

Blutzucker, Cholesterinspiegel, Knochendichte: Kann man in Studien allein aus Messwerten ableiten, ob eine Behandlung hilft?



Physiologische oder biochemische Messwerte wie der Blutdruck oder der Cholesterinspiegel lassen sich relativ schnell und einfach bestimmen. Sie sind in der Medizin wichtig, zum Beispiel um zu sehen, ob eine Behandlung wirkt. Bei der Erforschung von Behandlungen eignen sie sich jedoch nur bedingt: In der Regel können sie nicht vorhersagen, wie sich eine Behandlung auf für Patientinnen und Patienten wichtige Ergebnisse wie Herzinfarkte oder Knochenbrüche auswirkt.

Physiologische oder biochemische Messwerte wie der Blutdruck oder der Cholesterinspiegel lassen sich relativ schnell und einfach bestimmen. Sie sind in der Medizin wichtig, zum Beispiel um zu sehen, ob eine Behandlung wirkt. Bei der Erforschung von Behandlungen eignen sie sich jedoch nur bedingt: In der Regel können sie nicht vorhersagen, wie sich eine Behandlung auf für Patientinnen und Patienten wichtige Ergebnisse wie Herzinfarkte oder Knochenbrüche auswirkt.

Laborwerte oder physiologische Messwerte werden in der medizinischen Forschung häufig verwendet, um festzustellen, ob eine Behandlung nützt. Dann wird beispielsweise gemessen, ob eine Behandlung den Blutdruck senkt, statt zu erhöhen, ob sie die Zahl der Herzinfarkte verringert. Der Vorteil solcher Messwerte ist, dass sie sich meistens schnell und einfach bestimmen lassen. Man sieht in einer Studie schon nach kurzer Zeit, ob ein Medikament beispielsweise den Blutdruck senkt. Studien, in denen nur Messwerte erhoben werden, benötigen daher nur eine vergleichsweise geringe Laufzeit. Es kann hingegen Jahre dauern, bis man feststellt, ob durch eine Behandlung auch Erkrankungen wie Herzinfarkte verhindert werden können.

Außerdem treten Herzinfarkte relativ selten auf, sodass man eine große Zahl von Menschen beobachten muss, um eindeutige Unterschiede zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen sehen zu können. In einer Studie zum Blutdruck kann man hingegen bei jedem Teilnehmenden messen, wie sich der Blutdruck verändert, sodass man nur wenige Teilnehmende benötigt, um eine Wirkung festzustellen. Der Wunsch, anhand von einfachen Laborwerten zu ermitteln, ob eine Behandlung hilft, ist daher verständlich: So ließen sich deutlich früher und mit weniger Aufwand Aussagen über den Nutzen von Behandlungen treffen.

Werden Laborwerte oder physiologische Messwerte in Studien als Ersatzkriterien für beispielsweise Herzinfarkte verwendet, spricht man von Surrogatendpunkten oder Surrogatparametern (vom lateinischen *surrogatum* = der Ersatz). Manchmal werden sie auch intermediäre Endpunkte genannt. „Intermediär“ bedeutet dazwischenliegend – in diesem Zusammenhang ist damit ein zwischen dem Beginn der Behandlung und dem Auftreten der Erkrankung gemessener Wert gemeint.

Für Patientinnen und Patienten wichtige Größen wie Sterblichkeit, Herzinfarkte, Lebensqualität oder die Dauer von Krankenhausaufenthalten bezeichnet man hingegen als

patientenrelevante Endpunkte. Der Begriff „patientenrelevant“ soll betonen, dass es um es um für Patientinnen und Patienten wichtige Fragen geht, zum Beispiel darum, wie sie sich fühlen, ob sie ihrem Alltag wie gewohnt gestalten können oder länger leben. Die folgende Tabelle zeigt einige Beispiele für Surrogatparameter und die dazugehörigen patientenrelevanten Endpunkte:

<i>Surrogatparameter</i>	<i>Patientenrelevante Endpunkte</i>
Hoher Cholesterinspiegel	Herzinfarkt
Geringe Knochendichte	Knochenbruch
Herzrhythmusstörungen	Plötzlicher Herztod
Hoher Blutdruck	Schlaganfall, Herzinfarkt

Surrogatparameter führen häufig in die Irre

Auffällige Laborwerte treten häufig gemeinsam mit einer Erkrankung auf. Manchmal weicht aber auch bei gesunden Menschen ein bestimmter Wert von der Norm ab. Schon dies verdeutlicht, dass Surrogatparameter ein wenig verlässliches Kriterium für den Nutzen einer Behandlung sind. Es kann zum Beispiel passieren, dass eine Behandlung den patientenrelevanten Endpunkt beeinflusst, der Surrogatendpunkt sich jedoch nicht verändert. Andererseits kann eine Behandlung auf einen Surrogatparameter wirken, ohne dass sie den patientenrelevanten Endpunkt beeinflusst. Deswegen sind die meisten Surrogatendpunkte nicht verlässlich und können bei der Nutzenbewertung in die Irre führen.

Der Aufwand einer Studie ist kein gutes Argument dafür, patientenrelevante Endpunkte durch Surrogatendpunkte zu ersetzen. Manchmal gibt es jedoch andere Gründe, die dafür sprechen. Surrogatendpunkte können zum Beispiel dann infrage kommen, wenn es um die Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung geht, für die es bislang keine Therapie gibt. Voraussetzung ist, dass es überzeugende Belege dafür gibt, dass die Wirkung der Behandlung auf den Surrogatendpunkt vorhersagt, wie sich die Behandlung auf den patientenrelevanten Endpunkt auswirkt. Wenn dies gegeben ist, kann es sinnvoll sein, die Behandlung einzuführen, obwohl man nicht genau weiß, wie sie sich auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt. Dies war beispielsweise bei den ersten Medikamenten gegen HIV der Fall: Aus Studien wusste man, dass diese Arzneimittel die Zahl der im Körper nachweisbaren HI-Viren deutlich reduzieren

können. Es gab jedoch noch keine Studien, die zeigten, dass dadurch weniger Menschen Aids entwickeln oder sich die Sterblichkeit verringert. Da es keine Behandlungsalternativen gab und eine HIV-Infektion ohne Behandlung schnell fortschreitet, haben die Arzneimittelbehörden diese Mittel trotzdem zugelassen. Heute weiß man, dass dadurch tausende von Menschen mit HIV vor einem frühen Tod bewahrt wurden.

Es gibt jedoch zahlreiche Beispiele in der Medizin, die zeigen, wie schnell man einem Trugschluss unterliegen kann, wenn man sich allein auf Surrogatendpunkte verlässt. Ein eindrückliches Beispiel, das zeigt, warum man in Studien patientenrelevante Endpunkte untersuchen muss, liefert die Geschichte einer Gruppe von Medikamenten gegen Herzrhythmusstörungen: Manche Menschen entwickeln nach einem Herzinfarkt eine bestimmten Form von Herzrhythmusstörungen und haben daher ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod. Um ihren Herzrhythmus zu normalisieren wurden in den 1970er Jahren verschiedene Arzneimittel entwickelt – so genannte Antiarrhythmika der Klasse 1c. Studien zeigten anhand von Elektrokardiogrammen (EKG-Untersuchungen), dass diese Medikamente den Herzrhythmus erfolgreich normalisierten. Die EKG-Bilder waren jedoch nur ein Ersatzkriterium für das eigentlich wichtige Sterblichkeitsrisiko.

Ende der 1980er Jahre initiierte eine Gruppe von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern eine Studie zu Klasse-1c-Antiarrhythmika. In dieser sogenannten CAST-Studie wurde nicht nur die Wirkung der Medikamente auf den Herzrhythmus untersucht, sondern auch, wie sie sich auf die Sterblichkeit durch einen plötzlichen Herztod auswirkten. Die Ergebnisse waren ernüchternd: In der Gruppe der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die eines der drei Antiarrhythmika eingenommen hatten, lag die Zahl derjenigen, die an einem plötzlichen Herztod starben, doppelt so hoch wie bei denjenigen, die ein Scheinmedikament (Placebo) erhalten hatten – obwohl sie den Herzrhythmus im EKG-Bild verbessern konnten. Die CAST-Studie gilt heute als Lehrstück dafür, warum man sich nicht allein auf Laborwerte und andere Ersatzmaße verlassen darf.

Ein weiteres Beispiel für einen irreführenden Surrogatendpunkt ist die Knochendichte als Indikator für das Risiko von Knochenbrüchen bei Frauen nach den Wechseljahren: In den 1980er Jahre wurde eine Studie durchgeführt, um zu prüfen, ob Natriumfluorid zusätzlich zu Kalzium bei Frauen mit Osteoporose das Risiko für

Knochenbrüche senken kann. Eine Untersuchung der Knochen zeigte, dass die Knochendichte der Frauen, die Natriumfluorid nahmen, zunahm. Trotzdem traten bei ihnen häufiger Knochenbrüche auf als bei Frauen, die zusätzlich zum Kalzium lediglich ein Placebo eingenommen hatten. Natriumfluorid erhöhte zwar die Knochendichte. Es veränderte aber gleichzeitig die Zusammensetzung und Qualität der Knochensubstanz, was dazu führte, dass die Knochen spröde wurden.

Laborwerte haben in der Medizin ihren Platz

Labor- und Körpermesswerte sind in der Medizin alles andere als überflüssig. Sie werden benötigt, um Diagnosen zu stellen, den Verlauf einer Erkrankung abzuschätzen oder zu kontrollieren, ob eine Behandlung anschlägt oder richtig dosiert ist. So wird ein Mensch mit Typ-1-Diabetes beispielsweise regelmäßig seinen Blutzuckerwert kontrollieren, um seine Insulindosis anzupassen. Laboruntersuchungen und ein EKG werden benötigt, um einen Herzinfarkt zu diagnostizieren.

Problematisch sind Labor- und Körpermesswerte dann, wenn sie in Studien als Surrogate verwendet werden, um den Nutzen einer Therapie für Patientinnen und Patienten zu messen. Hier ist Vorsicht geboten: Bloß weil ein Medikament den Blutdruck reduziert, beugt es nicht automatisch auch Herzinfarkten oder Schlaganfällen vor. Dies muss in Studien überprüft werden, in denen nicht nur der Blutdruck, sondern auch die Wirkung des Medikaments auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen untersucht wird.

Dies gilt auch für alternativ- und komplementärmedizinische Maßnahmen und Nahrungsergänzungsmittel. Auch Studien zu chirurgischen und psychologischen Behandlungen können irreführend sein, wenn sie die falschen Fragen untersuchen.

Unsere Informationen basieren auf Studien mit patientenrelevanten Endpunkten

Der Herausgeber dieser Website, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), ist vom Gesetzgeber dazu beauftragt, den Nutzen und Schaden von medizinischen Maßnahmen zu untersuchen. Dazu wertet das IQWiG Studien mit patientenrelevanten Endpunkten aus und prüft grundsätzlich, ob Patientinnen und Patienten tatsächlich von einer Behandlung profitieren können. Aus diesem Grund spricht das IQWiG

in seinen Untersuchungen nicht von Wirksamkeit, sondern von dem Nutzen und / oder Schaden einer medizinischen Maßnahme. Dass eine Behandlung wirkt, bedeutet nicht automatisch, dass sie auch für Patientinnen und Patienten einen Nutzen hat.

Eine weitere Aufgabe des IQWiG ist es, Bürgerinnen und Bürger über die Website Gesundheitsinformation.de neutral und unabhängig über gesundheitliche Fragen zu informieren. Die Studien, die diesen Informationen zugrunde liegen, müssen bestimmte Kriterien erfüllen und beispielsweise patientenrelevante Endpunkte untersuchen. Mehr Informationen über die Grundprinzipien geprüfter Medizin finden Sie hier ([URL: http://www.gesundheitsinformation.de/index.61.de.html](http://www.gesundheitsinformation.de/index.61.de.html)).

Autor: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Glossar

Cholesterinspiegel

Der Cholesterinspiegel ist ein Maß für die Konzentration von Cholesterin im Blut. Er wird auch als „Blutfettwert“ bezeichnet, obwohl Cholesterin selbst kein Fett ist. Das Fett befindet sich in den Transportmolekülen, mit denen Cholesterin durch das Blut schwimmt. Je nach Typ der Transportmoleküle unterscheiden Ärztinnen und Ärzte HDL-, LDL- und VLDL-Cholesterin. Der Gesamtcholesterinwert, gemessen in Milligramm pro Deziliter (mg/dl), setzt sich aus den Einzelwerten dieser drei Typen zusammen.

Kalzium

Kalzium ist ein für den Menschen wichtiger Mineralstoff. Es ist ein Aufbaustoff für Knochen und Zähne, notwendig für die Blutgerinnung, die Muskelerregung und Nervenreizung. Kalzium ist vor allem in Milch und Milchprodukten und grünem Blattgemüse enthalten. Ein Kalziummangel kann z.B. entstehen durch eine chronische Darmentzündung, Schwangerschaft oder die Stillphase.

Infektion

Von einer Infektion spricht man in der Medizin, wenn sich eine Person mit einem Krankheitserreger angesteckt hat. Dieser Erreger kann z.B. ein Bakterium, ein Virus, ein Pilz oder auch ein Wurm sein. Der Erreger vermehrt sich, breitet sich im Körper aus oder befällt nur ein bestimmtes Organ. Solange die Person noch keine Anzeichen einer Krankheit zeigt, sprechen Ärztinnen und Ärzte von einer asymptomatischen Infektion. Sobald der Körper auf die Erreger reagiert, was sich in Krankheitssymptomen bemerkbar macht, handelt es sich um eine symptomatische Infektion, eine Infektionskrankheit. Der Zeitraum vom ersten Befall des Körpers durch den Erreger bis zu den ersten Krankheitssymptomen bezeichnet die Medizin als Inkubationszeit. Sie kann wenige Stunden oder Tage, aber auch viele Jahre dauern. Eine Infektion muss nicht in jedem Fall zum Ausbruch einer Krankheit führen.

Osteoporose

Osteoporose oder Knochenschwund ist eine Stoffwechselerkrankung der Knochen. Knochengewebe wird vermehrt abgebaut oder vermindert aufgebaut. Die Knochendichte nimmt dadurch ab, sodass die Knochen weniger stabil sind und leichter brechen. Insbesondere die

Knochen der Wirbelsäule (Wirbelkörper) können leicht einbrechen. Bei einer fortgeschrittenen Osteoporose ist der typische Rundrücken ein deutliches Zeichen dieser Einbrüche. Von Knochenschwund betroffen sind vor allem ältere Menschen und Frauen nach der Menopause. Östrogenmangel, Untergewicht und mangelnde Bewegung begünstigen das Entstehen einer Osteoporose ebenso wie Langzeittherapien mit bestimmten Medikamenten, zum Beispiel mit Kortison.

Herzinfarkt

Bei einem Herzinfarkt (Myokardinfarkt) wird ein Teil des Herzens plötzlich nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt, so dass es zu dauerhaften Schäden am Herzmuskelgewebe kommen kann. Ursache eines Myokardinfarkts (von „myokard“, griechisch: Herzmuskel und „infarct“, lateinisch: hineingestopft) ist in der Mehrzahl der Fälle ein kleines Blutgerinnsel, das eines oder mehrere Herzkranzgefäße verschließt. Plötzlich auftretende starke Schmerzen in der Brustgegend, die oft in den linken Arm, den Oberbauch und den Unterkiefer ausstrahlen, Übelkeit, Kreislaufprobleme bis hin zum Kollaps, Todesangst und Luftnot sind typische Zeichen für einen Herzinfarkt. Aber auch andere, weniger typische Krankheitszeichen wie Bauch- oder Rückenschmerzen können auf einen Herzinfarkt hinweisen.

Surrogatparameter

Der Begriff Surrogatparameter (vom lateinischen *surrogatum* = Ersatz) bedeutet übersetzt Ersatzgröße. Ein Surrogatparameter ist oft eine Zielgröße, die sich schnell und einfach messen lässt und daher häufig in klinischen Studien verwendet wird. Für die Gesundheit eines Menschen ist ein Surrogatparameter nicht von unmittelbarer Bedeutung. Mithilfe einer solchen Ersatzgröße versucht man vielmehr herauszufinden, ob eine Behandlung helfen könnte oder nicht. Ein Beispiel für einen Surrogatparameter ist die Senkung des Blutdrucks bei der Vorbeugung von Schlaganfällen: Menschen mit einem hohen Blutdruck haben ein höheres Risiko für Schlaganfälle. Daher wird in machen Untersuchungen gemessen, ob ein Medikament einen erhöhten Blutdruck senkt, um daraus abzuleiten, dass die Einnahme dieses Medikamentes Schlaganfälle verhindern kann. Dies ist allerdings zu einfach gedacht. Dass ein Medikament den Blutdruck senkt, bedeutet nicht automatisch, dass es auch Schlaganfälle weniger wahrscheinlich macht. Daher muss genau geprüft werden, ob ein Surrogatparameter die Wirkung eines

Medikaments auf für Patientinnen und Patienten wichtige Größen, wie Schlaganfälle, korrekt widerspiegelt. Besser wäre es, in der Untersuchung nicht nur zu messen ob das Medikament den Blutdruck senkt, sondern zu überprüfen, ob auch wirklich die Zahl der Schlaganfälle reduziert wird.

Nahrungsergänzungsmittel

Nahrungsergänzungsmittel sind Konzentrate aus zum Beispiel Vitaminen, Mineralstoffen, Spurenelementen, Ballaststoffen und / oder anderen Substanzen, die die Nahrung ergänzen sollen. Ihre Befürworter behaupten, dass sie im Körper eine bestimmte, häufig vorbeugende oder stärkende, Wirkung entfalten. Sie werden zum Beispiel als Kapseln, Tabletten, Pulver oder Ampullen angeboten. Nahrungsergänzungsmittel zählen rechtlich zu den Lebensmitteln und benötigen daher – im Gegensatz zu Arzneimitteln – keine behördliche Zulassung. Weitere Informationen finden Sie auf der Seite des Bundesinstituts für Risikobewertung: Zur Website des BfR

Therapie

Als Therapie (von „therapeia“, griechisch: Pflege, Heilung) wird in der Medizin die Behandlung von Krankheiten, einzelnen Beschwerden oder Verletzungen bezeichnet. Genauer sind damit die einzelnen Maßnahmen zur Behandlung einer Erkrankung gemeint. Diese Maßnahmen umfassen beispielsweise eine Änderung der Ernährungsweise, die Einnahme von Medikamenten, Operationen oder Krankengymnastik. Das Ziel einer Therapie ist Heilung oder zumindest eine Verbesserung der Beschwerden.

Quellen

Bucher HC. Studien mit Surrogatendpunkten – Nutzen und Grenzen in der klinischen Entscheidungsfindung. *Internist* 2008; 49: 681-687.

Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrooke A et al. Users' guides to the medical literature XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. *JAMA* 1999;282:771-778.

Epstein AE, Hallstrom AP, Rogers WJ, Liebson PR et al. Mortality following ventricular arrhythmia suppression by encainide, flecainide, and moricizine after myocardial infarction. The original design concept of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *JAMA* 1993; 270: 2451-2455. [PubMed-Zusammenfassung (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8230622>)]

Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996; 125: 605-13. [Volltext (URL: <http://www.annals.org/cgi/reprint/125/7/605>)]

Grimes DA, Schulz KF. Surrogate end points in clinical research: hazardous to your health. *Obstet Gynecol* 2005;105:1114-1118. [PubMed-Zusammenfassung (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863552>)]

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden*. Version 3.0. Köln: IQWiG. Mai 2008. [Volltext (URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.html)]

Mangiapane S, Velasco Garrido M. *Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung*. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). 2009. [Volltext (URL: http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta250_bericht_de.html)]

Sawicki PT. Patientenrelevante Endpunkte - Stand der Diskussion im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Dtsch med Wochenschr* 2006; 131: 16-20. [Artikel-Zusammenfassung (URL: <http://www.thieme-connect.de/ejournals/abstract/dmw/doi/10.1055/s-2006-941735>)]

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) obliegt von Gesetzes wegen die wissenschaftliche Bewertung des Nutzens, der Qualität und der Wirtschaftlichkeit von medizinischen Leistungen. Dazu gehören auch die Nutzenbewertung von Arzneimitteln sowie die Herausgabe von Gesundheitsinformationen für Bürger und Patienten.

Wissenschaftliche Basis dieser Gesundheitsinformation

Unsere Informationen basieren primär auf so genannten systematischen Übersichten. Um ein objektives Bild über eine medizinische Maßnahme zu erhalten, ist eine systematische Übersicht notwendig. Hierzu werden zunächst die relevanten Fragestellungen formuliert. Zu diesen Fragen werden Forscher dann alle Studien zu diesem Thema suchen und auswerten.

Eine Liste der berücksichtigten wissenschaftlichen Literatur dieser Gesundheitsinformation finden Sie unter www.gesundheitsinformation.de.

Hinweis für die Nutzer:

Diese Gesundheitsinformationen wurden vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt und veröffentlicht. Sie basieren auf der Bewertung der zum Zeitpunkt der Erstellung verfügbaren wissenschaftlichen Literatur und anderer Informationsquellen.

Gesundheitsinformationen des IQWiG werden ausschließlich für Patienten in Deutschland zur Verfügung gestellt. Die Informationen sollten nicht für die Erstellung eigenständiger Diagnosen verwendet werden, da sie eine Beratung zwischen Ärztin/Arzt und Patientin/Patient nicht ersetzen können und nicht ersetzen sollen.