

# Es geht noch schlechter

Beim IQWiG fehlen die Qualitätsstandards

Von Harald G. Schweim

## Einleitung

Als das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) seine ersten Nutzenbewertungen von Arzneimitteln verbreitete, war der Sturm der Entrüstung in der Fachwelt groß. Zu angreifbar war das selbst gestrickte Methodenpapier 1.0 und zu problematisch die vielen selbstgefälligen Interview-Äußerungen des Leiters Prof. Peter T. Sawicki.

Dennoch, der Bericht zu den kurzwirksamen Insulinen – Sawicki ist, zur Erinnerung, aus einem „diabetologischen Stall“ – enthielt Punkte, über die auch Kritiker nicht hinwegsehen konnten. Man muss feststellen, dass die Studienlage zum Thema Kurzwirkende Insulinanaloga und Typ-2-Diabetes tatsächlich bescheiden ist. Auch wenn man randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) mit kurzer Behandlungsdauer einschließt, wurden insgesamt lediglich einige tausend Patienten untersucht. Beobachtungsstudien mit größeren Fallzahlen liegen nicht vor.

So kann man der in Deutschland agierenden Pharmaindustrie, besonders der sich als innovativ bezeichnenden, den Vorwurf nicht ersparen, diesen aus anderen Ländern bekannten Trend nicht rechtzeitig aufgegriffen zu haben und statt zu agieren nur zu reagieren. Dies wird auch von Vertretern der Pharmaverbände eingestanden<sup>1</sup>.

Aber auch hier gibt es die Schattenseite. „Die Frage, ob sie womöglich in der Langzeitanwendung Krebs fördernd sein könnten, bleibt unbeantwortet<sup>2</sup>“, heißt es zusammenfassend im IQWiG-Pressetext und ist beispielhaft für die Methodik der Stimmungsmache, mit der gearbeitet wird.

Jeder Kundige weiß, dass diese Bemerkung genauso wahr wie überflüssig und damit unseriös ist. Lange ist bekannt, Insulin ist ein Wachstumsfaktor, der durchaus als Signalgeber einer Tumorpheriferation dienen kann<sup>3</sup>. Das Niveau, das die Pressemitteilung des IQWiG darstellt, wäre durchaus mit einer Schlagzeile in einer Blockbuchstaben-Zeitung vergleichbar wie etwa „Verordnen Ärzte hunderttausenden Diabetikern krebserzeugende Stoffe?“, weil sie Insulin verschreiben. Mit dem Bewertungsauftrag des IQWiG hat beides nichts zu tun.

Fast gleichzeitig gab es aber auch die Ohrfeige, die die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) dem IQWiG bei der Zulassungserweiterung von Atorvastatin verpasste: Die Europäische Kommission hat für Atorvastatin (Sortis®) die Zulassung um die Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse erweitert. Der Arzneistoff ist bei Patienten indiziert, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Risiko als hoch eingestuft wird; zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren wie Diabetes oder Bluthochdruck.

Ausschlaggebend waren die Ergebnisse der ASCOT-LLA-Studie mit 10.300 Hypertonikern und der CARDS-Studie mit 2.800 Diabetikern. Verglichen mit Placebo konnten 10 mg Atorvastatin in beiden Studien das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse signifikant senken<sup>4</sup>. Fachleute hatten dies schon vorher gesehen, der IQWiG-selection-bias war für die Schlappe ursächlich.

Im „Statin-Bericht“ wurde auf den vorzeitigen Abbruch der „CARDS“-Studie wegen der massiven Überlegenheit von 10 mg Atorvastatin täglich gegen Placebo zur Primärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Typ-2-Diabetikern bzw. einen Atorvastatin-Arm der „ASCOT“-Studie nicht hingewiesen, indem man aus dem „Statin-Bericht“ die Primärprävention einfach ausklammerte<sup>5</sup>.

Aber statt zuzulernen wird als (bisher vorletzter) Höhepunkt der schwachen Leistungen der Skandal um die Leukämiebehandlung verursacht. Immerhin hat das IQWiG dann – wenn auch unter beschönigenden Ritualen – angekündigt, seinen Bericht zur Stammzellentherapie neu zu überarbeiten und damit faktisch zurückgezogen<sup>6</sup>.

## Hauptteil

Nun aber beweist das IQWiG mit seinem Vorbericht zur Hypertonie „es geht noch schlechter“. Es ist sehr schwer, die vielen fachlich angreifbaren Punkte dem

1 Prof. Dr. B. Sickmüller in: Pharmazeutische Zeitung 22 vom 01.06.06

2 IQWiG-Presse-Info vom 15.02.06 (Zitate kursiv)

3 Zum Beispiel: Evert M., Sun J, Pichler S et al. Cancer Res. 64, 8093-8100 (2004)

4 Pharmazeutische Zeitung 33 vom 17.08.06

5 H. Letzel, Pharm. Ind. 12, 1399 1412 (2005)

6 [http://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm\\_033\\_2006.html](http://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm_033_2006.html)

Nichtfachmann klar zu machen, deshalb soll nicht detailliert jeder Schwachpunkt aufgegriffen, sondern versucht werden, das Problem an wenigen griffigen Punkten zu erläutern. Wenn dies wie ein Abgleiten in eine Realsatire erscheint, so liegt das am Stichwortgeber IQWiG.

Am 21. Februar 2007 wurde der Vorbericht zu „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“, Auftrag A05/09, vom IQWiG veröffentlicht. Verstoßen wurde dabei gegen international übliche und akzeptierte Standards der evidenzbasierten Medizin.

Denn der Vorbericht beschränkt sich auf die Bewertung der Monotherapie für Patienten mit essentieller Hypertonie. Nach den Angaben des IQWiG reicht die Behandlung der Hypertonie bei etwa der Hälfte der Patienten mit nur einem Wirkstoff (Monotherapie) zur Kontrolle des Blutdrucks aus. Die während der Erarbeitung des Vorberichts vorgenommene Änderung, so dass Wirkstoffgruppen anstelle von Wirkstoffen untersucht wurden, ist nicht nur formal, sondern auch fachlich und unter „evidence based medicine“-Kriterien unzulässig. Das IQWiG verstößt also selbst gegen Standards, die es bei anderen einfordert.

Der Vorbericht kommt dabei pauschal zu dem Ergebnis, dass eine Therapie mit Diuretika die Behandlung erster Wahl ist. Eine derartige Hervorhebung der Diuretika, wie sie das IQWiG vollzieht, wurde bisher in keiner Nutzenbewertung im internationalen Umfeld publiziert.

Auch haben die nationalen und internationalen Leitlinien der Fachgesellschaften bei der Bewertung der antihypertensiven Therapie durch das IQWiG keine Berücksichtigung gefunden. Diese Leitlinien empfehlen nämlich die gleichberechtigte Anwendung der hier untersuchten Wirkstoffgruppen unter differentialtherapeutischen Gesichtspunkten.

### **Verstoß gegen die gesetzlichen Aufgaben**

Das IQWiG hat die Aufgabe, in Deutschland zugelassene und verfügbare Wirkstoffe zu bewerten. In einigen der eingeschlossenen Studien werden Wirkstoffe angewandt, die entweder in Deutschland nicht verfügbar oder nicht in der verwandten Formulierung verfügbar sind.

Das GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG), das am 1. April 2007 in Kraft getreten ist, sieht vor, dass bei der Nutzen- sowie Kosten-Nutzenbewertung die im Gesetz definierten Betroffenen (u. a. die Hersteller) in die einzelnen Schritte eingebunden werden müssen. Dieses Gesetz gilt für alle Verfahren, die zum Zeitpunkt des Inkrafttretens des Gesetzes noch nicht abgeschlossen waren.

Daher muss das IQWiG von Gesetzes wegen die Hersteller einbeziehen. Der Staatssekretär im Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Dr. Klaus Theo Schröder, hatte auf der 12. Handelsblatt Jahrestagung „Pharma 2007“ in Frankfurt klargestellt, dass deshalb alle laufenden Bewertungsverfahren des Instituts neu aufgerollt werden müssen<sup>7</sup>. Das IQWiG hat dies für diesen Vorbericht geflissentlich ignoriert.

### **Fehlerhafte Bewertungen**

#### **1. Die ALLHAT-Studie**

Die Aussagen des Vorberichts werden stark von den Ergebnissen der ALLHAT-Studie dominiert. Sie ist die einzige, die durch das IQWiG „ohne Mängel“ bewertet wird. Diese Studie wird in seriösen Fachkreisen allerdings sehr kritisch betrachtet und hat erhebliche Mängel.

Sie wurde an „Schwarzen“ und „Nicht-Schwarzen“ durchgeführt. Der Anteil von Afro-Amerikanern in ihr entspricht 35 Prozent. Das untersuchte Studienkollektiv entspricht daher in seiner Verteilung der Hautfarbe nicht der deutschen Bevölkerung. Aus vielen Studien<sup>8</sup> ist bekannt, dass „Schwarze“ einen anderen Stoffwechsel haben, der insbesondere bei der Therapie mit ACE-Hemmern von Bedeutung ist. Folglich zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen dem Effekt der ACE-Hemmer und Diuretika in der Subgruppe der „Schwarzen“ und „Nichtschwarzen“.

Sowohl für den Schlaganfall als auch für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt zeigt sich eine signifikante Überlegenheit des Diuretikums in der Gruppe der „Schwarzen“, die sich in der Gruppe der „Nichtschwarzen“ nicht zeigt. Der positive Gesamteffekt zu Gunsten der Diuretika wird überwiegend von der Subgruppe der „Schwarzen“ hervorgerufen. Die Ergebnisse der ALLHAT-Studie sind somit nicht auf die deutsche Bevölkerung übertragbar.

Die Auswahl medikamentöser Kombinationspartner entsprach nicht heutigen wissenschaftlich begründeten Kriterien und beschreibt daher nicht die tatsäch-

<sup>7</sup> [http://www.businessportal24.com/de/Neustart\\_IQWiG\\_Verfahren\\_113506.html](http://www.businessportal24.com/de/Neustart_IQWiG_Verfahren_113506.html)

<sup>8</sup> Weber MA. The ALLHAT Report: A Case of Information and Misinformation. J. Clin Hypertension V(1) (2003):9-13

# Es geht noch schlechter

## Beim IQWiG fehlen die Qualitätsstandards

Von Harald G. Schweim

*Fortsetzung von der vorigen Seite*

liche Versorgung der Patienten. Auch hier stellt sich daher die Frage nach der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag.

Die Blutdruckwerte vor Studienbeginn waren für eine Studie an Hypertonikern grenzwertig niedrig, was ebenfalls auf eine nichtrepräsentative, sondern auf eine selektive Patientenpopulation zugunsten der Diuretika hinweist.

### 2. Diabetes-Risiko

Sowohl in Endpunktstudien als auch in Meta-Analysen wurde konsistent belegt, dass es unter Diuretika-Therapie häufig zum Neuauftreten eines Diabetes mellitus kommt. Auch der Vorbericht bestreitet nicht, dass das Risiko dazu unter Diuretika signifikant erhöht ist. Geht man von einer durch den Vorbericht veränderten Verschreibungspraxis in Deutschland aus<sup>9</sup> und legt die Risikoabschätzungen einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse<sup>10</sup> zugrunde, so lässt sich grob abschätzen, dass die Umstellung aller Patienten auf Diuretika in Deutschland zu mindestens einer viertel Million zusätzlicher Diabetesfälle führen würde.

Es liegen – gemessen an den Einschlusskriterien des IQWiG – keine Daten vor, die ein geringeres kardiovaskuläres Risiko eines Diabetes mellitus unter Diuretikatherapie belegen würden. Folglich ist auch die Aussage des Vorberichts, die Entwicklung eines Diabetes mellitus unter einer Diuretikatherapie führe nicht zu einer Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen, ohne Beleg.

Die Hypothese des IQWiG, durch Kaliumsubstitution das Neuauftreten von Diabetes vermeiden zu können, kann bisher m. W. auch nicht durch Daten belegt werden. Hiermit macht das IQWiG einen der von ihm

immer gezeigten Kardinalfehler. „Eminenzbasierte Medizin“, d. h. Eminenz-IQWiG weiß die Wahrheit, Studien stören nur. Es kommt hinzu: Die Hypokaliämie ist eine sehr häufige UAW (größer 1 : 10) von Thiazid-diuretika, die u. a. bis zum Koma und Tod führen kann.

### Zusammenfassung

Bisher war auf Grund der Tatsache, dass fast das gesamte Personal des IQWiG einschließlich seines Leiters aus demselben Stall kam, eine gewisse Kompetenz im Feld Diabetes zu vermuten. Diese Vermutung kann nun zu den Akten gelegt werden.

Aufgrund der vorliegenden Daten kann davon ausgegangen werden, dass die negativen Effekte der Diuretika auf das Neuauftreten eines Diabetes mellitus erhebliche klinische Relevanz haben. Dies stellt einen erheblichen Nachteil der Substanzklasse dar, so dass eine Empfehlung als Therapie der ersten Wahl bei allen Hypertonikern in keiner Weise haltbar ist.

Die zu erwartenden neuen Diabetesfälle, die das IQWiG mit dieser Empfehlung auslösen wird, werden zu volkswirtschaftlichen Schäden in Millionenhöhe führen, das Leid der Betroffenen nicht gerechnet.

Die gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland müssen das IQWiG finanzieren. Der Haushalt betrug im vergangenen Jahr etwa elf Millionen Euro, etwa 60 Mitarbeiter waren 2006 beim IQWiG angestellt. Die Rechtsgrundlage der Finanzierung findet sich in § 139 c Abs. 1 SGB V. Danach wird das Geld für das IQWiG je zur Hälfte aufgebracht durch einen Systemzuschlag auf jeden im ambulanten und im stationären Sektor abgerechneten Behandlungsfall. Seine Höhe legt jährlich der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) neu fest. Im laufenden Jahr (2007) beträgt der Systemzuschlag für Vertragsärzte 1,20 Cent pro Fall und für Krankenhäuser 0,40 Euro pro Fall<sup>11</sup>.

Solange das IQWiG sich nicht den Qualitätsstandards des britischen National Institute for Clinical Excellence (NICE) angleicht, ist es sehr schwierig, das Geld der Versicherten noch unsinniger auszugeben.

9 Bedauerlicherweise rufen meist schon IQWiG-Vorberichte, in Verkennung der Tatsache, dass diese nur EINE – oft auch noch angreifbar begründete – Meinung unter vielen sind, in „voreilem Gehorsam“ Veränderung ärztlicher Verschreibungsgewohnheiten hervor, wie am Atorvastatin-Beispiel sichtbar ist.

10 Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network metaanalysis. *Lancet* 2007, 369: 201-207.

11 Auszug aus: <http://www.aerztezeitung.de/docs/2007/02/14/028a1210.asp?cat=/politik>