

Stellungnahme zum IQWiG Vorbericht „Systematische Behandlung von Parodontopathien“

Winfried Walther

*Akademie für Zahnärztliche Fortbildung Karlsruhe, Lorenzstraße 7, 76135 Karlsruhe
Landeszahnärztekammer Baden-Württemberg – Körperschaft des öffentlichen Rechts*

Karlsruhe, 20.02.2017 – Im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses erstellte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) einen Vorbericht zum Thema „Systematische Behandlung von Parodontopathien“. Dieser hatte das Ziel, Behandlungsmethoden bei Patienten mit behandlungsbedürftigen Parodontopathien in Bezug auf den hierdurch erreichbaren Nutzen zu untersuchen. Zur Einschätzung des Nutzens der in diesen Fällen eingesetzten Behandlungsformen wurde das Thema in insgesamt 11 Einzelfragen untergliedert. Ein Screening der verfügbaren wissenschaftlichen Literatur ergab 6004 Treffer. 5431 der in der primären Suche identifizierten Studien wurden auf Titel- bzw. Abstractebene von der Analyse ausgeschlossen. Weitere 491 Studien wurden nach Inaugenscheinnahme des Volltextes ausgeschlossen. 82 Publikationen wurden für die Analyse gesichtet. Davon waren 40 systematische Übersichtsarbeiten. Die Anzahl der vom IQWiG als relevant befundenen Studien betrug 35.

Das Ergebnis der Analyse dieser Quellen im Vorbericht des IQWiG war, dass sich für die erste Fragestellung, „geschlossene mechanische Therapie“ im Vergleich zu „keiner Behandlung“, ein Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich der Reduktion von Gingivitis ergebe. Für die anderen 10 Fragestellungen wurde ein entsprechender Anhaltspunkt nicht gefunden.

Unter den vom IQWiG ausgeschlossenen Studien befinden sich wissenschaftliche Untersuchungen zur Wirksamkeit parodontaler Therapie, die als Grundlage der Lehre und der klinischen Entscheidungsfindung in der Parodontologie dienen. Es handelt sich hierbei um Langzeitstudien, da sich der Nutzen der parodontalen Therapie und Betreuung erst bei Untersuchung längerer Lebensspannen der betroffenen Patienten zeigen lässt. Der hier festgestellte Widerspruch zwischen der auf Studien basierenden Lehre des Fachbereiches Parodontologie und dem Ergebnis des Vorberichtes gibt Anlass, Methodik und Vorgehensweise des IQWiG bei der Auswahl der einzubeziehenden Studien und deren Bewertung näher zu betrachten. Als Gegenstand dieser Stellungnahme wurden 2 Bewertungsparameter exemplarisch ausgewählt, an Hand derer die Vorgehensweise des IQWiG analysiert werden soll. Dies sind die Parameter „Verblindung“ und „Randomisierung“.

Verblindung

Zur Verblindung der Patienten sowie der mit der Studiendurchführung betrauten Ärzte (behandelnde Person/Endpunkterheber) wird im Grundlagenpapier „Allgemeine Methoden“ des IQWiG ausgeführt,

dass bei Studien mit subjektiven Endpunkten eine Verzerrung der Effekte zugunsten der untersuchten Intervention erfolge, wenn auf sie verzichtet würde (IQWiG, (2015), S. 169). Hierbei wird auf Wood et al. (2008) Bezug genommen. Die Forderung nach Verblindung wurde aufgestellt als Reaktion auf die Placebo-Diskussion in den 50er Jahren und hatte in erster Linie das Ziel, eine von Placebo-Effekten freie Feststellung der Wirksamkeit von Medikamenten zu ermöglichen.

Verblindung - Praktikabilität

Ob eine Verblindung im Rahmen eines wissenschaftlichen Therapievergleiches durchführbar ist, hängt von der zu untersuchenden Therapie ab. Im Rahmen von pharmakologischen Studien ist ihr Einsatz weitgehend unproblematisch. In der Zahnmedizin und in anderen medizinischen Fachbereichen ist sie im Rahmen von wissenschaftlichen Studien häufig nicht einsetzbar. Auf diese Tatsache wurde bereits durch Stellungnahmen aus verschiedenen medizinischen Disziplinen hingewiesen. Auf die Nutzenbewertung der „Systemischen Therapie bei Erwachsenen“, in der das IQWiG auch die fehlende Verblindung in den vorliegenden Therapiestudien monierte, nahm die Deutsche Gesellschaft für systemische Therapie mit dem Hinweis Stellung, dass in der Psychotherapieforschung eine Verblindung auf Seiten des Therapeuten komplett ausgeschlossen ist. Auch der Patient könne erschließen, welche Psychotherapierichtung bei ihm zur Anwendung käme. Zur Wirkung der fortgesetzt vorgebrachten Kritik an der nicht vorhandenen Verblindung im IQWiG-Bericht wurde festgehalten: „Gleichzeitig suggeriert aber die ständige Wiederholung dieses in diesem Anwendungsbereich ins Leere laufenden Kritikpunktes, mangelhafte Verblindung sei ein spezifisches Problem von Studien zur Systemischen Therapie“. Dies geschieht, obwohl im Methodenpapier des IQWiG selbst festgehalten wird, dass doppelte Verblindung bei nicht medikamentösen Verfahren häufig nicht zu realisieren sei (IQWiG, (2015), S. 53 und S.62).

Auch in der parodontalen Therapie ist die Option einer Verblindung von Operateur und Patient nicht gegeben. Der Eingriff unterliegt der anschauenden Betrachtung des Patienten und wird von ihm auch im Detail wahrgenommen. Dennoch durchzieht der Hinweis auf fehlende Verblindung und ein damit verbunden gesehenes Verzerrungspotenzial den gesamten Vorbericht zur systematischen Behandlung von Parodontopathien.

Der sich im Vorbericht manifestierende Umgang mit dem Bewertungskriterium „Verblindung“ lässt den Schluss zu, dass die Natur des zu bewertenden Eingriffs im Rahmen der Berichterstellung im IQWiG nicht reflektiert und in Bezug auf die anzuwendenden Bewertungskriterien analysiert wurde. Es wird vielmehr eine pauschale Anwendung formaler Kriterien verfolgt. Ziel des Handelns scheint zu sein, einen als „vollständig“ gesetzten Katalog von Kriterien abzarbeiten, wobei die besonderen Eigenschaften des zu untersuchenden Eingriffs keine Rolle spielen. Sehr wohl begründete Einwände gegen diese Praxis, wie sie in der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Systemische Therapie vorgestellt wurden und auch jedem Laien einleuchten, wurden dem Augenschein nach vom IQWiG bislang nicht akzeptiert.

Verblindung – Auswirkung auf die Feststellung von Therapieeffekten

Die Bedeutung der Verblindung als Maßnahme zur Verminderung des Verzerrungspotenzials einer Studie ist abhängig von der Natur des Endpunktes. So stellten Wood et al. (2008) fest, dass in Studien, die die allgemeine Sterblichkeit (all-cause mortality) als Zielvariable einsetzten, keine Verzerrung des Ergebnisses von nicht-verblindeten Studien im Vergleich zu verblindeten Studien nachweisbar war. Dieses Ergebnis kann nicht wirklich überraschen, da es nicht vorstellbar ist, warum ein verblindeter Endpunkterheber Todesfälle anders zählen sollte als ein nicht-verblindeter. Die Zielvariable „Zahnverlust“ in zahnmedizinischen Studien kann als Analogon zur allgemeinen Mortalität betrachtet werden.

Bei der Einschätzung des Effektes der Verblindung bzw. Nicht-Verblindung ist es somit sinnvoll, die Art des Zielereignisses zu berücksichtigen, da objektiv feststellbare Endpunkte in dieser Hinsicht einen anderen Effekt haben als subjektive Zielparameter. Es ist nicht erkennbar, dass im vorliegenden Bericht eine entsprechende Abwägung vorgenommen wurde.

Randomisierung

Das Grundlagenpapier „Allgemeine Methoden“ des IQWiG begründet die Notwendigkeit einer zufälligen Zuteilung der Studienteilnehmer in die jeweils zu besetzenden Vergleichsgruppen einer Studie mit der Anforderung, das Risiko von verzerrenden Einflüssen auf das Studienergebnis zu minimieren. Da sich die Interventionsgruppen somit nur durch eine Einflussgröße unterscheiden, wären die grundlegenden Voraussetzungen für einen Kausalitätsnachweis gegeben (IQWiG, (2015), S. 8). Die Methode der randomisierten Zuteilung von Studienteilnehmern in die Interventionsgruppen wurde erstmals von Ronald Fisher im Jahre 1935 publiziert und hat sich als zu beachtender Standard bei der Konzeption von klinischen Studien durchgesetzt (Goldstandard). Sie ist aufgenommen sowohl in internationale Empfehlungen zur Durchführung von klinischen Studien (CONSORT-Statement) wie auch in nationale Regelungen für die Feststellung des therapeutischen Nutzens von Behandlungsverfahren (Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Kapitel 2, §11). In diesen genannten Festlegungen werden weitere Studienformen genannt, denen eine geringere Qualität zugeschrieben wird. Im Vorbericht des IQWiG werden ausschließlich Studien zur Auswertung herangezogen, bei denen eine zufällige Zuteilung der Teilnehmer in die Interventionsgruppen vorgenommen wurde. Alle anderen Studien werden von vornherein ausgeschlossen. Dies ist insofern verwunderlich, als das IQWiG in seinem Grundlagenpapier selbst feststellt, dass es erforderlich sein kann, nicht randomisierte Studien in die Bewertung einzubeziehen, um Aussagen zum Stellenwert einer bestimmten nichtmedikamentösen therapeutischen Intervention zu treffen (IQWiG, (2015), S. 62).

Der Evidenz-Diskurs

Die Einführung des Begriffes „Evidenzbasierte Medizin“ um ca. 1992 und die Implementation der mit diesem Begriff verbundenen Verfahren hatte u. a. das Ziel, die Medizin von überkommenen post hoc

– ergo propter hoc Rückschlüssen zu befreien und klare Regeln für Kausalitätsaussagen zu schaffen. Der EBM Begriff stand und steht somit für ein emanzipatorisches Programm der Medizin. Keiner will in die Zeit vor der EBM zurück. Da eine grundlegende Anforderung an wissenschaftliches Denken aber darin besteht, Methoden kritisch zu hinterfragen, ist es legitim und notwendig, erfolgreich implementierte und akzeptierte Verfahren infrage zu stellen. Deswegen sollen hier Argumente diskutiert werden, die der vom IQWiG geübten Verfahrenspraxis entgegenstehen, alle Studien auszuschließen, die kein Design mit Randomisierung aufweisen.

Der hohe Stellenwert, den die randomisierte kontrollierte Studie in den o. a. Festlegungen genießt, basiert auf der Überzeugungskraft der erkenntnistheoretischen Überlegungen zu der Frage „Wie erkennt man Kausalität?“, die von der angelsächsischen Philosophie seit Francis Bacon entwickelt wurden. Kiene (2000) weist darauf hin, dass für den formalen Regelkatalog der EBM selbst keine Evidenz besteht. Die hier gestifteten Regeln selbst wurden keinem Nachweis unterworfen, der ihrem eigenen Rigor gerecht würde.

Empirisch feststellen lassen sich nur Ergebnisdifferenzen zwischen Studien, die den EBM-Regelkatalog zur Gänze erfüllen und solchen, in denen dies nicht der Fall ist. Neuere Studien dieser Art lassen auf eine eher eingeschränkte Relevanz der RCT Methodik schließen. So schreiben Anglemeyer et al. (2014): „There is little evidence for significant effect estimate differences between observational studies and RCTs, regardless of specific observational study design, heterogeneity, or inclusion of studies of pharmacological interventions.“ Die Frage, welche Bedeutung man der Tatsache zumessen kann, dass eine Studie eine zufällige Zuteilung der Teilnehmer zu den Interventionsgruppen einsetzt, stellt sich somit neu.

Seit die in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses aufgenommenen Festlegungen zur Wertigkeit von Studien getroffen wurden, haben sich Anzahl und Umfang der Studien, die Versorgungsvorgänge direkt beobachten, stark weiterentwickelt. Dies ist u.a. einer verstärkten Förderung der Versorgungsforschung durch Institutionen des Bundes und der Länder zuzuschreiben. In diesen Studien wird keine Randomisierung vorgenommen, dennoch werden wertvolle Daten zum Nutzen und zur Sicherheit medizinischer Therapien erhoben. In Großbritannien sieht das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) entsprechende Studien aus der Versorgungsforschung als sinnvolle Ergänzung zu den klassischen Studienformaten an und schließt diese nicht prinzipiell aus. Diesen Wandel in der Einschätzung der Relevanz klinischer Studien akzeptiert das IQWiG augenscheinlich noch nicht. Entsprechende Studien sind aber in der Parodontologie von besonderer Bedeutung, da sie langfristige Änderungen des Mundgesundheitsstatus dokumentieren. Dies ist besonders bedeutsam für die Fragestellung Nr. 4 (Strukturierte Nachsorge), für die das IQWiG keine Studie zur Analyse zugelassen hat. Exemplarisch genannt sei die Studie von Dannewitz et al., die das Schicksal von 1015 Molaren über 10 Jahre verfolgten. Vermutlich wurde diese Studie auf der Abstract-Ebene vom IQWiG ausgeschlossen, was die Frage aufwirft, ob man wirklich 5431 Studien allein auf Grund der Inaugenscheinnahme von Titel oder Abstract aus der Auswahl entfernen kann.

Weiterentwickelt haben sich ferner die formalen Bedingungen und die Sorgfalt, mit der Ethik-Kommissionen über Studienanträge entscheiden. So kann der Autor, selbst Mitglied einer Ethik-Kommission, mit Sicherheit ausschließen, dass er jemals einen Antrag für eine Studie befürworten würde, in der Studienteilnehmern in einem Studienarm die parodontologische Therapie verweigert würde. Der Kriterienkatalog des IQWiG für solche Studien, die es in seine Nutzenbewertung einzubeziehen bereit ist, entfernt sich hinsichtlich seiner Anforderungen an die aktiven Wissenschaftler somit mehr und mehr von der gesellschaftlichen Realität.

Fazit

Nach Einschätzung des Autors wird der vorliegende Bericht „Systematische Behandlung von Parodontopathien“ der Aufgabenstellung des gemeinsamen Bundesausschusses nicht gerecht. Wesentliche Erkenntnisse aus klinischen Studien werden nicht berücksichtigt. Die Ursache liegt nicht in einem Qualitätsdefizit der internationalen parodontologischen Forschung. Wie oben dargestellt, wird von den Autoren des Vorberichtes der Ansatz verfolgt, einen feststehenden Katalog von Regeln zur Bewertung des vorliegenden wissenschaftlichen Materials einzusetzen, der als Ausdruck guter Studienqualität angesehen wird. Dabei wird ein dichotomes Schema als Grundlage des Studieneinschlusses angewandt, in der nur zu entscheiden ist: Regel erfüllt oder Regel nicht erfüllt. Die vorliegenden Daten hätten jedoch in Bezug auf die Anwendungsfähigkeit dieser Regeln untersucht und gewürdigt werden müssen. Das Abarbeiten einer Evidenz-Checkliste reicht nicht.

Das auf diese Art und Weise entstandene Studienmaterial gibt den Stand der Forschung zum Nutzen der Systematischen Therapie von Parodontopathien in keiner Weise wieder.

Ferner fällt auf, dass das IQWiG die dynamischen Entwicklungen im Bereich des Evidenz-Diskurses nicht zur Kenntnis nimmt und auf dem vor ca. 30 Jahren veröffentlichten Regelsatz der EBM beharrt, obwohl sich neue Forschungsfomate und-ansätze gebildet haben, die auch für seine Arbeit neue Erkenntnis- und Verwendungsmöglichkeiten bieten.

Dies birgt nach Einschätzung des Autors ganz erhebliche Risiken für die Versorgung. Ergebnisse wie die im Bericht vorgelegten, sind sehr wohl in der Lage, Vertrauen in bewährte und als effektiv nachgewiesene Therapieformen zu zerstören. Es besteht also durch den Vorbericht die Gefahr einer Verschlechterung des Mundgesundheitsstatus der der Zahnmedizin anvertrauten Patienten. Diese mögliche Wirkung seines Vorgehens scheint dem IQWiG nicht bewusst zu sein. Auch deswegen ist eine Revision seiner Verfahrensregeln und seiner Vorgehensweise unbedingt geboten.

Literatur

Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcome assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Apr 29, MR000034. doi: 10.1002/14651858.MR000034.pub2

Dannewitz B, Zeidler A, Hüsing J, Saure D, Pfefferle T, Eickholz P, Pretzl B. Loss of molars in periodontally treated patients: results 10 years and more after active periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2016, 43 53-62

Kiene H. *Komplementäre Methodenlehre der klinischen Forschung*. Springer Heidelberg 2000.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). (2015). *Allgemeine Methoden Version 4.2*.

Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008; 336: 601-605.

Die Akademie für Zahnärztliche Fortbildung Karlsruhe

Die Akademie für Zahnärztliche Fortbildung Karlsruhe ist die älteste zahnärztliche Fortbildungsinstitution Deutschlands. Sie ist Teil der Landes Zahnärztekammer Baden-Württemberg und bietet ein breites Spektrum an Fortbildungsthemen und -formaten an. Diese reichen vom Fachvortrag bis zum Masterstudiengang. Ferner betreibt sie eine eigene zahnärztliche Poliklinik, die der Versorgung, der Wissenschaft und der Fortbildung dient.