

„Statistische Berechnungen und statistisch erkennbare Irrtümer“ veranschaulicht am Beispiel der Cholesterintherapie

Einleitung.

Mit den Rabattverträgen der AOK und der KV BaWue, hat auch die Debatte um die Statine wieder neu eingesetzt. Um ein Drittel könnten laut HPS die Ereignisses bei Hochrisikopatienten durch Statine reduziert werden (¹). "Drittel" bezieht sich jedoch nicht auf das wirkliche Risiko, sondern auf den Vergleich der Risiken in den Untergruppen. Viele Studien haben jedoch gezeigt, daß die Senkung des Cholesterinwerts nicht parallel geht zu Senkung des Infarkttrisikos. Jeder 5.Hochrisikopatient weist sogar Cholesterine unter 200 mg% auf . Statine haben seltene aber schwere Nebenwirkungen. Pasternak (²) hat nach dem Rückzug des LIPOBAY[®] vom amerikanischen Markt am 8.August 2001 das statistische Risiko für schwere Myopathien auch unter anderen Statinen mit 0.08 % (Lovostatin) und 0.09 % (Simvastasin) angegeben. Muldoon hat die non-illness-Mortalität untersucht (³). Aus 19 Studien ermittelte er eine Risikoerhöhung von 1.28 für die Primärprävention mit Cholesterinsenkern. Todesfälle durch Suizide und Gewalt wurden auch bei Diätmaßnahmen und in Verbindung mit anderen Lipidsenkern (Fibrate) 1.32 fach (plus 32 %) häufiger gefunden als ohne Therapie. Die Kosten für die Therapie sind immens. Für die 4S-Studie (⁴) kam man so (vor Einführung der geringfügig billigeren Generica) auf Jahreskosten von 210 - 260.000 DM, für die LIPID-Studie (⁵) auf 350.000 DM und bei der WOSCOPS (⁶) sogar auf 940.000 DM. Eine Kostenberechnung bei der CARE-Studie (⁷) war nicht möglich, weil deren Risikominderung nicht signifikant war. Eine schottische Rechnung zur WOSCOPS zeigt, wie sich kleine Schwankungen der Risikominderung auswirken: Liegt das kardiale Risiko auf 3%-Level, ist die NNT 33 und die Behandlung eines Patienten kostet 42000 Pfund, ist sie 1.5 %, ist die NNT 66 und die Therapie kostet 84000 Pfund (⁸). Schlicht unterschlagen wird bei der NNT-Rechnung, daß zwar bei 1 Patient ein Infarkt verhindert wird, 200 aber trotz Statinen einen Infarkt erleiden. Die Kosten in Südbaden belaufen sich für die Statine auf fast 10% aller Medikamentenkosten.

1	2	3	4	5	6
1:6	1:6	1:6	1:6	1:6	1:6

Normalverteilung oder keine Normalverteilung.

Wenn man mit einem Würfel würfelt, ist die Wahrscheinlichkeit für alle würfelbaren Augenzahlen gleich hoch, nämlich 1:6. Wenn man mit zwei Würfel würfelt und die Augen zusammenrechnet, ist die Wahrscheinlichkeit, eine sieben zu würfeln siebenmal höher, als für eine zwei oder zwölf. Im ersetzten Fall liegt eine zufällige Verteilung vor, im zweiten Fall eine statistische Häufung um den Wert sieben. Betrachtet man die 12 Möglichkeiten, wieviele Augen man mit einem Wurf erzielen kann,

2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1:	1:1	1:1	1:9	1:7,	1:5,	1:7,	1:9	1:1	1:1	1:3
36	8	2		2	1	2		2	8	6

ergibt sich eine Häufigkeitsverteilung, die einer Pyramide ähnelt.

					6 1					
				5 1	5 2	2 6				
		4 1	4 2	4 3	3 5	3 6				
	3 1	3 2	3 3	3 4	4 4	4 5	4 6			
	2 1	2 2	2 3	2 4	2 5	5 3	5 4	5 5	5 6	
1 1	1 2	1 3	1 4	1 5	1 6	6 2	6 3	6 4	6 5	6 6

Wahrscheinlichkeit.

Wenn man einen Wettbetrag auf eine bestimmte Augenhöhe setzen wollte, sollte man die sieben wählen. Die Anzahl der Paarungen, die unterschiedliche Werte ergeben können ist deutlich höher als zwölf.

¹(1) Heart Protection Study Lancet 2002;360:7-22

²(2) R.Pasternak et al. "Clinical advisory on the use and safety of statins" JACC 2002;40:567-72

³(3) M.Muldoon et al. "Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials" BMJ 2001;322:11-15

⁴(4) TR Petersen "Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with chd, the scandinavian simvastatin survival study" Lancet 1994;344: 1383-9

⁵(5) "Long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease study group" N Engl J Med 1998;339: 1349-57

⁶(6) "Scottish health survey 1995" <http://www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/fulltext/40/annex10.html>

⁷(7) FM Sacks et al. "Cholesterol and recurrent events study" N Engl J Med 1996; 335: 1001-9

⁸(8) "Scottish health survey 1995" <http://www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/fulltext/40/annex10.html>

„Statistische Berechnungen und statistisch erkennbare Irrtümer“ veranschaulicht am Beispiel der Cholesterintherapie

So kann man eine sieben mit der Kombination 1+6, 2+5,3+4,4+3,5+2 und 6+1 erzielen. Um gezielt eine solche Paarung zum bekommen, müßte man im Schnitt 36mal würfeln.

Häufigkeit und Fehlerhäufigkeit.

Die Häufigkeit oder Inzidenz eines bestimmten Wurfes beträgt 100:36, also etwa 2,8 % und nicht 1:12, wie man meinen könnte. Bei einem Wurf ist die Chance, einen 12er-Pasch zu würfeln 1:36, bei zwei Würfeln 1:18, bei vieren 1:9, usw. Hinzu kommt die Möglichkeit des statistischen Fehlers. Dieser liegt empirisch ermittelt bei etwa 5 %, wenn man 1000mal würfelt. Statistischer Irrtum heißt, daß Abweichungen auftreten werden zu der theoretisch zu erwartenden Verteilung. Man kennt die Glückstrahlen, daß man x-mal hintereinander einen Pasch mit zwei Sechsen würfelt, was der Verteilung nach nur alle 36 Würfe passieren sollte. Erst bei etwa 1000 Würfeln fällt der statistische Fehler auf einen Bereich um 5 %. Und eine weitere Zahl ist von Interesse, nämlich ob es einen Mittelwert gibt (das ist in dem Fall die Würfelanzahl 7) und wie weit jeder mögliche Wurf im statistischen Mittel davon abweicht.

Die statistische Abweichung vom Mittelwert.

Wenn man eine 6 oder 8 würfelt, weicht das um den Wert 1 vom Mittelwert ab. Bei einer 5 oder 9 sind es 2, usw. Wir finden: $6 \times 0 = 0$ Abweichung, $10 \times 1 = 10$, $8 \times 2 = 16$, $6 \times 3 = 18$, $4 \times 4 = 16$ und $2 \times 5 = 10$. $10 + 16 + 18 + 16 + 10 = 70$. Die Gesamtabweichung aller Werte vom Mittelwert ist 70.

Die mittlere Abweichung sagt, das einer der 36 möglichen Würfe der Mittelwert ist. $36 - 1$ Würfe, also 35 weichen von dem Mittelwert zwischen 0 und 5 Punkten ab, man teilt daher die Gesamtabweichung durch die Zahl der abweichenden Würfe, also $70 : 35 = 2$. Im Durchschnitt aller Würfe weicht die Augenzahl um den Wert 2 vom Mittelwert ab. Diese mittlere Abweichung nennt man Sigma (σ). Sigma ist auch deswegen interessant, weil sich zwischen $-\text{Sigma}$ (Würfelzahl 5) und $+\text{Sigma}$ (Würfelzahl 9) $2/3$ aller möglichen Würfe befinden – vorausgesetzt, es liegt tatsächlich eine Normalverteilung vor!

Die Wahrscheinlichkeit, der Fehler und die Art der Verteilung sind in der Medizin wichtig. Studien beispielsweise, die mit weniger als 1000 Probanden gemacht werden, haben eine Fehlerquote, die höher als 5% ist.

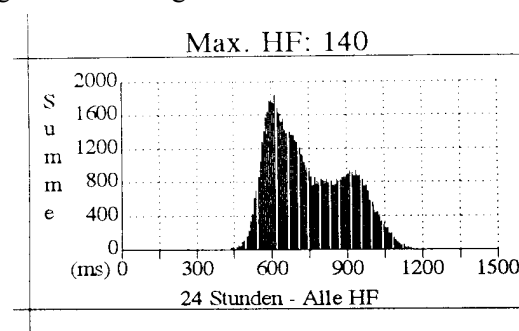
Herz
Frequenz
Herzfrequenz
Variabilität
SDNN 153



Wir wissen von der KV-Wirtschaftlichkeitsprüfung ebenso wie von anderen angeblich reinen Statistiken, daß dies nicht immer der Fall ist.

Als Beispiel für eine Nicht-Normalverteilung (in diesem Fall liegt eine Überschneidung von 2 Normalverteilungen vor, kann die Herzfrequenzangabe eines Langzeit-EKGs herhalten.

1. Beispiel Langzeit-EKG – es gibt auch Nicht-Gauß'sche Kurven.



„Statistische Berechnungen und statistisch erkennbare Irrtümer“ veranschaulicht am Beispiel der Cholesterintherapie

Die zwei „Würfel“, die Einzelparameter, die in Verbindung zueinander stehen, sind in diesem Fall die Herzfrequenz und die Tageszeit. Man könnte annehmen, daß sich aus diesen eine Normalverteilung ergibt, mit einer mittleren Herzfrequenz, die als Messung am häufigsten vorkommt, und seltenen Spitzenwerten im Brady- und Tachykarden.

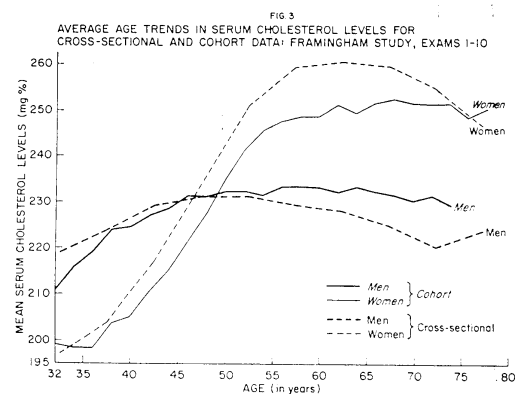
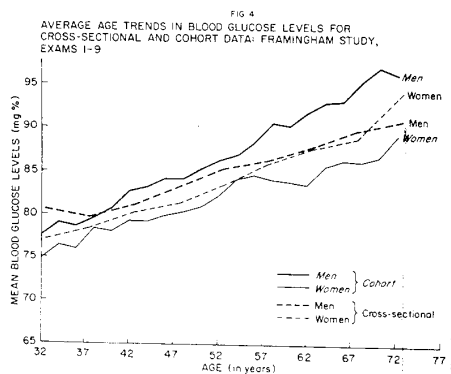
Auch eine mittlere Abweichung vom Mittelwert wird man erwarten, so daß man meinen könnte, daß beispielsweise die mittlere Herzfrequenz bei 80 liegt und 66% aller Messungen zwischen 65 und 95. Wenn man die Kurve jedoch nicht nach den Einzelmessungen und der Zeit sortiert, sondern nach der gemessenen Herzfrequenz und ihrer Häufigkeit, ergibt sich ein vielleicht unerwartetes Bild: wir finden eine kamelhöckerige Verteilung, die sehr angenähert als zwei sich überlagernde Normalverteilungen interpretiert werden kann. Betrachtet man die HF-Kurve genauer, sieht man Erklärungen im Tag-Nachtrhythmus, man findet aber auch erklärungsbedürftige Frequenzabweichungen, etwa um 00:30 und 10:30 Uhr. Die Annahme einer Normalverteilung mit einem mittleren Spitzenwert, und die Angabe eines Sigmawertes, also einer mittleren Abweichung von diesem Mittelwert, ist in diesem Fall unsinnig und würde interpretativ fehlleiten. Therapeutisch könnte die falsche Annahme eines Mittelwerts zum Fehlschluß führen, abweichende Werte als zu hoch oder zu niedrig zu erachten und sie medikamentös zu erhöhen oder zu senken auf den vermeintlich richtigen Mittelwert, der – wie in der Kurve sichtlich ist – seltener ist als die beiden echt existierenden Gipfel links und rechts des Mittelwerts.

2. Beispiel Cholesterinsenkung durch Statine – vom Benefit zur NNT.

Die Theorie von der Cholesterinbehandlung geht davon aus, daß es einen gesunden Normalwert für Cholesterin gibt. Gesund heißt, daß von diesem Normalwert abweichende Werte mit einem erhöhten Herzinfarkttrisiko verbunden sind. Und es wird gefolgert, daß eine Senkung des Cholesterinwerts die Infarktrate senken kann. Mithilfe der Statistik läßt sich nachprüfen, ob und in welchem Umfang diese Theorien zutreffen. Zuerst gilt es zu klären, ob es einen gesunden Mittelwert für das Cholesterin gibt.

Cholesterin - Altersverteilung und Normalwerte.

Bekanntlich wurde der Normalwert relativ willkürlich zunächst auf 250 mg% festgelegt. Später wurde er ebenso willkürlich auf zuerst 220 und dann auf 200 gesenkt. In der Framingham-Studie sind sehr aufschlußreiche Kurven zu Alter und Diabetes und Alter und Cholesterin abgebildet.



Wie man sehen kann, steigt der Blutzuckerdurchschnittswert von etwa 75 mg% bei 30-jährigen auf 90 mg% bei über 70-jährigen. Beim Cholesterin liegt der Durchschnittswert bei Männern in jedem Lebensalter über 220 mg% und hat einen Gipfel bei 55-jährigen, der bei 230 mg% liegt. Die Kurve bei Frauen ist diskontinuierlich mit einem Gipfel von 260 mg% bei 60-jährigen Frauen.

„Statistische Berechnungen und statistisch erkennbare Irrtümer“ veranschaulicht am Beispiel der Cholesterintherapie

Cholesterinsenkung durch Statine - wie hoch sind Benefit und Kosten?

Zunächst einmal geht es um die Anzahl der Infarktodesfälle pro Jahr. Laut statistischem Jahrbuch waren 391.300 der 828.500 Todesfälle in Deutschland im Jahr 2001 (= 47,23 %) Krankheiten des Herzkreislaufsystems, darunter 71.000 (8,57 %) Herzinfarkte⁹. Jedoch 90 % davon ereigneten sich in einem Alter von über 65 Jahren. Selbst die scheinbar große Zahl, daß jeder 3. Mann und jede 4. Frau an Herz-Kreislauf-Krankheiten stirbt, relativiert sich, wenn man weiß, daß dies beim Mann im Schnitt mit 74 und bei der Frau mit 78 Jahren geschieht. 1996 wurden in Deutschland laut Bundesamt für Statistik 131.000 Herzinfarkte stationär behandelt¹⁰. Zum Vergleich, die Statistik weist 200.000 Einweisungen wegen Diabetes auf und 205.000 wegen Comotio cerebri.

Als zweites stellt sich die Frage, wieviele dieser Todesfälle durch eine Statingabe vermeidbar sind. Alle Studien haben übereinstimmend ergeben, daß die Primärprophylaxe durch Statinen keinen Sinn macht. Weder werden primäre Todesfälle verhindert, noch wird das Leben verlängert durch Statine.

Der theoretische Benefit richtet sich allein aus auf die Fälle, die einen ersten Infarkt hinter sich haben. Vergleicht man in dieser Gruppe die Langzeitüberlebenschancen nach Infarkten in 6 großen Studien mit und ohne Cholesterinbehandlung, das nennt man terminologisch unsauber Sekundärprophylaxe, liegen die Abweichung im Mittel bei nur 1,29 % in 5 Jahren. 93,06 % überleben ohne und 94,35 % mit Lipidsenkern. Anders ausgedrückt, 5,65 % der mit Statinen behandelten Menschen sterben nach einem Infarkt und 6,94 % ohne Statine. In Zahlen: von den 131.000 Menschen nach einem Infarkt bekämen 9091 ohne Statin und 7402 mit Statinen in 5 Jahren einen zweiten Infarkt. Die Differenz für ganz Deutschland beträgt 1689 Zweit-Infarkte in 5 Jahren, vorausgesetzt alle 131.000 Infarktpatienten würden auch tatsächlich Statine einnehmen. Es geht um 338 möglicherweise verhinderbare Re-Infarkte pro Jahr für Deutschland, das sind weniger als 50 Patienten pro Jahr in Baden-Württemberg.

Die NNT - kaum mehr als ein statistischer Rechenrick.

Um dem Problem der kleinen Zahl zu enttrinnen, hat man sich nach der aussageschwachen 4S-Studie überlegt, die Risikozahlen umzurechnen in die Number Needed to Treat (NNT), welche die ergebnislosen Behandlungen nennt, die man braucht, um einen Fall mit gutem Ergebnis zu erzielen. Prof. R. Collins sah es als betäubendes Ergebnis (stunning result) seiner HPS an, daß eine wesentlich größere Zahl von Menschen vor Herzinfarkten und Schlaganfällen schützbar wäre und 50.000 könnten gerettet werden wenn man 10.000.000 mit Statinen behandelt. Die NNT beträgt 10 Millionen zu 50 Tausend = 200. Lassen wir uns nicht betäuben. Um diese 50.000 Re-Infarkte zu verhindern, müßten 10 Millionen Menschen Simvastatin 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 von 397.886.054,00 US \$. Bei rund 2,30 Euro Tageskosten würde die Verhinderung von max. 338 Re-Infarkten in Deutschland $365 \times 2,30 \times 131.000 = 109.974.500$ € kosten.

Übrigens, die NNT entspricht beim Würfeln der Zahl der Würfe, um statistisch gesehen wenigstens einmal zu dem gewünschten Ergebnis zu kommen.

⁹ www.destatis.de/presse/deutsch/pm2003/p00130092.htm

¹⁰ www.destatis.de/presse/deutsch/pm1998/p1620094.htm

„Statistische Berechnungen und statistisch erkennbare Irrtümer“ veranschaulicht am Beispiel der Cholesterintherapie

Das relative Risiko – eindeutig nur ein Rechenfehler, oder der Versuch einer arglistigen Täuschung?

Wenn 9091 Reinfarkte ohne und 7402 mit Statinen von 131.000 Patienten verhindert werden, sind das dann 1,29% weniger oder 33 % ? Absolut sind es 1,29 %, aber in Relation zu 9091 scheinen 7402 doch 1/3 mehr zu sein. Es ist eine Milchmädchenrechnung. 9091:7402 wären auch 9091:7402, wenn die Basis nicht 131.000 wäre, sondern 13,1 Millionen. Die angeblich relative Risikominderung wäre dann immer noch 33%, real wäre der Unterschied aber nur noch 0.0129 %. Die Angabe eines relativen Risikos ohne die tatsächliche Basis zu nennen ist wertlos. Sie berücksichtigt zum Beispiel nicht den statistischen Fehler, der bei 5 % liegt.

Dieser statistische Fehler liegt bei 131.000 Patienten schon bei 6550. Bei den 10 Millionen Infarkten weltweit liegt die Fehlerquote, d.h., die Möglichkeit, daß eine Statin-Therapie leider doch nicht anspricht, und keinen Infarkt verhindert, bei 500.000!

Die geringe Inzidenz von Herzinfarkten und das damit verbundene statistische Problem, daß Aussagen über eine Risikominderung sich unterhalb des Signifikanzbereichs abspielen, wird nur überspielt, aber nicht gelöst, durch die Einführung einer „relativen“ Risikominderung. 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 Statinen versorgt, mehr als 200 Jahre warten, bis sein erster Patient vor dem Infarkt Tod gerettet wird. 199 von 200 Risikopatienten nützt die Cholesterinsenkung nichts – und deren Nebenwirkungen sind ein Thema für sich.

Zusammengefasst.

Es ist **umstritten**, ob die medikamentöse Senkung des Cholesterins in der Lage ist, das Infarktrisiko zu senken. Es ist **unumstritten**, daß sich die mögliche Senkung des Risikos in einem statistisch **kaum noch meßbaren** Bereich bewegt, in dem zudem die Fehlermöglichkeiten sich in derselben Größenordnung abspielen wie der erwartete Nutzen und die Risiken. **Meßbar** ist jedoch die enorme finanzielle Dimension einer medikamentösen Cholesterinsenkung. Zahlreiche als wissenschaftlich verkaufte statistische Rechenmethoden entpuppen sich als Farce. Die „**relative Risikominderung**“ ist nichts weiter als ein mathematischer Taschenspielertrick, und die NNT erweist sich als Verschleierung. Eine **NNT von 200**, um in einem Jahr einen gefährdeten Patienten vor dem Infarkt zu bewahren heißt, 199 bekommen trotz Therapie einen Infarkt. Nur 0,5% profitieren, in 99,5% der Fälle nützt das Statin überhaupt nichts. Zudem bewegt sich der statistische Fehler in einer Größenordnung von 5%.

Karlheinz Bayer