

**Anmerkung der Redaktion**

Abweichend von den üblichen Gepflogenheiten auf den Seiten der medizinisch-wissenschaftlichen Redaktion veröffentlichen wir im Folgenden aus gegebenem Anlass eine Debatte zwischen einer Gruppe von Kardiologen und dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nachdem uns der Beitrag der Kardiologen zugegangen war, haben wir das IQWiG um eine Stellungnahme gebeten. Wir weisen darauf hin, dass aufgrund ihres Meinungscharakters die Beiträge nicht dem sonst üblichen Begutachtungsverfahren der medizinisch-wissenschaftlichen Redaktion zugeführt wurden.

MWR

**DEBATE****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. Michael Böhm<sup>1</sup>  
Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Laufs<sup>1</sup>  
Prof. Dr. med. Christian Hamm<sup>2</sup>  
et al.\*

**D**urch Veränderungen auf dem Arzneimittelmarkt ist es zum Teil zu inhaltlich konträren und auch sachlich anzweifelbaren Stellungnahmen verschiedener Institutionen und Hersteller zu der Indikation und Effektivität einer Statintherapie gekommen. Diese haben zu einer Verunsicherung der Ärzte und Patienten geführt. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesund-

heitswesen (IQWiG) hat kürzlich im Internet ein Papier mit dem Titel „Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin“ vorgelegt ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)). Darin wird die wissenschaftlich begründete Praxis der Versorgung von kardiovaskulären Risikopatienten in Deutschland infrage gestellt. Das IQWiG bedient sich einer wissenschaftlichen Sprache. Daher ist es angebracht, unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten und deren wissenschaftlicher Abwägung auf dem Boden der nationalen und internationalen Leitlinien (1–8), diese kritische Stellungnahme zur Statintherapie vorzulegen. Das IQWiG beansprucht, durch eine systematische Literaturrecherche eine Bewertung der Statine vorzunehmen, die den Stand des aktuellen medizinischen Wissens wiedergibt. In der Untersuchung legt das Institut eine ihm eigene, wissenschaftliche Objektivität beanspruchende Methode der Literaturrecherche zugrunde. Die Analyse ist nach Aussage des Instituts auf Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung – also Patienten in der Sekundärprävention – beschränkt. Schlussfolgerung ist, dass nur mit Simvastatin und Pravastatin ein lebensverlängernder Effekt erzielt werden könne. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom lägen aus Sicht des IQWiG zum patientenrelevanten Nutzen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Angesichts der großen Aufmerksamkeit, die die IQWiG-Analyse erlangt hat, erscheint es wichtig, auf Einzelheiten der Untersuchung einzugehen, deren Schlussfolgerungen zum Teil im Gegensatz zur vorherrschenden internationalen Lehrmeinung sowie den Leitlinien aller nationalen und internationalen Fachgesellschaften stehen.

1.) Leitlinien und Empfehlungen der deutschen und internationalen Fachgesellschaften müssen sich vor Veröffentlichung einer kritischen wissenschaftlichen Prüfung durch unabhängige und nicht selbst ausgewählte Gutachter unterziehen. Außerdem müssen die Autoren mögliche Interessenkonflikte und finanzielle Unterstützung offen legen. Diese Qualitätsstandards sind bei der Publikation des IQWiG nicht erfüllt.

2.) In der IQWiG-Analyse wird nicht erwähnt, warum die Nutzenbewertung der Statine auf eine Einzelsubstanz

(Atorvastatin) limitiert wurde, deren Anteil an der Statinverordnung unter 20 Prozent liegt. Darüber hinaus existieren keine direkten Vergleichstudien einzelner Statine für patientenrelevante Endpunkte bei gleicher LDL-Cholesterinsenkung. Daher kann sich eine sinnvolle Nutzenbewertung basierend auf den vorliegenden Daten nur indikationsspezifisch auf eine Wirkstoffgruppe und nicht auf Einzelsubstanzen beziehen.

3.) Das Prinzip der Transparenz wird verletzt. Die IQWiG-Analyse wurde nicht angekündigt. Weder die Literaturauswahl noch die -bewertung wurden vor Fertigstellung veröffentlicht. Eine Stellungnahme der betroffenen medizinischen Fachgesellschaften, von Fachleuten oder von Patienten war nicht möglich. Dagegen legt die publizierte Methodik des IQWiG eindeutig fest: „Zur Absicherung der Qualität von Institutsberichten und anderen Produkten des Instituts werden je nach Fragestellung und Produkt Stellungnahmen von Sachverständigen sowie von Bürgern und Patienten und deren Angehörigen eingeholt.“ Das reale methodische Vorgehen des IQWiG steht offenbar im Widerspruch zu seinen eigenen Vorgaben und insbesondere zu seinen Anforderungen an Fachgesellschaften und deren Leitlinien.

4.) Seine Satzung erlaubt dem Institut die Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen. Primär gesundheitspolitische Stellungnahmen zu einem laufenden Gerichtsverfahren sind laut Satzung nicht der Auftrag des mit öffentlichen Geldern finanzierten IQWiG. Es fällt auf, dass die Publikation des offenbar wissenschaftlich motivierten Textes nicht in einer Fachzeitschrift erfolgt. Eine externe wissenschaftliche Begutachtung ist jedoch ein basales Qualitätsmerkmal wissenschaftlicher Arbeit.

5.) Die LDL-Senkung und das Ausmaß der absoluten LDL-Senkung korrelieren eindeutig mit der Abnahme des koronaren Morbiditäts- und Sterblichkeitsrisikos (1). Dies wurde in einer kürzlich publizierten Metaanalyse noch einmal eindeutig belegt (9). Die Darstellung der Gesamtsterblichkeit gegen die Differenz der relativen Senkung des LDL im IQWiG-Papier ist irreführend, weil das Gesamtrisiko von der absoluten LDL-Konzentration abhängt und auch nur die absolute Senkung des

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin (Direktor: Prof. Dr. med. Michael Böhm), Universitätsklinikum des Saarlandes

<sup>2</sup> Kerckhoff Klinik, Abteilung Kardiologie (Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hamm), Bad Nauheim

LDL-Cholesterins mit der Gesamtsterblichkeit in Beziehung gesetzt werden kann. Insofern ist es auch nicht verständlich, dass die TNT-Studie, die die geringe LDL-Senkung und die stärkere LDL-Senkung mit einer schwächeren und stärkeren Abnahme kardiovaskulärer Endpunkte verbindet, aus der Analyse herausgenommen wurde. Es ist sinnvoll und bewährt, methodische Unklarheiten in einzelnen Studien, die im Report skizziert wurden, mit der publizierenden Fachzeitschrift oder den Autoren zu klären. Insofern ist die Schlussfolgerung, dass bei akuten Koronarsyndromen keine lebensverlängernden Effekte durch Gabe von Statinen auftreten, problematisch. Auch die Abnahme der Herzinsuffizienz- und Schlaganfallraten, Reanimationen und Notfall-Krankenhausaufnahmen mit objektiver Myokardischämie sind patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und werden nicht berücksichtigt.

6.) Die Fokussierung der Analyse auf den Endpunkt Sterblichkeit wird der Realität nicht gerecht. Für später zugelassene Statine besteht aus ethischen Gründen keine Möglichkeit mehr, diesbezüglich ihren Vorteil gegenüber einem Placebo zu belegen. Die Verwendung von Surrogatmarkern ist akzeptiert und die einzige Möglichkeit, weitere Therapiefortschritte ohne Gefährdung von Patienten nachzuweisen oder abzulehnen.

7.) Die statistischen Methoden sind wissenschaftlich unzureichend fundiert und nicht zielführend zur Beantwortung klinisch relevanter Fragen. In der Analyse finden sich Ungereimtheiten: Insgesamt wurden 400 Studien gesichtet, wobei die Schlussfolgerung sich auf die Auswertung von 23 ausgewählten Studien begründet. Die Angaben der Gründe zum Ausschluss einzelner Studien sowie eine detaillierte Beschreibung der systematischen Suchstrategie fehlen. Weiterhin stützt sich die Analyse des IQWiG nur auf die Sekundärprävention, das heißt, auf Untersuchungen bei Patienten mit bekannter stabiler koronarer Herzerkrankung. Da sich in der HPS-Studie, die in die Metaanalyse einbezogen wurde, auch Patienten ohne koronare Herzerkrankung – und damit primär präventiv behandelte Patienten – befanden, folgt die Analyse nicht den eigenen Vorgaben. Sie ist somit auch un-

vollständig. Hier hätten ebenfalls die Patienten der ASCOT- und AFCAPS/TEXCAPS-Studien einbezogen werden müssen. Weiterhin sind einzelne Endpunktstudien, die kardiovaskuläre Todesfälle und Herzinfarkttraten dokumentieren, nicht berücksichtigt (zum Beispiel GREACE). Eine detaillierte Methodenkritik am Vorgehen des IQWiG wurde kürzlich publiziert (10).

8.) Die Analyse des „worst case/best case“-Szenario in der IQWiG-Studie beinhaltet, dass man die Patienten, die nicht weiter verfolgt werden konnten, in der Placebogruppe als aufgetretenes Ereignis und in der Verumgruppe als nicht aufgetretenes Ereignis („best case“-Szenario) oder als aufgetretenes Ereignis in der Verumgruppe und nicht aufgetretenes Ereignis in der Placebogruppe („worst case“-Szenario) zu rechnet. Diese Analyse reduziert die statistische Power in den Studien, die eine hohe Drop-out-Rate haben und erleichtert ein statistisch signifikantes Ergebnis in Studien, die eine niedrige Drop-out-Rate haben – allerdings nicht das statistisch eindeutigste Ergebnis aufweisen.

9.) Es bleibt unberücksichtigt, dass Statine nach allen zur Verfügung stehenden Untersuchungen gut verträgliche Substanzen sind (9). Dementsprechend müssen bei einer echten Nutzenbewertung die qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALYs) einer Substanzklasse (nicht einer Einzelsubstanz) angegeben werden.

Fazit: Bei der Analyse des IQWiG handelt es sich um eine inadäquate Nutzenbewertung von Statinen. Die Beschränkung auf die Bewertung einer Einzelsubstanz ist bei fehlenden Direktvergleichen in großen Studien weder im positiven noch im negativen Sinn sinnvoll. Die Schlussfolgerungen des IQWiG stehen im Widerspruch zu nahezu allen großen wissenschaftlichen Untersuchungen und den Leitlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften. Sie stellen die Effizienz der LDL-Senkung als wichtigsten Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit von Statinen infrage. Verantwortliches ärztliches Handeln sollte sich hinter die nationalen und internationalen Leitlinien zu dieser Thematik, die nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin ver-

fasst wurden, stellen. Die Umsetzung dieser Leitlinien ist noch immer unzureichend in Deutschland und wird deshalb weiter uneingeschränkt gefordert.

■ Zitierweise dieses Beitrags:  
Dtsch Arztebl 2006; 103(34–35): A 2250–2.

#### Literatur

1. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Publication No 02-5215. 2002; 3143–421.
2. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärztschaft (www.akdae.de). Therapieempfehlung Fettstoffwechselstörungen. Köln: Deutscher Ärzteverlag 2002; 169–89.
3. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Nationale Versorgungs-Leitlinie „Chronische KHK“, vorläufige Fassung. <http://www.versorgungsleitlinien.de>. 2005.
4. Dietz R, Rauch B: Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol* 2003; 92: 501–21.
5. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al.: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159–68.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al.: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227–39.
7. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al.: Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. American Heart Association scientific statement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: e29–e50.
8. de Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K 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 (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: S1–10.
9. 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.
10. Kulp W, Greiner W, Graf von der Schulenburg JM: Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am Beispiel der Statine. *Perfusion* 2005; 316–20.

Anschrift für die Verfasser:  
**Prof. Dr. med. Michael Böhm**  
Klinik für Innere Medizin III  
Kardiologie, Angiologie und  
Internistische Intensivmedizin  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Kirrberger Straße, 66421 Homburg/Saar  
E-Mail: boehm@med-in.uni-saarland.de

\*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.\*

**N**achfolgend 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