit Gefäßerkrankungen. Änderungsbereiten Rauchern sollten nichtmedikamentöse und medikamentöse Hilfen zur Raucherentwöhnung zur Verfügung gestellt werden; die Wirksamkeit der Nikotinersatztherapie hinsichtlich der Verbesserung der Abstinenzrate ist anhand klinischer Studien nachgewiesen (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2006).

Die Vorgaben der Nationalen Versorgungsleitlinie KHK sind nur unzureichend in den Empfehlungen des Koordinierungsausschusses gemäß § 137 f Abs. 2 Satz 2 SGB V zu den „Anforderungen“ an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patienten mit Koronarer Herzkrankheit umgesetzt: Während in den nationalen Versorgungsleitlinien medikamentöse und nichtmedikamentöse Hilfen gleichgestellt werden, beschränken sich die „Anforderungen“ auf:

- Aufklärung des Patienten,
- Spezifischen Beratungsstrategien sowie eine
- Dringende Empfehlung, das Rauchen aufzugeben

Diese Beschränkung der therapeutischen Möglichkeiten zur Raucherentwöhnung zeigt sich auch an den veröffentlichten Ergebnissen aus den Qualitätsberichten zum DMP KHK. Eine systematische Recherche nach entsprechenden Qualitätsberichten auf den Homepages der Kassenärztlichen Vereinigungen führte zu insgesamt 3 Auskünften, mit folgenden Ergebnissen:

- In der KV Niedersachsen (Gemeinsame Einrichtung Niedersachsen, 2006) sank der Anteil der Raucher unter den Teilnehmern dieses DMPs zwischen 01.04.06 und 30.09.06 von 8,7% auf 8,4%.
- Die KV Brandenburg macht in ihrem Qualitätsbericht (Gemeinsamen Einrichtung Land Brandenburg, 2005) keine Angaben zur Raucherentwöhnungstherapie.
- In der KV Westfalen-Lippe wurde mit 92,4% (90,5%) der männlichen (weiblichen) Raucher bei Aufnahme in das DMP als Behandlungsziel die Aufgabe des Rauchens vereinbart; bei der Folgedokumentation im 2. Halbjahr 2005 sank der Anteil auf 68,9% bzw. 66,4% (männliche bzw. weibliche Teilnehmer) (Gemeinsame Einrichtung DMP Westfalen-Lippe, 2006), d.h. die Mehrzahl der ursprünglichen Raucher waren im Folgezeitraum noch nicht rauchfrei, obwohl die vollständigen Beendigung des Rauchens (Abstinenz) als wichtigste therapeutische Einzelmaßnahme bei Patienten mit Gefäßerkrankungen gilt (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2006).

### 1.1 Zielsetzung

Aufgrund der deutlichen Diskrepanz zwischen der Bewertung des Rauchabstinenz als prioritäre Intervention bei KHK, der geringen Dokumentation des Raucherstatus bei DMP KHK in den Berichten der einzelnen KVen sowie der beschränkten Therapieempfehlung in den Versorgungsleitlinien soll die Anwendung der Nikotinersatztherapie in den nationalen und internationalen Leitlinien dargelegt werden.

## 2 Anmerkung zur projektspezifischen Methodik

### 2.1 Suchstrategie

- Problematik: die genannten Leitliniendatenbanken verweisen teilweise auf veraltete Leitlinien hin bzw. haben „tote Links“. Daher sollte die Recherche bei in Datendanken nicht auffindbaren Leitlinien um Recherchen bei den jeweiligen Institutionen ergänzt werden.
- Es existiert keine umfassende Datenbank zu Leitlinien (wie EMBASE und MEDLINE zu Primärstudien). Daher sollte eine allgemeine Internetrecherche in den einschlägigen Suchmaschinen ergänzend durchgeführt werden.
- Leitlinien zur Versorgung von KHK-Patienten beschreiben teilweise nicht detailliert die Behandlung der Tabakabhängigkeit sondern verweisen auf entsprechende Leitlinien, die sich ausschließlich diesem Thema widmen. Daher ist zusätzlich eine getrennte Suche nach Leitlinien zur Behandlung der Tabakabhängigkeit erforderlich (im Sinne eines unter 4.1.2 im Berichtsplan definierten Versorgungsaspekts).
- Eine Regelung zum Umgang bei Leitlinien mit voneinander abweichenden Empfehlungen ist nicht im Berichtsplan geregelt. Eine solche Regelung scheint aber erforderlich zu sein um am Ende zu eindeutigen Empfehlungen zu kommen.

- 2 -

- Im Rahmen der Leitlinienrecherche sollten auch die betroffenen Hersteller kontaktiert werden (ggf. über die jeweiligen Verbände).

## 2.2 Berücksichtigte Quellen

Vor dem Hintergrund der Schwierigkeit einer umfassenden Suchstrategie weisen wir auf ausgewählte, uns bekannte Leitlinien hin, die unseres Erachtens den Anforderungen an den Rechercheauftrag erfüllen und daher bei der Bewertung durch das IQWiG berücksichtigt werden sollten. Quellenangaben der Leitlinien sowie Aussagen zur Nikotinersatztherapie (Zitate) finden Sie in den folgenden Abschnitten

## 3 Kardiologische Leitlinien mit Bezug zu Raucherentwöhnung

### 3.1 Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin: Nationale Versorgungsleitlinie KHK

Quelle: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2006

„Die vollständige Beendigung des Rauchens (Abstinenz) ist die wichtigste therapeutische Einzelmaßnahme bei Patienten mit Gefäßerkrankungen.“

„Es ist festzustellen, ob der Raucher zu dieser Zeit bereit ist, einen Ausstiegsversuch zu beginnen. Für änderungsbereite Raucher sollen – je nach Bedarf – nichtmedikamentöse und medikamentöse Hilfen zur Raucherentwöhnung zur Verfügung gestellt werden.“

„Die Wirksamkeit von Nikotin hinsichtlich der Verbesserung der Abstinenzrate ist anhand klinischer Studien nachgewiesen.“

### 3.2 European Society of Cardiology: Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

Quelle: Bertrand et al., 2002

„It is mandatory that patients quit smoking; patients should be clearly informed that smoking is a major risk factor. Referral to smoking cessation clinics is recommended and, the use of nicotine replacement therapy should be considered.“

### 3.3 ACS/ADA/AHA Scientific Statement: Preventing Cancer, Cardiovascular Disease, and Diabetes

Quelle: Eyre et al., 2004

„Counseling by medical caregivers can profoundly increase smokers' motivation to stop using tobacco. Advice from a physician to stop smoking should be accompanied by informed guidance in the use of prescription and non-prescription nicotine-replacement products and other pharmacological and behavioral therapies. There are well-defined guidelines to assist the healthcare provider in treating tobacco dependence. A "teachable moment" may occur during hospitalization for ischemic heart disease or other morbidity potentially related to smoking. However, counseling and pharmacological interventions are currently underutilized.“

### 3.4 AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute

Quelle: Smith, Jr. et al., 2006

„Goal: Complete cessation. No exposure to environmental tobacco smoke. Intervention Recommendations With Class of Recommendation and Level of Evidence

- Ask about tobacco use status at every visit. I (B)
- Advise every tobacco user to quit. I (B)
- Assess the tobacco user's willingness to quit. I (B)
- Assist by counseling and developing a plan for quitting. I (B)
- Arrange follow-up, referral to special programs, or pharmacotherapy (including nicotine replacement and bupropion). I (B)
- Urge avoidance of exposure to environmental tobacco smoke at work and home. I (B)“

- 3 -

### **3.5 New Zealand Guidelines Group: THE ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF CARDIOVASCULAR RISK**

Quelle: New Zealand Guidelines Group, 2003

"All smokers should be encouraged to stop smoking. Smoking cessation has major and immediate health benefits for smokers of all ages. The recording of current and past smoking habits is recommended as part of a comprehensive cardiovascular risk assessment.

Nicotine replacement therapy (NRT) is recommended as first-line pharmacotherapy for smoking cessation in New Zealand. Bupropion or nortriptyline hydrochloride are alternatives and recommended as second-line agents. Use NRT cautiously (after discussion with a specialist) in the immediate post-myocardial infarction period (4 weeks) and in those with serious arrhythmias, or severe or worsening angina."

### **3.6 New Zealand Guidelines Group: Best Practice Evidence-based Guideline CARDIAC REHABILITATION**

Quelle: New Zealand Guidelines Group, 2002

"All patients with cardiovascular disease should be advised to quit smoking. They should be supported to stop smoking as a priority measure. For smokers with coronary heart disease, medical advice, individual and group counselling, nicotine replacement therapy and some antidepressant medications improve success in quitting and are recommended. The spouses, partners, whānau and family of patients with coronary heart disease should be strongly encouraged to stop smoking to avoid the risk of second-hand smoke to the patient."

"It is more dangerous for patients with heart disease to continue smoking than to use NRT. Given the seriousness of their medical condition, cardiac patients who cannot quit should be among the first to be considered for NRT. In patients with ischaemic heart disease, NRT should be started at a lower dose. The dose may be increased if withdrawal symptoms occur. Follow closely. Use cautiously after discussion with a specialist in people in the immediate post myocardial infarction period (4 weeks), those with serious arrhythmias or those with severe or worsening angina."

## **4 Allgemeine Leitlinien zur Raucherentwöhnung**

### **4.1 National Institute for Clinical Excellence: Guidance on the use of nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion for smoking cessation**

Quelle: National Institute for Clinical Excellence, 2002

„Nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion are recommended for smokers who have expressed a desire to quit smoking.

NRT or bupropion should normally only be prescribed as part of an abstinence-contingent treatment (ACT), in which the smoker makes a commitment to stop smoking on or before a particular date (target stop date). Smokers should be offered advice and encouragement to aid their attempt to quit. Ideally, initial prescription of NRT or bupropion should be sufficient to last only until 2 weeks after the target stop date. Normally, this will be after 2 weeks of NRT therapy, and 3-4 weeks for bupropion, to allow for the different methods of administration and mode of action. Second prescriptions should be given only to people who have demonstrated that their quit attempt is continuing on reassessment."

### **4.2 French Health Products Safety Agency: Smoking cessation guidelines**

Quelle: Le Foll et al., 2005

"These treatments include counseling (mainly individual or social support and behavioral and cognitive therapy) and pharmacological treatment with either nicotine replacement therapy (NRT) or bupropion LP. Pharmacological treatments should be used only for proven nicotine dependence, as assessed by the Fagerstrom test for Nicotine Dependence. The choice of pharmacologic treatment depends of the patient's preference and history and of the presence of contra-indications."

"Smoking cessation is highly recommended for patients from cardiovascular disease (Grade A)."

### **4.3 National Institute for Health and Clinical Excellence: Workplace health promotion: how to help employees to stop smoking**

Quelle: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007

Stop smoking advisers and healthcare professionals may recommend and prescribe nicotine replacement therapy (NRT) or bupropion as an aid to help people to quit smoking, along with giving advice,

---

- 4 -

---

encouragement and support. Before prescribing a treatment, they take into account the person's intention and motivation to quit and how likely it is they will follow the course of treatment. They also consider which treatments the individual prefers, whether they have attempted to stop before (and how), and if there are medical reasons why they should not be prescribed NRT or bupropion.

#### **4.4 National Institute for Health and Clinical Excellence: Brief interventions and referral for smoking cessation in primary care and other settings**

Quelle: National Institute for Clinical Excellence, 2002

"Nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion are recommended for smokers who have expressed a desire to quit smoking."

#### **4.5 Third Joint European Society's Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the European perspective**

Quelle: Graham, 2005

"All smokers should be professionally encouraged to permanently stop smoking all forms of tobacco. Strategies that may help can be summarized into the following 5 A's: (...) Assist: agree on a smoking cessation strategy including behavioural counselling, nicotine replacement therapy, and/or pharmacological intervention."

#### **4.6 Agency for Healthcare Research and Quality: Tobacco Use: Prevention, Cessation, and Control**

Quelle: Ranney L, Melvin C Lux L McClain E Morgan L Lohr K., 2006

"Prior systematic reviews reported insufficient evidence of the effectiveness of self-help in assisting smokers in their quit attempts. Meta-analyses reported strong, consistent evidence that pharmacologic treatments for smoking cessation can help people quit smoking and some evidence that the combination of the nicotine patch with a self-administered form of nicotine replacement therapy is more effective than a single form of nicotine replacement.

We identified studies evaluating the efficacy of self-help strategies, counseling, single pharmaceuticals, combination pharmacotherapy, and pharmacotherapy combined with psychological counseling. Studies in our review of strategies to improve success of quit attempts were consistent with previous reviews in finding that self-help strategies alone are not efficacious and that the use of counseling, pharmacotherapies either alone or in combination, or pharmacotherapies combined with psychological counseling increases the likelihood of successful quitting."

#### **4.7 Department of Veterans Affairs, Department of Defense: CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF TOBACCO USE**

Quelle: Department of Veterans Affairs and Department of Defense, 2004

"Tobacco users attempting to quit should be prescribed one or more effective first-line pharmacotherapies for tobacco use cessation. [A] First-line therapies include five nicotine replacement therapy (NRT) [transdermal patch, gum, nasal spray, lozenges, or vapor inhaler] and non nicotine replacement [bupropion IR or SR]. [A] Pharmacotherapy should be combined with minimal counseling (<3 minutes). [A] Patient should be strongly advised not to use tobacco while using NRT. Selection of an agent should be based on patient characteristics, relative contraindications, and patient preferences. [Expert Consensus] Typical duration for NRT is 8-12 weeks, and for bupropion 7-12 weeks [Expert Consensus]"

#### **4.8 U.S. Preventive Services Task Force: Counseling to Prevent Tobacco Use and Tobacco-Caused Disease**

Quelle: U.S.Preventive Services Task Force, 2003

"FDA-approved pharmacotherapy that has been identified as safe and effective for treating tobacco dependence includes several forms of nicotine replacement therapy (ie, nicotine gum, nicotine transdermal patches, nicotine inhaler, and nicotine nasal spray) and sustained-release bupropion. Other medications, including clonidine and nortriptyline, have been found to be efficacious and may be considered."

- 5 -

#### **4.9 Institute for Clinical Systems Improvement: Tobacco Use Prevention and Cessation for Adults and Mature Adolescents**

Quelle: Institute for Clinical Systems Improvement, 2004

"Three treatment elements are effective for smoking cessation intervention: pharmacotherapy, social support for cessation, and skills training/problemsolving. On average, Nicotine Replacement Therapy (NRT) and Zyban (bupropion SR) double the probability of success. Combining nicotine patches with other self-administered forms of NRT (gum, spray) is more effective than a single form of NRT."

#### **4.10 UMHS Smoking Cessation Guideline**

Quelle: University of Michigan Health System, 2006

"Prescribe pharmacologic therapy as appropriate. Nicotine replacement therapies, bupropion hydrochloride, and varenicline have been proven effective."

#### **4.11 Ministry of Health, Singapore: Smoking Cessation**

Quelle: Ministry of Health, 2002

"Nicotine replacement therapy (NRT) is effective and safe for smoking cessation. There is no difference in efficacy between various forms of nicotine replacement. There is currently no evidence that nicotine replacement therapy increases cardiovascular risk."

#### **4.12 National Advisory Committee on Health and Disability: Guidelines for Smoking Cessation**

Quelle: National Advisory Committee on Health and Disability, 2002

"Systematic review shows that all forms of NRT commercially available in New Zealand (nicotine gum, transdermal patch, nicotine nasal spray and nicotine inhaler) increase quit rates at 12 months approximately 1.5 to 2 fold compared with placebo, regardless of the setting. The effectiveness of NRT appears to be largely independent of the intensity of additional support provided to the smoker. Provision of more intense levels of support, although beneficial in facilitating the likelihood of quitting, is not essential to the success of NRT."

#### **4.13 WHO: Policy Recommendations for Smoking Cessation and Treatment of Tobacco Dependence**

Quelle: World Health Organization, 2002

"There are currently two categories of medication that are available for smoking cessation: nicotine replacement medications and non-nicotine medications. Among the non-nicotine medications, one, bupropion, has been specifically approved for smoking cessation whilst others discussed in this review are considered effective even though they have never been specifically approved by regulatory authorities as smoking cessation treatment products. Bupropion and the various nicotine replacement therapy (NRT) products have been most widely studied, and this research supports the conclusion that all are effective under a broad range of conditions, and all may be concluded to approximately double the rate of abstinence compared to placebo (Royal College of Physicians, 2000; US Department of Health and Human Services, 2000; Fiore et al., 2000; [www.treatobacco.net](http://www.treatobacco.net)). Comparing efficacy across products is problematic because there has been very little direct within-study comparison of the products and because success rates vary so widely across products. However, it can be concluded that the products are effective with guidance provided in their labelling, but that improved outcomes can be achieved with more intensive behavioural support (Royal College of Physicians, 2000; US Department of Health and Human Services, 2000; Fiore et al., 2000; see also [www.treatobacco.net](http://www.treatobacco.net)). There is no validated system for matching cigarette smokers to the treatment form that will produce the most successful outcomes; however, people do vary in the form that is most acceptable (e.g., gum versus patch) and persons who have tried to quit smoking and failed with one product might find another product more effective. Therefore, it is important to make available as many of the products as possible. The following sections will review those medications within each category that have been clinically proven to be effective."

### **5 Schlussfolgerung und Empfehlung**

Alle recherchierten Leitlinien weisen die Nikotinersatztherapie als effektive medikamentöse Therapie aus, deren Wirksamkeit unabhängig von zusätzlichen Interventionen ist (Silagy et al., 2004). Die Empfehlungen des Koordinierungsausschusses sollten daher um die Anwendung dieser Therapieoption erweitert werden. Des weiteren sollte aufgrund der besonderen Bedeutung des Rauchens, der Raucherstatus sorgfältig dokumentiert und beobachtet werden.

**6 Literatur**

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung (Version 1.4)*, 2006.

Bertrand M. E. et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J* 23 (23):1809-1840, 2002.

Department of Veterans Affairs and Department of Defense. *VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF TOBACCO USE*, 2004.

Eyre H. et al. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *CA Cancer J Clin.* 54 (4):190-207, 2004.

Gemeinsame Einrichtung DMP Westfalen-Lippe. *Qualitätsbericht 2005 Disease-Management-Programme in Westfalen-Lippe - KHK*, 2006.

Gemeinsame Einrichtung Niedersachsen. *Indikationsspezifischer Bericht zur Koronaren Herzkrankheit für die Gemeinsame Einrichtung - Ausgabe für den Berichtszeitraum 01.04.2006 bis 30.09.2006*, 2006.

Gemeinsamen Einrichtung Land Brandenburg. *Qualitätsbericht DMP KHK*, 2005.

Graham I. M. Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the European perspective. *Curr. Opin. Cardiol.* 20 (5):430-439, 2005.

Institute for Clinical Systems Improvement. *Tobacco Use Prevention and Cessation for Adults and Mature Adolescents*, 2004.

Le Foll B. et al. Smoking cessation guidelines: evidence-based recommendations of the French Health Products Safety Agency. *Eur. Psychiatry* 20 (5-6):431-441, 2005.

Ministry of Health. *CLINICAL PRACTICE GUIDELINES Smoking Cessation*, Singapore:2002.

National Advisory Committee on Health and Disability. *Guideline for Smoking Cessation*, Wellington, New Zealand:2002.

National Institute for Clinical Excellence. *Guidance on the use of nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion for smoking cessation*, 2002.

National Institute for Health and Clinical Excellence. *Workplace health promotion: how to help employees to stop smoking*, 2007.

New Zealand Guidelines Group. *Cardiac Rehabilitation*, 2002.

New Zealand Guidelines Group. *Best Practice Evidence-based Guideline - THE ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF CARDIOVASCULAR RISK*, 2003.

Melvin C Lux L McClain E Morgan L Lohr K. Ranney L. *Tobacco Use: Prevention, Cessation, and Control*, AHRQ Publication, 2006.

Silagy C. et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3), 2004.

Smith S. C., Jr. et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll. Cardiol.* 47 (10):2130-2139, 2006.

U.S. Preventive Services Task Force. *Counseling to Prevent Tobacco Use and Tobacco-Caused Disease*, 2003.

University of Michigan Health System. 2006.

World Health Organization. *Policy Recommendations for Smoking Cessation and Treatment of Tobacco Dependence*, 2002.

### **3.1.4 Trommsdorff GmbH & Co. KG Arzneimittel**

**Autoren:**

Ernst Mohler  
Ulrike Del Castillo

**Adresse:**

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



<b>Auftragsnummer.:</b>	V06-03
Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Koronare Herzkrankheit	

## 1 Hintergrund

Wir freuen uns über die geplante Aktualisierung des DMP KHK und die Möglichkeit der Berücksichtigung der neuen Evidenz in der Therapie der KHK. Als betroffener Hersteller haben wir Ihren Berichtsplan auf die Berücksichtigung des Omega-3-Säurenethylester 90 durchgesehen und wollen Ihnen hierzu einige Anmerkungen vorlegen:

Omega-3-Säurenethylester 90 ist für 2 Indikationen zugelassen: Sekundärprävention nach Herzinfarkt und Hypertriglyceridämie.

Basis für die Zulassung zur Sekundärprävention nach Herzinfarkt sind die Ergebnisse der GISSI-P Studie (Marchioli R., 1999). Hier senkte Omega-3-Säurenethylester 90 (1 g täglich) die Gesamtmortalität gegenüber der Kontrollgruppe um 20 % (rel. Risikoreduktion,  $p=0,009$ ) und das Auftreten von plötzlichem Herztod um 45 % (rel. Risikoreduktion,  $p = 0,01$ ).

Die zweite Indikation für Omega-3-Säurenethylester 90 ist die Hypertriglyceridämie (Dosierung: 2-4 g täglich). Erhöhte Triglyceridwerte sind ein atherogener Risikofaktor, genauso wie erhöhte Cholesterinwerte. Zur Senkung der Triglyceridwerte können unterschiedliche Medikamenten eingesetzt werden, die, bis auf Omega-3, alle erhebliche Neben- und Wechselwirkungen aufweisen und daher nur limitiert eingesetzt werden können.

Omega-3-Säurenethylester 90 ist als Arzneimittel seit 2003 zugelassen und verschreibungspflichtig.

## 2 Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

### 2.1 Suchstrategie

- Problematik: Die im Berichtsplan genannten Datenbanken verweisen teilweise auf dort nicht mehr vorhandene Dokumente „tote Links“ bzw. nicht mehr aktuelle Versionen der Leitlinien. Eine ergänzende Recherche bei den jeweiligen Autoren / Herausgebern ist deshalb erforderlich.
- Es existiert keine umfassende Datenbank zu Leitlinien (im Unterschied zu Datenbanken wie EMBASE und MEDLINE für Primärstudien). Daher ist eine allgemeine Internetrecherche als Ergänzung der beschriebenen Suchstrategie notwendig.
- Leitlinien zur Versorgung von KHK-Patienten werden sowohl in deutscher wie auch in englischer Sprache mit einer Vielzahl unterschiedlicher Schlagwörter bezeichnet, die eine strukturierte Suche erschweren (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2007). U.a. die Hypertriglyceridämie (hypertriglycerinemia) ist explizit als Suchbegriffe zu berücksichtigen.
- Das Vorgehen bei Leitlinien mit voneinander abweichenden Empfehlungen ist nicht im Berichtsplan geregelt. Im Sinne einer bestmöglichen Versorgung ist es notwendig, Therapieempfehlungen aufzunehmen und in gleicher Weise zu berücksichtigen, die nur in bestimmten Leitlinien aufgeführt sind, in anderen nicht (z.B. aufgrund einer unterschiedlichen Fokussierung der jeweiligen Leitlinienautoren).
- Die betroffenen Hersteller sollten im Rahmen der Recherche einbezogen werden, ggf. über ihre Verbände.
- Ein Kontakt zu Fachgesellschaften ist unbedingt sinnvoll. Hierbei ist u.a. die Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz- und Kreislauferkrankungen (DGPR) zu berücksichtigen.

### 2.2 Berücksichtigte Quellen

Vor dem Hintergrund der Schwierigkeit einer umfassenden Suchstrategie weisen wir auf ausgewählte, uns bekannte Leitlinien hin, die unseres Erachtens den Anforderungen an den Rechercheauftrag erfüllen und

daher bei der Recherche des IQWiG berücksichtigt werden sollten. Quellenangaben der Leitlinien sowie Aussagen zu Omega-3-Säuremethylester 90 (Zitate) finden Sie in den folgenden Abschnitten 2.2.1 bis 2.2.9. Die Leitlinien bestätigen die Stellung von Omega-3-Säuremethylester 90 bei der Sekundärprävention nach Herzinfarkt und der Therapie der Hypertriglyceridämie.

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

Quelle: Van de Werf et al., 2003

Secondary prevention					
Recommendations	Class I	IIa	IIb	III	Level of evidence
• Stop smoking	X				C
• Optimal glycaemic control in diabetic patients	X				B
• Blood pressure control in hypertensive patients	X				C
• Mediterranean-type diet	X				B
• Supplementation with 1 g fish oil n-3 poly-unsaturated fatty acids	X				B
• Aspirin: 75 to 160 mg daily	X				A
• If aspirin is not tolerated clopidogrel (75 mg daily)			X		C
• oral anti-coagulant		X			B
• Oral beta-blockers: to all patients if no contraindications	X				A
• Continuation of ACE-inhibition started on the first day (cfr. supra)	X				A
• Statins: if in spite of dietary measures total cholesterol >190 mg · dl <sup>-1</sup> and/or LDL cholesterol >115 mg · dl <sup>-1</sup>	X				A
• Fibrates: if HDL cholesterol ≤45 mg · dl <sup>-1</sup> and triglycerides ≥200 mg · dl <sup>-1</sup>			X		A
• Calcium antagonists (diltiazem or verapamil) if contra indications to beta-blockers and no heart failure			X		B
• Nitrates in the absence of angina				X	A

**2.2.2 European Society of Cardiology: Guidelines on sudden cardiac death**

Quelle: Priori et al., 2003

	Class I	Class IIa	Class IIb
Post-MI	Beta blockers ACE inhibitors Aspirin Lipid lowering drugs	PUFA Amiodarone	
MI+ LV dysfunction	Beta blockers ACE inhibitors Aldosterone receptor blockers	Amiodarone ICD (if EF≤30%)	
Hemodynamically tolerated VTs		Amiodarone Beta blockers	ICD Ablation Surgery
EFs40%-spont. VTs+VTs inducible at PES	ICD		

MI—myocardial infarction; ACE—angiotensin converting enzyme; LV—left ventricular; VTs—non sustained ventricular tachycardia; VTs—sustained ventricular tachycardia; PUFA—polyunsaturated fatty acids; ICD—implantable cardioverter defibrillator; EF—ejection fraction

**2.2.3 European Society of Cardiology: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice**

Quelle: De Backer et al., 2003

“In the GISSI study, the supplementation of the diet with 850 mg of EPA/DHA for subjects who have had heart attacks is associated with a reduced number of deaths during the 3.5-year follow-up period.”

#### **2.2.4 Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice**

Quelle: o.A., 2005

"Other classes of lipid lowering drugs (fibrates, bile acid sequestrants, cholesterol absorption inhibitors, nicotinic acid, omega-3 (n-3) fatty acids) should be considered in addition to a statin if the total and LDL cholesterol targets have not been achieved, or if other lipid parameters such as HDL cholesterol or triglycerides need to be addressed."

"Omega-3 fatty acids (fish oils) at a dose of 2–4 g/day, or omega-3 marine triglycerides at a dose of 5–10 g/day, are licensed for lowering triglycerides. Omega-3 fatty acids are also licensed for the prevention of CHD at the lower dose of 1–2 g/day. Fish oils can be used with statins or with other lipid lowering therapies."

#### **2.2.5 AHA/ACC Guidelines: Secondary Prevention for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease**

Quelle: Smith, Jr. et al., 2006

"Encourage increased consumption of omega-3 fatty acids in the form of fish or in capsule form (1 g/d) for risk reduction. For treatment of elevated triglycerides, higher doses are usually necessary for risk reduction. IIb (B)."

#### **2.2.6 AHA guideline: Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update**

Quelle: Mosca et al., 2007

"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 (Class IIb, Level B)."

#### **2.2.7 AHA Scientific Statement: Managing Abnormal Blood Lipids**

Quelle: Fletcher et al., 2005

"The omega-3 fatty acids lower lipids by inhibiting the synthesis of VLDL in the liver. This results in smaller, less-dense VLDL and LDL particles and an overall less atherogenic lipid profile. The above actions are generally observed at doses of 3 to 4 g/day for eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, although current guidelines recommend omega-3 intake of ~ 1 g/day for CHD patients or 2 fish servings per week for patients without CHD. Although omega-3 fatty acid supplementation in doses of up to 3 g/day is considered generally safe, the reported side effects include a moderate risk of gastrointestinal upset, a low-to-moderate risk of worsening glycemia, and a very low to low risk of clinical bleeding. Current evidence suggests that omega-3 fatty acids are safe and may benefit patients with lipid disorders that include high TGs. For patients with high TG levels (> 500 mg/dL), marine-derived omega-3 fatty acids at doses of 3 g/day have been shown to lower TGs by ~ 30%. ATP III recommends that omega-3 fatty acids be used as an adjunct to pharmacological therapy for lowering TG. The AHA recommends 2 to 4 g/day of eicosapentaenoic acid plus docosahexaenoic acid for patients who need to lower their TG levels given under a physician's care. The most practical way to achieve this quantity of omega-3 fatty acids is through the use of fish oil supplements."

#### **2.2.8 ICSI Health Care Guideline: Stable Coronary Artery Disease**

Quelle: Institute for Clinical Systems Improvement, 2006

"The American Heart Association (Gibbons, 2002) recommends inclusion of omega-3 fatty acids in patients with Stable CAD because of evidence from randomized controlled trials. The GISSI study (GISSI-Heyzenzone Investigators, 1999), using 850 mg of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) daily, showed a 20% overall mortality reduction, and a 45% reduction in sudden death. Other studies showing benefit include the DART trial, Lyon trial, and data have been recently summarized by meta-

analysis indicating significant reduction in risk of sudden death and overall mortality (Bucher, 2002; Burr, 1989; deLorgeril, 1999; Kris-Etherton, 2002).

The recommended daily amount of omega-3 fatty acids in patients with stable coronary artery disease is 1 gram of EPA/DPA by capsule supplement, the equivalent amount in alpha-linolenic acid (ALA) from vegetable source, or by eating daily fatty fish. The amounts of omega-3 fatty acids in various foods are found in the table in the appendix. Plant-based sources of omega-3 fatty acids would be ground flax seed, flax seed oil, walnut oil, canola oil, and soybean oil. Daily fish meals can be difficult for patients to maintain, and there are issues of potential environmental contaminants including mercury, PCBs, dioxin, and others. Because of this, capsule supplements may be preferred although there is no uniformity of EPA/DHA content or purity. Patients should consult their health providers or nutritionists regarding this issue.

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)]

High doses of vitamin E supplement (greater than 400 IU/day) may increase or cause mortality and should be avoided (Lee, 2005; Miller, 2005)."

### 2.2.9 Department of Veterans Affairs - Department of Defense: CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA

Quelle: Department of Veterans Affairs and Department of Defense, 2006

"In NCEP ATP-III, the use of fish oil supplementation or -3 PUFAs is discussed briefly. As part of the report, n-3 PUFAs (e.g., fish, fish oils, or high linolenic acid oils) in lower doses (1-2 g/day) are mentioned for the prevention of CHD. ATP-III concluded that the strength of the available clinical trial evidence for this use was moderate and states that more definitive clinical trials are needed prior to routinely recommending n-3 PUFAs for primary or secondary prevention of CHD (NCEP ATP-III, 2002; DART-Burr et al., 1989; Singh et al., 1997; GISSI, 1999). Based upon the evidence from two systematic reviews (Harris, 1997; Fauser et al., 2001) and several other randomized controlled trials (Harris, 1997; Nordoy et al., 2001; Durrington et al., 2001; Stalenhoef et al., 2000), n-3 PUFAs, in doses of 3-4 grams per daily are safe and efficacious in lowering TGs and are an alternative to fibric acids (gemfibrozil or fenofibrate) or nicotinic acid for the treatment of hypertriglyceridemia."

"Prior to adding a fibrate to statin therapy, consideration should be given to other available less toxic options such as n-3 polyunsaturated fatty acids (n3 PUFAs, a.k.a. fish oils) or niacin combined with statins. Triglyceride reduction is in the range of 20-30% with fish oils and 20-50% with niacin. In addition, niacin can increase HDL-C by 15-35%. However, like the statin-fibrate combination, there is a lack of health outcome evidence demonstrating a greater benefit of these combinations versus a statin alone (with the exception of niacin in one small study-HATS)."

### 2.3 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. 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, in einem Jahr zu einer Zunahme des Fettgewebes von 2,4 kg führend.

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 Fischölzubereitung (Triglyceride) zugeführt werden.

Mit einer vor kurzem publizierten Arbeit (Bryhn et al., 2006) wurde nachgewiesen, dass auch bei äquivalenter Dosierung niedrig konzentrierte Zubereitungen nicht die gleiche Wirkung (hinsichtlich Triglyceridsenkung) zeigen wie hochkonzentrierte Omega-3-Fettsäure-Zubereitungen. Deshalb kann (hochkonzentrierter) Omega-3-Säurenmethylester 90 auch pharmakologisch nicht mit anderen Fischölzubereitungen gleichgesetzt werden.

#### Quellen

Machioli R et al., Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 354 (9177):447-455, 1999.

o.A.JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 91 Suppl 5:v1-52, 2005.

Bryhn M. et al. The bioavailability and pharmacodynamics of different concentrations of omega-3 acid ethyl esters. *Prostaglandins Leukot.Essent.Fatty Acids* 75 (1):19-24, 2006.

De Backer G. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur.Heart J* 24 (17):1601-1610, 2003.

Department of Veterans Affairs and Department of Defense. *VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA*, 2006.

Fletcher B. et al. Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. *Circulation* 112 (20):3184-3209, 2005.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Koronare Herzkrankheit. Berichtsplan V06-03*, Köln:2007.

Institute for Clinical Systems Improvement. *Health Care Guideline: Stable Coronary Artery Disease*, 2006.

Mosca L. et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll. Cardiol.* 49 (11):1230-1250, 2007.

Priori S. G. et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur.Heart J* 24 (1):13-15, 2003.

Smith S. C., Jr. et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 113 (19):2363-2372, 2006.

Van de Werf F. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur.Heart J* 24 (1):28-66, 2003.

### **3.1.5    Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)**

**Autoren:**

Dr. Steffen Wahler

Henning Thole

**Adresse:**

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin



Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e.V.

**Stellungnahme zum Berichtsplan für den Bericht  
"Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie  
Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP  
Koronare Herzkrankheit" (Auftrag V06-03)**

**Einleitung**

Am 17.04.2007 wurde der Berichtsplan zum Bericht für den Auftrag V06-03 vom IQWiG veröffentlicht. Wir begrüßen die Möglichkeit mit einer Stellungnahme den Berichtsplan kommentieren zu können, ebenso wie die Möglichkeit, diese Punkte im Rahmen einer wissenschaftlichen Anhörung diskutieren zu können.

Seite 1/3

**Hintergrund**

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 synoptieren. Die Ergebnisse aus diesem Auftrag sollen dem G-BA zur Verfügung gestellt werden.

**Ausschreibungsverfahren**

Das entsprechende Projekt wurde ausgeschrieben und Bewerber aufgefordert, entsprechende Bewerbungsunterlagen einzureichen. Anhand der Angaben des Berichtsplans lässt sich jedoch nicht nachvollziehen, aufgrund welcher Kriterien der letztlich beauftragte Bewerber ausgewählt wurde. Da mit der Auswahl des entsprechenden Bewerbers u.U. auch der Leistungsumfang des Angebotes variiert haben kann, ist – gerade vor dem Hintergrund des GKV-WVG mit dem Transparenzgebot – eine entsprechende Darlegung zu den Leistungsumfängen der Angebote und den Kriterien zur Auswahl dringend geboten. Der Berichtsplan ist insofern als unvollständig zu werten. Die fehlenden Angaben müssen ergänzt werden.

**Zeitvorgaben**

Die im Berichtsplan dargelegten Zeitangaben zur Durchführung des Projektes definieren einen anderen Zeitrahmen als der Auftrag des G-BA. Im Beschluss des G-BA vom 19.12.2006 wird genannt, dass die Recherchezeiträume für die Update-Recherche den Zeitraum 2002 bis Juni 2007 umfassen sollen. Hiermit wird ein Zeitraum beschrieben, der sich bis Ende Juni 2007 erstreckt.

Der im Berichtsplan angegebene Zeitraum sieht jedoch vor, dass der Vorbericht bereits im 2. Quartal 2007 vorliegen soll. Das heißt,

Hausvogelplatz 13  
10117 Berlin  
Telefon 030 20604-0  
Telefax 030 20604-222  
www.vfa.de

Hauptgeschäftsführerin  
Cornelia Yzer



Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e.V.

das die Bearbeitung des Auftrages innerhalb des Zeitraumes abgeschlossen sein soll, innerhalb dessen nach entsprechenden Informationen gesucht werden soll.

Durch die Vorverlagerung der Termine durch das IQWiG vor die vom G-BA vorgesehenen Termine würden somit möglicherweise Informationen aus dem IQWiG-Verfahren herausgelöst und somit der (Fach-) Öffentlichkeit nicht mehr mit den Möglichkeiten kommentierbar sein, die für diese Verfahren vorgesehen sind.

Es ist nicht ersichtlich, warum im Berichtsplan eine Verkürzung der Bearbeitungszeit vorgenommen wird. Die vollständige und damit Auftragsgerechte Erstellung des Vorberichtes ist erst mit Ablauf der Recherchefrist möglich. Der Zeitplan muss entsprechend an die Vorgaben des Auftrages des G-BA angepasst werden.

Seite 2/3

#### **Recherche nach Leitlinien**

Die Herangehensweise an die Recherche nach Leitlinien erfordert im Vergleich zu Studien die Nutzung auch anderer Datenbanken und enthält sowohl drei spezielle Leitliniendatenbanken und mit EMBASE und MEDLINE auch nicht Leitlinien-spezialisierte Angebote. Über die genannten Quellen hinaus sollten jedoch sowohl die einschlägigen Angebote der medizinischen Fachgesellschaften, hier insbesondere der AWMF, als auch spezielle deutschsprachige Angebote bis hin zu offenen Internetrecherchen hinzugezogen werden. Der Berichtsplan definiert mit den beschriebenen Indikationen nur Themenschlagworte, jedoch keine Forms Schlagworte. Die benutzten / zu benutzenden Forms Schlagworte sollten jedoch einen breiten Rahmen abdecken, um zuverlässig alle Leitlinien identifizieren zu können.

Unklar ist der Umgang mit Leitlinien, die die gesuchten Indikationen nur als Teilaspekt inhaltlich abbilden. Diese können ggf. durch die Recherche übersehen werden. Da mit dem Einschlusskriterium E1 auf Leitlinien abgestellt wird, die Empfehlungen zu den zuvor definierten Indikationen enthalten, muss die Suchstrategie sicherstellen, dass entsprechende Leitlinien identifiziert werden können.

Die Auswahl der Publikationssprachen unter Einschlusskriterium E3 lässt keine Systematik erkennen und wird nicht weitergehend begründet. Die eingeschlossenen Sprachen sollten erweitert werden, und ergänzend die Gründe für die Auswahl der Suchsprachen angegeben werden.

Wie zuvor beim Punkt Ausschreibungsverfahren genannt, wird auch hier nicht klar, inwieweit einzelne Angebote den Umfang der Recherche beeinflusst haben (könnten), so dass auch hier Darlegungsbedarf besteht.





Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e.V.

### **Methodische Bewertung der Leitlinien**

Zur Bewertung der methodischen Qualität der Leitlinien wird DELBI herangezogen. Die Bewertung mit DELBI ermöglicht jedoch nicht, anhand von DELBI-Statements Schwellenwerte zu bilden, die eine Einstufung der Leitlinien in „gut“ oder „schlecht“ ermöglichen (siehe DELBI-Gebrauchsanweisung, ZaeFQ 99(2005)8;465-524). Insofern ist die Bewertung als deskriptiv zu verstehen.

Als Kernkriterium für die Auswahl der Leitlinien wird auf die Evidenzbasiertheit der Leitlinien abgestellt. Da eine Bildung von Schwellenwerten bei DELBI nicht vorgesehen ist, sind hier die jeweiligen Quellleitlinien immer bereits dann einzuschließen, wenn die betrachteten Kriterien auf Minimalniveau gemäß DELBI-Antwortskala beantwortet werden können.

Seite 3/3

Es sollte insgesamt eine breite Synoptierung von Leitlinien stattfinden. Ggf. sollten die potenziell auszuschließenden Leitlinien lediglich markiert werden, z.B. durch Anordnung in einem gesonderten Synopsenteil.

### **Ein- /Ausschlussgründe**

Der Bedarf, weitere Sprachen in das Einschlusskriterium E3 einzubeziehen, wurde bereits dargelegt. Das Ausschlusskriterium A7 ist 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 durch Streichung des Kriteriums A7 korrigiert werden. Hiervon abhängig muss dann die Suchstrategie angepasst werden, um entsprechende Leitlinien sicher identifizieren zu können.

### **Zusammenfassende Wertung**

Eine Überarbeitung des Berichtsplans für den Auftrag V06-03 ist anzuraten. Die Zeitrahmen müssen dem Auftrag entsprechen. Gemäß den Transparenzforderungen des GKV-WSG sollte dargelegt werden, was Gegenstand der jeweiligen Angebote war und was die Entscheidungstragenden Gründe für die Auswahl der Bewerber waren. Dies kann pseudo / anonymisiert erfolgen, so dass hier keine Datenschutzrechtlichen Probleme bestehen.

Der systematische Ausschluss regionaler Leitlinien ist methodisch nicht nachvollziehbar und durch Streichung des entsprechenden Ausschlusskriteriums A7 zu korrigieren.

## **4    Würdigung der Stellungnahmen**

Folgende Aspekte waren Gegenstand der Stellungnahmen und werden erörtert.

### **4.1    Darstellung des Ausschreibungsverfahrens**

Das Ausschreibungsverfahren und die Kriterien zur Auswahl externer Sachverständiger werden auf den Internetseiten des IQWiG dargestellt. Das Ausschreibungsverfahren ist grundsätzlich nicht Gegenstand der im Berichtsplan geschilderten projektspezifischen Methodik. Gleichsam ist die im Berichtsplan geschilderte Methodik unabhängig vom Auswahlprozess externer Bewerber.

### **4.2    Einschlußkriterium „Publikationssprachen“**

Im überarbeiteten Berichtsplan (Version 2.0) in Abschnitt 4.1.3.1 (Einschlusskriterien) werden die Publikationssprachen auf Deutsch, Englisch und Französisch eingegrenzt, da über diese drei Sprachen der größte Ertrag an relevanten Leitlinien zu erwarten ist. Eine Verzerrung, die sich aus der Sprachkompetenz der Projektgruppe ergeben hätte, wird somit vermieden.

### **4.3    Ausschluß von Leitlinien mit regionalem Geltungsanspruch**

Leitlinien mit regionalem Geltungsanspruch sind über eine systematische Leitlinienrecherche nicht umfassend identifizierbar. Darüber hinaus sind regionale Leitlinien häufig auf einen lokalen Kontext angepasste Adaptierungen gesamtdeutscher oder internationaler Leitlinien, die über die systematische Leitlinienrecherche bereits identifiziert wurden. Im Gegensatz zu überregionalen Leitlinien sind regionale Leitlinien jedoch meist auf einen eng begrenzten lokalen Kontext abgestimmt. Sie entbehren darüber hinaus häufig einer dokumentierten Evidenzbasierung.

### **4.4    Ausschluss von Leitlinien zur Behandlung von ACS und einzelnen Risikofaktoren bzw. Begleiterkrankungen**

Eingeschlossen werden nur Leitlinien, die Empfehlungen zu den im Berichtsplan unter 4.1.2 genannten Versorgungsaspekten der (chronischen) KHK (Diagnostik, Therapie, Rehabilitation) enthalten, jedoch keine Leitlinien, die sich ausschließlich mit der Akutbehandlung des ACS (Akuten Koronarsyndroms) oder einzelnen Aspekten des Risikofaktormanagements oder der Begleiterkrankungen der KHK beschäftigen (z.B. Hypertoniemanagement, Lipidmanagement, Raucherentwöhnung, Ernährungs- und Bewegungsleitlinien oder Leitlinien zu einzelnen Wirkstoffklassen). Leitlinien werden darüber hinaus nur dann eingeschlossen, wenn die definierte Zielgruppe der Leitlinien Patienten mit KHK (oder den im Berichtsplan genannten Krankheitssynonymen) sind. Zwar wird im DMP als Kriterium für die Sicherung der Diagnose KHK und die weitere Vorgehensweise bei der KHK-Behandlung und -Rehabilitation das Vorliegen oder Entstehen

eines ACS genannt, jedoch ist die Akutbehandlung von ACS nicht Gegenstand des DMP KHK. Es soll an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen werden, dass sich gemäß Auftrag die Recherche und Extraktion der Empfehlungen an Rahmen und Struktur des bestehenden DMP KHK orientieren. Entsprechende Erläuterungen werden im überarbeiteten Berichtsplan (Abschnitt 4.1.3, Leitlinienscreening) eingefügt.

#### **4.5 Übertragbarkeit der Leitlinien auf Deutschland**

Gemäß dem Auftrag sollen Leitlinien recherchiert und ausgewählt werden, deren Empfehlungen grundsätzlich im deutschen Gesundheitswesen anwendbar sind. Entscheidend für den Einschluss der Publikationen ist hierbei die Nachvollziehbarkeit der Formulierung der Empfehlungen. Ausländische Leitlinien werden in den Berichten klar gekennzeichnet werden, um zu verdeutlichen, dass einige ihrer Empfehlungen nicht unkritisch auf den deutschen Kontext übertragbar sind. Eine Prüfung der Übertragbarkeit jeder der extrahierten Empfehlungen auf das deutsche Gesundheitssystem würde eine umfassende Analyse der landesspezifischen Bedürfnisse, Wertesysteme, Kosten-Nutzen-Verhältnisse, Zulassungsbedingungen sowie der Verfügbarkeit von Ressourcen voraussetzen [1-5]. Eine solche Übertragbarkeitsanalyse ist jedoch nicht Auftragsgegenstand.

Eine Begutachtung der „Relevanz, Angemessenheit und Anwendbarkeit“ der Empfehlungen für das deutsche Gesundheitssystem sollte, sofern erwünscht, erst nach Fertigstellung des Abschlussberichtes erfolgen, da andernfalls eine unabhängige Erstellung des Berichtes nicht mehr gewährleistet wäre. Es wird noch einmal betont, dass die im Rahmen dieses Auftrags aus den Leitlinien extrahierten Empfehlungen als Zitate zu verstehen sind und somit keiner Wertung oder Einflussnahme unterliegen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht besteht jedoch für Fachgesellschaften, Firmen, Vereinigungen etc. die Möglichkeit, die extrahierten Kernempfehlungen zu kommentieren. Diese Stellungnahmen werden als Anlage zum Abschlussbericht publiziert werden und könnten dann als Grundlage für weitere Konsensprozesse (G-BA) dienen. Es wird keine Veränderung im Berichtsplan vorgenommen.

#### **4.6 Dokumentation der Recherche**

Die Recherche erfolgt in mehreren Schritten. Zunächst wird über die Leitliniendatenbank des Guideline International Networks (G-I-N) nach potenziell relevanten Leitlinien gesucht. Im zweiten Schritt werden Leitlinien sowohl über die thematische Suche als auch über die Linksammlung von Leitlinien.de identifiziert. Hierbei werden systematisch die Webseiten der auf Leitlinien.de gelisteten Leitlinienanbieter bzw. -datenbanken (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [AWMF], National Guideline Clearinghouse [NGC] etc.) durchsucht. Im letzten Schritt erfolgt eine Recherche nach Leitlinien in den bibliographischen Datenbanken MEDLINE und EMBASE. Eine zusätzliche Recherche nach Leitlinien über Suchmaschinen wie Google (Scholar), SumSearch oder ähnliche wird nicht durchgeführt werden, da sie zu unspezifisch ist und nicht davon

auszugehen ist, hier relevante zusätzliche Leitlinien zu identifizieren. Sofern die genannten Datenbanken auf tote Links verweisen, werden die jeweiligen Leitlinienanbieter bzw. Institutionen direkt aufgerufen. Der gesamte Rechercheablauf und die Rechercheergebnisse werden im Vorbericht dokumentiert und erläutert.

Im überarbeiteten Berichtsplan wird das NGC in Abschnitt 4.2 unter „Leitliniendatenbanken“ nicht mehr separat gelistet, da dieses wie auch die Leitliniendatenbank der AWMF über die Linksammlung von Leitlinien.de erfasst ist. Außerdem wird ein erläuternder Abschnitt zum Ablauf der Recherche ergänzt.

#### **4.7 Notwendigkeit einer ergänzenden Recherche nach Primärstudien**

Auftragsgegenstand sind eine systematische Recherche nach aktuellen evidenzbasierten Leitlinien und eine Synopse der Kernempfehlungen dieser Leitlinien. Wie im Berichtsplan dargestellt, ist es nicht Ziel dieser Untersuchung, Empfehlungen im Sinne einer Nutzenbewertung des IQWiG abzugeben. Die Empfehlungen aus den Leitlinien sind als Zitate zu verstehen, deren zugrunde liegende Evidenz als solche nicht erneut geprüft wird. Diese Empfehlungen bzw. Zitate werden dem G-BA für seine weiteren Beratungen zur Verfügung gestellt. Ergänzende Recherchen nach Primärstudien sind nicht Gegenstand des vorliegenden Auftrags. Ob und inwieweit ergänzende Recherchen durchgeführt werden wird von den zuständigen Gremien des G-BA entschieden.

#### **4.8 Definition des Begriffes „Kernempfehlungen“**

Als Kernempfehlungen werden in dieser Untersuchung Empfehlungen identifiziert, die als solche von den Autoren der Leitlinie gekennzeichnet sind. Dies ist im überarbeiteten Berichtsplan entsprechend dargestellt.

#### **4.9 Zeitraum der Recherche**

Die Recherche wird auftragsgemäß bis zum Juni 2007 durchgeführt. Die Veröffentlichung des Vorberichtes wird im III. Quartal erfolgen. Die aktuellen Zeitpläne werden auf den Internetseiten des IQWiG veröffentlicht werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Oxman AD, Schunemann HJ, Fretheim A. Improving the use of research evidence in guideline development: 16. Evaluation. Health Res Policy Syst 2006; 4: 28.
2. Schunemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 13. Applicability, transferability and adaptation. Health Res Policy Syst 2006; 4: 25.
3. Schunemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 10. Integrating values and consumer involvement. Health Res Policy Syst 2006; 4: 22.
4. Edejer TT. Improving the use of research evidence in guideline development: 11. Incorporating considerations of cost-effectiveness, affordability and resource implications. Health Res Policy Syst 2006; 4: 23.
5. Fretheim A, Schunemann HJ, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 15. Disseminating and implementing guidelines. Health Res Policy Syst 2006; 4: 27.