
Leitlinien für Diagnostik und Therapie
Guidelines for diagnostics and therapy

18. Leitlinien-Konferenz der AWMF

Vortrag

Surrogatparameter zur Beurteilung der Effektivität

(I. Mühlhauser; Hamburg)

Folie 1

Surrogatparameter zur
Beurteilung der
Effektivität



Ingrid Mühlhauser
Universität Hamburg
Gesundheitswissenschaften

Folie 2

Gliederung

- Definitionen
- Beispiele für Surrogat-Trugschlüsse
- Aktuelle Entwicklungen
- Warum HbA1c, Cholesterin und Blutdruck keine allgemein gültigen Surrogate sind

Gliederung

- Definitionen
- Beispiele für Surrogat-Trugschlüsse
- Aktuelle Entwicklungen
- Warum HbA1c, Cholesterin und Blutdruck keine allgemein gültigen Surrogate sind

Definitionen (NIH)

- **Biomarkers**
Indicator of biologic/pathogenic processes
Pharmacologic response to therapeutic intervention
- **Surrogate endpoints**
A biomarker intended to substitute for a clinical outcome
- **Clinical endpoints**
A characteristic or variable that reflects how the patient feels, functions or survives

Clin Pharmacol Ther 2001

Anforderungen an einen Surrogatparameter

- Biologische Plausibilität
- Korrelation - epidemiologische Studien
- Effekte einer Intervention auf das Surrogat korrespondieren mit dem Ausmaß der Effekte auf den klinischen Endpunkt

EMA/CHMP Biomarkers Workshop 2005

Gliederung

- Definitionen
- **Beispiele für Surrogat-Trugschlüsse**
- Aktuelle Entwicklungen
- Warum HbA1c, Cholesterin und Blutdruck keine allgemein gültigen Surrogate sind

Östrogen/-Gestagen in der (Post-)Menopause

Protective Effekte von Östrogen auf das kardiovaskuläre System

- Cholesterin
- Blutzucker
- Antioxidans
- Endothelfunktion
- Fibrinolyse

NEJM 1999

Trugschluss aufgrund pathophysiologischer Plausibilität

„Die (post-)menopausale Hormontherapie
schützt vor Herz-Kreislauf-
Erkrankungen.“

Kohortenstudien

Folie 11



Folie 12

Reduktion der koronaren
Herzkrankheit um 56%
(95% CI 50%-61%)

Stampfer MJ, Colditz GA. Prev Med 1991

Trugschluss aufgrund epidemiologischer Evidenz

„Die (post-)menopausale Hormontherapie
schützt vor Herz-Kreislauf-
Erkrankungen.“

Randomisiert kontrollierte Studien mit klinisch relevanten Endpunkten

Koronare Herzkrankheit

JAMA 1998;280:605-13; JAMA 2002;288:321-33

Randomisiert kontrollierte Studien mit klinisch relevanten Endpunkten

Surrogatergebnis

Randomisiert kontrollierte Studien mit klinisch relevanten Endpunkten

Surrogatergebnis
Cholesterinsenkung
Blutzuckersenkung

Randomisiert kontrollierte Studien mit klinisch relevanten Endpunkten

Klinischer Endpunkt

Koronare Herzkrankheit
Zunahme um bis zu 25%
(im 1. Jahr um bis zu 80%)

Folie 18



Folie 19

Menopausale Hormontherapie

Behandlung	Ziel	Surrogat-Ergebnis	Klinischer Endpunkt
Östrogene / Gestagene	Prävention von Demenz	Neuro- protektiv	Zunahme von Demenz

JAMA 2003;289:2651-62; JAMA 2004;291:2959-68

Menopausale Hormontherapie

Behandlung	Ziel	Surrogat-Ergebnis	Klinischer Endpunkt
Östrogene / Gestagene	Prävention von Harn-Inkontinenz	Trophisch auf Schleimhaut	Zunahme von Harninkontinenz

JAMA 2005;293:935-948

Antiarrhythmika

Behandlung	Ziel	Surrogat-Ergebnis	Klinischer Endpunkt
Flecainide	Prävention von Herztod nach Herzinfarkt	Abnahme der Rhythmus-Störung	Zunahme von Herztod

NEJM 1989;321:406-412; JAMA 1993;270:2451-2455

NaF

Behandlung	Ziel	Surrogat-Ergebnis	Klinischer Endpunkt
NaF	Prävention von Knochen-Brüchen	Zunahme der Knochen-dichte	Zunahme von Frakturen

NEJM 1990;322:802-809

Betacarotin

Behandlung	Ziel	Surrogat-Ergebnis	Klinischer Endpunkt
Betacarotin	Prävention von Lungenkrebs	Anstieg des Vitamin-Spiegels	Zunahme von Lungenkrebs und Mortalität

NEJM 1994;330:1029-35; NEJM 1996;334:1150-55

Vitamin E

Behandlung	Ziel	Surrogat-Ergebnis	Klinischer Endpunkt
Vitamin E Hohe Dosis	Prävention von Herzinfarkt Krebs	Anstieg des Vitamin- Spiegels	Zunahme der Mortalität

Ann Intern Med 2004;142:online version

Milrinone und Epoprostanol

Behandlung	Ziel	Surrogat-Ergebnis	Klinischer Endpunkt
Milrinone / Epoprostanol	Verbesserung der Herzinsuffizienz	Verbesserung körperlicher Belastbarkeit	Zunahme der Mortalität

NEJM 1991;325:1468-1475; Am Heart J 1997;134:44-54

Ibopamine

Behandlung	Ziel	Surrogat-Ergebnis	Klinischer Endpunkt
Ibopamine	Verbesserung der Herzinsuffizienz	Verbesserte Herzleistung	Zunahme der Mortalität

Lancet 1997;349:971-977

Erythropoietin

Behandlung	Ziel	Surrogat-Ergebnis	Klinischer Endpunkt
EPO	Korrektur der Anämie bei Niereninsuffizienz Tumor-erkrankungen	Normale Hämoglobinwerte Verbesserung subjektiven Befindens	Zunahme der Mortalität

Lancet 2007;369:381-88; BMJ (31 March) 2007

Gliederung

- Definition
- Beispiele für Surrogat-Trugschlüsse
- **Aktuelle Entwicklungen**
- Warum HbA1c, Cholesterin und Blutdruck keine allgemein gültigen Surrogate sind

Mathematische Modelle

- Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. (Prentice R. Stat Med 1989)
- **Simulation studies** of surrogate endpoint validation using single trial and multitrial statistical approaches. (Lassere M et al. J Rheumatol 2007)
- Statistical evaluation of **biomarkers** as surrogate endpoints: a literature review. (Weir CJ, Walley RJ. Stat Med 2006)

EMA akzeptierte Surrogate

- LDL-Cholesterin
- Blutdruck
- HbA1c (Glykosyliertes Hämoglobin)

Gliederung

- Definitionen
- Beispiele für Surrogat-Trugschlüsse
- Aktuelle Entwicklungen
- Warum HbA1c, Cholesterin und Blutdruck keine allgemein gültigen Surrogate sind

Ist der HbA1c Wert
(Blutzuckersenkung) ein valider
Surrogatparameter?

The Journal of the American Diabetes Association



diabetes

keys

VOLUME 19 SUPPLEMENT 2

1970
1970

THE UNIVERSITY GROUP DIABETES PROGRAM

*A study of the effects
of hypoglycemic agents
on vascular complications
in patients with
adult-onset diabetes*

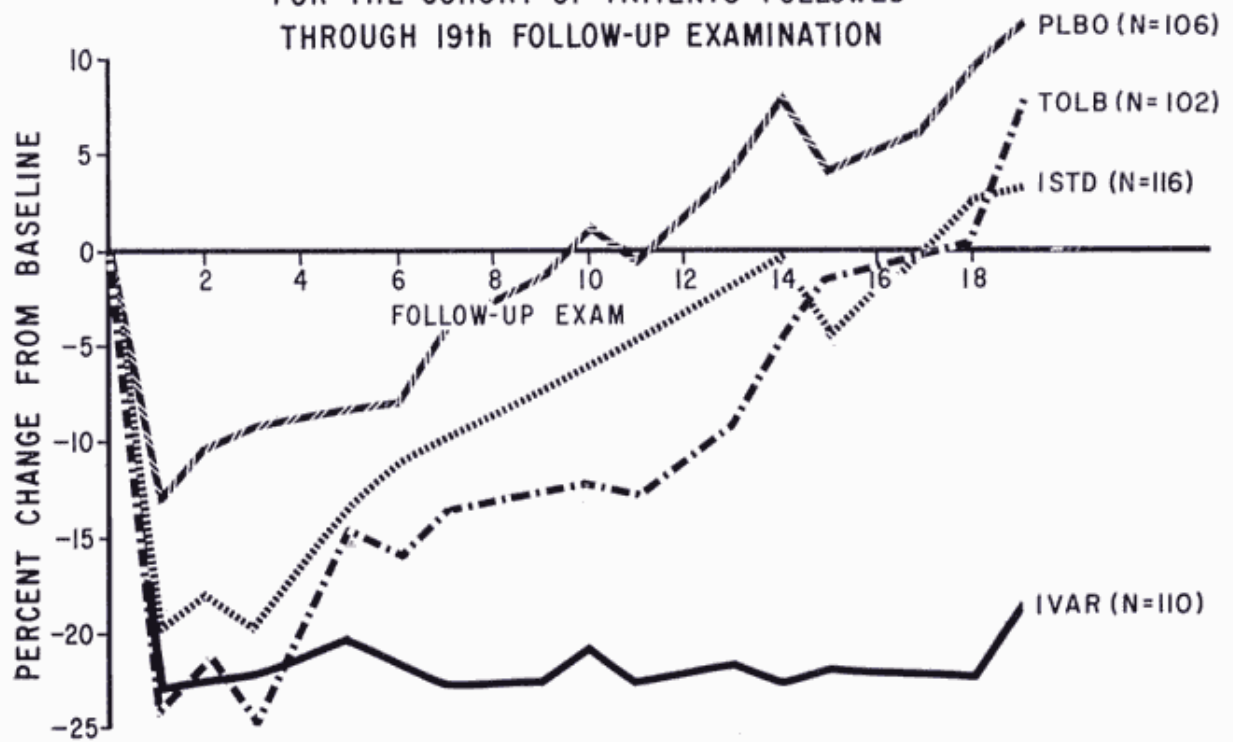
PART I: Design, Methods
and Baseline Characteristics
PART II: Mortality Results

Number of patients assigned to treatment by clinic

Clinic	PLBO	TOLB	ISTD	IVAR	PHEN	ALL
1. Baltimore	24	22	20	20	0	86
2. Cincinnati	23	22	24	21	0	90
3. Cleveland	19	18	20	20	0	77
4. Minneapolis	22	24	24	24	0	94
5. New York	22	21	22	22	0	87
6. Williamson	23	22	23	24	0	92
7. Birmingham	13	11	13	12	38	87
8. Boston	15	17	16	15	23	86
9. Chicago	11	12	12	11	35	81
10. St. Louis	10	11	12	11	35	79
11. San Juan	12	13	13	13	40	91
12. Seattle	11	11	11	11	33	77
All Clinics	205	204	210	204	204	1,027

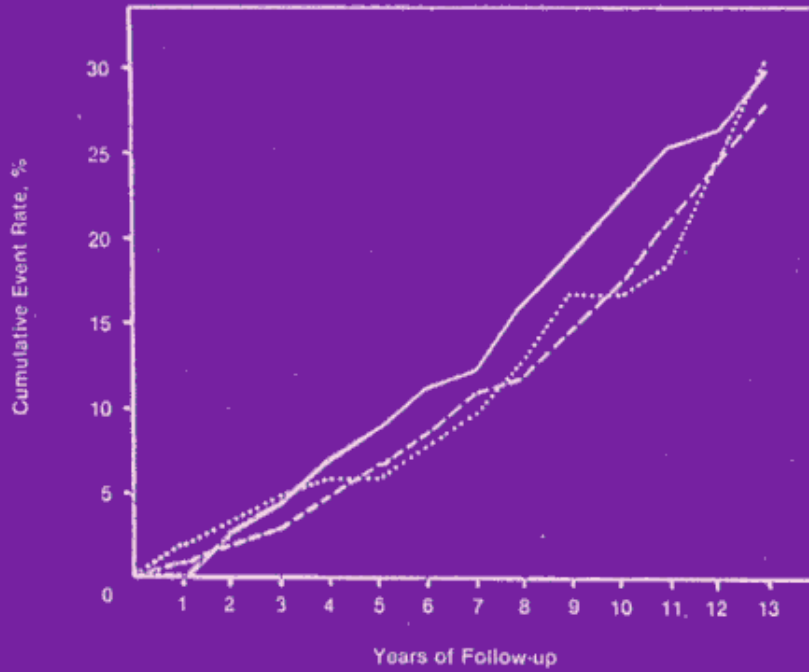
Blutzuckersenkung

PERCENT CHANGE IN FASTING BLOOD GLUCOSE LEVELS
FROM BASELINE TO EACH FOLLOW-UP EXAMINATION
FOR THE COHORT OF PATIENTS FOLLOWED
THROUGH 19th FOLLOW-UP EXAMINATION



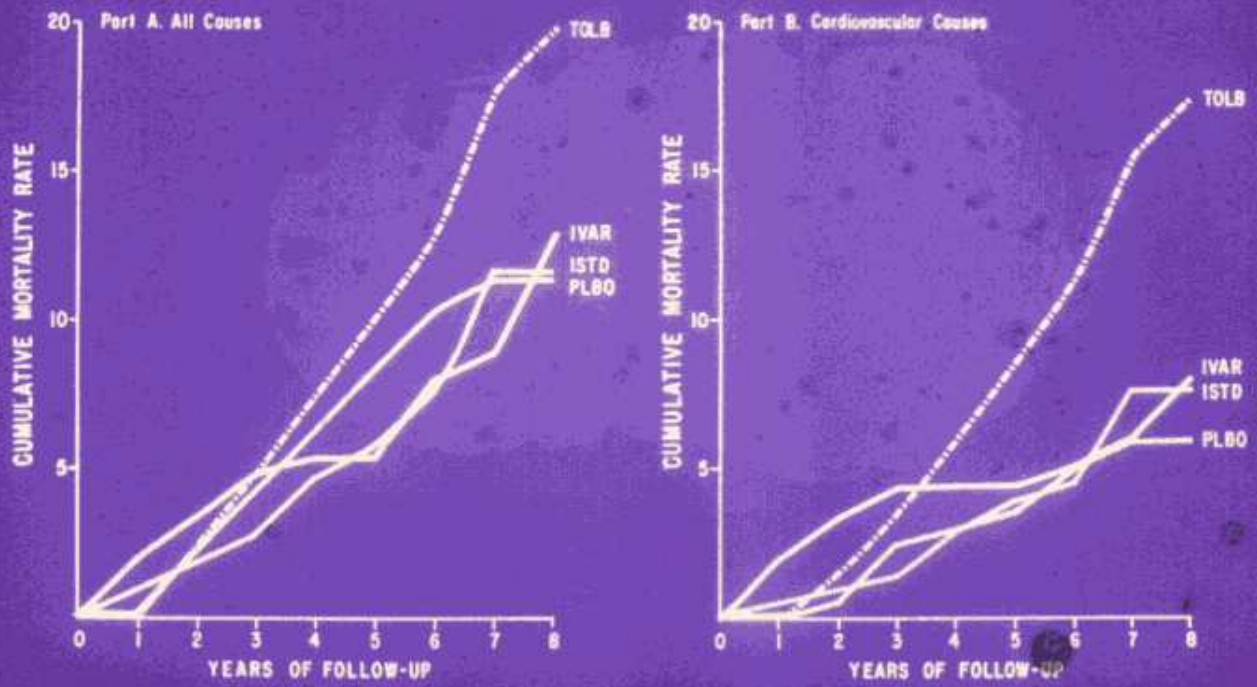
UGDP

— Cumulative death rates for all causes per 100 population at risk by year of follow-up. Solid line represents placebo treatment group; broken line, insulin standard treatment group; and dotted line, insulin variable treatment group.



II. MORTALITY RESULTS

CUMULATIVE MORTALITY RATES
PER 100 POPULATION AT RISK
BY YEAR OF FOLLOW-UP



Folie 39



Folie 40

UGDP Studie

- Blutzuckersenkung mit Diät, Insulin, Phenphormin, Tolbutamid
- Phenphormin (Biguanid) erhöhte kardiovaskuläre Mortalität
- Tolbutamid (Sulfonylharnstoff) erhöhte kardiovaskuläre Mortalität

UKPDS 33, Lancet 1998

Blutzuckereinstellung über 10 Jahre bei
Typ 2 Diabetes (UKPDS 33, Lancet 1998)

	Intensiviert	Standard
	N=2729	N=1138
HbA1c	7%	7.9%

Intensified versus conventional
blood glucose control over 10 years
(UKPDS 34, Lancet 1998)

	Intensified	Conventional
HbA1c	7%	7.9%
Any diabetes-related endpoint		
Relative risk-reduction (95% CI)		12 % (1% - 21%)

100 patients over 10 years

	Intensified therapy	Conventional therapy
Patients with at least one endpoint	41	46

Intensified versus conventional
blood glucose control over 10 years
(UKPDS 33, Lancet 1998)

	Intensified	Conventional
HbA1c	7%	7.9%
Microvascular endpoints (per 1000 patient years)	8.6	11.4
Relative risk-reduction (95% CI)	25 % (7% - 40%)	

Intensified versus conventional
blood glucose control over 10 years
(UKPDS 33, Lancet 1998)

	Intensified	Conventional
HbA1c	7%	7.9%
Myocardial infarction (per 1000 patient years)	14.7	17.4
Relative risk-reduction (95% CI)		16% (29% - 0%)

Intensified versus conventional
blood glucose control over 10 years
(UKPDS 33, Lancet 1998)

	Intensified	Conventional
HbA1c	7%	7.9%
Mortality (per 1000 patient years)	17.9	18.9
Relative risk-reduction (95% CI)	6 % (-10% - 20%)	

Insulin vs Sulphonylharnstoffe (Glibenclamid, Chlorpropamid)

- Vergleichbare HbA1c-Werte
- **Insulin und Glibenclamid** vergleichbare Effekte auf den kombinierten primären Endpunkt und Mikroangiopathie
- Im Gegensatz dazu kein positiver Effekt von **Chlorpropamid**

UKPDS 33, Lancet 1998

UGDP und UKPDS

- Kein Klasseneffekt der Sulfonylharnstoffe
- HbA1c kein valider Surrogatparameter

UKPDS - Metformin

- Eher geringere Senkung des HbA1c-Wertes
- Stärkere Effekte auf den kombinierten primären Endpunkt und Mortalität

UKPDS 34, Lancet 1998

UKPDS

Mortalität	Konventionell (n=411)	Metformin (n=342)
Ereignisse pro 1000 Pat.Jahre	20.6	13.5
RR (95% CI)	0.64 (0.45-0.91)	

UKPDS 34, Lancet 1998

UKPDS

Mortalität	SU (n=269)	SU+Metformin (n=268)
Ereignisse pro 1000 Pat.Jahre	19.1	30.3
RR (95% CI)	1.60 (1.02-2.52)	

UKPDS 34, Lancet 1998

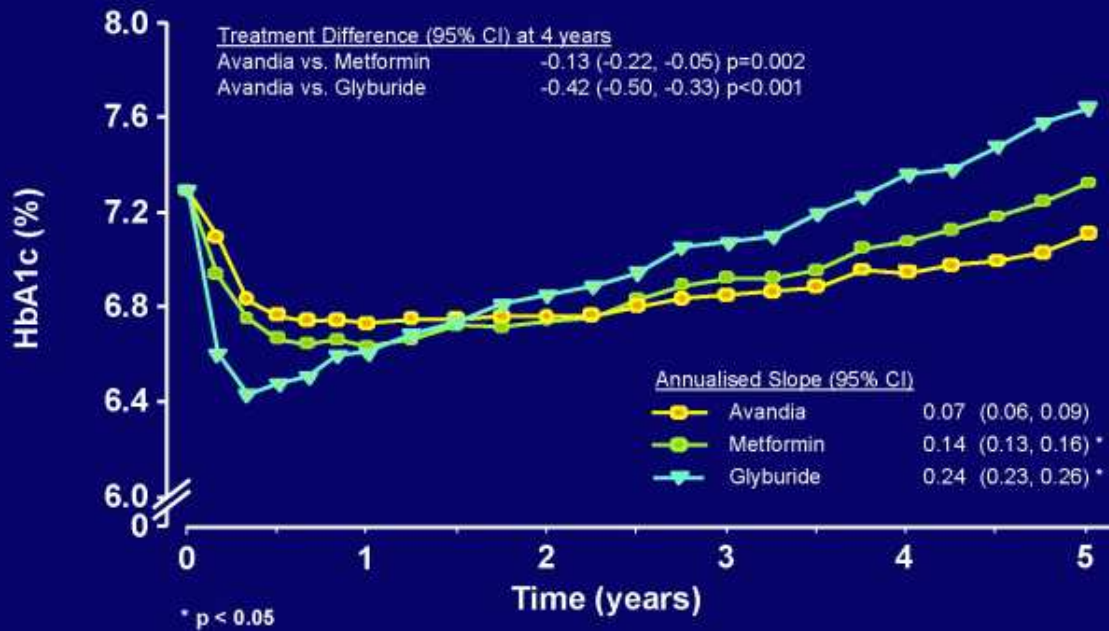
UGDP und UKPDS

- Kein Klasseneffekt der Biguanide
- Konträre Effekte bei Kombination von SU und Metformin (?)
- HbA1c kein valider Surrogatparameter

Glitazone

Rosiglitazon (Avandia®)

ADOPT: Sustained Reductions in HbA1c vs Metformin or Glyburide



Source: Kahn *NEJM* 2006; 355: 2427-2480

A 75

Rosiglitazon Meta-Analysen

NEJM May 2007
JAMA Sep 2007

Rosiglitazon Meta-Analyse

- Zunahme von Herzinfarkt:
RR 1,42 (95% CI 1.06-1.91)
- Zunahme von Herzinsuffizienz:
RR 2.09 (1.52-2.88)

JAMA Sep 2007

Erhöhung von Blutzucker - Senkung des kardiovaskulären Risikos?

Erhöhung von Blutzucker - Senkung des kardiovaskulären Risikos?

Thiazid-Diuretika

Ist (LDL-)Cholesterin ein
valider Surrogatparameter?

Clofibrat

Behandlung	Ziel	Surrogat-Ergebnis	Klinischer Endpunkt
Clofibrat	Prävention von Herzinfarkt	Senkung des Cholesterinspiegels	Zunahme der Mortalität

Br Heart J 1978;40:1069-1118; Lancet 1984;2:600-604

Torcetrapib

NEJM Nov 2007

Torcetrapib

Behandlung	Ziel	Surrogat-Ergebnis	Klinischer Endpunkt
Torcetrapib	Prävention von Herzinfarkt	25% Senkung von LDL-Chol. 70% Erhöhung von HDL-Chol.	25% Zunahme von Herzkreislauf-Komplikationen 58% Zunahme der Mortalität

NEJM 2007;357:2109-22

Torcetrapib - adverse Effekte „off-target effects“

- Anstieg von Blutdruck
- Anstieg von Aldosteron

NEJM 2007;357:2109-22

Ist Blutdruck ein valider Surrogatparameter?

Blutdrucksenker bei denen adverse Effekte überwiegen

- Practolol (Betablocker)
- Muzolimin (Diuretikum)
- Doxazosin (Alphablocker)
- Mibefradil (Calciumantagonist)

Schlussfolgerungen

- Surrogate sind nur im Kontext sinnvoll
- Surrogatendpunkte müssen Risiken mitberücksichtigen
- Vollständige Validierung eines Surrogats als Endpunkt nur durch qualitativ hochwertiges RCT mit klinisch relevantem Endpunkt möglich

Zurück zur [18. Leitlinien-Konferenz](#)

Zurück zur [Titelseite "Leitlinien"](#)

Back to [18. Guidelines-Conference](#)

Back to [AWMF-Guidelines-Homepage](#)

Zuletzt aktualisiert am 17.12.2007; 12:06:06

© [AWMF online](#)