

Peer-Review

Einschätzung von Postulat, Grundlage, Methode, Design, Schlüssen, Kommunikation der Ergebnisse und Implikationen



«Statine zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen»
Bericht des Swiss Medical Boards SMB

Stand Juni 2015

Autoren: Dr. med. Michel Romanens, Innere Medizin und Kardiologie FMH
Flavian Kurth, Sekretär VEMS

Nutzungsrecht: Verein Ethik und Medizin Schweiz VEMS, Verwendung der Texte,
auch auszugsweise, nur mit Quellenangabe

www.physicianprofiling.ch/VEMSPeerReviewStatinberichtSMB.pdf

Postulat

Das SMB bearbeitet in seinem Bericht die Frage, ob eine Verschreibung von Statinen (Cholesterinsenker) bei Personen, die keine diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen, mit einem relevanten Vorteil bezüglich Anzahl möglicher künftiger kardiovaskulärer Ereignisse, der Überlebensdauer und der Lebensqualität verbunden ist (Primärprävention). Dabei kommt das SMB entgegen der Empfehlungen aller nationalen und internationalen Fachgesellschaften zum Schluss, Statine seien zwar auch in dieser Patientengruppe in der Lage, das Risiko für ein zukünftiges kardiovaskuläres Ereignis zu senken. Ein hoher Cholesterinwert sei aber nur einer von vielen Risikofaktoren, und die Einnahme von Statinen könne auch mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden sein, weshalb das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis einer Statinbehandlung bei Personen mit einem niedrigen Risiko für ein künftiges kardiovaskuläres Ereignis ungünstig sei.

Grundlage

Das SMB arbeitet mit dem QALY-Konzept (<http://physicianprofiling.ch/VEMSFactsheetQALY.pdf>) und basiert seine Berechnungen auf der Annahme, dass bei 1'000 gesunden Personen mit Statinen zwei tödliche Herzinfarkten in fünf Jahren vermieden werden. Diesem seien neun nicht tödliche aber vermeidbare Herzinfarkte zuzuordnen (also 4.5 nicht tödliche auf einen tödlichen Herzinfarkt). Die Wirksamkeit der Statine wird mit einer *relativen* Risikoreduktion von 22% angegeben. Im Ergebnis kostet bei diesem Szenario ein gewonnenes Lebensjahr in guter Gesundheit CHF 210'000.- pro QALY, unbestreitbar ein zu hoher Preis. Er stimmt aber nicht, denn die Frage lautet hier richtig: Bei welchem Risiko lassen sich zwei tödliche und neun nicht tödliche Herzinfarkte mit Statinen vermeiden? Bei einer relativen Risikoreduktion von 22% braucht es also neun tödliche und 41 nicht tödliche Herzinfarkte, um die oben erwähnten zwei tödlichen und neun nicht tödlichen Herzinfarkte zu vermeiden. Neun tödliche Herzinfarkte bei 1'000 Personen entsprechen einem ESC-Risiko von 0.9% in fünf Jahren. Da die relative Risikoreduktion auch nach mehr als fünf Jahren unverändert erhalten bleibt, entspricht das Rechenbeispiel des SMB einem 10 Jahres ESC-Risiko von $2 \times 0.9\% = 1.8\%$. Das SMB schreibt aber, dass die Kosten von CHF 210'000.- pro QALY für ein Risiko von 5.0% in 10 Jahren gelten würden. Tatsächlich wäre dies korrekt, wenn man die nicht tödlichen Herzinfarkte einberechnet. Dann resultieren neun tödliche + 41 nicht tödliche = 50 Herzinfarkte in fünf Jahren, woraus ein Risiko von 5% ($50/1'000$) resultiert. Auf 10 Jahre hochgerechnet resultiert so ein Risiko von 10%. Im ersten SMB-Bericht wurde das ESC-Risiko auf 10% angesetzt, im zweiten wurde es auf 7.5% als untere Grenze für die Indikation einer Statinbehandlung bei Gesunden heruntersetzt, angeblich mit Kosten von CHF 160'000.- pro QALY. Dies ohne eine nachvollziehbare Erklärung, ohne Hinweis auf eine begründende Formel oder eine Methode der Herleitung dieser Zahl. Die korrekten Kosten pro QALY, gerechnet mit den Annahmen des SMB: Für ein ESC Risiko von 2.5% in fünf Jahren ergeben sich CHF 53'110.- pro QALY. Bei 10 Jahren wird das Risiko auf 5% verdoppelt, und entsprechend dem Modell wird der QALY-Wert vervierfacht, wie uns der Gesundheitsökonom Prof. Stefan Felder in einem Email am 07.12.2014 bestätigt. Ergebnis folglich: CHF 17'081.- pro QALY. Für ein ESC Risiko von 3.75% in fünf Jahren ergeben sich CHF 23'126.- pro QALY, entsprechend in 10 Jahren mit einem ESC Risiko von 7.5% CHF 2'089.- pro QALY. Für die vom SMB angegebenen ESC-Sterberisiken zeigt das Beispielmmodell also sehr hohe, tatsächlich kaum akzeptable Kosten pro QALY. Nur gelten diese Kosten eben für ein Risiko von 0.9%, nicht für ein Risiko von 3.75% in fünf Jahren, oder, auf 10 Jahre gerechnet, von 7.5%.

Methode

Der methodische Fehler des Berichts SMB-Statinerichts liegt in einer falschen Risikobeurteilung. Die Frage, ab welchen Werten ein Patient als Risikopatient für Herz-Kreislauf-Krankheiten gilt, ist von verschiedenen nationalen und internationalen Gremien untersucht worden, welche Richtwerte angeben, die leicht variieren¹. Das SMB hat einen Wert angenommen, der erheblich über den Werten aller internationalen Fachgesellschaften liegt, um dann für eine spezielle, in der medizinischen Praxis kaum erhebliche Patientengruppe „nachzuweisen“, dass erst ab diesem Wert eine Behandlung mit Statinen nötig sei. Daraus wurde eine allgemeine Empfehlung für alle Patientengruppen abgeleitet, was eine Verzerrung der Tatsachen ist und wissenschaftlichen Regeln widerspricht². Das SMB stellt in der Gruppe der Patienten mit einem ESC-Risiko von unter 7,5% innerhalb von 10 Jahren ein durchschnittliches ESC-Risiko von 0,91% in fünf Jahren fest und geht davon aus, dieses Risiko sei innerhalb der Gruppe bei allen gleich hoch. Dass eine mangelhafte mathematische

¹ <http://www.varifo.ch/Romanens082014HP.ppt>

² http://www.public-health.ch/logicio/client/publichealth/file/EGEP_en.pdf

Grundlage ohne gebührende Validierung und Revidierung innerhalb eines Pre-Publication-Peer-Review-Prozesses in einem Peer mit entsprechend geschulten Mathematikern in die juristische Beurteilung weitergereicht wurde, ist ein weiterer methodischer Fehler. Letztere kommt denn auch zu Schlüssen, die auf dieser falschen Grundlage fussen und nachgerade absurd sind: «Aus juristischer Sicht kann man sich hier sogar fragen, ob der Wirkungsnachweis für eine vorwiegend männliche und deutlich jüngere Population ... nicht sogar als Nachweis von etwas anderem, als juristisches "aliud" betrachtet werden könnte.» Hier werden die Dinge komplett auf den Kopf gestellt, indem die Rechtmässigkeit empirisch erwiesener Tatsachen der klinischen Praxis aufgrund von Berechnungen infrage gestellt wird, die reine Zahlenspiele einer aus dieser medizinischen Praxis ausgelagerten und ohne Bezug zu ihr rechnenden Ökonomie sind. Dies wirft die grundsätzliche Frage der mangelhaften, unprofessionellen Methodik des SMB auf, welche nicht nur der VEMS bereits mehrfach gestellt und dem SMB kommuniziert hat.

Design

Insgesamt entsteht nicht der Eindruck eines klaren Studiendesigns, vielmehr einer tendenziösen Herangehensweise an die Problematik, wobei komplett an der medizinischen Praxis vorbeigedacht und -gerechnet wird. Mit seinem Rechenbeispiel „belegt“ das SMB sein Postulat, denn bei Personen mit einem ESC-Risiko von 0.9% in 5 Jahren kann man davon ausgehen, dass sie relativ selten eine relevante Atherosklerose aufweisen. Die VARIFO³ hat dies bei 1'601 Personen in der Schweiz überprüft. Eine relevante Atherosklerose, bestimmt mit der TPA-Methode ($TPA > 80 \text{ mm}^2$), zeigte sich bei 13% der Personen mit einem ESC Risiko $< 0.9\%$. Bei einem ESC Risiko von $\pm 0.9\%$ haben 76% eine Atherosklerose mit mässig hohem oder hohem Risiko und bei 18% eine Atherosklerose mit hohem Risiko. Damit verkennt das SMB die Tatsache, dass Personen bereits mit einem ESC-Risiko von grösser als 0.9% in 10 Jahren in 91% eine relevante Atherosklerose und in 35% eine schwere Atherosklerose aufweisen. Die VARIFO hat deshalb in der SAEZ⁴ das SMB gefragt, ob die Lösung darin bestehen könnte, die mittels Bildgebung erfasste Atherosklerose, also die Krankheit Atherosklerose, als eine Form der „manifesten“ Atherosklerose zu sehen. Die lapidare Antwort von Prof. Dr. med. Christoph A. Meier, einem weiteren Experten des Statinberichts, lautete, man würde dabei Karotisstenosen entdecken, was zu einer Überbehandlung der Karotisstenosen führen würde. Bei asymptomatischen, „gesunden“ Personen erfolgt in der medizinischen Praxis aber mit der TPA-Methode nie eine Suche nach Karotisstenosen. Diese sind zudem bei relativ jungen Personen um 50-65 kaum je anzutreffen.

Schlüsse

Das SMB empfiehlt, eine Verschreibung von Statinen zur Primärprävention solle erst in Betracht gezogen werden, wenn die anderen Möglichkeiten zur Reduktion der Risikofaktoren ausgeschöpft seien. Eine Verschreibung von Statinen in der Primärprävention sei bei einem Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis von unter 7,5% gemäss ESC-Score nicht indiziert. Dies bedeutet in der Praxis: Bei 1'601 gesunden Schweizer Personen im mittleren Alter von 55 ± 7 Jahren besteht gemäss Richtlinien eine Indikation für die medikamentöse LDL-Senkung bei 642 (40%). Würde man nur ab einem Risiko von ESC 7.5% oder mehr die Indikation für eine Statinbehandlung stellen dürfen, dann würde nur eine statt 642 Personen ein Statin erhalten. Dies bedeutet auch, dass es keinen Sinn mehr ergibt, das Cholesterin überhaupt zu bestimmen. Zur Überprüfung dieser Zahlen hat die VARIFO eine Deutsche Kohorte mit 2'633 gesunden Personen im mittleren Alter von 49 ± 7 Jahren eingesehen. Diese hat eine Statinindikation bei 1'105 (42%). Bei einem ESC-Risiko von 7.5% oder mehr würde in Deutschland gar niemand mehr mit einem Statin behandelt werden. Folgende Studien kommen zu entgegengesetzten Schlüssen:

- <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2012/05/02/eurheartj.ehs092>
- <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/chapter/1-recommendations>

³ <http://www.varifo.ch/>

⁴ <http://www.saez.ch/docs/saez/2014/47/de/saez-03013.pdf>

Kommunikation der Ergebnisse

Das SMB hat die Empfehlungen seines Berichts nicht nur in den Fach-, sondern auch in den Publikumsmedien gestreut, bevor der Bericht einem Pre-Publication-Peer-Review unterzogen wurde. Anstelle dieses in der Wissenschaft üblichen Prozesses, führt das SMB ein Post-Publication-Peer-Review durch. Konkret bedeutet dies: Wenn die Meinungen bereits gemacht sind, dürfen sich die Spezialisten noch zu Wort melden. Dieses Vorgehen ist als manipulativ zu taxieren und hat erhebliches Schadenspotenzial.

Implikationen

Die eine Gefahr des SMB-Statinerichts besteht darin, dass Ärzte der Empfehlung des SMB folgen und ihre Patienten falsch beraten, was insbesondere bei Hausärzten und bei gegebenem Druck durch die Krankenkassen eine Gefahr darstellt, während Kardiologen die Grobfahrlässigkeit des SMB-Berichts nicht nur leicht erkennen können, sondern Krankenkassen gegenüber aufgrund ihres Wissensvorsprungs auch besser gegen diese falschen Empfehlungen zu argumentieren vermögen. Da Statine aufgrund ihrer nicht unmittelbar spürbaren Wirkung eine eher schlechte Compliance haben (kooperatives Verhalten des Patienten), besteht die andere Gefahr des Berichts darin, dass Patienten, bei denen eine medikamentöse Behandlung eindeutig angezeigt ist und eine Nichtbehandlung tödliche Folgen haben kann, ihre Medikamente, ermutigt durch die Empfehlung des SMB, nicht mehr einnehmen.



Weitere VEMS-Peer-Reviews: www.vems.ch/peerreview