

Deckblatt

zur Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

**Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu
Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)**

Kontaktdaten einer Ansprechperson (werden <u>nicht</u> veröffentlicht)	
Titel und Name:	Prof. Dr. Matthias Kohl
Tel./Fax-Nr.:	_____
E-Mail-Adresse:	Matthias.Kohl@stamats.de

Formale Anforderungen an Ihre Stellungnahme

1. Die Stellungnahme muss in deutscher Sprache abgefasst sein.
2. Die Volltexte der in der Stellungnahme zitierten Literatur, die von direkter Relevanz für die Bewertung sind und nicht bereits im zur Anhörung gestellten Dokument zitiert wurden, müssen eingereicht werden.
3. Die Angaben zur Verfasserin / zum Verfasser der Stellungnahme wurden in diesem Dokument (S. 1) gemacht.
4. Die auf der Internetseite des IQWiG (Projekt-Webseite) angegebene Frist ist einzuhalten. Ausschlaggebend für die fristgerechte Abgabe einer Stellungnahme sind Datum und Uhrzeit des Eingangs der Unterlagen im IQWiG.

Hinweise zur Veröffentlichung durch das IQWiG

Das Institut hat gemäß § 139a Abs. 4 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) regelmäßig über die Arbeitsprozesse und -ergebnisse einschließlich der Grundlagen für die Entscheidungsfindung öffentlich zu berichten.

Die Stellungnahmen werden daher durch das IQWiG im Wortlaut unter Nennung des/der stellungnehmenden Person(en) sowie des Namens der Institution/Organisation oder der Angabe, dass die Stellungnahme als Privatperson abgegeben wurde, mit den Produkten des IQWiG auf der Internetseite in einem Dokument mit dem Titel „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan/Vorbericht]“ veröffentlicht. Zudem wird dieses Dokument ohne das Deckblatt und diese Hinweise (S. I-II) zur Veröffentlichung an den jeweiligen Auftraggeber des IQWiG – den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bzw. das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) – sowie die Organe der Stiftung für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und das Kuratorium weitergegeben (Details siehe Dokument Informationen zum Datenschutz).

Sofern wir es für notwendig erachten, werden wir in den Stellungnahmen zitierte und uns übermittelte bisher nicht veröffentlichte Literatur/Dokumente im Volltext auf der Internetseite des IQWiG in einem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan/Vorbericht]“ veröffentlichen. Durch die Einreichung dieser Dokumente räumen Sie dem IQWiG das inhaltlich, zeitlich und örtlich unbegrenzte, nicht ausschließliche Veröffentlichungs-, Vervielfältigungs-, Verbreitungsrecht sowie das Recht der öffentlichen Wiedergabe, das Archivierungs- und Datenbankenrecht ein und versichern, dass Sie hierzu befugt sind. Zudem stellen Sie das IQWiG von möglichen Ansprüchen Dritter wegen der Wahrnehmung der vorgenannten Rechte durch das Institut frei, wozu auch etwaige Rechtsverteidigungskosten des Instituts zählen.

Es erfolgt **keine** Veröffentlichung der auf dem Deckblatt des vorliegenden Dokuments (S. I-II) eingetragenen Kontaktdaten oder einer die Stellungnahme begleitenden E-Mail bzw. eines begleitenden Briefs.

Es liegt in Ihrer Verantwortung als Verfasserin / Verfasser, dafür zu sorgen, dass Sie uns mit Ihrer Stellungnahme keine personenbezogenen Daten von Dritten offenbaren.

Stellungnahme zum Vorbericht

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS) Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Kohl, Matthias; Prof. Dr. rer. nat.

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation:**
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Nutzenbewertung von CBT und GET (Abschnitt 5)

Die drei Studien (Janse 2018, PACE, GETSET), die in Abschnitt 5 des Vorberichts zur Nutzenbewertung von CBT und GET herangezogen wurden, beinhalten ein hohes Risiko für eine Verzerrung, wie auch in Tabelle 23 des Vorberichtes festgehalten wird. Es gibt sogar noch eine Vielzahl weiterer methodischer Einwände, die gegen diese Studien vorgebracht werden können und auch bereits vorgebracht wurden (vgl. etwa [1,2]). Insgesamt kann man diesen Studien daher nur eine schlechte methodische Qualität zusprechen und muss nicht nur von einem hohen Risiko für eine Verzerrung an sich ausgehen, sondern, dass diese zudem recht groß sein könnte [3].

Wie auch die Beschreibung in Abschnitt A2.3.3.3 des Vorberichtes deutlich macht, muss bei einer Metaanalyse mit nur wenigen Studien mit großer Vorsicht vorgegangen werden. Insbesondere im Fall von nur zwei Studien legt die Beschreibung dar, dass es nur schwer, wenn überhaupt möglich ist, ein verlässliches Konfidenzintervall für den geschätzten Effekt anzugeben. So werden etwa Konfidenzintervalle des bevorzugten Verfahrens von Knapp und Hartung „im Fall von 2 Studien im Regelfall nicht dargestellt“ (p. 178). Diese Aussage trifft generell zu, also auch dann, wenn die beiden zugrundeliegenden Studien von hoher methodischer Qualität wären. Im vorliegenden Fall kommt jedoch erschwerend hinzu, dass die drei Studien, die jeweils in Paaren (Jane 2018 und PACE bzw. GETSET und PACE) verglichen werden, von schlechter methodischer Qualität sind.

Man muss sich daher im vorliegenden Fall die viel grundlegendere Frage stellen, ob man diese Metaanalysen, die nur auf zwei Studien von schlechter methodischer Qualität basieren, überhaupt hätte durchführen sollen. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von „garbage in, garbage out“, ein lange bekanntes Problem im Rahmen von Metaanalysen [4]. Egger et al. schreiben hierzu: „if the ‘raw material’ is flawed, the findings of reviews of this material may also be compromised“ [5]. Die Ergebnisse einer Metaanalyse können immer nur so verlässlich sein, wie die Studien, auf denen diese basiert [6]. Eine systematische Verzerrung in den einzelnen Studien kann durch eine Metaanalyse nicht ausgeglichen werden. Allgemein sollte man nie davon ausgehen, dass statistische Verfahren aus inadäquaten Daten adäquate Ergebnisse erzeugen. Es besteht im Gegenteil sogar die Gefahr, dass statistische Analysen den schlechten Daten einen objektiven Eindruck verleihen und damit zu falschen Schlussfolgerungen verleiten [7]. Diese Aussagen treffen nicht nur auf die genannten Metaanalysen zu, sondern auch auf die Sensitivitätsanalysen, die in Abschnitt 5.6.15 des Vorberichts beschrieben sind. Außerdem stellt sich die Frage, warum bei den dort dargestellten Szenarien weder eine hoch wahrscheinliche

Überschätzung des Effekts noch eine Relevanzschwelle bei den Berechnungen berücksichtigt wurden. Dies würde die Ergebnisse relevant verändern und würde dazu führen, dass die notwendigen Effekte in der Teilpopulation ohne PEM weit weniger extrem ausfallen müssten.

Zusammenfassend kann ich dem IQWiG nur nachdrücklich empfehlen, die Ergebnisse dieser Meta- und Sensitivitätsanalysen als unzuverlässig zu verwerfen. Keinesfalls sollte das IQWiG weder im aktuellen Fall noch in Zukunft aus mit hoher Wahrscheinlichkeit verzerrten Ergebnissen Empfehlungen ableiten.

Literaturverzeichnis

[1] Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, Matthees A, Tuller D, Geraghty K, Levin B. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome-a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. *BMC Psychol.* 2018 Mar 22;6(1):6. doi: 10.1186/s40359-018-0218-3. PMID: 29562932; PMCID: PMC5863477.

[2] Vink M, Vink-Niese A. Graded exercise therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective and unsafe. Re-analysis of a Cochrane review. *Health Psychol Open.* 2018 Oct 8;5(2):2055102918805187. doi: 10.1177/2055102918805187. PMID: 30305916; PMCID: PMC6176540.

[3] Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA.* 1995 Feb 1;273(5):408-12. doi: 10.1001/jama.273.5.408. PMID: 7823387.

[4] Sharpe D. Of apples and oranges, file drawers and garbage: why validity issues in meta-analysis will not go away. *Clin Psychol Rev.* 1997 Dec;17(8):881-901. doi: 10.1016/s0272-7358(97)00056-1. PMID: 9439872.

[5] Egger M, Smith GD, Sterne JA. Uses and abuses of meta-analysis. *Clin Med (Lond).* 2001 Nov-Dec;1(6):478-84. doi: 10.7861/clinmedicine.1-6-478. PMID: 11792089; PMCID: PMC4953876.

[6] Nelson LD, Simmons J, Simonsohn U. Psychology's Renaissance. *Annu Rev Psychol.* 2018 Jan 4;69:511-534. doi: 10.1146/annurev-psych-122216-011836. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29068778.

[7] Weinmann S. Metaanalysen zur Psychopharmakotherapie: Garbage in – Garbage out? *Psychiat Prax* 2009; 36: 255-257.