

## Vorsicht vor Studien mit Surrogat-Endpunkten

a -- Ciani O, Buyse M, Garside R et al. Comparison of treatment effect sizes associated with surrogate and final patient relevant outcomes in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2013 (29. Januar); 346: f457

[\[LINK\]](#)

Zusammenfassung: Peter Ritzmann

Natrium-Fluorid führte in Studien zu einer höheren Knochendichte (Surrogatmarker), reduzierte aber das Frakturrisiko bei Osteoporose nicht (harter, Patienten-relevanter Endpunkt). Trotz der negativen Erfahrungen mit Studien mit Surrogat-Endpunkten in der Vergangenheit werden Studien mit Surrogatmarkern wie Blutdruckwerte, LDL-Cholesterinwerte, Knochendichte als primärem Endpunkt weiterhin durchgeführt und auch von den Zulassungsbehörden für die Beurteilung der Wirksamkeit von Interventionen akzeptiert. In der aktuellen Studie dienten die rund 600 randomisiert-kontrollierten Studien, die im Verlaufe von zwei Jahren in sechs wichtigen medizinischen Zeitschriften publiziert worden waren, als Datenmaterial. Einer Studie mit einem Surrogatmarker als primärem Endpunkt wurde jeweils eine andere Studie mit einem harten Endpunkt mit einer möglichst vergleichbaren Intervention gegenübergestellt (jeweils 137 Studien).

84 der Studien mit Surrogat-Endpunkten und 101 mit harten Endpunkten konnten schliesslich analysiert werden. Wie zu vermuten war, zeigten die Studien mit Surrogat-Endpunkten signifikant häufiger ein positives Resultat (62% gegenüber 37%) und die gemessenen Veränderungen waren signifikant grösser als in den Studien mit den harten Endpunkten (durchschnittliche Risikoreduktion von 49% gegenüber 24%). Auch wenn Unterschiede bei der Studiengrösse, der Durchführung und dem Risiko für Verzerrungen in der Analyse berücksichtigt wurden, blieb der Unterschied bezüglich gemessenem Therapieeffekt bestehen.

*Dass eine Beeinflussung eines Surrogatmarkers nicht mit dem letztlich gewünschten Gesundheitsnutzen gleichgesetzt werden darf, ist eigentlich selbstverständlich und ein wichtiges Kriterium dafür, wie der Nutzen einer Intervention in der «Evidence Based Medicine» beurteilt wird. Da die Realität in Bezug auf die Zulassung von Medikamenten, aber auch in Bezug auf die Beurteilung von Interventionen in Guidelines eine andere ist, gibt diese Studie einen wichtigen Hinweis darauf, dass das Problem des überschätzten Therapienutzens nicht die Ausnahme, sondern vielmehr die Regel bei Studien mit Surrogat-Endpunkten darstellen dürfte.*

Zusammengefasst von Peter Ritzmann