

Surrogat-Marker: Trugschlüsse

Ingrid Mühlhauser¹
Michael Berger²

Durch epidemiologische Studien (Querschnittsuntersuchungen, Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien) lassen sich Assoziationen zwischen Meßgrößen und (Krankheits-)Ereignissen beschreiben und statistisch darstellen. So wurde kürzlich in dieser Zeitschrift unter Hinweis auf epidemiologische Studien erneut auf den inversen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Östrogenen in der (Post-)Menopause und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen aufmerksam gemacht (Kuhl H: Postmenopausale Frauen: Kardiovaskuläre Protektion durch Östrogen/Gestagen-Substitution. Dt Ärztebl 1996; 93: A-1116-1119 [Heft 17]). Aus diesen, mit epidemiologischen Methoden beschriebenen, Assoziationen leitete der Autor die Indikation zu einer therapeutischen Intervention ab. Für eine derartige präventiv-medizinische Behandlung fehlt jedoch die Begründbarkeit durch wissenschaftliche Evidenz; denn epidemiologische Studien sind nicht dazu geeignet, Kausalzusammenhänge zu identifizieren, auch wenn solche noch so plausibel erscheinen mögen. So können Östrogene den Serum-Cholesterinspiegel senken und in experimentellen Untersuchungen die Koronargefäße erweitern; neuerdings wird den Östrogenen auch eine antioxidative Wirkung zugeschrieben (9, 26). Von diesen Wirkungen wird angenommen, daß sie zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse von Bedeutung sind.

Andere Faktoren als Ursache

Trotzdem könnten ganz andere Faktoren als die Östrogenbehandlung selbst ursächlich für den epidemiologisch beschriebenen inversen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Östrogenen und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen verantwortlich sein. So wurden bisher Frauen mit einem besonders hohen Risiko

für kardiovaskuläre Erkrankungen, zum Beispiel Frauen mit Hypertonie, Diabetes, Fettstoffwechselstörungen, von einer Behandlung mit Östrogenen ausgenommen, da die genannten Risikofaktoren als Kontraindikationen galten (1, 7, 12).

Darüber hinaus waren in bisher publizierten Studien Frauen, die sich für eine Östrogenbehandlung entschieden hatten, gesünder, gesundheitsbewußter und gehörten einer höheren sozialen Schicht an als Frauen, die sich nicht mit Östrogenen hatten behandeln lassen (1, 7, 12, 14, 22). All dies sind Faktoren, die ihrerseits mit einer deutlich niedrigeren Morbidität und Mortalität assoziiert sind. Weitere mögliche Interferenzen ergeben sich durch das Compliance-Phänomen und den „healthy estrogen user survivor effect“. So wurde in verschiedenen Studien beobachtet, daß eine hohe Compliance zur Einnahme eines Medikaments mit einer geringeren Morbidität und Mortalität verbunden ist, egal ob es sich dabei um eine pharmakologisch wirksame Substanz oder um ein Placebo handelt (12). Medikamente (Verum und Placebo) werden häufig langfristig nur so lange eingenommen, solange sich die Person dabei gesund und wohl fühlt, und abgesetzt, wenn Beschwerden auftreten, egal ob das Auftreten der Beschwerden ursächlich mit der Einnahme des Medikaments verbunden ist oder nicht. Aufgrund dieses Phänomens läßt sich auch teilweise der „healthy estrogen user survivor effect“ erklären. In verschiedenen epidemiologischen Studien wurde beobachtet, daß Frauen, die über mehrere Jahre Östrogene einnehmen, nicht nur eine geringere Sterblichkeit an kardiovaskulären Erkrankungen haben, sondern auch an fast allen ande-

ren Erkrankungen zum Beispiel des Verdauungsapparats oder des respiratorischen Systems oder an verschiedenen malignen Erkrankungen, die bisher in keinen ursächlichen Zusammenhang mit einer Östrogenbehandlung gebracht wurden (wie Leukämien, Lungenkarzinom), oder durch gewaltsamen Tod. Dies läßt sich einerseits durch das Compliance-Phänomen erklären, andererseits dadurch, daß entsprechend den medizinischen Standard-Lehrbüchern und Lehrmeinungen der letzten 20 Jahre bei Eintreten schwerwiegender gesundheitlicher Ereignisse, wie zum Beispiel bei einem Schlaganfall oder einer malignen Erkrankung, eine Behandlung mit Östrogenen beendet wurde. Da Gesundheitsbewußtsein, Gesundheitsverhalten und (wechselnder) Gesundheitszustand in epidemiologischen Studien nicht standardisiert dokumentiert wurden, sind Assoziationen zwischen Östrogeneinnahme und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität in einem nicht quantifizierbaren Ausmaß verzerrt, was sich auch nicht durch statistische Operationen, wie beispielsweise durch Multivariationsanalysen, korrigieren läßt.

Interventionsstudien fehlen

Ob Therapien mit Östrogenen oder Östrogen-Gestagen-Kombinationen tatsächlich Herzinfarkte verhindern können, läßt sich nur durch kontrollierte, randomisierte Interventionsstudien beweisen. Solche Studien fehlen bisher und werden hier in Deutschland auch nicht gefordert. Im Gegenteil: ein positiv präventiver Effekt der Östrogene auf kardiovaskuläre Erkrankungen wird aufgrund der epidemiologischen und experimentellen Beobachtungen als ausreichend erwiesen erachtet (9, 26), eine generelle Behandlung möglichst aller Frauen in der (Post-)Menopause zur Prävention der Atherosklerose wird gefordert, und dem bisherigen Schei-

¹ Professur für Gesundheit (Univ.-Prof. Dr. med. Ingrid Mühlhauser), IGTW, Universität Hamburg

² Klinik für Stoffwechselkrankheiten und Ernährung (Direktor: Prof. Dr. med. Michael Berger), Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

tern einer breiten Umsetzung dieser Forderung wird „Verschwendung privater und öffentlicher Gelder“ angelastet (8, 10).

Es wird argumentiert, daß neben der Konsistenz der epidemiologischen Befunde die experimentellen Effekte von Östrogenen auf Parameter wie Cholesterin, Weite der Koronargefäße oder ihre antioxidative Wirkung so überwältigend sind, daß Interventionsstudien als nicht notwendig angesehen werden.

Andererseits können auch randomisierte kontrollierte Studien nicht generell als geeignete Evidenz zur Rechtfertigung einer Behandlungsempfehlung anerkannt werden.

Hierbei ist es von besonderer Bedeutung, daß die Interventionsstudien auf klinische Endpunkte (als primary outcome) ausgerichtet sind, zum Beispiel auf die kardiovaskuläre Morbidität/-Mortalität und die Gesamtmortalität, und sich nicht auf die Veränderung von Surrogat-Parame-

tern, wie koronare Risikofaktoren oder die angiographisch gemessene Weite/Enge der Koronargefäße, beschränken.

In den letzten Jahren wurden mehrere Beispiele publik, die zeigen, wie gefährlich solche Schlußfolgerungen sein können (= Trugschlüsse). In der *Tabelle* werden solche Surrogat-Trugschlüsse (17), Beispiele aus der klinischen Medizin, einschließlich der Hinweise auf die Originalpublikationen (Literaturverzeichnis), dargestellt.

Tabelle

Beispiele für Surrogat-Trugschlüsse

Präventionsziel (Endpunkt)	Surrogat-Marker	Studienpopulation	Studien-dauer	Intervention	Surrogat-Ergebnis	Endpunktergebnis
Primärprävention der koronaren Herzkrankheit Literatur (3, 4)	Serumcholesterin	15 745 Männer, 30–59 Jahre alt, mit Cholesterinwerten im oberen Drittel des Referenzbereichs	5,3 Jahre	1,6 Clofibrat pro Tag vs Placebo	Senkung des Serumcholesterinspiegels um 9%	Inzidenz von ischämischer Herzkrankheit um 20% ($p < 0,05$) niedriger, Gesamtmortalität jedoch um 47% höher
Primärprävention der koronaren Herzkrankheit Literatur (20, 21)	Koronare Risikofaktoren	1 222 gesunde Geschäftsleute mit kardiovaskulären Risikofaktoren	5 Jahre, 15 Jahre	Multiple Risikofaktorenintervention, Clofibrat, Probuco, Propranolol, Pindolol, Hydrochlorothiazid, Amilorid	Risikofaktorensenkung um 46%	Zunahme der Gesamtmortalität um 45% ($p < 0,05$), der kardialen Mortalität um 143% ($p < 0,005$) in der Interventionsgruppe
Verminderung osteoporotischer Frakturen Literatur (15)	Knochendichte (Densitometrie)	2 x 101 Frauen, postmenopausal mit Osteoporose	4 Jahre	75 mg NaF plus 1500 mg Kalzium pro Tag vs Placebo und 1500 mg Kalzium pro Tag	Zunahme der Knochendichte um 35% (LWS), 12% (Femur); -4% (Radius)	Neue Vertebrafrakturen (163 vs 136, p nicht signifikant); Zunahme der Extravertebrafrakturen um 320% (72 vs 24, $p < 0,01$) in der NaF-Gruppe
Verminderung des plötzlichen Herztodes nach Herzinfarkt Literatur (5, 24)	Asymptomatische und wenig symptomatische frühzeitige ventrikuläre Extrasystolen	3 549 Patienten nach Herzinfarkt mit linksventrikulärer Dysfunktion	1 Jahr	Ecaïnid,* Flecaïnid Moricizin* vs Placebo	Vollständige oder teilweise Supprimierung der ventrikulären Extrasystolen	Überlebensrate höher in Placebogruppe (95% vs 90%, $p < 0,0006$), häufiger kein Herzstillstand oder plötzlicher Herztod in Placebogruppe (96% vs 93%, $p < 0,003$)
Verhinderung von Lungenkrebs Literatur (23)	Vitamin-Serumspiegel	29 133 Männer, Raucher	5–8 Jahre	Vitamin E 50 mg pro Tag oder Betacaroten 20 mg pro Tag	Anstieg des Serum-Vitaminspiegels	Unter Betacaroten Anstieg von Lungenkrebs um 18%, Gesamtmortalität um 8%
Verhinderung von Lungenkrebs Literatur (13)	Vitamin-Serumspiegel	18 314 Personen, Raucher oder Asbestarbeiter	nach 4 Jahren Studienabbruch	Betacaroten 30 mg plus 25 000 IU Vitamin A pro Tag	Anstieg des Serum-Vitaminspiegels	Zunahme von Lungenkrebs um 28%, der Gesamtmortalität um 17%

* in Deutschland nicht auf dem Markt

Diskussion

Häufig wird argumentiert, daß es unverantwortlich wäre zu warten, bis gesicherte Ergebnisse (evidence-based data) zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung vorlägen, und daß man eine neue vielversprechende Behandlung nicht vorenthalten dürfe, nur weil es noch nicht ausreichend beweiskräftige Studien gäbe. Die genannten Beispiele zeigen, wie gefährlich es sein kann, Therapieempfehlungen ausschließlich auf epidemiologische und experimentelle Studien oder auf Interventionsstudien, die nicht auf tatsächliche klinisch relevante Endpunkte, sondern auf Surrogat-Parameter ausgerichtet sind, zu stützen. Derartige Untersuchungen dienen zur Hypothesenbildung, sie dürfen jedoch kein Ersatz für die nötigen kontrollierten Endpunkt-Interventionsstudien sein.

Das Beispiel der Behandlung mit Betacaroten ist besonders beeindruckend (13, 23).

① Es handelt sich um ein physiologisches Substrat.

② In vielen Studien wurde übereinstimmend gezeigt (Konsistenz), daß ein niedriger Serumvitaminspiegel mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden ist.

③ Die antioxidative Wirkung des Betacarotens ist experimentell belegt und wird als wesentlich zur Vermeidung von Erkrankungen angesehen.

④ Durch orale Zufuhr läßt sich der Serumvitaminspiegel auf „normale“ Werte anheben.

⑤ Auch in den Kontrollgruppen (Plazebobehandlung) der Interventionsstudien ist die inverse Assoziation zwischen Surrogat (Serumvitaminspiegel) und Endpunkten (Lungenkrebs, kardiovaskuläre Ereignisse) nachweisbar.

Trotz dieser übergroßen vermeintlichen Evidenz zeigte sich in den zwei Interventionsstudien, die bei Hochrisikopersonen durchgeführt wurden, bezüglich des tatsächlichen Endpunktes übereinstimmend genau das Gegenteil von dem, was als so sicher erwartet wurde; nämlich statt einer Abnahme eine Zunahme der Rate an Lungenkrebs und der Gesamtmortalität (13, 23). Erklärungsansätze für die unerwarte-

ten Ergebnisse liegen vor (16). So ist Betacaroten nur eines von mehreren Vitamin-A-Substraten, und es könnte sein, daß es nicht nur nicht reicht, sondern sogar schädlich ist, durch ein orales Präparat nur einen oder zwei Bestandteile dieser Vitamin-A Gruppe in erhöhter Konzentration zu ersetzen. Vielmehr könnte das Konzentrations-Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Vitaminen und möglicherweise anderen Substanzen im Körper von vorrangiger Bedeutung sein. Es wird nunmehr spekuliert, daß nur durch „gesunde Ernährung“ eine Normalisierung der Vitaminspiegel gesund sein kann. – Auch mit Vitamin-E-Präparaten, niedrig- und hochdosiert, ließ sich eine Senkung der Mortalität bei Hochrisiko-Patienten bisher nicht nachweisen (19, 23). Das Problem der weitverbreiteten Anwendung von Antiarrhythmika wie Flecainid und ähnlichen Substanzen ohne Vorliegen kontrollierter Interventionsstudien wurde von Thomas J. Moore dargestellt, der von Amerikas schlimmstem „Medikamenten-Desaster“ sprach (11). Nach seiner Einschätzung sind Zehntausende von herzkranken Patienten durch diese Medikamente in Amerika vorzeitig gestorben. Eine andere Studie, der „survival with oral d-sotalol (SWORD) trial“, mußte kürzlich vorzeitig abgebrochen werden (2). Die Studie sollte testen, ob mit d-Sotalol, einem Klasse-III-Antiarrhythmikum, durch Unterdrückung lebensbedrohlicher ventrikulärer Rhythmusstörungen bei verminderter linksventrikulärer Funktion nach Herzinfarkt die Rate an plötzlichem Herztod vermindert werden kann. Eine Zwischenauswertung von 2 762 Patienten zeigte eine fast 100prozentige Steigerung der Gesamtmortalität (3,9 Prozent in der d-Sotalol Gruppe vs 2 Prozent in der Plazebogruppe). Die Endauswertung der Studie wurde kürzlich publiziert (25). Der Lipidsenker Clofibrat ist in Deutschland nach wie vor im Handel. Für andere vergleichbare Fibrate liegen keine Interventionsstudien zu dem Endpunkt Gesamtmortalität vor. Dies gilt insbesondere für das Bezafibrat, das in Deutschland vorzugsweise verwendete Fibrat. Auch bei der Helsinki-Herz-Studie (6) ließ sich bei Gemfi-

brozil-induzierter Serum-Cholesterinsenkung und Verringerung der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit keine Senkung der Mortalität nachweisen. Sowohl die WHO-Studie mit Clofibrat (3, 4) als auch der Helsinki multifactorial primary prevention trial (HMPPT) (20, 21) zeigen, daß die Verminderung von Surrogatparametern, wie Cholesterin oder Blutdruck, nicht zwangsläufig mit einer verbesserten Lebenserwartung einhergeht. In der HMPPT kam es trotz Senkung des Risiko-Profiles von 46 Prozent sogar zu einem Anstieg der kardialen Mortalität. Es ist nicht egal, mit welchen Medikamenten Blutfette und Blutdruck gesenkt werden. Obwohl es im nachhinein nicht möglich ist festzustellen, wodurch die Zunahme der kardialen Mortalität und der Gesamtmortalität in der HMPPT zustande kam, könnten sowohl Pindolol, Probucol wie Clofibrat verantwortlich sein. Zu erwägen ist auch ein ungünstiger Effekt von Medikamenten-Kombinationen, die nicht systematisch auf Endpunkte untersucht wurden. Die Ergebnisse der Osteoporose-Studie mit Natriumfluorid (15) wurden vor allem im deutschsprachigen Raum als nicht relevant angesehen – mit dem Argument, die verwendete Dosis von 75 mg NaF pro Tag wäre zu hoch gewesen. Dies mag durchaus zutreffen, bedeutet aber keinesfalls, daß niedrigere Dosierungen wirksamer und sicherer sind. Erst wenn für die niedrigeren Dosierungen valide Interventionsstudien vorliegen, ist eine weitere Verwendung dieses Medikaments vertretbar. Die Studie zeigt, daß für dieses Medikament die Messung der Knochendichte kein verlässliches Surrogat für die Brüchigkeit des Knochens ist. Das Beispiel der Natriumfluorid-Studie zeigt darüber hinaus die grundsätzliche Problematik der Nebenwirkungen auf: 24 Prozent der Plazebogruppe und 53 Prozent der Interventionsgruppe hatten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion zwangen.

Schlußfolgerung

Vorschnelle Behandlungsempfehlungen im Rahmen von Bemühungen zur Primär- oder Sekundär-

prävention schwerwiegender Erkrankungen haben sich wiederholt auf inadäquate Evidenz gestützt. So können Hinweise aus epidemiologischen Erhebungen und experimentellen Untersuchungen oder Interventionsstudien, die anstatt an den klinischen Endpunkten lediglich an Surrogat-Markern ausgerichtet sind, grundsätzlich nicht als Begründung für eine therapeutische Intervention anerkannt werden.

Derartige Studien können lediglich zur Generierung von Hypothesen dienen.

So plausibel diese Hypothesen (beispielsweise für antioxidativ wirksame Vitaminpräparate) auch gewesen sein mögen – in der jüngeren Vergangenheit hat sich an einer Reihe von Beispielen (*Tabelle*) gezeigt, daß es vor Propagierung von entsprechenden Behandlungen unbedingt der Evidenz durch eine randomisiert-kontrollierte Endpunkt-Interventionsstudie bedarf, um im klassischen Sinne des „nil nocere“ Schaden von der Bevölkerung abzuwenden, auch wenn diese Studien mit einem vergleichsweise enormen Aufwand verbunden sind.

In dem hier erläuterten Kontext muß die besondere ethische Verpflichtung der (Primär-/Sekundär-)Präventivmedizin hervorgehoben werden (18).

Zitierweise dieses Beitrags:

Dt Ärztebl 1996; 93: A-3280–3283
[Heft 49]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über die Verfasser.

Anschriften der Verfasser:

Prof. Dr. med. Ingrid Mühlhauser
Professur für Gesundheit, IGTV
Universität Hamburg
Martin-Luther-King Platz 6
20146 Hamburg

Prof. Dr. med. Michael Berger
Klinik für Stoffwechselkrankheiten
und Ernährung (WHO-Collaborating
Centre for Diabetes)
Heinrich-Heine Universität
Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Weniger Fälle von Phlebothrombose nach totalendoprothetischem Hüftgelenkersatz

Eine mögliche Komplikation nach totalendoprothetischem Hüftgelenkersatz stellt die Phlebothrombose mit dem Risiko der Lungenembolie dar. Obwohl die Wahrscheinlichkeit einer solchen Erkrankung nach der stationären Entlassung möglicherweise noch besteht, enden prophylaktische Maßnahmen häufig zu diesem Zeitpunkt. Eine französische Arbeitsgruppe beschäftigte sich mit dieser Fragestellung im Rahmen einer randomisierten doppelblinden prospektiven Studie.

Hierzu wurden 179 Patienten zum Entlassungszeitpunkt (13 bis 15 Tage nach totalendoprothetischem Hüftgelenkersatz) in zwei Gruppen randomisiert. Die erste Gruppe (90 Patienten) erhielt 21 Tage Enoxaparin (40 mg entspricht 4000 IE) als subkutane Injektion. Die zweite Gruppe (89 Patienten) wurde mit einem Placebo behandelt. Alle Probanden wiesen am Entlassungstag keine Phlebothrombose der Beinvenen auf. Dies wurde mittels Phlebographie nachgewiesen. Nach der 21tägigen Behandlungszeit wurde eine zweite Phlebografie angefertigt.

Die Auswertung der Phlebographien von 173 Patienten ergab signifikant weniger Phlebothrombosen in

der mit Enoxaparin behandelten Gruppe (7,1 Prozent) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (19,3 Prozent). Eine distale Phlebothrombose wurde bei einem behandelten Patienten (1,2 Prozent) und in zehn Fällen der Kontrollgruppe (11,4 Prozent) gesehen. Eine proximale Phlebothrombose zeigte sich in der Enoxaparin-Gruppe in fünf Fällen (5,9 Prozent) und bei sieben Patienten der Placebo-Gruppe (7,9 Prozent). Es gab drei kleinere Blutungen in der Enoxaparin-Gruppe und eine in der Kontrollgruppe. Kein Patient entwickelte eine Lungenembolie oder starb während der Studie.

Erhalten Patienten mit totalendoprothetischem Hüftgelenkersatz nach Entlassung aus der stationären Behandlung keine Thromboseprophylaxe, so besteht postoperativ mindestens über den Zeitraum von 35 Tagen ein erhöhtes Thromboserisiko. Dieses Risiko kann durch die kontinuierliche Gabe von Enoxaparin effektiv reduziert werden. ml

Planes A et al.: Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996; 348: 224–228

Dr. Planes, Clinique Radio-Chirurgicale du Mail, 17028 La Rochelle, Frankreich

Blutungskomplikationen unter oralen Antikoagulantien erhöht

Eine orale Antikoagulantien-Therapie wird in zunehmendem Maße zur Prävention thromboembolischer Komplikationen eingesetzt. Die Autoren berichten über die Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie von 2 745 konsekutiven Patienten aus 34 italienischen Kliniken. 64 Prozent der Patienten hatten Warfarin, der Rest Acenocoumarol erhalten.

60 Prozent der Patienten waren in der Altersgruppe 60 bis 79 Jahre, acht Prozent über 80 Jahre alt. Die Follow-up-Periode betrug 267 Tage. Insgesamt kamen 153 Blutungskomplikationen zur Beobachtung (7,6 pro

100 Patienten-Jahre). Sieben Komplikationen verliefen tödlich (alles zerebrale Blutungen mit einer Inzidenz von 0,25 pro 100 Patienten-Jahre). Das Blutungsrisiko war bei älteren Patienten deutlich höher als bei jüngeren, die meisten Komplikationen traten innerhalb der ersten 90 Tage nach Behandlungsbeginn auf. w

Palareti G, Leali N, Coccheri S et al.: Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCO-AT). *Lancet* 1996; 348: 423–428

Cattedra e Divisione di Angiologia e Malattie della Coagulazione Università Ospedale S Orsola, 41038 Bologna, Italien