Hardy Müller
Corinna Schaefer

Surrogatparameter und patientenrelevante Endpunkte: Trugschlüsse und Konsequenzen

Zusammenfassung

Surrogate sind Ersatz-Messparameter, die eine vom Patienten nicht unmittelbar wahrnehmbare Vorstufe eines klinischen Endpunktes darstellen. In der klinischen Forschung werden sie häufig eingesetzt, weil sie weniger aufwändig zu erheben sind als klinische Endpunkte. Damit ein Surrogatparameter verlässliche Aussagen erlaubt, muss er validiert werden. Dazu muss u.a. in RCTs nachgewiesen werden, dass ein therapeutischer Effekt auf den Surrogatparameter einen kausalen Effekt auf den klinischen Zielparameter hat. Die meisten heute genutzten Surrogate sind jedoch nicht validiert. Ihr Einsatz hat immer wieder zu Trugschlüssen geführt, d.h. beobachtete Effekte auf den Surrogatendpunkt hatten keine oder gegenteilige Auswirkungen auf den Zielendpunkt. Behandlungs- und Systementscheidungen im Gesundheitswesen sollen daher nicht auf der Basis von Surrogaten getroffen werden, in der Praxis geschieht das jedoch häufig. Als Konsequenz aus dieser unhaltbaren, die Patientensicherheit gefährdenden Situation sind folgende Forderungen abzuleiten: Verbindliche Vorgaben hinsichtlich klinischer Zielendpunkten für die Zulassung von Medikamenten und Standards für klinische Studien, um Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zu generieren; konsequente Patientenbeteiligung auf allen Entscheidungsebenen des Gesundheitssystems, um Entscheidungen auf der Basis patientenrelevanter Endpunkte sicherzustellen. Vor allem ist es dringend notwendig die anstehenden Entwicklungen und Entscheidungen im Gesundheitssystem daraufhin zu prüfen, ob die ihnen zugrundeliegenden Annahmen auf validen Endpunkten beruhen.

Schlüsselwörter

Surrogatendpunkte, Surrogatparameter, Patientenrelevante Endpunkte, Nutzen, Partizipative Entscheidungsfindung, Personalisierte Medizin, Patientenrechte, Prävention

Die medizinische Versorgung wird in Deutschland zum größten Teil mit Versichertenbeiträgen finanziert. Daraus resultiert die normativ-ethisch begründete Verpflichtung der gesetzlichen Krankenversicherung, ein Optimum an Gesundheitsleistungen mit maximalem Nutzen für die Versicherten zu realisieren. Verschwendung gilt es zu reduzieren, Ressourcen effizient einzusetzen, alle Ergebnisse müssen insbesondere für die Patientinnen und Patienten bedeutsam sein. Das Erreichen dieser Ziele und ein primär wissenschaftlich fundiertes Vorgehen verantworten die Krankenversicherungen zusammen mit den Leistungserbringern und den Patienten (SGB V §§ 2, 12, 35b, 70). Die Frage, was nützlich sei, ist z.B. im SGB V § 35b beschrieben als „Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Lebensdauer, Verringerung der Nebenwirkungen sowie Verbesserung der Lebensqualität“. Diese Maxime findet sich in inhaltlich identischer Form in der Verfahrensordnung des G-BA, in der Arzneimittel-Nutzenbewertungs-Verordnung oder im Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG. Besondere Bedeutung hat die Feststellung, dass sich die Nutzenbewertung an „patientenrelevanten Zielgrößen“ zu orientieren hat. „Als ‚patientenrelevant‘ soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt.“ (IQWiG 2011, S. 30f)

>> Mit diesen Definitionen sind die Ziele auch neuer Behandlungsverfahren und die Parameter einer Nutzenbewertung umrissen. Die Ziel-Kriterien sind oftmals nicht einfach oder schnell zu erheben, sondern erfordern wissenschaftlich verlässliche Nachweise. Die Erhebung kann teuer sein - es werden dafür Studien in aufwändigen Designs benötigt. Zudem erfordert die Bemessung patienentenrelevanter Endpunkte Zeit, die bei drängendem Handlungsbedarf bei Erkrankungen mit hoher Letalität ohne hinreichende Behandlungsoptionen (scheinbar) nicht zur Verfügung steht.

Zur Lösung dieser Probleme und raschen Bewertung der Ergebnisse medizinischer Behandlung werden Surrogatparameter genutzt. Diese Surrogate dienen als Ersatzkenngrößen für die eigentlichen klinischen Ziele. Sie sollen früher und einfacher zu erheben sein und die eigentlichen Zielgrößen angemessen repräsentieren.

Allen Surrogaten gemein ist (Mangiapane, Garrido 2009: 14), dass sie i. d. R. vom Patienten nicht unmittelbar wahrnehmbare Vorstufen des eigentlich klinischen Endpunktes darstellen. Häufig werden hierfür Biomarker genutzt, wie etwa das glykosylierte Hämoglobin (HbA1c) oder das LDL-Cholesterin. Die Korrelation zwischen Surrogat und klinischem Endpunkt (individual-level association, Buyse 2009) wie auch der kausale Zusammenhang zwischen Behandlungeffekten auf Surrogate und Effekten auf die klinischen Endpunkte (trial level association, ebd.) wird biologisch oder pathophysiologisch erklärt. Surrogate gelten dann als valide, wenn Assoziation und Kausalität verlässlich nachgewiesen wurden. Diese Validierung der Surrogate in jedem ihrer Einsatzgebiete ist eine eigenständige, unverzichtbare Aufgabe, die „... ausführliche Forschung, einschließlich der Durchführung von randomisiert kontrollierten Studien (RCT) mit klinisch relevanten Endpunkten [erfordert]“ (Mangiapane, Garrido 2009: 1).

Die Erfahrungen mit Surrogat-Endpunkten

Als Beispiel für einen sinnvollen Einsatz eines Surrogat-Parameters wird die Beurteilung der Wirksamkeit der antiviralen Therapie (AIDS/HIV) anhand der Anzahl von CD-4 Zellen und dem Nachweis von Virus RNA genannt (Glaeske 2010: 162). Diese Parameter korrelieren mit dem Fortschreiten der Erkrankung und boten die Grundlage für die Zulassung des Medikamentes durch die amerikanische Arzneimittelbehörde. Dadurch wurde eine schnelle Zulassung möglich, die vielen Menschen mit AIDS das Leben gerettet hat und damit effektiver war, als auf das Auftreten von opportunistischen Infektionen bzw. Todesfällen zu warten.

Doch Erfahrungen mit Surrogat-Endpunkten mahnen zu Vorsicht und größter Skepsis. Zu oft haben sich in der Vergangenheit an Surrogaten vermeintlich erfolgreiche Interventionen im Lauf der Zeit nach weitergehender Untersuchung nicht nur als unnütz, sondern leider oft auch als schädlich herausgestellt.

Daher ist die Anwendung von Surrogaten in den letzten Jahren zunehmend in die Kritik geraten. Studien, die ausschließlich Surrogate berichten, sind wissenschaftlich kaum zu rechtfertigen. Dies belegen eindringlich die so genannten Surrogattrugschlüsse (Mühlhauser, Berger 1996; Mühlhauser, Meyer 2006). Davon spricht man, wenn medizinische Interventionen zwar erwünschte Effekte auf das Surrogat haben, jedoch keine oder sogar gegenteilige auf die für Patienten relevanten Endpunkte. Beispiele hierfür finden sich in Tabelle 1.

Der HTA-Bericht „Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung“ (Mangiapane, Garrido 2009) zeigt, dass Surrogate in Health Technology Assessment (HTA) Berichten zur Bewertung der Relevanz von medizinischen Maßnahmen weltweit so gut wie nicht benutzt werden und deren Anwendung auch nicht empfohlen wird.

Methodenvergleich CA versus AHP				
Präventionsziel (Endpunkt)	Surrogat-Parameter	Intervention	Surrogat-Ergebnis	relevante, definitive Endpunkt-Ergebnisse
Menopausale Hormontherapie				
Prävention von Herzinfarkt	Cholesterin-/Blutzucker-Spiegel	Östrogene, Gestagene	Senkung von Cholesterin- und Blutzuckerspiegel	Zunahme von Herzinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie
Osteoporose				
Verminderung osteoporotischer Frakturen	Knochendichte (Densitometrie)	75 mg NaF plus 1500 mg Calcium pro Tag vs Placebo und 1500 mg Calcium pro Tag	Zunahme der Knochendichte	Zunahme der Extravertebralfrakturen um (72 vs 24, p < 0,01) in der NaF-Gruppe
Anämie				
Verbesserung von Leistungsfähigkeit bei Krebserkrankungen	Hämoglobinwerte	Erythropoietin	Zunahme der Hämoglobinwerte	Zunahme der Mortalität
Vitamine				
Verhinderung von Lungenkrebs	Vitamin-Serumspiegel	Vitamin E 50 mg pro Tag oder Beta-Caroten 20 mg pro Tag	Anstieg der Serum-Vitaminspiegel	Unter Beta-Caroten Anstieg von Lungenkrebs um 18%, Gesamtmortalität um 8%
Prävention von Krebs	Vitamin-Serumspiegel	Hochdosiert Vitamin E	Anstieg des Serum-Vitaminspiegels	Zunahme der Gesamtmortalität
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Prävention von koronarer Herzkrankheit und vorzeitigem Tod bei Diabetes	Blutzucker	Rosiglitazone	Senkung des Blutzuckerspiegels	Zunahme von Herzinfarkten und Herzinsuffizienz

Tab. 1: Surrogattrugschlüsse (Ausschnitt aus Mühlhauser, Müller 2009, siehe dort auch Referenzen).

Diese schlechten Erfahrungen mit der Bemessung medizinischer Effekte auf der Basis von Surrogaten und die eingangs genannte Verpflichtung zu einer primär wissenschaftlich begründeten, schadensminimierten Behandlung erfordern zukünftig den weitest gehenden Verzicht auf Surrogate und die ausschließliche Bewertung medizinischer Verfahren auf der Grundlage patientenrelevanter Endpunkte (Glaeske 2011).

Die Realität

Dennoch werden im Gesundheitswesen wegweisende Entscheidungen häufig aufgrund von Surrogaten getroffen. Die Studie von Ujeyl et al (2012) zur Verfügbarkeit von Daten bei der Markteinführung von Arzneimitteln zeigt, dass bei der Zulassung von Medikamenten nur in 46% der Fälle ein primärer patientenrelevanter Endpunkt erhoben worden war.

Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschließt, welche Interventionen von der GKV übernommen werden. Bei diesen Entscheidungen ist auch er den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin verpflichtet, wonach neue Methoden nur anhand von „patientenrelevanten Auswirkungen“ zu bewerten sind (G-BA Methodenbewertung). Faktisch wurde dieses Prinzip jedoch immer wieder unterlaufen: Mit Beschluss vom 15.07.2007 wird das Hautkrebsscreening ab 35 als GKV-Leistung beschlossen (BAnz. Nr. 37, S. 871) vom 06.03.2008). Aus den tragenden Gründen zum Beschluss geht eindeutig hervor, dass keine Evidenz für patientenrelevante Endpunkte wie die Reduktion der melanombedingten Mortalität vorliegt. Begründet wird der Beschluss mit dem Surrogat „Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts“ und der Möglichkeit, Frühstadien des Melanoms kurativ zu behandeln (G-BA 2007). Früherkennung ist ein Angebot für die gesunde Gesamtbevölkerung, das von mehr Menschen in Anspruch genommen werden kann als eine Maßnahme bei einer bestimmten Indikation. Der G-BA hat hier eine Entscheidung von erheblichen finanziellen Konsequenzen und unklarem Nutzen für die Patienten aufgrund von Surrogatendpunkten getroffen.

Mit der Entscheidung des G-BA sowie den Vorgaben von Zertifizierungskommissionen, Mindestmengen für bestimmte Prozeduren vorzuschreiben, um Ergebnisqualität zu sichern, halten Surrogate auch Einzug in die Qualitätssicherung. Es liegen keine Daten vor, die einen kausalen Zusammenhang zwischen Menge und Ergebnisqualität belegen (Weißbach/Schaefer 2010). Wenn dies auch nach Auffassung des Bundessozialgerichts (Urteil vom 12.09 und 18.12.1012) nicht notwendig und die Festsetzung von Mindestmengen aus juristischer Sicht grundsätzlich zulässig sei, so bleibt die Menge ein Surrogat für Ergebnisqualität, das nach der gängigen Definition (vergl. Einleitung) kein valider Parameter ist, da der Nachweis des Kausalzusammenhangs fehlt. Dies ist angesichts der Anreize, die vor allem durch die Zertifizierungsvorgaben entstehen, höchst bedenklich. Nicht nur der „Transplantationsskandal 2012/2013“ hat gezeigt, welche Auswirkungen der unkritische Umgang mit einem invaliden Surrogat zeitigen kann.

Konsequenzen

Wie eingangs gezeigt, ist theoretisch gut fundiert, dass Surrogate mit Unsicherheit behaftet sind und empirisch belegt, dass die Anwendung in vielen Fällen zu Trugschlüssen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte geführt hat. In Studien werden sie oft eingesetzt, weil erst durch die Wahl der (Surrogat-) Zielparameter ein signifikanter (positiver) Effekt der Intervention belegt werden kann. Die Folge: Erkenntnisse über die beste – oder wenigstens die angemessene – Versorgung werden unter anderem durch die Anwendung von Surrogaten verzerrt, und Patienten erhalten in der Folge eine weniger nützliche oder eine schädlichere Intervention. Diese für die Versorgung und das Wohl der Patienten verheerende Praxis darf nicht akzeptiert, sondern muss beendet werden. An Konsequenzen sind zu ziehen: Ausbau der wissenschaftlichen Fundierung von Entscheidungen im Gesundheitswesen und die konsequente Beteiligung von Patientinnen und Patienten.

Die „richtigen“ Studien

Die erste Konsequenz aus den Unsicherheiten ist daher die Forderung nach den „richtigen“ Studien. Der Gesetzgeber hat in der Arzneimittel-Nutzenbewertungs-Verordnung vom 28. Dezember 2010 den Nutzen von Arzneimitteln unmissverständlich nur in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte definiert. Es scheint daher logisch und geboten, diese Definition auch bei der Zulassung heranzuziehen. Mithin wäre eindeutig zu fordern, dass die Parameter, die lt. Gesetz zur Bewertung des Nutzens

gelten sollen, auch für die Zulassung verpflichtend sind. Zulassungsstudien müssen primär auf die patientenrelevanten Endpunkte Morbidität, Mortalität und Lebensqualität testen. Andere sollten nicht akzeptiert werden. Und analog der Initiative des International Committee of Medical Journal Editors, nur noch prospektiv registrierte Studien zur Veröffentlichung anzunehmen, um Publikationsbias zu vermeiden (ICMJE recommendations, 2010), könnte eine Veröffentlichung von Studien ebenso an die Verpflichtung zum Bericht patientenrelevanter Endpunkte geknüpft werden. Auch das CONSORT-Statement (the CONSORT Group 2010), das Standards für den Ergebnisbericht klinischer Studien formuliert, sollte deren Berücksichtigung eindeutig fordern und definieren, wann Surrogate zulässig sein können. Vielleicht werden vom US-amerikanischen Patient-Centered Outcomes Research Institute (www.pcori.org), in das viele hochrangige Repräsentanten des amerikanischen Gesundheitssystems eingebunden sind, wichtige Impulse ausgehen, patientenrelevante Endpunkte als gute Praxis für alle klinischen Studien zu verankern.

Patientenbeteiligung

Eine zweite, entscheidende Konsequenz ist die Forderung nach umfassender Patientenbeteiligung auf allen Ebenen des Gesundheitssystems - auch bei der Planung und Bewertung von Studien zur Gesundheitsforschung. Patienten sind unmittelbar von möglichen Schäden falscher Systementscheidungen betroffen. Je stärker ihre Perspektive in den Entscheidungsprozess eingebunden wird, desto größer ist die Chance, dass nach Kriterien entschieden wird, die für sie tatsächlich relevant sind. Voraussetzung dafür ist jedoch, dass Patientenbeteiligung ernstgenommen, nach einer definierten Methodik (z.B. einem transparenten Benennungsverfahren) umgesetzt und die Vertreter entsprechend geschult werden (Berger 2010). Dabei ist zunächst zu unterscheiden zwischen der Beteiligung auf Systemebene - also in entscheidungsrelevanten Gremien, bei Wissensgenerierung und –transfer - einerseits und auf der individuellen Ebene - das heißt, bei der partnerschaftlichen Entscheidungsfindung - andererseits.

Systemebene

Bei Entscheidungen auf der gesundheitspolitischen Ebene sind Patienten heute nicht nur beteiligt, die Beteiligung ist sogar gesetzlich verpflichtend (SGB V §140f, g) und das Prozedere in der „Patientenbeteiligungsverordnung“ (PatBeteiligungsV, BGBl. I S. 2753) gesetzlich geregelt. Bestimmte Patientenorganisationen haben das Recht, Vertreter in den G-BA zu entsenden, die dort bei allen Entscheidungen ein Anhörungs-, aber kein Stimmrecht haben.

Beim Wissenstransfer, zum Beispiel bei der Erstellung von medizinischen Leitlinien oder Patienteninformationen, ist die Einbeziehung von Patienten nicht verpflichtend, wird aber als Qualitätskriterium definiert – national wie international (DELBI, AGREE, GRADE, G-I-N Public Toolkit, GPGI). In Leitliniengruppen besitzen sie volles Stimmrecht (ÄZQ 2008), derzeit aber sind sie deutschlandweit nicht einmal bei der Hälfte aller hochwertigen Leitlinien (Entwicklungsstufe/S 3) beteiligt (Schaefer 2010).

Bei der Erarbeitung von HTA-Berichten und systematischen Reviews werden Patienten bislang nur sporadisch einbezogen (Kreis 2012, Facey 2010), völliger Nachholbedarf besteht bei der Konzeption und Durchführung klinischer Studien. Obwohl die Forderung nach Patientenbeteiligung gerade in diesem Bereich vehement erhoben wird (European Science Foundation 2012), gibt es bislang nur wenige entsprechende Initiativen (z.B. die James Lind Alliance in Großbritannien). Dabei wäre vor allem hier die Patientenperspektive unerlässlich, um schon in der Konzeption klinischer Studien die maßgebliche Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte durchzusetzen und invalide Surrogate weitestgehend zu vermeiden.

Zusammenfassend lässt sich ein Konsens darüber feststellen, dass die Beteiligung von Patienten auf der Systemebene wünschenswert ist, weil sie die Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte und so die Relevanz von systempolitischen Entscheidungen sichert. Dennoch wird sie selten praktiziert.

Partizipative Entscheidungsfindung (PEF)

Auf der Ebene der individuellen Arzt-Patienten-Beziehung gilt heute allgemein als selbstverständlich, dass Patienten in die Entscheidungsfindung einbezogen werden (Härter et al 2011). Idealerweise können sie dann Nutzen und Schaden von therapeutischen oder diagnostischen Interventionen gegen Bedürfnisse, Wertvorstellungen und Lebenssituation abwägen, um eine für sie „richtige“ Entscheidung zu treffen. Dazu müssen sie die verfügbaren und verlässlichen Daten zu Nutzen und Schaden der Entscheidungsalternativen kennen und verstehen (Klemperer et al 2009). Sie brauchen also verständliche, systematisch recherchierte und hochwertige Informationen. Diese Informationen müssen Endpunkte berichten, die in ihrer Entscheidungssituation von Bedeutung sind. Ein aufgrund von invaliden Surrogaten suggerierter Nutzen hingegen kann zu einer gesundheitsgefährdenden Entscheidung führen. So wird z. B. bei der Früherkennung auf Eierstockkrebs ein verbessertes Fünf-Jahres-Überleben nach transvaginalem Ultraschall (TVUS) als Nutzenbeleg kommuniziert (van Nagell 2011). Das verbesserte Fünf-Jahres-Überleben ergibt sich aber einzig aus der Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts und ist an sich kein valider Parameter für den Nutzen der Früherkennungsuntersuchung (Wegwarth/Gigerenzer 2011). Tatsächlich wird infolge des TVUS kein einziger Tod verhindert, aber es werden in Folge von Überdiagnosen viele zusätzliche Ovarektomien vorgenommen, die Patienteninnen schädigen, ohne den Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen (Buys 2011).

Das neue Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten (Patientenrechtegesetz - PatRG 2013) betont die Bedeutung von Aufklärung und Information für den Patienten. Diese Akzentuierung wird zum Beispiel an der dezidierten Unterscheidung zwischen Sicherungsaufklärung (BGB § 630c) zur Beteiligung und Gefahrabwendung sowie der Selbstbestimmungsaufklärung (§ 630e) zur Verlaufs-, Risiko- und Alternativenaufklärung deutlich.

Bislang sind für den Arzt jedoch nur grobe Angaben zu Nutzen und Nebenwirkungen rechtlich verpflichtend, beide müssen nicht beziffert werden: Nach der allgemeinen Rechtsprechung hat der Arzt den Patienten nur „im Großen und Ganzen“ über Chancen und Risiken einer Behandlung aufzuklären (BGHZ 90, 103ff). Das Sondergutachten des Sachverständigenrates 2012 betont die Notwendigkeit von hochwertiger Patienteninformation ebenfalls und fordert eine zentrale Einrichtung für diese Aufgabe. Doch die Grundlagen der Aufklärung (z.B. valide patientenrelevante Endpunkte, hochwertige Studien) werden weder in der Rechtsprechung noch im Patientenrechtegesetz oder im aktuellen Gutachten des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2012) adressiert.

Auf der Systemebene können beteiligte Patienten darauf dringen, dass Surrogate nicht berichtet oder auf ihrer Grundlage keine Handlungsempfehlungen ausgesprochen bzw. Systementscheidungen getroffen werden. Auf der individuellen Ebene können Patienten nur darauf achten, ob für die Optionen ihrer aktuell anstehende Entscheidung Nutzen und Schaden anhand von harten Endpunkten untersucht und ob diese verständlich berichtet wurden. Und sie können entscheiden, ob diese

Literatur

The AGREE Next Steps Consortium (2009): Appraisal of guidelines for research & evaluation II instrument. In: http://www.agreetrust.org/index.aspx?o=1397 (abgerufen am 18.01.2013)

ÄZQ (Hrsg.) (2008): Handbuch Patientenbeteiligung. ÄZQ Schriftenreihe Bd. 33. In: http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe33.pdf (abgerufen am 13.01.2013)

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (Hrsg.) (2008): Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI)Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008). Berlin 2008. In: www.delbi.de (abgerufen am 18.1.2013)

Berger, B./Steckelberg, A./Meyer, G./Kasper, J./Mühlhauser I (2010): Training of patient and consumer representatives in the basic competencies of evidence-based medicine: a feasibility study. BMC Medical Education, 10:16

Booth, CM./Cescon, DW./Wang, L./Tannock, IF./Krzyzanowska, MK. (2008). Evolution of the randomized controlled trial in oncology over three decades. J Clin Oncol 26:5458-5464

BT-D (2010): Bundestagsdrucksache 17/4243 vom 10.12.2010: Unterrichtung durch die Bundesregierung: Rahmenprogramm Gesundheitsforschung der Bundesregierung.

Bundessozialgericht: Urteile zu Mindestmengen Knie TEP (12.09.2012) und Frühgeborene (18.12.2012)

Buys, SS. et al. (2011): Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA. 2011 Jun 8;305(22):2295-303

Buyse, M. (2009): Use of meta-analysis for the validation of surrogate endpoints and biomarker in cancer trials. The Cancer Journal, 15:5, 421-5

CONSORT Group (2010): The CONSORT Statement. In: http://www.consort-statement.org/consort-statement/ (abgerufen am 13.01.2013)

Deutscher Ethikrat (Hrsg.) (2012): Dokumentation der Jahrestagung 2012, Personalisierte Medizin - der Patient als Nutznießer oder Opfer?, Berlin, im Druck.

Dubben, HH. (2009): Trials of Prostate cancer screening are not worthwhile. Lancet Oncol. 2009 Mar;10(3):294-8

European Medicines Agency completes its review of Avastin used in breast cancer. Press release 2012/16/12. In: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/12/news_detail_001166.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (abgerufen am 13.01.2013)

European Science Foundation 2012: Science Policy Briefing 45. Implementation of Medical Research in Clinical Practice. In: http://www.esf.org/index.php?eID=tx_ccdamdl_file&p[file]=41634&p[dl]=1&p[pid]=4052&p[site]=European%20Science%20Foundation&p[t]=1358675754&hash=5a34d67c59fd45fe868a0b278f6c5d66&l=en (abgerufen am 13.01.2012)

Facey, K./Boivin, A./Gracia, J./Hansen, HP./Lo, Scalzo, A./Mossman, J./Single, A. (2010): Patients' perspectives in health technology assessment: a route to robust evidence and fair deliberation. Int J Technol Assess Healt: h Care. 2010 Jul;26(3):334-40

Fleming, TR./Powers, JH. (2012): Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. Stat Med. 2012 Nov 10;31(25):2973-84

G-BA. Methodenbewertung. In: http://www.g-ba.de/institution/auftrag/arbeitsweise/methodenbewertung/ (abgerufen am 12.01.2013)

G-BA: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Hautkrebs-Screening vom 15. November 2007. In: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-482/2007-11-15-KFU-Hautkrebsscreening_TrG.pdf (abgerufen am 12.01.2013)

G-I-N PUBLIC. Toolkit on Public and Patient Involvement in Guidelines (2012). In: http://www.g-i-n.net/activities/gin-public/toolkit (abgerufen am 13.01.2013)

Glaeske, G. (2012): Surrogatendpunkte - irgendwo zwischen unverzichtbar und indiskutabel. ZEFQ 106, 161-167 (dazu Vortrag auf dem IQWIG Herbst Symposium 25.11.2011. Im Internet:
https://www.iqwig.de/download/11-11-25_Glaeske_Surrogatendpunkte.pdf (abgerufen am 15.01.2013)

Hüsing B et al (2008): Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem. Arbeitsbericht Nr. 126. Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag. Berlin. In: http://www.tab-beim-bundestag.de/de/pdf/publikationen/berichte/TAB-Arbeitsbericht-ab126.pdf (abgerufen am 19.01.2013)

International Committee of Medical Journal Editors (2010): Obligtion to register clinical trials. In: http://www.icmje.org/publishing_10register.html (abgerufen am 12.01.12013)

Klemperer, D./Lang, B./Koch, K. et al. (2010): Gute Praxis Gesundheitsinformation. Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen 104 (2010) 66–68

Kreis, J./Puhan, MA./Schünemann, HJ./Dickersin ,K. (2012): Consumer involvement in systematic reviews of comparative effectiveness research. Health Expect. 2012 Mar 6

Krogsbøll, LT./Jørgensen, KJ./Grønhøj Larsen, C./Gøtzsche, PC. (2012): General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease (Review). The Cochrane Library 2012 (10)

Kunz, R./Burnand, B./Schünemann HJ. (2008): Das GRADE-System. Der Internist 2008(6):673-80

Mangiapane, S./Garrido, MV (2009): Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 91. In: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta250_bericht_de.pdf (abgerufen am 15.01.2013)

Mühlhauser, I./Berger, M. (1996): Surrogat-Marker: Trugschlüsse. Dtsch Ärztbl 93:A3280-3

Mühlhauser, I./Meyer, G. (2006): Evidence Based Medicine: Widersprüche zwischen Surrogatergebnissen und klinischen Endpunkten. Psychother Psych Med;56:193-201

Mühlhauser, I./Müller, H. (2009): Patientenrelevante Endpunkte und patient-reported outcomes in klinischer Forschung und medizinischer Praxis. In: Klusen, N/Fließgarten, A/Nebling, T (Hrsg.): Informiert und selbstbestimmt. Der mündige Bürger als mündiger Patient. Beiträge zum Gesundheitsmanagement, Bd. 24, 34-65

Müller, H. (2012): Chancen und Risiken der „individualisierten Medizin“ für das Gesundheitssystem. Welt der Krankenversicherung 2: 40-46

Patientenbeteiligungsverordnung vom 19. Dezember 2003 (BGBl. I S. 2753), die durch Artikel 457 der Verordnung vom 31. Oktober 2006 (BGBl. I S. 2407) geändert worden ist. In: http://www.gesetze-im-internet.de/patbeteiligungsv/BJNR275300003.html. Letzter Aufruf: 13.01.2013; 10:34

PatRG (2013): Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten. Bundesrat Drucksache 7/13

Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit: Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Gesundheitsförderung und der Prävention im Gesundheitswesen (Gesundheitsförderungs- und Präventionsstärkungsgesetz), Stand 11.01.2013

Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit. Entwurf eines Gesetzes zur Umsetzung der Empfehlungen des Nationalen Krebsplans (07/2012) In: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Nationaler%20Krebsplan/120702_Referentenentwurf_Krebsplan-Umsetzungsgesetz.pdf (abgerufen am 16.01.2013)

Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2012): Wettbewerb an den Schnittstellen der Gesundheitsversorgung (Sondergutachten 2012). In: http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/17/103/1710323.pdf (abgerufen am 18.01.2013)

Schaefer, C./Nothacker, M./Langer, T./Conrad, S./Fishman, L./Meyerrose B. et al. (2010):Patient involvement in Germany: How and when?. Otolaryngol Head Neck Surg 2010;143(1 Supplement 1):50

Schaefer, C./Dubben, HH./Weißbach L. (2011): Wer sorgt hier vor? Der Onkologe 2011; 17: 220-34

Schumpelik V, Vogel B (Hrsg.) (2011): Medizin nach Maß. Individualisierte Medizin - Wunsch und Wirklichkeit.

Sozialgesetzbuch V. Buch. § 140f und 140g. In: http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/140f.html (abgerufen am 13.01.2013)

Ujeyl, M. et al (2012): Neue Arzneimittel: Verfügbarkeit von Daten zum therapeutischen Stellenwert bei Markteinführung. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(7): 117-23; DOI: 10.3238/arztebl.2012.0117

US Food and Drug Administration (FDA). Avastin Information. In: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm193900.htm (abgerufen am 13.01.2013)

van Nagell, JR. et al. (2011): Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening. Obstet Gynecol. 2011 Dec;118(6):1212-21

Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln, Bundesgesetzblatt Jahrgang 2010, Teil I Nr. 68, ausgegeben zu Bonn, 31.Dezember 2010. In: http://www.bgbl.de/Xaver/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=//*[@attr_id=%27bgbl110s2324.pdf%27] (abgerufen am 12.01.2013)

Wagner, A./Thomssen, S./Haerting, J./Unverzagt, S. (2012): Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. The Cochrane Library, (2012/7/11)

Wegwarth, O./Gigerenzer, G. (2011): Risikokommunikation: Sterblichkeitsstatistik als valides Maß Dtsch Arztebl 2011; 108(14): A-760 /B-624 / C-624

Weißbach, L./Schaefer, C. (2010): Kontra Mindestmengen: Mindestmengen in der onkologischen Chirurgie sind kein verlässliches Instrument zur Qualitätssicherung! best practice onkologie (2/2010); 5 (1):16-23

Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln, Bundesgesetzblatt Jahrgang 2010, Teil I Nr. 68, ausgegeben zu Bonn, 31.Dezember 2010; §2, Abs.3)

Endpunkte in ihrer persönlichen Situation bzw. für sie selbst ebenfalls relevant sind.

Aktuelle Herausforderungen

Die Umsetzung der beiden vorangehenden Forderungen nach aussagekräftigen Studien und mehr Patientenbeteiligung kann dazu beitragen, dass viele System- und Behandlungsentscheidungen nicht mehr auf der Grundlage von Surrogaten getroffen werden und damit für Fehlschlüsse anfällig sind. Ganz konkret erscheinen einige aktuelle Entwicklungen im Gesundheitssystem in einem neuen Licht, wenn man sie ausschließlich auf ihren Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte analysiert und invalide Surrogate bei der Nutzenbewertung für unzulässig erklärt.

Personalisierte Medizin

Die sogenannte „Personalisierte Medizin“ ist ein Schwerpunkt der Innovationspolitik und der Gesundheitsforschung (BT-D 2010, Rahmenprogramm Gesundheitsforschung der Bundesregierung, Hüsing et al. 2008). Mit Macht drängt sie in die gesundheitspolitische Diskussion (Deutscher Ethikrat 2012; Schumpelik, Vogel 2011; zu der Relevanz des Konzeptes für die GKV Müller 2012). Der Begriff vermischt zwei Konzepte:

Zum einen verbindet sich damit das Versprechen, jedem Patienten die für seine biologische und genetische Disposition maßgeschneiderte Behandlung anbieten zu können: Für bestimmte genetische oder biologische Merkmale werden spezifische Wirkstoffe entwickelt. Indem das Wirkspektrum der Pharmaka auf eine enge Patientengruppe eingegrenzt wird, werden aus einer häufigen Erkrankung lauter einzelne, seltenere Erkrankungen (Orphanisierung). Voraussetzungen für solide Evidenzbasierung werden dadurch erschwert. Gleichzeitig drängen die hochpreisigen Medikamente mit Druck auf den Markt, häufig sollen die Substanzen im beschleunigten Verfahren und aufgrund von Zwischenergebnissen und Surrogatendpunkten zugelassen werden.

Beispielhaft lässt sich dies an einem „Blockbuster“ der Personalisierten Medizin ablesen: Bevacizumab, ein Angiogenesehemmer der Firma Roche, wurde 2008 im beschleunigten Verfahren für die Behandlung bei metastasiertem Brustkrebs zugelassen. Grundlage für die Zulassung war eine signifikante Reduktion des progressionsfreien Überlebens in einer Zwischenauswertung, die von den Zulassungsbehörden als Surrogat für die Reduktion des Gesamtüberlebens akzeptiert wurde. Im November 2011 hatte die amerikanische FDA dem Wirkstoff die Zulassung für diese Indikation jedoch wieder entzogen: Die Analyse der nun vorliegenden Daten zeigte trotz längerem progressionsfreiem Intervall keine Verbesserung des Gesamtüberlebens (FDA 18/11/2011). Der aktuelle Cochrane Review kommt zum selben Ergebnis (Wagner 2012). Die Europäische Arzneimittelbehörde EMA sieht dennoch keine Veranlassung, die Zulassung zurückzuziehen. Für sie reicht das progressionsfreie Überleben als Surrogat völlig aus (EMA 2012). Welche enormen finanziellen Auswirkungen die FDA-Entscheidung hatte, lässt sich aus den Veröffentlichungen in führenden Wirtschaftsmagazinen ablesen: Das umsatzstärkste Medikament der Firma Roche brach ein, der Aktienkurs ebenfalls. Inzwischen wird mit einer höchst zweifelhaften „pay-for-performance“-Strategie der Umsatz in die Höhe getrieben: Wenn Bevacizumab nicht wirkt, erstattet Roche dem Krankenhaus die Behandlungskosten und schafft so einen Anreiz zum Schaden der Patientinnen. Was für die Patientinnen relevant ist, zählt jedoch nicht: Längst ist das, was als Versprechen daherkam, ein aggressiv expandierender Markt. Surrogate sind ein Mittel von mehreren, den in der Nutzen-Schadensbilanz oft zwiespältigen Medikamenten einen Marktzugang zu verschaffen.

Zum Zweiten wird mit der „Personalisierten Medizin“ ein Prädiktionskonzept verbunden, nach dem Erkrankungs-Risiken und Behandlungs-Chancen einzelner Menschen ausschließlich anhand von deren biologischen Merkmalen (z.B. genetischer, zytologischer, morphologischer Informationen) eingeschätzt werden. Die medizinische Behandlung wie auch die Unterlassung der Behandlung werden durch operationalisierbare biologische Eigenschaften des Individuums determiniert und legitimiert. Bei dieser Form der Prädiktion wird der Surrogatparameter zum Prinzip erhoben: Bio- und genetische Marker sind Surrogate im klassischen Sinne: Es gibt zwar einen retrospektiv nachgewiesenen Zusammenhang zwischen dem Marker und der Häufigkeit bestimmter Erkrankungen bzw. einem bestimmten Krankheitsverlauf. Valide sind diese Surrogate jedoch im Sinne der Methodik nicht: Es gibt keine Nachweise zur Kausalität, d.h. dass mit der Beeinflussung des Markers auch Morbidität, Mortalität oder Lebensqualität beeinflusst werden. Dies ist nur mit randomisierten kontrollierten Studien möglich, die auf diese harten, patientenrelevanten Endpunkte testen (Buyse 2009, Fleming & Powers 2012). Je weiter der Diagnosezeitpunkt nach vorn verlegt und Prä-Erkrankungen diagnostiziert werden, desto schwerer ist es zudem, in einem randomisierten Studiendesign einen Zusammenhang zwischen den Surrogaten und patientenrelevanten Outcomes nachzuweisen: Die möglichen Varianzen in der weiteren Diagnostik und Behandlung werden immer größer und die Ergebnisse damit immer weniger vergleichbar. Prädiktion im Sinne der „Personalisierten Medizin“ basiert daher ausschließlich auf nicht validierten Surrogaten. Ob diese Prädiktion einen tatsächlichen Nutzen in Bezug auf Krankheitslast, Sterblichkeit oder Lebensqualität hat, wird vermutlich nicht nachzuweisen sein. Die Schäden hingegen liegen auf der Hand: Statt Krankheiten werden Erkrankungsrisiken diagnostiziert, deren tatsächliches Eintreten jedoch ungewiss ist und deren Erkenntniswert für den Patienten oft höchst fraglich ist. So werden viele Menschen unnötig zu Patienten (und ggf. unnötig behandelt).

Prävention

Eine ähnliche Problematik entspannt sich auch im Bereich der Prävention. Es hat sich zunehmend die Überzeugung durchgesetzt, dass es besser sei, Krankheiten zu vermeiden, statt sie später mit hohem Aufwand zu therapieren. Dem entspringen viele Initiativen zur Prävention, etwa die regelmäßigen Gesundheits-„Check-Ups“, Kampagnen für einen gesunden Lebensstil, Maßnahmen zur Früherkennung, wie sie zum Beispiel mit dem Krebsplanumsetzungsgesetz (Referentenentwurf 07/2012) durchgesetzt werden sollen. Der Referentenentwurf für ein Gesundheitsförderungs- und Präventionsstärkungsgesetz (Referentenentwurf „Präventionsgesetz“ 2013“, Stand 11.01.2013) formuliert deutlich das Ziel, durch die Verstärkung präventiver Maßnahmen Krankheit zu vermeiden, die Gesundheit der Menschen zu fördern und Krankheits- und Krankheitsfolgekosten zu reduzieren. Als Maßnahme zur Zielerreichung nennt der Referentenentwurf auch die „Sicherstellung der Qualität und Förderung der Wirksamkeit von Prävention und Gesundheitsförderung“ - ohne allerdings zu diesem Punkt dezidierte Regelungen im Gesetz vorzusehen und ohne die Evidenzbasierung präventiver Maßnahmenempfehlungen überhaupt zu stärken. Dies ist insofern ungewöhnlich, als üblicherweise ein Gesetz zu den mit dem Gesetz angestrebten Lösungen beiträgt und gerade der evidenzbasierte Wirksamkeitsnachweis und die Sicherstellung der Qualität von präventiven Maßnahmen eine Herausforderung darstellen.

Die Präventionsziele sind ehrenwert, allerdings beruhen die bisherigen Annahmen zum Nutzen der Prävention größtenteils auf Surrogaten. Zu patientenrelevanten Endpunkten gibt es nur wenige Daten, die jedoch nachdenklich machen: Ein aktueller Cochrane Review zeigt, dass so genannte allgemeine Gesundheitschecks (Check-Ups) keinen Effekt auf Morbidität und Mortalität der Bevölkerung haben, sondern al-

lein die Gesamtkosten für Diagnostik und Behandlung signifikant erhöhen (Krogsboll 2012). Das steht der Forderung des Präventionsgesetzes, Check-Ups häufiger und früher anzubieten, diametral entgegen.

Für die Krebsfrüherkennung wird inzwischen diskutiert, ob der Nachweis der Reduktion tumorspezifischer Mortalität als Nutzen ausreicht (Schaefer et al 2011). Eine durch Krebsfrüherkennung bedingte Reduktion der Gesamtmortalität nachzuweisen ist aus statistischen Gründen nahezu unmöglich, dafür wären Studien mit Millionen von Teilnehmern notwendig, die vermutlich rein logistisch nicht durchführbar sind (Dubben 2009). Auch ein Effekt des Screenings auf die Lebensqualität wird nicht valide erhebbar sein: Ein Problem, das bei langfristigen Studien zur Lebensqualität auftritt, ist das Phänomen des „Response-Shifts“: Es kommt generell bei jedem Menschen zur Adaptation an neue Situationen, die ihn bestimmte Ereignisse anders beurteilen lassen. (Aufgefallen war dieses Phänomen in der Frühphase der EORTC QoL group, da auch bei Messung der Lebensqualität an mehr als 10.000 Krebspatienten kaum therapieabhängige oder stadienspezifische Veränderungen nachweisbar waren.) Die gesetzlich geforderten patientenrelevanten Endpunkte werden also für Früherkennungsmaßnahmen prinzipiell nicht überprüfbar sein.

Zu guter Letzt muss auch gefragt werden, ob die Annahmen zum Nutzen der Primärprävention den Anforderungen an valide Endpunkte standhalten. Prävention fokussiert auf eine generelle Gesunderhaltung. Bislang werden aber nur bestimmte indikationsbezogene Endpunkte untersucht, beim Rauchen etwa die Häufigkeit von bösartigen Neubildungen, Atemwegserkrankungen und kardiovaskulären Ereignissen. Diese werden als Surrogate für allgemeine Gesundheit akzeptiert. Für keinen dieser Endpunkte wurde bislang nach der oben dargestellten Methodik im randomisierten kontrollierten Design nachgewiesen, dass deren Beeinflussung kausal die (Gesamt!)Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität verbessert. Letztlich beruhen damit auch unsere Annahmen zum Nutzen der Primärprävention auf nicht validierten Surrogaten. Das muss nicht gegen Prävention sprechen. Nur sollte es dazu anhalten, den Nutzen von Prävention nicht zu überschätzen und Gesunderhaltung nicht als Pflicht anzusehen. „Um dement zu werden, muss ich erst einmal den Herzinfarkt überleben“, hat ein Gesundheitspolitiker einmal formuliert. Welche der beiden Prognosen für einen Menschen relevanter ist, das kann nur er vor dem Hintergrund seiner persönlichen Erfahrungen und Wertvorstellungen entscheiden.

Fazit

Surrogate können nur, wenn sie validiert wurden, als verlässliche Endpunkte gelten. Die für diese Validierung notwendige Kausalität zu relevanten klinischen Endpunkten konnte bislang für die wenigsten Surrogate nachgewiesen werden. Im Gegenteil wurde bei Interventionen, die die erwünschten Veränderungen in den Surrogatparametern erzielten, später ein abweichender, schädlicher Effekt auf die klinischen Endpunkte beobachtet. Studien, die ausschließlich Surrogate berichten, liefern daher keine verlässlichen Ergebnisse. Dennoch werden in der Versorgungsrealität immer wieder wichtige Entscheidungen aufgrund von Surrogaten getroffen. Es ist notwendig, die sich daraus ableitenden Konsequenzen endlich zu ziehen: die Forderung nach Studien mit klinisch relevanten Endpunkten endlich in allen Regelwerken zu verankern sowie Patienten konsequent auf allen Entscheidungsebenen der Gesundheitsversorgung zu beteiligen. Vor allem ist es dringend notwendig, die anstehenden Entwicklungen und Entscheidungen im Gesundheitssystem daraufhin zu prüfen, ob die ihnen zugrundeliegenden Annahmen auf validen patientenrelevanten Endpunkten beruhen. <<

Surrogates and patient-centered outcomes: Fallacies and consequences

Surrogates are indicators representing a preliminary stage of a clinical endpoint non-perceivable for patients. They often are used in clinical trials, since they allow for less complex study designs than clinical endpoints. Surrogates have to be validated to provide reliable data. To this end, RCTs must show that any therapeutic effect on the surrogate causally affects the clinical endpoint. Nevertheless, most surrogates that are currently in use have not been validated. Consistently, this has led to fallacies, that is: observed positive effects on the surrogate entailed no or adverse effects on the clinical endpoint in question. Treatment or general health care decisions therefore should not be based on surrogate endpoints, but that is what happens most often in clinical practice. As a consequence of this unsustainable situation, that affects patient safety, the following claims have to be pushed: reporting clinical endpoints should be mandatory for drug admission and a standard for any clinical trial to provide data on patient-centered outcomes; patients and consumers should be involved at all stages and levels of health care decisions to assure any clinical or health care decision only is made on the basis of patient-centered outcomes. And, most urgently, it has to be analyzed if underlying presumptions of current developments and decisions in health care are based on valid endpoints.

Keywords

surrogates, surrogate endpoints, patient-centered outcomes, benefit, shared decision making, personalized medicine, patient rights, prevention

Hardy Müller

Nach den Studium der Anthropologie, Soziologie und Psychologie wissenschaftlicher Mitarbeiter in einem Forschungsschwerpunkt „Soziale Determinanten regionaler Mortalitätsunterschiede“. Seit 1993 in der gesetzlichen Krankenversicherung tätig. Arbeitsschwerpunkte sind Analysen von Routinedaten, Evaluation medizinischer Leistungen, evidenzbasierte Patienteninformation und Patientensicherheit. Ehrenamtlicher tätig als Geschäftsführer des Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. Kontakt: hardy.mueller@wineg.de



Corinna Schaefer

Studium der Romanistik, Musik und Theaterwissenschaft, künstlerische und journalistische Tätigkeit, seit 2006 am Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin, seit 2010 Leitung des Bereichs Patienteninformation und –beteiligung am Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin; Chair der Public and Patient Involvement Working Group des Guidelines International Network. Kontakt: schaefer@azq.de

