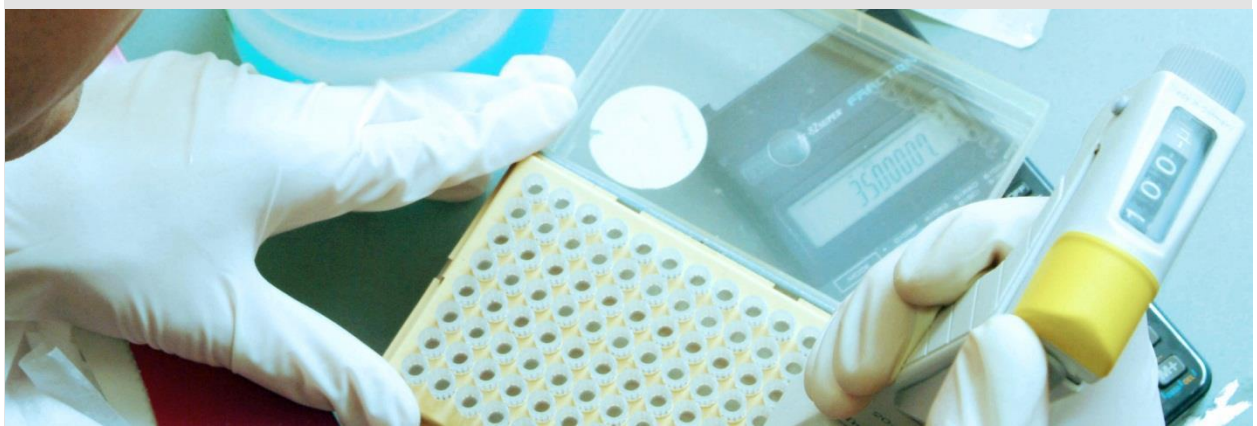


Statine zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen



Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Fachbericht
(Post-Publication-Review)

30. Juni 2014

Fachgremium Swiss Medical Board

Expertenrat Swiss Medical Board:

- Nikola Biller-Andorno, Prof. Dr. med. Dr. phil., ordentl. Professorin für Biomedizinische Ethik, Universität Zürich
- Stefan Felder, Prof. Dr. rer. pol., Extraordinarius für Health Economics, Universität Basel
- Peter Meier-Abt, Prof. Dr. med., em. Professor für klinische Pharmakologie & Toxikologie, Präsident Schweiz. Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW)
- Urs Metzger, Prof. Dr. med. Dr. h.c., em. Chefarzt Chirurgie, Zürich
- Brigitte Tag, Prof. Dr. iur. utr., ordentl. Professorin für Strafrecht, Strafprozessrecht und Medizinrecht, Universität Zürich

Geschäftsstelle Swiss Medical Board:

- Max Baumann, Prof. Dr. iur, RA, Institut Dialog Ethik
- Ruth Baumann-Hölzle, Dr. theol., Institut Dialog Ethik
- Hans Bohnenblust, Dipl. Ing. ETH, M.S. MIT, Ernst Basler + Partner
- Patrik Hitz, Dipl. Ing. ETH, NDS MiG, Ernst Basler + Partner
- Danielle Stettbacher, Sozialwissenschaftlerin M.A., Ernst Basler + Partner
- Christian Weber, Dr. med., MPH, Ernst Basler + Partner

Impressum

Fachgremium Swiss Medical Board
Geschäftsstelle
Zollikerstrasse 65
8702 Zollikon

info@medical-board.ch

www.swissmedicalboard.ch

Inhaltsverzeichnis

- 1 Vorbemerkungen
 - 2 Organisation und Arbeitsweise des Swiss Medical Board
 - 3 Primär- und Sekundärprävention
 - 4 Risikoscores und Risikohöhe
 - 5 Kostenberechnung und Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis
 - 6 Zusammenfassende Würdigung der Stellungnahmen
- Anhang 1: Stellungnahmen zum Statinbericht

1 Vorbemerkungen

Das Swiss Medical Board analysiert und beurteilt diagnostische Verfahren und therapeutische Interventionen aus der Sicht der Medizin, der Ökonomie, der Ethik und des Rechts. Dabei geht es im Kern um die Beurteilung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses medizinischer Leistungen, die über die obligatorische Krankenpflegeversicherung finanziert werden. Daraus werden Empfehlungen zuhanden der politischen Entscheidungsträger und der Leistungserbringer formuliert. Angestrebt wird der optimale Einsatz der verfügbaren Mittel. Für eine Erläuterung der Prämissen und des methodischen Ansatzes wird auf den Bericht "Beurteilung medizinischer Verfahren - Methodischer Ansatz (Stand vom 31. Oktober 2011)" verwiesen. Dieser kann auf der Webseite des Swiss Medical Board eingesehen werden (www.swissmedicalboard.ch).

Der Fachbericht vom 30. November 2013 "Statine zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen" wurde im Zeitraum von Februar bis November 2013 erarbeitet.

Wie für alle Fachberichte möchte die Trägerschaft auch zu diesem Thema eine Fachdiskussion anregen und hat die verschiedenen Stakeholder dazu eingeladen, ihre Meinungen im Rahmen eines Post-Publication-Review zu äussern.

Die Trägerschaft hat dem Fachgremium mit Datum vom 3. Juni 2014 insgesamt 8 Stellungnahmen zum Fachbericht übermittelt, die zum Bericht „Statine zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen“ bei der Trägerschaft eingegangen sind und das Fachgremium gebeten, die Stellungnahmen zu würdigen und zu kommentieren. Im Einzelnen gingen Stellungnahmen von folgenden Institutionen ein:

- Comité de l'Association des Cardiologues de Genève (ACG)
- Association des Médecins du Canton de Genève (AMG)
- Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA)
- Swiss Society of Nephrology (NEPHRO)
- Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED)
- Société Médicale du Valais (SMV)
- Verein Ethik und Medizin Schweiz (VEMS)
- Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz (VIPS)

Einige Punkte wurden in mehreren Stellungnahmen thematisiert; aus diesem Grunde wird hier nicht auf jede Stellungnahme einzeln eingegangen, sondern versucht, die im Rahmen des Post-Publication-Review aufgeworfenen Punkte thematisch zusammenzufassen.

2 Organisation und Arbeitsweise des Swiss Medical Board

Aus verschiedenen Stellungnahmen geht hervor, dass Organisation und Arbeitsweise des Swiss Medical Board nicht überall bekannt sind, darum werden im Folgenden die wichtigsten Eckpunkte dargestellt. Der Trägerverein des SMB setzt sich im 2014 aus Vertretern der Gesundheitsdirektorenkonferenz GDK, der FMH, der SAMW und der Regierung des Fürstentums Liechtenstein zusammen und ist für die Themenwahl (und die Umsetzung der Empfehlungen) verantwortlich. Der Trägerverein versteht sich jedoch nicht als „Sprachrohr“ der konstituierenden Organisationen, wie dies in einer Stellungnahme postuliert wurde (vgl. Stellungnahme Nephro).

Das von Verwaltung, Leistungserbringern und Industrie unabhängige, interdisziplinäre Fachgremium besteht aus dem Expertenrat und dem Team der Geschäftsstelle. Diese erarbeiten die Fachberichte und formulieren Empfehlungen als Entscheidungsgrundlage zuhanden des Trägervereins. Die Literatursuche und –auswertung, die inhaltliche Bearbeitung der einzelnen Kapitel sowie die Formulierung des Berichts erfolgen durch das Team der Geschäftsstelle. Die Berichtsentwürfe werden durch den Expertenrat geprüft und gemeinsam mit dem Team der Geschäftsstelle im Rahmen mehrerer Workshops des Fachgremiums Swiss Medical Board diskutiert. Die Schlussfassung des Berichts mit den Empfehlungen wird durch den Expertenrat verabschiedet.

In mehreren Stellungnahmen wurde die Kompetenz des Fachgremiums bezweifelt (z.B. Stellungnahmen ACG, SMDV, AMG, VEMS). Das Fachgremium kann nicht über ausgewiesene Expertisen zu allen medizinischen Inhalten der unterschiedlichen Fachberichte verfügen. Aus diesem Grund zieht das Fachgremium ausgewiesene Experten im jeweiligen Themengebiet bei.

Diese themenspezifischen Fachspezialisten werden auf Vorschlag der FMH beigezogen. Sie werden im Rahmen eines Gesprächs zu den medizinischen Aspekten der Fragestellung durch zwei Vertreter des Teams der Geschäftsstelle befragt und nehmen zum medizinischen und ökonomischen Teil der Fachberichte (Kapitel 1 bis 4) Stellung, ob hier eine sachlich korrekte Darstellung erfolgte.

Die Fachspezialisten sind nicht in die ethischen und rechtlichen Abwägungen, in die Formulierung der Empfehlungen und die Erstellung der Schlussfassung des Berichts eingebunden. Die Fachberichte geben damit nicht notwendigerweise die Meinung der Fachspezialisten (im Sinne einer Interpretation der dargestellten Evidenzlage) wieder.

Um sicher zu stellen, dass die Grundlagen für die Erarbeitung der Fachberichte vollständig sind, wird die Literaturliste den medizinischen Fakultäten der schweizerischen Universitäten und den betroffenen Verbänden der Hersteller zur kritischen Prüfung und allfälligen Ergänzung im Rahmen eines Vernehmlassungsverfahrens zugestellt. In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, dass der letzte Stichtag der Literatursuche der 4. Juni 2013 war; später veröffentlichte Arbeiten sind somit nicht im Bericht enthalten und müssten gegebenenfalls im Rahmen

einer künftigen Überarbeitung - bei Vorliegen neuer relevanter Studien - berücksichtigt werden, wie dies in den Prozessen des Swiss Medical Board vorgesehen ist.

3 Primär- und Sekundärprävention

In verschiedenen Stellungnahmen wurde kritisiert, dass das Swiss Medical Board auf Grund seiner Darstellung einige Risikogruppen von einer Prävention ausschliessen würde (z.B. Stellungnahme SGED, VIPS). Offenbar wurde im Fachbericht des SMB nicht ausdrücklich genug ausgeführt, was in diesem Kontext unter Primär- und Sekundärprävention zu verstehen ist.

Unter Sekundärprävention ist hier die Behandlung aller Patienten mit einer kardialen Vorerkrankung oder erheblichen Risikofaktoren für eine solche Erkrankung zu verstehen. Die Sekundärprävention umfasst somit auch Patienten mit Diabetes mellitus, genetischen Dyslipidämien oder manifesten arteriosklerotischen Veränderungen. Die entsprechende Darstellung wird im Fachbericht in diesem Sinne angepasst.

Der Vorwurf, dass die Priorisierung von Lifestyle-Änderungen ganze Patientengruppen diskriminieren und „bestrafen“ würde (z.B. Stellungnahme ACG), beruht wohl auf einer Missinterpretation. Die Gerechtigkeitsfragen in diesem Zusammenhang sind im Fachbericht des SMB explizit behandelt. Es geht hier um den **Versuch**, schädliche Verhaltensweisen zu beeinflussen. Wenn die klassischen Massnahmen zur Beeinflussung (z.B. Erreichen einer Nikotinabstinenz) nicht greifen, muss sehr wohl im Rahmen der individuellen Arzt-Patienten-Beziehung über alternative (und somit auch medikamentöse) Behandlungsmöglichkeiten nachgedacht werden.

4 Risikoscores und Risikohöhe

In allen Stellungnahmen wurde das Problem der zu verwendenden Risikoscores thematisiert.

Wir verweisen in diesem Zusammenhang zuerst auf die Ausführungen im Fachbericht:

„... dass in der Meta-Analyse der Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators keiner der beiden Scores [PROCAM, ESC] verwendet wurde. Die Autoren der Meta-Analyse haben ein eigenes Berechnungsprinzip für die Bestimmung des kardiovaskulären Risikos entwickelt. Sie ermitteln das 5-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis insgesamt (fatale und nicht-fatale Ereignisse zusammen), während der ESC-Score ein 10-Jahres-Risiko für ein tödliches Ereignis ermittelt. Auch wird im ESC-Score das Gesamtcholesterin verwendet, in der Meta-Analyse hingegen das LDL-Cholesterin. Inwiefern das Berechnungsprinzip in der Meta-Analyse zu einer vergleichbaren Klassifizierung wie der ESC-Score (oder des PROCAM Score) führt, ist noch nicht untersucht oder validiert worden“.

Diese Problematik konnte auch von keinem Stellungnehmenden aufgelöst werden.

Das SMB hat sich im Bericht primär am (europäischen) ESC-Score orientiert. Der (amerikanische) Framingham-Risk-Score basiert auf amerikanischen Daten, die US-Population unterscheidet sich aber in einigen Punkten von der europäischen und insbesondere der schweizerischen Bevölkerung. Der PROCAM-Score basiert auf einer Studie, die in Deutschland bei männlichen Verwaltungsangestellten durchgeführt wurde. Aussagekräftig sind bei der PROCAM-Studie die Werte im Wesentlichen für Männer, bei denen bisher noch keine koronare Herzerkrankung (KHK) bekannt ist. Der ESC-Score ist allgemeiner ausgelegt, berechnet das 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse in unterschiedlichen europäischen Regionen und berücksichtigt das Risiko sowohl bei Männern als auch bei Frauen.

Dass im Rahmen der kardiologischen Behandlung (und Prävention) alle Risikofaktoren betrachtet werden sollten, ist unbestritten (z.B. Stellungnahmen AGLA, SMDV, VEMS). Gegenstand des Berichts war jedoch lediglich die Wirksamkeit der Statine in der Behandlung von Dyslipidämien (und damit der Vermeidung künftiger kardialer Ereignisse), jedoch **nicht** das optimale Vorgehen bei der hausärztlichen oder kardiologischen Konsultation im Allgemeinen. Der in der Stellungnahme der AGLA erwähnte „AGLA-Rechner“ ist unbestrittenermassen ein geeignetes Hilfsmittel dazu.

Auch wurde die Risikohöhe von allen Stellungnehmenden thematisiert. Die vom SMB in den Empfehlungen genannte Risikohöhe von 10% resultiert aus dem Versuch der Umsetzung der in der CTTC-Studie quantifizierten Risikominderung auf klinisch verwendete Risikoscores wie dem ESC-Score. Nach übereinstimmender Meinung aller Stellungnehmenden wird dieser Wert als zu hoch angesehen.

Die European Society for Cardiology empfiehlt einen Schwellenwert von 5% für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis bezogen auf einen Zeithorizont von 10 Jahren. Dieser Wert resultiert in einem Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis CHF 210'000 pro QALY. Eine Erhöhung des Schwel-

lenwertes von 5% auf 7.5% resultiert in ein Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis von rund CHF 160'000 pro QALY, wenn man annimmt, dass sich dadurch die Effekte einer Statinbehandlung um 25% erhöhen. Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis bleibt immer noch sehr hoch. Der Expertenrat des SMB hat diesen Punkt nochmals diskutiert und beschlossen, die Empfehlung anzupassen und den Schwellenwert für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis, bezogen auf einen Zeithorizont von 10 Jahren, auf 7.5% festzulegen. Der Fachbericht wird entsprechend angepasst.

5 Kostenberechnung und Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis

Zwei Stellungnahmen haben sich kritisch mit den Kosten-Berechnungen und dem ermittelten Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis auseinandergesetzt.

Die Ermittlung des Kosten-Wirtschaftlichkeits-Verhältnisses folgt gemäss den Methoden des SMB dem Prinzip der QALY-Berechnung¹. Dem SMB ist bewusst, dass in der Gesundheitsökonomie verschiedene Ansätze (QALY, comparative effectiveness, efficiency-frontier-Ansatz, etc.) weiterhin kontrovers diskutiert werden. Wesentlicher Vorteil des QALY-Ansatzes ist aber die Möglichkeit eines indikationsübergreifenden Vergleichs von Gesundheitsleistungen; und dieser wird mit Ausnahme von Deutschland in vielen anderen europäischen Ländern akzeptiert und verwendet.

Die Ermittlung der QALYs und des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses basiert auf der Grundlage der eingeschlossenen Studien (hier insbesondere der CTTC-Studie) und beschränkt sich auf die Beobachtungsdauer der Studie. Das heisst, dass sowohl die Wirkungen wie auch die Kosten nur für diesen Zeitraum modelliert wurden. Aus diesem Grunde werden die oft jahrelangen Folgekosten eines überlebten Myokardinfarktes, respektive von eventuellen Revaskularisationstherapien nicht explizit in die Berechnung eingeschlossen. Wollte man diese Kosten berücksichtigen, wären auch die Kosten der Prävention (mit Statinen und/oder anderen Medikamenten) zu extrapolieren und natürlich auch die Wirkungen. Da keine aussagekräftigen Studien, bzw. Daten über einen solchen Zeitraum vorliegen, wurde darauf verzichtet, dies zu modellieren.

Die Stellungnahme der AGLA hebt hervor, dass das SMB im Bericht eine Effektunterschätzung der Statintherapie vorgenommen hat: mit der Standardtherapie sei nicht nur eine Senkung des LDL-Cholesterins um 1 mmol/l, sondern um 2 mmol/l zu erreichen, was eine erhebliche Auswirkung auf das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis habe. Das Swiss Medical Board hat seine Effekt-schätzung aus der CTTC-Studie übernommen: „22 trials compared a standard statin regimen versus control (134 537 participants; mean baseline LDL cholesterol 3.70 [SD 0.7] mmol/l; **mean difference at 1 year 1.08 mmol/l**;...“. Bei höheren Ausgangswerten ist mit einer Statintherapie (abhängig von der Dosis) sicherlich auch eine höhere Reduktion zu erreichen. Festzuhalten ist jedoch, dass das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis selbst unter den von der AGLA postulierten Effektgrösse immer noch in einen ungünstigen Bereich fallen würde. Zur „Praxis der häufigen Teilung von Tabletten“ (Stellungnahme AGLA, VIPS) ist uns keine Publikation bekannt, die diese Praxis in der Schweiz quantifizieren würde. In diesem Zusammenhang ist ferner zu berücksichtigen, dass bei den meisten Wirkstoffen (Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin) mit steigender Dosierung auch der Preis ansteigt. Durch die Praxis der Tablettenteilung wäre zwar eine Kostenreduzierung der Statintherapie zu erreichen (gleiche Compliance der Patienten wie

¹ Siehe <http://www.medical-board.ch/index.php?id=807>

bei Therapie ohne Tablettenteilung vorausgesetzt). Es ist jedoch anzunehmen, dass das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis weiterhin in einen ungünstigen Bereich fallen würde.

6 Zusammenfassende Würdigung der Stellungnahmen

Insgesamt wurden der Trägerschaft nach Publikation des Fachberichtes "Statine zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen" acht, zum Teil sehr engagierte und ausführliche Stellungnahmen zugestellt. Das Fachgremium dankt allen Stellungnehmenden für ihre Partizipation in diesem Post-Publication-Review-Prozess.

Die Stellungnahmen haben Anregungen für eine Anpassung des Fachberichtes bezüglich der Abgrenzung der Primär- und der Sekundärprävention bzw. der betroffenen Personengruppen gegeben und haben auch zu einer Anpassung der Empfehlungen geführt, bei welchem Risiko die Verschreibung von Statinen in der Primärprävention als sinnvoll erachtet wird.