

*Weitere Autoren dieses Meinungsartikels:

Prof. Dr. Dietrich Andresen, Berlin; Prof. Dr. Hans-Jürgen Becker, Frankfurt/Main; Prof. Dr. Martin Borggrefe, Mannheim; Prof. Dr. Johannes Brachmann, Coburg; Prof. Dr. Rainer Dietz, Berlin; Prof. Dr. Georg Ertl, Würzburg; Prof. Dr. Eckart Fleck, Berlin; Prof. Dr. Martin G. Gottwik, Nürnberg; Dr. Fokko de Haan, Solingen; Prof. Dr. Hans Martin Hoffmeister, Solingen; Prof. Dr. Dr. h.c. Gerd Heusch, Essen; Prof. Dr. Thomas Meinertz, Hamburg; Priv.-Doz. Dr. Ady Osterspey, Köln; Prof. Dr. Sigmund Silber, München; Prof. Dr. Hans-Joachim Trappe, Herne

Erklärungen zu potenziellen Interessenkonflikten:

Prof. Böhm erhielt finanzielle Zuwendungen von den Firmen: Abbott, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Berlin Chemie, Bristol-Myers Squibb, Cardiovascular Therapeutic, Kohl Pharma, Medtronic, Merck, Mitsubishi Pharma Co. Japan, MSD, Novartis, Pfizer, Hoffmann-La Roche, Schwarz Pharma, Sankyo, Sanofi Aventis, Servier, Takeda.

Prof. Hamm bekam Vortragshonorare von den Firmen AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck USA, MSD, Pfizer.

Prof. Laufs wurde finanziell unterstützt von den Firmen AstraZeneca, Aventis, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Hoffmann-La Roche, Schwarz Pharma, Sankyo, Sanofi Aventis, Takeda. Immaterielle Unterstützung wurde ihm zuteil von den Firmen AstraZeneca, Berlin Chemie, Kohl-Pharma, Pfizer, Schwarz Pharma, Takeda.

Prof. Andresen erhielt finanzielle Zuwendungen von den Firmen AstraZeneca und Sanofi, sowie immaterielle Unterstützung von der Firma AstraZeneca.

Prof. Borggrefe wurde finanziell unterstützt von den Firmen Procter & Gamble, Syneor, CV Therapeutics, Medtronic, St. Jude Medical, Biotronic.

Prof. Dietz wurde für Vorträge honoriert von den Firmen AstraZeneca, Pfizer, Merck, Takeda.

Prof. Ertl wurde finanziell unterstützt von den Firmen Bayer, Novartis, Pfizer.

Prof. Hoffmeister bekam finanzielle Zuwendungen von den Firmen AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Hoffmann-La Roche, MSD.

Prof. Heusch wurde von den Firmen AstraZeneca, Sanofi-Aventis und Servier für Vorträge honoriert.

Prof. Meinertz erhielt Honorare für Beratung in der Forschung von Ivabradin von der Firma Servier.

Priv.-Doz. Dr. Osterspey bekam von der Firma Sanofi die Teilnahmekosten für den ESC-Kongress in Stockholm 2005 erstattet.

Prof. Becker, Prof. Brachmann, Dr. de Haan, Prof. Fleck, Prof. Gottwik, Prof. Silber, Prof. Trappe erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Position statement of a group of cardiologists on the German National Institute of Clinical Quality and Economics's (IQWiG's) "evaluation of the use of statins with special reference to atorvastatin."

Entgegnung des IQWiG auf die Stellungnahme einer Autorengruppe aus der Kardiologie zur:

„Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

von

Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dr. med. Thomas Kaiser
Dr. med. Hanna Kirchner
et al.*

Nachfolgend werden wir auf die wissenschaftlichen Kernargumente in der Stellungnahme von Böhm et al. zu unserer Nutzenbewertung der Statine eingehen:

A) Wir hätten behauptet, dass nur mit Simvastatin und Pravastatin ein lebensverlängernder Effekt erzielt werden könne.

Diese Behauptung von Böhm et al. ist falsch. In unserer Nutzenbewertung (1) auf Seite 6 heißt es wörtlich: „Der Nutzen einer Statinbehandlung hinsichtlich eines lebensverlängernden Effekts bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit ist nur für die Wirkstoffe Simvastatin und Pravastatin belegt. Für Atorvastatin, Fluvastatin und Lovastatin existiert kein derartiger Nutznachweis.“ Hier verwechseln Böhm et al. das Nichtvorhandensein eines Nachweises mit dem Nachweis des Nichtvorhandenseins.

B) Unsere Aussagen stünden im Widerspruch zu den Aussagen aller nationalen und internationalen Fachgesellschaften, dies sei durch acht Leitlinien belegt.

Diese Aussage von Böhm et al. ist falsch. Das Ergebnis unserer Nutzenbewertung ist die Aussage, dass die Überlegenheit einer Behandlung mit Atorvastatin gegenüber anderen Statinen (beispielsweise Simvastatin) wissenschaftlich nicht belegt ist. In keiner der

von Böhm et al. zitierten Leitlinien wird eine vorrangige Behandlungsempfehlung für Atorvastatin ausgesprochen.

C) (zu 1.) IQWiG wähle seine Gutachter selbst aus. Autoren müssten ihre Interessenkonflikte nicht offen legen. Insofern sei der Qualitätsstandard einer Interessenkonfliktoffenlegung bei IQWiG Produkten nicht erfüllt.

Diese Behauptung von Böhm et al. ist falsch und das Gegenteil ist richtig. Wir sind aufgrund der gesetzlichen Vorgaben gehalten, unsere Gutachter auszuwählen und ihre fachliche Unabhängigkeit zu belegen. Das Sozialgesetzbuch V legt im § 139 b diesbezüglich fest: „Zur Erledigung der Aufgaben nach § 139a Abs. 3 Nr. 1 bis 5 hat das Institut wissenschaftliche Forschungsaufträge an externe Sachverständige zu vergeben. Diese haben alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen, offen zu legen.“

Mitarbeitern von IQWiG ist es untersagt, jegliche Tätigkeiten durchzuführen (zum Beispiel Vorträge oder Beratungen auf Honorarbasis anzunehmen), die geeignet sein könnten, ihre fachliche Unabhängigkeit zu gefährden. Das Institut finanziert sich ausschließlich durch steuerunabhängige Abgaben der Vertragsärzte und der Krankenhäuser. Es ist dem Institut untersagt, Aufträge von anderen Stellen als dem Ministerium für Gesundheit oder dem Gemeinsamen Bundesausschuss anzunehmen.

D) (zu 2.) Die IQWiG-Analyse beziehe sich nur auf eine Einzelsubstanz (Atorvastatin).

Diese Behauptung von Böhm et al. ist falsch. Unsere Nutzenbewertung begutachtet die Effekte aller in Deutschland zugelassenen Statine.

E) (zu 3. und 4.) Das methodische Vorgehen von IQWiG stünde im Widerspruch zu seiner eigenen Methodik. Stellungnahmen zu der Nutzenbewertung seien nicht möglich.

Diese Behauptungen von Böhm et al. sind falsch. Die Nutzenbewertung der Statine erfolgte im Rahmen des Generalauftrags aufgrund einer institutseigenen Entscheidung zur Erstellung eines Arbeitspapiers im Rahmen einer verkürzten Berichtserstellung. Die Methoden

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Leiter: Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki), Köln

des IQWiG sehen vor, dass die erteilten Aufträge des Bundesministeriums für Gesundheit und des Gemeinsamen Bundesausschusses publiziert werden – nicht jedoch geplante Arbeiten des Instituts, die ohne einen spezifischen externen Auftrag im Rahmen des Generalauftrags erfolgen. Die Methodik der verkürzten Berichterstellung sieht keine Vorpublikation von Arbeitspapieren des Institutes vor (siehe www.iqwig.de; Methoden, Seiten 85 und 86); publiziert und zur Diskussion gestellt wird – wie in der Wissenschaft üblich – nicht eine Vorversion sondern das Ergebnis.

F) (zu 5.) Die LDL-Cholesterinsenkung und das Ausmaß der absoluten LDL-Cholesterinsenkung seien eindeutig mit der Abnahme der koronaren Morbidität und Mortalität korreliert.

Als Beleg für diese Aussage von Böhm et al. werden in der Stellungnahme die Literaturstellen „(1)“ und „(9)“ zitiert. Bei „(1)“ handelt es sich um eine Leitlinie; sie enthält keine Berechnung einer Korrelation zwischen der Abnahme der koronaren Morbidität oder Mortalität und dem Ausmaß der LDL-Cholesterinsenkung. Bei der Literaturangabe „(9)“ handelt es sich um eine Metaanalyse von 14 Studien. Unsere Nachfrage bei den Autoren dieser Publikation ergab, dass die Abbildung 3 auf Seite 1272 dieser Arbeit (2) nicht das Ergebnis einer berechneten Metaregression, sondern einfach nur das Zeichnen einer Linie zwischen dem Ursprung und dem geschätzten, mit der LDL-Cholesterinsenkung gewichteten, Effekt der Metaanalyse darstellt (3).

In unserer berechneten Metaregression (1) ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der LDL-Cholesterinsenkung und der Reduktion des Gesamtmortalitätsrisikos noch des Risikos für nicht-tödlichen Myokardinfarkt weder bei Betrachtung der relativen noch der absoluten LDL-Cholesterinsenkung (1). Da das Ausmaß der Senkung von der Höhe des Ausgangswertes abhängt, halten wir die Betrachtung der absoluten Senkung aber nicht für sehr sinnvoll und die relative LDL-Cholesterinsenkung für aussagekräftiger und haben diese deshalb in unserem Arbeitspapier dargestellt (1). Die absolute Senkung des LDL-Cholesterins korreliert zwar signifikant mit dem Hazard Ratio für kardiovaskuläre

Mortalität, aber dies ist im Wesentlichen durch eine Studie (4S) bedingt, in der eine relativ hohe Ereignisrate bei relativ hohem Ausgangs-LDL-Cholesterinwert vorlag. Die statistische Signifikanz ist außerdem nur gegeben, wenn keine Korrektur für multiples Testen vorgenommen wird.

G) (zu 5.) Wir hätten unberechtigterweise die TNT-Studie aus unserer Analyse ausgeschlossen.

Die TNT-Studie ist ausdrücklich in unsere Nutzenbewertung eingeschlossen worden (1).

H) (zu 6.) Unsere Bewertung sei auf Sterblichkeit fokussiert.

Sowohl in der Zusammenfassung als auch in allen Ergebnisteilen beziehen wir uns nicht nur auf die Mortalität sondern auch auf alle bei koronarer Herzkrankheit wesentlichen Aspekte der Morbidität.

I) (zu 7.) Unsere Bewertung soll Ungereimtheiten in der Recherche und Studienausschluss enthalten.

Diesen Vorwurf von Böhm et al. können wir nicht nachvollziehen. Auf Seite 13 ist die Suchstrategie beschrieben, einschließlich der Ein- und der Ausschlusskriterien. Das Ergebnis dieses Vorgehens ist auf Seite 14 dargestellt. Im Anhang A sind sämtliche im Volltext gesichteten Literaturstellen und Studien zitiert, im Anhang B ist ausführlich die Methodik der Recherche dargestellt.

J) (zu 8.) Die Analyse des „worst case/best case“-Szenario reduziere die Power in Studien mit hoher Drop-out-Rate und erleichtere ein statistisch signifikantes Ergebnis in Studien mit niedriger Drop-out-Rate. Uns ist nicht klar, was Böhm et al. mit diesem Kommentar aussagen wollen. Da in der beschriebenen Analyse des „worst case/best case“-Szenarios gar keine Signifikanztests durchgeführt werden, können sich weder Power noch p-Werte verändern. Es verändern sich natürlich die geschätzten Effekte, aber das ist ja gerade das Ziel des „worst case/best case“-Szenarios. Es soll dargestellt werden, in welchem Ausmaß sich gefundene Effekte verändern können in Abhängigkeit theoretisch möglicher Resultate nicht berücksichtigter Drop-outs.

K) Qualitätskorrigierte Lebensjahre (QUALYs) seien fälschlicherweise in unserer Nutzenbewertung für die Gesamt-

gruppe der Statine unberücksichtigt gelieben.

Diese Aussage von Böhm et al. ist falsch. Dies war nicht Gegenstand der Betrachtung und trägt unseres Erachtens nicht zur Beantwortung der Fragen bei, so wie sie auf Seite 9 und 10 unserer Nutzenbewertung (1) formuliert wurden.

Fazit: Wir sind der Ansicht, dass die Kritik von Böhm et al. in allen Punkten falsch ist. Wir nehmen an, dass Böhm et al. der Meinung sind, dass eine stärkere Senkung des LDL-Cholesterins mit Statinen zur einer größeren Reduktion der Morbidität und Mortalität führt. Dies ist eine derzeit kontrovers diskutierte Hypothese. Eine auf dieser Hypothese basierte Therapie kann mit Gefahren für die Patienten verbunden sein (5). Leider fehlt aber in der Stellungnahme von Böhm et al. jegliche Analyse von Daten aus der Originalliteratur, die diese Hypothese belegen würde. Es fehlt auch eine nachvollziehbare biometrische Kritik unseres Arbeitspapiers, die eine diesbezügliche konkrete wissenschaftliche weiterführende Diskussion ermöglichen würde.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2006; 103(34–35): A 2252–3.

Literatur

1. www.iqwig.de
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al.: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
3. Kearney P: Persönliche Mitteilung vom 1. 2. 2006
4. Thompson SG, Higgins JP: How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med* 2002; 21: 1559–73.
5. Ravnskov U, Rosch PJ, Sutter MC, Houston MC: Should we lower cholesterol as much as possible? *BMJ* 2006; 332: 1330–32.

Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Dillenburgstraße 27, 51105 Köln

*Weitere Autoren dieses Meinungsartikels:
Priv.-Doz. Dr. rer. biol. hum. Ralf Bender, Köln;
Dipl.-Math. Elke Vervölgyl, Köln

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

IQWiG's reply to the position statement of a group of cardiologists to the „evaluation of the use of statins with special reference to atorvastatin.“