

Überlegungen zur Statistik in der Heart Protection Study - Nachrechnen ist angezeigt!

- Die großen Generika-Hersteller (beispielsweise HEXAL) rechnen den Krankenkassen ein Einsparpotential von 350 Mio. Euro pro Jahr vor durch die konsequente Verordnung von Simvastasin-Generika ⁽¹⁾
- Erstmals hat Prof.Rory Collins im Zusammenhang mit der Heart Protection Study ⁽²⁾ (HPS) konkrete Prognosezahlen vorgelegt für den Fall, daß Statine mehr als bisher in der Prävention eingesetzt würden. 50.000 Infarkte wären jährlich verhinderbar, wenn alle 10 Millionen Menschen, die von den Statinen profitieren könnten, sie auch nehmen würden. Jeder 200. Patient würde profitieren

Durch diesen Druck von zwei Seiten geraten die grundsätzlichen Zweifel an der kardioprotektiven Potenz der Statine in den Hintergrund. Mit der Einführung von Simvastasin-Generika und der fast zeitgleichen Präsentation der angeblich überzeugenden Ergebniszahlen aus der Heart Protection Study ("Statine sind das Aspirin des 21. Jahrhunderts") steht der Vorwurf im Raum, daß die Nichtverordnung von Statinen zukünftig weder aus Kostengründen noch aus therapeutischer Skepsis zu rechtfertigen sei. Die bisher geübte Zurückhaltung in der Statinverordnung droht nachzulassen. Und wenn sie nachläßt ist absehbar, daß der Preisvorteil der Generika durch eine großzügigere Verordnung rasch aufgehoben sein wird. Die in der HPS vorgelegten Zahlen haben jedoch keineswegs den eindeutig positiven Charakter, mit dem sie in die Öffentlichkeit gebracht werden.

Die HPS würde heute fast 42 Millionen Euro kosten.

Es lohnt sich, zunächst einen Blick auf die Kosten zu werfen, die Simvastasin verursacht. Der Preis für 100 Tabletten ZOCOR 40 beträgt zur Zeit etwa 230 Euro, entsprechende Generika kosten etwa 130 Euro.

- Die HPS-Studie würde heute mit ZOCOR 10.000 (Verum-Gruppe) x 2,30 (Tageskosten) x 365 (Tage) x 5 (Jahre) = 41.975.000,00 Euro kosten, mit einem Generikum 23.725.000,00. Betrachtet man die Zahlen der HPS als zutreffend und vertrauenswürdig, starben in der Placebo-Gruppe 120 Patienten mehr an koronaren Ereignissen als in der Simvastasin-Gruppe (707 - 587). Es müssen folglich 341.666 Euro (41,975 Mio / 120) bei der Verordnung von ZOCOR oder 197.708 Euro für ein Generikum ausgegeben werden pro verhindertem Herzinfarkt, und es müssen 10.000-120 = 9880 Patienten ohne erkennbaren Nutzen behandelt werden.
- Um die von Collins genannten weltweiten 50.000 Todesfälle zu verhindern, müßten 10 Millionen Menschen Simvastasin einnehmen und es müßten jährlich 8,475 Milliarden Euro für ZOCOR oder 4,745 Milliarden Euro für Generika ausgegeben werden.

Zum Vergleich: diese Kosten entsprechen 21mal (und für Generika 11mal) dem gesamten Jahres-Etat der Weltgesundheitsorganisation für 2003 (397.886.054,00 US \$ - für den Vergleich wurde Euro und Dollar vereinfachend mit 1:1 umgerechnet) ⁽³⁾.

- Wenn man die 131.000 stationär behandelten Herzinfarkte (Zahl aus dem Statistischen Bundesamt für 1996) pro Jahr für Deutschland als Hochrisikogruppe zugrunde legt und den Nutzen der Therapie von 1:200 von Prof.Collins als richtig annimmt, würden 655 Todesfälle verhindert werden können, bei jährlichen Kosten von 109 Millionen Euro für ZOCOR und 62 Millionen Euro für ein Generikum.

Die Fragestellung der HP-Studie ist, ob man das Risiko auf ein tödliches koronares Ereignis verringern kann, wenn Hochrisikopatienten ihren Cholesterinwert deutlich senken. Die Hypothese, welche die HPS formuliert ist folglich, daß die Senkung des Cholesterinwerts mit Statinen einen signifikanten Rückgang der Infarkt-toten nach sich zieht. Die Gegenhypothese (Nullhypothese) würde besagen, daß dies nicht der Fall ist. Die HPS gibt vor, zu diesem Zweck eine Simvastasin-Gruppe mit einer Placebo-Gruppe zu vergleichen.

Keine signifikante koronare Risikominderung trotz signifikanter Cholesterinsenkung.

Die erreichte Senkung des Cholesterinspiegels in der Simvastasin-Gruppe war deutlich gegenüber der Placebo-Gruppe und lag im Schnitt bei 38,7 mg%, das sind etwa 30 % des Ausgangswerts. Wenn eine Senkung des koronaren Todesrisikos durch Senken des Cholesterinspiegels möglich ist, sollte diese hohe Cholesterinreduktion ausreichen, um gegenüber einer Placebo-Gruppe eindeutige Unterschiede zu bekommen. Auch die Zahl von über 20.000 Patienten reicht gut aus, um zwei aussagekräftige Gruppen zu bilden. Ein Unterschied wäre dann signifikant, wenn er höher wäre als der statistisch annehmbare Fehler von 5%.

In der Placebo-Gruppe (n=10.267) fanden sich in 5 Jahren 707 koronare Todesfälle. Auf 5 Jahre betrachtet sind das 6.9 %. Die jährliche koronare Mortalitätsrate ist etwa 1.38 %. In der Simvastasin-Gruppe (n=10.269) waren es 587 koronare Todesfälle, 5.71 % auf fünf Jahre oder 1.14 % Mortalität pro Jahr. In der Gesamtmortalität betragen die Zahlen 1507 zu 1328 oder 14,67 % zu 12.93 %. Auf ein Jahr gerechnet sind das 2,94 % zu 2.58 % Todesfälle.

Das Ergebnis ist eindeutig. Die Unterschiede zwischen Placebo- und Simvastasin-Gruppe sind im statistischen Sinn nicht signifikant. Ein Unterschied wäre bei diesen kleinen Abweichungen nur dann als wirklich gegeben ansehbar, wenn mit sehr hoher Sicherheit ein statistischer Fehler auszuschließen ist. Daß jedoch ein normaler statistischer Fehler vorliegt, läßt sich an der mittleren Abweichung vom Mittelwert bei den großen kardialen Zwischenfällen erkennen.

Mortalität im Jahr der Studie	Simvastasin-Gruppe (n=10.269)	Abweichung vom Jahresmittelwert (absolut, %)	Placebo-Gruppe (n=10.267)	Abweichung vom Jahresmittelwert (absolut, %)
im 1.Jahr	481	+ 74	527	+ 10
im 2.Jahr	377	- 30	538	+ 21
im 3.Jahr	359	- 48	509	- 8
im 4.Jahr	331	- 76	436	- 81
im 5.Jahr	485	+ 78	575	+ 58
jährlicher Durchschnitt und Abweichungen:	407 ($\Sigma=2033$)	SIGMA = 61 entsprechend 14.9 %	517 ($\Sigma=2585$)	SIGMA = 35.6 entsprechend 6.8 %

Vorausgesetzt es gibt keinen plausiblen Grund dafür, daß die jährlichen Ereignisse bei der Simvastasingruppe pro Jahr um durchschnittlich 14.9 % und bei der Placebo-Gruppe um 6.8 % vom Mittelwert aller Messungen abweichen, sind diese Abweichungen als alleiniger Ausdruck der statistischen Streuung anzusehen. Sie liegen bei mindestens 6.8 % in der Placebo-Gruppe, und bei 14.9 % in der Simvastasin-Gruppe. Diese Abweichungen und jährlichen Schwankungen sind höher als die Unterschiede der Mortalitätsraten. Wenn in der HPS steht, koronare Ereignisse wären in 0.5 % der Fälle zu verhindern, müßte es deshalb korrekt heißen, "in 0.5 % der Fälle +/- 6.8 % bzw +/- 14.9 %".

Kleine Inzidenz, unechte Placebo-Gruppe und niedrige Compliance.

Die geringe Inzidenz von Herzinfarkten und das damit verbundene statistische Problem, daß Aussagen über eine Risikominderung sich unterhalb des Signifikanzbereichs abspielen, wird überspielt, aber nicht gelöst, durch die Einführung einer „relativen“ Risikominderung. Leider ist diese statistisch unseriöse Methode inzwischen Usus geworden in den Lipidstudien (4). Dieses Vorgehen besteht darin, statt der tatsächlichen Risikominderung die absolute Zahl der Fälle in jeder Gruppe miteinander zu vergleichen. Es ist eine Rechnung mit Prozenten von Prozenten, welche die Signifikanz irreführend herausrechnet.

Ein Rechenbeispiel: Das tatsächliche Risiko in einer Gruppe mit 5 Todesfällen von 1000 und in der anderen Gruppe 10 von 1000 ist 0.5 % zu 1 %, die relative Risikominderung aber 5 zu 10 = 50 %. Sind die

Gruppen 100mal größer bei der gleichen Zahl von Todesfällen, verringert sich das Risiko auf 5:100.000 = 0.005 % und 10:100.000 = 0.010 %, während das relative Riskoverhältnis nach wie vor 50 % beträgt.

Auch die Frage der Compliance spielt eine Bedeutung für die Irrtumswahrscheinlichkeit. Von den 20.000 Simvastasin-Patienten nahmen im 5.Jahr noch 14.500 Simvastasin ein, das sind 82%. Bei der Placebogruppe nahmen im 5. Jahr sogar 32 % kein Placebo mehr ein, sondern inzwischen doch Simvastasin oder ein anderes Statin. Das bedeutet, die Ergebnisse sind mit einem weiteren möglichen Irrtum von 18 % in der Simvastasin-Gruppe und 32 % in der Placebo-Gruppe behaftet.

Eine große Bedeutung kommt der Frage zu, ob die Placebo-Gruppe tatsächlich eine Placebo-Gruppe ist. Da es ein Ziel der Studie war, primär den Cholesterinwert zu senken, wurden alle Ärzte angewiesen, wenn sie es für nötig hielten, beliebige Lipidsenker zusätzlich einzusetzen. Am Ende der 5 Jahre nahmen 4002 Patienten - durch die Todesfälle ist das inzwischen etwa jeder Vierte - "non-study"-Statine, neben Simvastasin (53%) auch Atorvastasin (28%), Pravastasin (5%), Cerivastasin (5%) und Fluvastasin (4%). Das heißt, auch hier liegt ein statistisch bedeutender Irrtum von ca. 25 % vor.

Wenn die Fehler aus der Abweichung vom Mittelwert, der nicht 100%igen Compliance und der falsch gedeuteten Placebo-Gruppe addiert, bleibt eine Reliabilität, die allenfalls bei etwa 50% liegt.

Die Nichtverwendung einer echten Placebo-Gruppe heißt aber noch mehr. Die HPS will auch eine Antwort auf die Frage geben, ob es in der Simvastasin-Gruppe mehr Myopathien gab als in der Placebo-Gruppe. Die absoluten Zahlen sind klein. 10 Myopathie-Fälle (0.1 %) traten in der Simvastasin-Gruppe auf und 4 (0.04 %) in der Placebo-Gruppe. Wieder liegt nach statistischen Regeln keine signifikante Abweichung vor. Immerhin aber bewegt sich die Zahl der Myopathien auf einem Niveau von etwa 10 % zu den verhinderten Herztodesfällen. Wenn jetzt allerdings die Placebo-Gruppe nicht nur Placebos bekam sondern auch Statine, verliert diese Aussage jegliche Bedeutung. Äußerst bedenklich ist, daß in der Placebo-Gruppe auch Cerivastasin, der Inhaltstoff des vom Markt genommenen Libobay, gegeben wurde, das laut Pasternak eine 16-80fach höhere Rhabdomyolyse-Rate hat als die anderen Statine. Möglicherweise befinden sich deshalb statistisch ein höherer Anteil aller Myopathien, wenn nicht sogar alle, bei statinbehandelten Menschen, egal in welcher Gruppe sie sich befanden.

Unterstellt, Collins habe recht und aus einer 10 Millionen Simvastasinbehandelten könnten 50.000 vor einem Herztod bewahrt werden, so heißt das nicht, jeder 200. von a l l e n Patienten profitiere von der Behandlung. Es heißt lediglich, aus der Gruppe der Hochrisikopatienten wäre jeder 200. zu retten. Wenn wir noch einmal die Zahl der 131.000 Herzinfarkte hernehmen und sie in Verbindung bringen zu den etwa 120.000 niedergelassenen Ärzten in Deutschland, dann müßte jeder Arzt, wenn er alle diese Patienten als Risikopatienten einstuft und sie mit Simvastasin versorgt mehr als 200 Jahre warten, bis der erste Patient vor dem Infarkt gerettet wird. Dem stehen 199 von 200 Risikopatienten gegenüber, die trotz Simvastasin einen Herztod sterben werden.

Zusammenfassung.

Die immensen Kosten, welche mit der präventiven Simvastasin-Versorgung zur Abwehr koronarer Todesfälle verbunden sind, bedürfen eines unzweifelhaften Nachweises des Nutzens der Statine für diese Aufgabe. Die HPS-Studie beweist dies jedoch nicht. Die Behauptung, 50.000 Menschen seien vor einem Herzinfarkt zu retten, wenn 10 Millionen 40 mg Simvastasin pro Tag einnehmen, sind weder überhaupt noch in dieser scheinbaren mathematischen Exaktheit aus der Heart Protection Study ablesbar. Der Begriff der relativen Risikoreduktion sollte als mathematisches Instrument aufgegeben werden, da er die echte Risikominderung nicht angibt, sondern lediglich die Signifikanz aus den Studien herausrechnet. Durch die Tatsache, daß eine bedeutende Anzahl der Placebo-Gruppe keine Placebos bekam sondern ebenfalls Statine, muß die günstige Aussage für die kardioprotektive Wirkung noch einmal revidiert werden und die Aussagen, die sich mit den Nebenwirkungen der Statine im Vergleich zur Placebo-Gruppe beschäftigen verlieren vollkommen an wert.

key-words: Simvastasin - statistics - risc-reduction - HPS
Schlüsselwörter: Simvastasin - Statistik - Risikoreduktion - HPS

Summary.

It causes tremendous costs to prevent coronar deaths with Simvastasin. So it calls for some indubitable evidences for the benefit of statins for this task. The HPS does not prove this. That 50.000 men can be protected from heart attack, if 10 million take 40 mg of Simvastasin each day is neither profable itself nor in this pretended form of high statistical accuracy. The term of the relative risc reduction should be given up, because it does not describe the true risc reduction, but unables to calculate the significance. An important share of those participants, declared as Placebo-group did not receive a placebo but any non-study statin. That reduces all validity in respect of the benefits of statins towards placebo as well as all validity in respect of side-effects and riscs of statins, such as are myopathies.

- ¹() Werbesonderdruck der HEXAL AG "Sind gute Medikamente bald unbezahlbar? Wir haben was dagegen." Beilage zum Deutschen Ärzteblatt
- ²() Lancet 2002;360: 7-22 und 23-33 "Heart Protection Study"
- ³() www.who.int/bfi/rbstatus
- (4) G.Blaeser-Kiel „Stellungnahme in der Leserbriefrubrik zum Thema Lipidsenkung“
Dtsch Arztlbl 2003;100:A1252-53