

Evidence Based Medicine: Widersprüche zwischen Surrogatergebnissen und klinischen Endpunkten

Surrogate End Point Fallacies – The Urge for Randomized Trials with Clinical Endpoints

Zusammenfassung

Folgeschwere Trugschlüsse und Irrtümer in der Medizin sind durch falsche Auswahl von Parametern zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Behandlungsmaßnahmen entstanden. Man hat sich auf Surrogate verlassen und nicht die für den Patienten relevanten Endpunkte untersucht. In Laboruntersuchungen und klinischen Experimenten können erwünschte Wirkungen auf messbare patho-/physiologische Parameter nachweisbar sein. Trotzdem kann das für den Patienten relevante Ergebnis ausbleiben oder sogar schädlich sein. Es werden Beispiele aus der medizinischen Prävention (menopausale Hormontherapie, Vitamine, Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren), der klinischen Medizin (Herzmedikamente, Osteoporose), der Psychiatrie und Psychologie (Depression, Debriefing), der Pflege, sowie pädagogischer und sozialer Interventionen vorgestellt. Die Beispiele unterstreichen die Forderungen der evidenzbasierten Medizin, Wirksamkeit und Sicherheit von Interventionen durch randomisiert-kontrollierte Studien mit relevanten Endpunkten anstatt von Surrogatparametern nachzuweisen.

Abstract

Evidence increases that reliance on surrogate endpoints may be detrimental. This is particularly relevant for preventive medicine. Most impressive examples are hormone replacement therapy, vitamin therapy, and drug treatment of cardiovascular risk factors. Only a few of the oral antidiabetic agents have been studied in randomised trials using clinically relevant outcome measures. Most of these drugs or drug combinations turned out to be more dangerous than beneficial. They increased morbidity and mortality despite their blood glucose lowering effects (surrogate endpoints). New compounds are used without evidence of clinical benefit in millions of people worldwide. There is also an increasing number of examples on surrogate end point fallacies related to non-drug interventions (psychological, nursing, educational, social policy).

Key words

Evidence-based medicine · biological markers · treatment outcome

Surrogattrugschlüsse

Die Behandlung von gesunden Frauen mit Sexualhormonen in der (Post-)Menopause zur Vermeidung von Krankheiten und zur Lebensverlängerung ist zum Lehrscheitelpunkt für die Irrtümer einer nicht wissenschaftsbasierten Medizin geworden. Man hat

sich auf epidemiologische Analysen und Surrogatparameter verlassen, anstatt randomisiert-kontrollierte Studien mit klinisch relevanten Endpunkten durchzuführen [1–4].

Den weiblichen Sexualhormonen werden eine Vielzahl wünschenswerter Effekte auf physiologische Parameter zugeschrie-

Institutsangaben

Universität Hamburg, MIN-Fakultät, Fachwissenschaft Gesundheit

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Ingrid Mühlhauser · Universität Hamburg · MIN-Fakultät, Gesundheit · Martin-Luther-King-Platz 6 · 20146 Hamburg · E-mail: Ingrid_Muehlhauser@uni-hamburg.de
<http://www.chemie.uni-hamburg.de/igtw/Gesundheit/gesundheits.htm>
<http://www.gesundheit.uni-hamburg.de/>

Eingegangen: 10. Oktober 2005 · **Angenommen:** 3. Januar 2006

Bibliografie

Psychother Psych Med 2006; 56: 193–201 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-915449 · Online-Publikation: 3. März 2006
ISSN 0937-2032

ben. Östrogene senken den Cholesterin- und Blutzuckerspiegel, verbessern die Endothelfunktion der Blutgefäße und wirken als Antioxidans. Daraus schloss man, dass sie Herzinfarkte verhindern können [1,2,4]. Tatsächlich erhöht die (post-)menopausale Hormontherapie das Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und Lungenembolie [5,6]. Für Östrogene wurden zahlreiche vermeintlich schützende Wirkungen auf das Gehirn beschrieben. Sie beeinflussen Neurotransmitter, vermindern den Neuronenverlust, stimulieren die Axonenprossung und das Dendritenwachstum, verbessern den zerebralen Blutfluss und modulieren die Expression von Apolipoprotein E. Daraus schloss man, dass Östrogene Alzheimer und Demenz verhindern und die Kognition verbessern können. Tatsächlich führt die (post-)menopausale Hormontherapie zu einer Zunahme von Demenz und einer Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten [7–9]. Östrogene verbessern Zellfunktionen der Schleimhaut im Urogenitalbereich. Daraus wurde geschlossen, dass sie Inkontinenz verhindern können. Tatsächlich führen sie zu einer Zunahme und Verschlechterung von Inkontinenz [10].

Aus (patho-)physiologischen Plausibilitäten wurden Behandlungssindikationen abgeleitet. Der Cholesterinspiegel wurde als Ersatz (= Surrogat) für den klinisch relevanten Parameter Herzinfarkt gewählt. Eine Senkung des Cholesterinspiegels müsse zwangsläufig zu einer Abnahme von Herzinfarkten führen. Man konnte und wollte sich nicht vorstellen, dass es trotz positiver Beeinflussung von Risikofaktoren zu einer Zunahme von Herz-/Kreislaufkomplikationen kommen könnte [1–4].

Diese Surrogattrugschlüsse wurden zusätzlich durch einen weiteren Wissenschaftsirrtrum gestützt. Assoziative Zusammenhänge wurden als Kausalzusammenhänge interpretiert. Durch epidemiologische Studien (Querschnittsuntersuchungen, Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien) lassen sich Assoziationen zwischen Messgrößen und (Krankheits-)Ereignissen beschreiben und statistisch darstellen. So wurde in zahlreichen epidemiologischen Studien ein inverser Zusammenhang zwischen der Einnahme von Östrogenen/Gestagenen in der (Post-)Menopause und dem Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen oder von Demenzerkrankungen beobachtet. Aus diesen Assoziationen wurde ein therapeutischer Nutzen abgeleitet. Epidemiologische Studien sind jedoch nur ausnahmsweise dazu geeignet, Kausalzusammenhänge zu identifizieren, auch wenn solche plausibel erscheinen mögen. Es können ganz andere als die analysierten Faktoren, sog. Störgrößen (confounder) oder Verzerrungen (bias), für epidemiologische Zusammenhänge ursächlich verantwortlich sein. Für den Hormontrugschluss sind diese Faktoren heute bekannt [1,2,4,11–14]. So wurden Frauen mit einem besonders hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, z.B. Frauen mit Hypertonie, Diabetes, Fettstoffwechselstörungen, von einer Behandlung mit Östrogenen meist ausgeschlossen, da die genannten Risikofaktoren als Kontraindikationen galten. Darüber hinaus waren Frauen, die sich für eine Östrogenbehandlung entschieden, gesünder, gesundheitsbewusster und gehörten einer höheren sozialen Schicht an als Frauen, die nicht mit Hormonen behandelt wurden. All dies sind Faktoren, die ihrerseits mit einer deutlich niedrigeren Morbidität und Mortalität assoziiert sind. Weitere mögliche Interferenzen ergaben sich durch das Compliancephänomen und den „healthy estrogen user survivor effect“. In verschiedenen Studien wurde beobach-

tet, 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. Zudem wurde in verschiedenen epidemiologischen Studien beobachtet, dass Frauen, die über mehrere Jahre Östrogene einnehmen, nicht nur eine geringere Sterblichkeit an kardiovaskulären Erkrankungen haben, sondern auch an fast allen anderen Erkrankungen, einschließlich solcher, die bisher in keinen ursächlichen Zusammenhang mit einer Östrogenbehandlung gebracht wurden (z.B. Leukämien). Auch die Sterblichkeit an gewaltsamem Tod war bei Hormonanwenderinnen vermindert [12]. Diese Phänomene lassen sich einerseits durch das Compliancephänomen erklären, andererseits dadurch, dass entsprechend den medizinischen Standardlehrbüchern und Lehrmeinungen, bei Eintreten schwerwiegender gesundheitlicher Ereignisse, wie z. B. bei einem Schlaganfall oder einer malignen Erkrankung, eine Behandlung mit Östrogenen beendet wird. Da Gesundheitsbewusstsein, Gesundheitsverhalten und (wechselnder) Gesundheitszustand in epidemiologischen Studien nicht standardisiert dokumentiert wurden, waren die beschriebenen Assoziationen zwischen Östrogeneinnahme und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität in einem nicht quantifizierbaren Ausmaß verzerrt [11,12].

Ob Hormonbehandlungen tatsächlich Herzinfarkte oder Demenz verhindern können, lässt sich nur durch kontrollierte, randomisierte Interventionsstudien nachweisen. Solche Studien wurden über viele Jahre nicht durchgeführt und vor allem in Ländern wie Deutschland auch nicht gefordert. Im Gegenteil, ein positiv präventiver Effekt der Östrogene auf kardiovaskuläre Erkrankungen und andere Gesundheitsprobleme wurde aufgrund der epidemiologischen und experimentellen Beobachtungen als ausreichend erwiesen erachtet [15], eine generelle präventive Behandlung möglichst aller Frauen in der (Post-)Menopause wurde vehement gefordert, und dem vermeintlichen Scheitern einer breiten Umsetzung dieser Forderung „Verschwendung privater und öffentlicher Gelder“ angelastet [16,17]. Es wurde argumentiert, dass neben der Konsistenz der epidemiologischen Befunde die experimentellen Effekte von Östrogenen auf (patho-)physiologische Variablen und Risikofaktoren so überwältigend seien, dass Interventionsstudien als verzichtbar angesehen werden könnten. Gerade die Konsistenz der statistischen Assoziationen in epidemiologischen Analysen wurde als Beweis eines Kausalzusammenhangs interpretiert. Tatsächlich gab es mehr als 40 epidemiologische Studien und Metaanalysen dieser epidemiologischen Studien, die reproduzierbar und mit engem Vertrauensintervall eine Reduktion der kardiovaskulären Komplikationen bei Hormonanwenderinnen beschrieben. Eine Metaanalyse [4] berichtet eine Risikoreduktion von 56% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 50–61% – eine Grundlage für vertrauensvolle Trugschlüsse!

Auch randomisiert-kontrollierte Studien können nicht generell als ausreichende Evidenz zur Rechtfertigung einer Behandlungsempfehlung gelten. Hierbei ist es entscheidend, dass die Inter-

ventionsstudien auf klinisch relevante Endpunkte (als *primary outcome*) ausgerichtet sind, z.B. kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität und Gesamtmortalität, und sich nicht auf die Veränderung von Surrogatparametern beschränken [18, 19].

In den letzten 20 Jahren wurden zunehmend Beispiele publik, die zeigen, wie gefährlich es sein kann, sich nur auf epidemiologische Analysen und Surrogatparameter zu verlassen (= Trugschlüsse). In Tab. 1 werden solche Surrogattrugschlüsse, ein-

schließlich der Hinweise auf die Originalpublikationen, dargestellt. Die Auswahl der Beispiele ist unsystematisch. Die Autorinnen haben diese über die Jahre ihrer beruflich-wissenschaftlichen Tätigkeit und in der Auseinandersetzung mit evidenzbasierter Medizin registriert. Die vorliegende Arbeit schließt an eine Publikation aus dem Jahr 1996 an, in der dieses Thema erstmals in Deutschland behandelt wurde [18]. Das Beispiel der menopausalen Hormontherapie wurde in mehreren früheren Publikationen bereits detailliert dargestellt [1, 2, 12 – 14, 20].

Tab. 1 Beispiele für Surrogattrugschlüsse

Präventionsziel (Endpunkt)	Surrogatparameter	Studienpopulation	Studiendauer	Intervention	Surrogatergebnis	Endpunktergebnis	Referenzen
menopausale Hormontherapie							
Prävention von Herzinfarkt	Cholesterin-/Blutzuckerspiegel	HERS (2763 Frauen, 55–80 Jahre, mit koronarer Herzkrankheit), WHI (16 608 Frauen)	HERS 4 Jahre; WHI vorzeitiger Abbruch nach ca. 5 Jahren	Östrogene, Gestagene	Senkung von Cholesterin- und Blutzuckerspiegel	Zunahme von Herzinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie	[5, 6]
Prävention von Demenz	neuronale Funktion	WHI – wie oben	wie oben	Östrogene, Gestagene	neuroprotektiv	Zunahme von Demenz, Verschlechterung der Kognition	[7–9]
Prävention von Harninkontinenz	Trophik der Urogenitalschleimhaut	WHI – wie oben	wie oben	Östrogene, Gestagene	Verbesserung der Trophik der Schleimhaut	Zunahme und Verschlechterung von Inkontinenz	
Osteoporose							
Verminderung osteoporotischer Frakturen	Knochendichte (Densitometrie)	202 Frauen, postmenopausal mit Osteoporose	4 Jahre	75 mg NaF plus 1500 mg Kalzium pro Tag vs. Plazebo und 1500 mg Kalzium pro Tag	Zunahme der Knochendichte	Zunahme der Extravertebralfrakturen (72 vs. 24; $p < 0,01$) in der NaF-Gruppe	[51]
Vitamine							
Verhinderung von Lungenkrebs	Vitaminserumspiegel	29 133 Männer, Raucher	5–8 Jahre	Vitamin E 50 mg pro Tag oder Beta-Caroten 20 mg pro Tag	Anstieg der Serumvitaminspiegel	unter Beta-Caroten Anstieg von Lungenkrebs um 18%, Gesamtmortalität um 8%	[26]
Verhinderung von Lungenkrebs	Vitaminserumspiegel	18 314 Personen, Raucher oder Asbestarbeiter	nach 4 Jahren Abbruch	Beta-Caroten 30 mg plus 25 000 IU Vitamin A pro Tag	Anstieg des Serumvitaminspiegels	Zunahme von Lungenkrebs um 28%, der Gesamtmortalität um 17%	[27]
Prävention von Krebs	Vitaminserumspiegel	Metaanalyse		hoch dosiert Vitamin E	Anstieg des Serumvitaminspiegels	Zunahme der Gesamtmortalität	[29]
kardiovaskuläre Risikofaktoren							
Prävention von koronarer Herzkrankheit und vorzeitigem Tod bei Diabetes	Blutzucker	UGDP	Studienabbruch	Tolbutamid	Senkung des Blutzuckerspiegels	Zunahme der kardialen Mortalität	[44, 46]
Prävention von koronarer Herzkrankheit und vorzeitigem Tod bei Diabetes	Blutzucker	UGDP	Studienabbruch	Phenformin	Senkung des Blutzuckerspiegels	Zunahme der kardialen Mortalität	[44, 45]
Primärprävention der koronaren Herzkrankheit	Serumcholesterin	15 745 Männer, 30–59 Jahre alt, mit Cholesterinwerten im oberen Normbereich	5,3 Jahre	1,6 g Clofibrat pro Tag vs. Plazebo	Senkung des Serumcholesterinspiegels um 9%	Inzidenz von ischämischer Herzkrankheit um 20% ($p < 0,05$) niedriger, Gesamtmortalität jedoch um 47% höher	[37, 38]
Primärprävention der koronaren Herzkrankheit	koronare Risikofaktoren	1222 gesunde Geschäftsleute mit kardiovaskulären Risikofaktoren	5 Jahre, 15 Jahre	multiple Risikofaktorenintervention, Clofibrat, Probuco, Propranolol, Pindolol, Amilorid, Hydrochlorothiazid	Risikofaktorensenkung um 46%	Zunahme der Gesamtmortalität um 45%, der kardialen Mortalität um 143% in der Interventionsgruppe	[41, 42]

Tab. 1 Fortsetzung

Präventionsziel (Endpunkt)	Surrogatparameter	Studienpopulation	Studiendauer	Intervention	Surrogatergebnis	Endpunktergebnis	Referenzen
Prävention von Herz-Kreislauf-Komplikationen bei Hypertonie	Blutdruckwerte	24 000 Personen mit Hypertonie und einem weiteren Risikofaktor	Abbruch nach 3,3 Jahren	Doxazosin im Vergleich zu Chlortalidon	Blutdrucksenkung	Zunahme von Herzinsuffizienz unter Doxazosin	[43]
Verminderung des plötzlichen Todes nach Herzinfarkt	asymptomatische frühzeitige ventrikuläre Extrasystolen	3549 Patienten nach Herzinfarkt mit ventrikulärer Dysfunktion	1 Jahr	Ecaïnïd, Flecainid, Moricizin vs. Placebo	vollständige oder teilweise Supprimierung der ventrikulären Extrasystolen	Überlebensrate höher in Placebogruppe, häufiger kein Herzstillstand oder plötzlicher Herztod in Placebogruppe	[30, 31]
Verbesserung von Herzinsuffizienz	körperliche Belastbarkeit	Patienten mit Herzinsuffizienz	6 Monate	Milrinone, Epoprostanol	verbesserte Hämodynamik	Zunahme der Mortalität	[34, 35]
Verbesserung von Herzinsuffizienz	Herzleistung	Patienten mit Herzinsuffizienz	Abbruch	Ibopamine	verbesserte Herzleistung	Zunahme der Mortalität	[36]
psychiatrische und psychologische Interventionen							
Prävention von Suizid bei Depression	Stimmungslage, Antrieb nach Depressionsskala	Metaanalyse		Antidepressiva, SSRI	Verbesserung von Stimmung und Antrieb nach Depressionsskala	Hinweise auf Zunahme von Suizidalität	[59]
Prävention einer (chronischen) posttraumatischen Belastungsstörung	Akzeptanz, Zufriedenheit	Metaanalysen		Debriefing	Zufriedenheit mit der Intervention, als hilfreich empfunden	Verzögerung der natürlichen Erholung nach psychologischem Trauma	[60–62]
Unfall-/Verletzungsprävention							
Unfallverhütung im Haushalt bei Kindern	Sicherheitsvorkehrungen im Haushalt	3428 sozial schwache Familien mit Kindern < 5 J., Nottingham, GB	2 Jahre	kostenlose Ausstattung und Beratung	verbesserte Sicherheitsmaßnahmen	Zunahme von Arztbesuchen wegen Unfallverletzungen	[63]
Prävention von Straftaten							
Prävention von Jugendkriminalität bei gefährdeten oder straffälligen Kindern	Akzeptanz	Metaanalyse		Abschreckungsprogramme mit organisierten Besuchen in Gefängnissen	hohe Akzeptanz bei den Teilnehmern, Lehrern und Eltern	Zunahme der Straftaten	[64]

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 viel versprechende 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 tatsächlich klinisch relevante Endpunkte, sondern auf Surrogatparameter ausgerichtet sind, zu stützen. Derartige Untersuchungen dienen zur Hypothesenbildung, sie dürfen jedoch kein Ersatz für die nötigen kontrollierten Endpunktinterventionsstudien sein.

Menopausale Hormontherapie

Die menopausale Hormontherapie (MHT) ist durch die fehlende Wissenschaftsbasierung zu einem der größten Medizinskandale geworden. Millionen von Frauen sind weltweit mit Hormonen behandelt worden ohne wissenschaftlichen Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit dieser Intervention. Gesunde Frauen wurden von Ihren Ärzten gedrängt, lebenslang Medikamente

einzunehmen, um Krankheiten zu verhüten und das Leben zu verlängern. Schönheit und Lebensfreude wurden versprochen. Die Frauen waren willfährige Opfer, dem Wunschdenken nach ewiger Jugend verfallen [1,2]. Die Schäden sind nicht sichtbar. Der Schaden durch Contergan® hingegen war unübersehbar. Missgebildete Kinder, die es bisher so nicht gab, sind nicht zu vertuschen und nicht wegzudiskutieren. Ein Herzinfarkt, ein Schlaganfall oder ein Tod durch Lungenembolie hingegen sind alltäglich. Der Schlaganfall als Folge einer Hormontherapie, selbst wenn er schon im Alter von 50 Jahren auftritt und zu langjähriger Pflegebedürftigkeit führt, ist eben nicht zu unterscheiden von einem Schlaganfall, der ohne Hormonbehandlung aufgetreten wäre. Ein Brustkrebs, der durch Hormonbehandlung auftritt, ist nicht zu unterscheiden von einem Brustkrebs, der ohne Hormonbehandlung aufgetreten wäre. Solche Medikamentenwirkungen können nur in kontrollierten Langzeitstudien mit klinisch relevanten Endpunkten sichtbar gemacht werden.

Was wurde den Frauen versprochen, was sich letztlich in den wissenschaftlich aussagekräftigen, randomisiert-kontrollierten Studien als Trugschluss herausstellte? 1.) Die Verminderung der Herzinfarkte um bis zu 50%. Tatsächlich dokumentiert wurde eine Zunahme um bis zu 80% im 1. Behandlungsjahr, ebenso eine Zunahme der Schlaganfälle (bis zu 40%) und Thrombosen (bis zu 110%) mit tödlichen Lungenembolien [5,6]. 2.) Die Ver-

hinderung von Demenz und Alzheimererkrankung. Tatsächlich kommt es zu einer Zunahme um bis zu 115% [7–9]. 3.) Die Verhinderung und Besserung von Inkontinenz. Tatsächlich dokumentiert wurde eine Zunahme um etwa 30% [10]. 4.) Die Verbesserung von Sexualfunktionen, Depressionen und Lebensqualität. Tatsächlich konnte keine positive Beeinflussung verzeichnet werden [21]. Bestätigt haben sich hingegen frühere Hinweise auf eine Zunahme von Brustkrebs (um bis zu 27%) [6]. Aufgrund pathophysiologischer Surrogatbefunde wurde immer wieder behauptet, dass Brustkrebs unter Hormonbehandlung gutartiger wäre, tatsächlich ist der Krebs bei Diagnosestellung bereits weiter fortgeschritten (häufiger Lymphknotenbefall und Metastasierung) [22]. Ob die unter Hormonbehandlung beobachtete Abnahme der Darmkrebsdiagnosen (= Surrogate) tatsächlich von Vorteil ist, bleibt zweifelhaft. Die Darmkrebsse werden unter Hormonbehandlung später diagnostiziert. Sie sind weiter fortgeschritten und die Prognose bezüglich Mortalität könnte daher sogar schlechter sein [23]. Bestätigt haben sich auch früher bereits beschriebene Komplikationen und unerwünschte Nebenwirkungen. So haben nahezu 50% der Frauen unter Hormonbehandlung Blutungen, die eine diagnostische Abklärung erfordern. Dies führt zu einer Zunahme an operativen Eingriffen (Ausschabungen, Gebärmutterentfernungen). Bestätigt hat sich auch das erhöhte Risiko für Gallenblasenoperationen um bis zu 70%. Lediglich die Abnahme der Knochenbrüche bleibt als möglicher positiver Langzeiteffekt. Allerdings wurde bisher nicht bestätigt, dass das Kleinerwerden und die Buckelbildung verhindert werden könnten. In der HERS-Studie war bei älteren Frauen die Körpergröße nach 4 Jahren nicht unterschiedlich zwischen Hormontherapie- und Placebogruppe [24]. Unbestätigt bleiben weiterhin Versprechungen, die Frauen würden länger ihre Schönheit bewahren. Diese beruhen ausschließlich auf Surrogatparametern, die durch Vermessungen der Haut ermittelt werden. Kürzliche Studienergebnisse zur pathophysiologischen Erklärung der Verschlechterung von Inkontinenz unter MHT könnten auch für die Gesichtshaut von Bedeutung sein. Es wurde berichtet, dass die MHT zu einer Abnahme des Kollagengehalts im Bindegewebe führt [10].

Die Auflistung der unerwartet negativen Ergebnisse der MHT erfolgt hier bewusst in Form der relativen Risikoerhöhungen. Dadurch erscheinen die Auswirkungen eindrucksvoller. Die Darstellung ist jedoch analog der bisher üblichen Praxis, mögliche positive Effekte der MHT ausschließlich als relative Risikoreduktionen zu präsentieren. Erst seitdem die randomisiert-kontrollierten Studien das Ausmaß des Schadens einer MHT gezeigt haben, werden erstmals von den Protagonisten der MHT natürliche Häufigkeiten zur Ergebnisdarstellung benutzt. Damit sollen die unerwünschten Wirkungen der MHT verharmlost werden. Ein Beispiel: Die Zunahme des Risikos für Brustkrebs um 27% bedeutet in Zahlen ausgedrückt, dass von 1000 Frauen innerhalb von 10 Jahren nicht 30, sondern 38 eine Brustkrebsdiagnose erhalten [1,2]. Grundsätzlich sollten zur Darstellung von Effekten nur noch natürliche Häufigkeiten benutzt werden. Ausführliche Erläuterungen zu den Trugschlüssen bei der Darstellung von Studienergebnissen (sog. *framing of data*) finden sich an anderer Stelle [25]. Eine Zusammenstellung der Ergebnisse aus den randomisiert-kontrollierten Studien und den Publikationen zur MHT findet sich auch im Internet auf der Website der Arbeitsgruppe der Autorinnen [www.gesundheit.uni-hamburg.de].

Schließlich stellt sich noch die Frage, wie es zu erklären ist, dass Surrogatstudien und kontrollierte Langzeitstudien zu so divergierenden Ergebnissen kommen konnten. Ein genaues Studium der Literatur macht klar, dass immer auch schon negative Effekte der Hormone auf (patho-)physiologische Prozesse berichtet wurden. So hat die MHT negative Wirkungen auf andere Blutfettwerte als das Cholesterin, die Blutgerinnung wird nicht nur positiv, sondern einige Gerinnungsfaktoren werden auch negativ beeinflusst. Entzündungsparameter, denen eine Rolle bei der Entstehung der koronaren Herzkrankheit zugeschrieben werden, verschlechtern sich. Auch auf die Störfaktoren bei den epidemiologischen Analysen wurde immer wieder hingewiesen. Die möglichen schädlichen Wirkungen der Hormonbehandlung waren seit langem bekannt [4]. In Deutschland wurde die Kontroverse um die MHT erstmals 1995 öffentlich gemacht [12]. 1998 wurde die erste aussagekräftige randomisiert-kontrollierte Studie (HERS) für Frauen mit koronarer Herzkrankheit publiziert. Sie zeigte, dass Frauen unter Hormonbehandlung im ersten Jahr der Behandlung ein deutlich erhöhtes Risiko für Herzinfarkt oder Tod durch KHK hatten [5]. Trotzdem haben die Fachgesellschaften weiterhin behauptet, dass sich infolge der MHT die kardiovaskuläre Mortalität um 30% verringert und auch die Gesamtsterblichkeit deutlich vermindert [1,2].

Erst kürzlich kam das als sicher und neuartig propagierte Präparat Angeliq® auf den Markt. Auch dieses Medikament wird verordnet, ohne dass es die nötigen Langzeitstudien zu Wirksamkeit und Sicherheit gibt. Für die Zulassung neuer Medikamente sind weiterhin kontrollierte Langzeitstudien mit relevanten Endpunkten nicht gefordert. Die Medikalisierung der Lebensphasen der Frau ist ein Beispiel für das sog. „disease mongering“. Krankheiten werden aufgrund pathophysiologischer Konstrukte erfunden und Befindlichkeitsstörungen zu Krankheiten erklärt. Medikamente suchen und finden ihren Markt. Die Menopause der Frau wird weiterhin als behandlungsbedürftiger Mangelzustand definiert. Laborstudien und klinische Kurzzeitstudien mit Surrogatparametern werden weiterhin als ausreichend erachtet.

Vitamine

Auch das Beispiel der Behandlung mit Beta-Caroten ist beeindruckend [26,27].

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 Beta-Carotens 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 (Placebobehandlung) 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. Anstatt einer Abnahme kam es zu einer Zunahme der Rate an Lungenkrebs und der Gesamtmortalität [26,27]. Erklärungsansätze für die unerwarteten Ergebnisse liegen vor [18]. So ist Beta-Caroten 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 Konzentrationsgleichgewicht 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 hoch dosiert, ließ sich eine Senkung der Mortalität bei Hochrisikopatienten bisher nicht nachweisen. Für Vitamin E lagen aus experimentellen und epidemiologischen Analysen vergleichbare Ergebnisse vor wie für Vitamin A. Alles sprach für eine präventive Wirkung. Inzwischen liegen mehrere große randomisiert-kontrollierte Studien vor. Die erhofften Wirkungen konnten nicht nachgewiesen werden. Hingegen liegen Hinweise auf mögliche schädigende Auswirkungen vor. So wurde bei Senioren der Krankheitsverlauf akuter respiratorischer Infektionen eher verschlechtert [28], und in hoher Dosierung könnte Vitamin E auch die Mortalität erhöhen [29].

Herzmedikamente

Patienten, bei denen sich nach einem Herzinfarkt im EKG eine bestimmte Art von Herzrhythmusstörungen zeigt, haben ein erhöhtes Risiko im folgenden Jahr an einem plötzlichen Herztod zu sterben. Unter Antiarrhythmika verschwinden diese EKG-Veränderungen (Surrogate). Trotzdem verdoppeln diese Medikamente das Risiko für den plötzlichen Herztod [30,31]. Das Problem der weit verbreiteten Anwendung von Antiarrhythmika wie Flecainid und ähnlichen Substanzen ohne Vorliegen kontrollierter Interventionsstudien wurde von dem Journalisten Thomas J. Moore dargestellt, der von Amerikas schlimmstem Medikamentensaster sprach [32]. Nach seiner Einschätzung sind Zehntausende von herzkranken Patienten durch diese Medikamente in Amerika vorzeitig gestorben. Auch eine Studie mit dem Antiarrhythmikum d-Sotalol musste vorzeitig abgebrochen werden. Die Gesamtmortalität war unter Behandlung um mehr als 60% angestiegen (5% in der d-Sotalol-Gruppe vs. 3,1% in der Placebogruppe; $p = 0,006$) [33].

Aktuelle Surrogatrußschlussbeispiele liegen zur medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz vor. Die Substanzen Milrinone, Epoprostanol und Ibopamine verbesserten in Surrogatmarkerstudien die Herzleistung bzw. die körperliche Belastbarkeit. Trotzdem stieg die Mortalität [34–36].

Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren

Die Veröffentlichung der WHO-Studie mit dem Lipidsenker Clofibrat, aus der Substanzklasse der Fibrate (Clofibrinsäurederivate

und Analoga) [37,38], hatte seinerzeit zu Einbrüchen der Aktienkurse geführt. In Deutschland war Clofibrat trotz seiner mortalitätserhöhenden Wirkungen bis vor wenigen Jahren im Handel. In der Helsinki-Herz-Studie wurde ein weiteres Fibrat, Gemfibrozil untersucht [39]. Trotz Cholesterinsenkung und Verringerung der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit kam es zu keiner Abnahme der Mortalität. Auch für das Nachfolgepräparat Bezafibrat, das in Deutschland jahrelang Marktführer war, wurde erst in einer randomisiert-kontrollierten Studie mit mehr als 3000 Teilnehmern und einer Beobachtungszeit von mehr als 6 Jahren gezeigt, dass die Behandlung nicht zur Abnahme von kardialen Endpunkten oder der Mortalität führt [40]. Seit Publikation der Studienergebnisse verliert Bezafibrat an Marktanteilen. Seit einigen Jahren ist nun ein neues Fibrat, Fenofibrat, Marktführer. Endpunktstudien liegen für diese Substanz nicht vor. Auch das Helsinki Multifactorial Primary Prevention Trial (HMPPT) [41,42] zeigt, dass die Verminderung der Surrogatparameter Cholesterin, Blutdruck etc. nicht zwangsläufig mit einer verbesserten Lebenserwartung einhergeht. In der HMPPT kam es trotz Senkung des Risikoprofils von 46% sogar zu einem Anstieg der kardialen Mortalität. Es ist nicht egal, mit welchen Medikamenten Blutfette und Blutdruck gesenkt werden. Ein aktuelles Beispiel zur Behandlung von Hypertonie ist Doxazosin. Die Substanz senkt den Blutdruck vergleichbar wie andere blutdrucksenkende Medikamente, dies resultiert jedoch nicht in einem analogen Nutzen in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte [43].

Ähnliche Ergebnisse liegen für Medikamente zur Behandlung von Diabetes vor. In der UGDP-Studie wurden die Therapiearme mit den Wirkstoffen Phenformin und Tolbutamid vorzeitig abgebrochen, weil sie zu einer Zunahme anstatt der erwarteten Abnahme an kardiovaskulären Ereignissen führten [44–46]. Die Medikamente waren bereits jahrelang wegen ihrer blutzuckersenkenden Wirkungen (= Surrogat) eingesetzt worden. Auch nach Publikation der Studienergebnisse wurden die Präparate weiterverordnet. Später wurden sie durch andere Wirkstoffe ersetzt. Diese wirken vergleichbar gut auf den Surrogatparameter Blutzucker. Bis auf den Sulfonylharnstoff Glibenclamid [47] gibt es zu den neuen Substanzen keine randomisiert-kontrollierten Studien mit harten Endpunkten. Aus der Gruppe der Biguanide wird nun nicht mehr Phenformin, sondern Metformin benutzt. Für Metformin liegen Ergebnisse nur aus einer randomisiert-kontrollierten Studie, der UKPDS, vor. In dieser zeigte Metformin in einer kleinen Gruppe von etwa 340 Patienten positive Effekte auf die diabetesattribuierte Sterblichkeit und die Gesamtmortalität [48]. Hingegen nahm in einer 2. Subgruppe mit etwa 270 Patienten unter Kombinationsbehandlung von Metformin mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid die Gesamtsterblichkeit zu. Letztere Behandlung ist in Deutschland die am meisten eingesetzte Kombinationstherapie bei Diabetes. Die positiven Effekte von Metformin sind nicht reproduziert worden. Inzwischen gibt es neue und teurere Wirkstoffe und Substanzklassen, wie Repaglinid, Nateglinid oder die Thiazolidindione, die sich einer zunehmenden Verordnung erfreuen. Randomisierte Langzeitstudien mit klinisch relevanten Endpunkten fehlen für diese Medikamente. Für den einzigen Wirkstoff, für den im Vergleich zur Behandlung mit Insulin keine negativen Wirkungen berichtet wurden, dem Glibenclamid [47], nimmt die Verordnung jedoch immer weiter ab. Jeder Wirkstoff zur Senkung des Surrogates Blutzucker müsste für sich getestet werden. Es gibt keinen sog. Klas-

seneffekt (class effect) für blutzuckersenkende Medikamente. Das heißt, sie wirken zwar alle senkend auf den Surrogatparameter Blutzucker, sie können und könnten sich jedoch in den erwünschten und unerwünschten Wirkungen auf relevante Endpunkte erheblich unterscheiden [49,50].

Osteoporose

Eine verminderte Knochendichte auf einem Röntgenbild (= Surrogat) ist ein Risikofaktor für Knochenbrüche. Deshalb sollten Medikamente, die die Knochendichte erhöhen auch Brüche verhindern. In einer kontrollierten Studie mit Natriumfluorid [51] zeigte sich jedoch das Gegenteil: Knochenbrüche nahmen zu. Für dieses Medikament ist die Messung der Knochendichte kein verlässliches Surrogat. Die Ergebnisse wurden vor allem im deutschsprachigen Raum als nicht relevant angesehen – mit dem Argument, die verwendete Dosis wäre zu hoch gewesen. Nachpublizierte Studien kommen zu divergierenden Ergebnissen. In Untersuchungen mit niedriger dosiertem Fluorid bzw. Therapiepausen zeigt sich eine Wirkung auf die Rate der Wirbelfrakturen nach 3–4 Jahren, nicht jedoch auf die Rate der extravertebralen Frakturen [52–54]. Ob niedrig dosiertes Fluorid gegenüber Kalzium allein oder kombiniert mit Vitamin D überlegen ist, ist nicht klar [55,56]. Trotz jahrzehntelangen Gebrauchs ist die Fluoridtherapie bei Osteoporose als experimentell anzusehen. Die Nebenwirkungen demgegenüber sind gut bekannt. Insbesondere Magen-Darm-Beschwerden, Gelenkbeschwerden und Schmerzen sind beschrieben. In der Studie von Riggs et al. hatten 24% der Placebogruppe und 53% der Interventionsgruppe Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion zwangen [51].

Selbst wenn randomisiert-kontrollierte Studien mit harten klinischen Endpunkten vorliegen, sind die Langzeitwirkungen einer (präventiven) Therapie oftmals nicht abzuschätzen. So z.B. im Falle des zur Behandlung von Osteoporose etablierten Bisphosphonats Alendronat. Das Knochenumbau hemmende Medikament hatte sich in Studien mit 1–4-jähriger Beobachtungszeit als wirksam zur Vorbeugung von vertebralem und extravertebralen Frakturen erwiesen. Kürzlich wurden die unerwünschten Langzeitwirkungen von Alendronat bekannt: Fallberichte über Patienten liegen vor, die nach langjähriger Einnahme während normaler Lebensaktivitäten atraumatische Frakturen des Femurschafts, der Rippen und der Beckenknochen erlitten hatten [57]. Knochennekrosen des Kiefers unter Bisphosphonaten wurden ebenfalls berichtet [58].

Psychiatrische und psychologische Interventionen

Die Behandlung mit Antidepressiva wird zunehmend kontrovers diskutiert [59]. Die Effekte der Antidepressiva auf Stimmung und Antrieb, gemessen mittels Skalen, scheinen sich nicht zwangsläufig in einer Abnahme von Suizidalität widerzuspiegeln. Im Gegenteil, Hinweise häufen sich, dass es zu einer Zunahme und nicht zu der erwarteten Abnahme von Selbstmordversuchen kommt [59]. Die Lückenhaftigkeit der publizierten Studien und das Fehlen aussagekräftiger Langzeitstudien mit dem klinisch relevanten Endpunkt Suizid werden beklagt [59].

Auch nichtmedikamentöse Eingriffe könnten unerwartet unterschiedliche Auswirkungen auf Surrogate und klinisch relevante Endpunkte haben. Trotz der weit geübten Praxis und der intuitiven Plausibilität der psychologischen Kriseninterventionen nach Stresstraumata (single session debriefing) deuten die Langzeiteffekte eher auf eine schädigende Wirkung hin [60–62]. Obwohl Debriefing subjektiv durchaus als hilfreich wahrgenommen werden kann, scheint das Debriefing die Langzeitremission von Traumasymptomen und den natürlichen Heilungsprozess eher zu verhindern [60–62].

Pädagogische und soziale Interventionen

Auch im Bereich anderer nichtmedikamentöser Interventionen können Surrogatergebnisse und relevante Endpunkte auseinander klaffen. Die beiden in der Tabelle angeführten Beispiele verdeutlichen dies [63,64].

Pflegeinterventionen

Surrogatrugschlüsse in der Pflege zu identifizieren erweist sich als schwierig. Sicher gäbe es eine Vielzahl davon, doch liegen kaum randomisiert-kontrollierte Studien vor, die einen Widerspruch zwischen biologischer oder augenscheinlicher Plausibilität und hartem klinischem Endpunkt aufgezeigt hätten. Pflegerisches Handeln basiert vielmehr noch als medizinisches Handeln auf tradierten Praktiken, auf nicht wissenschaftlich geprüften Interventionen und expertenbasierten Empfehlungen [65]. Ein Beispiel für einen Trugschluss dürfte die Empfehlung sein, eine frische Operationswunde nicht mit Wasser in Kontakt kommen zu lassen und erst nach Entfernung des Hautnahtmaterials zu duschen oder zu baden. Randomisiert-kontrollierte Studien zeigen hingegen, dass der Wasserkontakt der Operationswunde vor Entfernen des Nahtmaterials sich nicht ungünstig auf Wundinfektion und Wundheilung auswirkt [66–68].

Ein weiteres Beispiel: Die präoperative Rasur wird durchgeführt, um eine übersichtliche Inzisionsstelle zu garantieren, die peri- und postoperative Versorgung der Wunde zu erleichtern, aber auch um hygienisches Arbeiten zu ermöglichen und somit das Risiko für eine Wundinfektion zu reduzieren. Demgegenüber spricht einiges für die Annahme, dass rasierte Haut eher eine postoperative Wundinfektion begünstigt. Andere Methoden der Haarentfernung (Haarschneidegerät, chemische Mittel) scheinen sicherer zu sein [69]. Aus Mangel an hochwertiger Evidenz ist es jedoch verfrüht, von einem Trugschluss zu sprechen.

Seit wenigen Jahren werden für die deutsche Pflege so genannte Nationale Expertenstandards erstellt [70]. Derzeit wird der Standard Sturzprophylaxe in ausgewählten Pflegeeinrichtungen evaluiert. Die Evaluation erfolgt auf der Struktur- und Prozessebene, bewegt sich somit auf einer Interimsebene oder Surrogatenebene. Es wird davon ausgegangen, dass es bei Implementierung der Empfehlungen in die bestehenden Pflegestrukturen zu einer Verbesserung der patientenrelevanten Ergebnisse kommt. Eine kürzlich veröffentlichte randomisiert-kontrollierte Studie [71] lässt jedoch erheblichen Zweifel aufkommen an der Wirksam-

keit und Sicherheit niederschwelliger Interventionen ohne intensive externe Unterstützung und Bereitstellung zusätzlicher Ressourcen. Bei durchgehend guter Umsetzung der Empfehlungen in den Interventionsheimen (Surrogatebene) konnte in dieser Studie keine Reduktion der Stürze und sturzbedingten Verletzungen erreicht werden. Im Gegenteil: Die Interventionsgruppe war signifikant im Nachteil (56% Personen mit mindestens einem Sturzereignis im Vergleich zu 43% in der Kontrollgruppe).

Schlussfolgerungen

Vorschnelle Behandlungsempfehlungen im Rahmen von Bemühungen zur Primär- oder Sekundärprävention schwerwiegender Erkrankungen haben sich wiederholt auf inadäquate Evidenz gestützt. So können Hinweise aus epidemiologischen Erhebungen und experimentellen Untersuchungen oder Interventionsstudien, die anstatt an klinischen Endpunkten lediglich an Surrogatmarkern 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 auch sein mögen, in der jüngeren Vergangenheit hat sich an einer Reihe von Beispielen gezeigt, dass es vor Propagierung von entsprechenden Behandlungen unbedingt der Evidenz durch eine randomisiert-kontrollierte Endpunktinterventionsstudie bedarf, um im klassischen Sinne des *nil nocere* Schaden von der Bevölkerung abzuwenden. In diesem Kontext muss die besondere ethische Verpflichtung der (Primär-/Sekundär-)Präventivmedizin hervorgehoben werden.

Fazit für die Praxis

Sowohl für medizinisch-somatische als auch für psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen gilt – trotz häufig anders lautender Behauptungen – der Nachweis der Wirksamkeit in methodisch hochwertigen randomisiert-kontrollierten Studien mit klinisch relevanten Endpunkten. Für den Rezipienten wissenschaftlicher Literatur bedeutet dies die kritische Würdigung wissenschaftlicher Publikationen hinsichtlich ihrer methodischen Angemessenheit und inhaltlichen Gültigkeit. Für den praktisch Tätigen, der Informationen oftmals nur aus zweiter Hand erhält, die richtigen Fragen an den Informanten hinsichtlich der Glaubwürdigkeit und inhaltlichen Gültigkeit der Information zu stellen. Für den Wissenschaftler die Planung geeigneter Interventionsstudien, die patientenrelevante, klinische Endpunkte untersuchen.

Literatur

- 1 Meyer G, Mühlhauser I. Der Hormon-Trugschluss: Sexualhormone (Östrogene/Gestagene) in der Meno-/Postmenopause zur Krankheitsverhütung und Lebensverlängerung. In: Schücking BA (Hrsg): Selbstbestimmung der Frau in Gynäkologie und Geburtshilfe. Osnabrück: V&R unipress, 2003: 103–119
- 2 Mühlhauser I, Meyer G. Hormontherapie in den Wechseljahren. Kritische Blicke auf die Evidenzbasis. In: Jahn I (Hrsg): Wechseljahre multidisziplinär. Was wollen Frauen – was brauchen Frauen. St. Augustin: Asgard-Verlag, 2004: 139–162
- 3 Sackett DL. Hormone replacement therapy. The arrogance of preventive medicine. CMAJ 2002; 167: 263–364
- 4 Petitti D. Commentary: Hormone replacement therapy and coronary heart disease: four lessons. Internat J Epidemiol 2004; 33: 461–463
- 5 Hulley S, Grady D, Bush T et al, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605–613
- 6 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321–333
- 7 Shumaker SA, Legault C, Thal L et al, for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 2651–2662
- 8 Shumaker SA, Legault C, Kuller L et al. Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA 2004; 291: 2947–2958
- 9 Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA et al. Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA 2004; 291: 2959–2968
- 10 Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. JAMA 2005; 293: 935–948
- 11 Hemminki E, Sihvo S. A review of postmenopausal hormone therapy recommendations: potential for selection bias. Obstet Gynecol 1993; 82: 1021–1028
- 12 Mühlhauser I, Kimmerle R, Berger M. Langzeittherapie mit Sexualhormonen zur Krankheitsverhütung und Lebensverlängerung in der Postmenopause. Offene Fragen und Kontroversen unter besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus. arznei-telegramm 1995; 26: 37–44
- 13 Mühlhauser I. Kohortenstudie versus randomisiert-kontrollierte Studie am Beispiel der Behandlung mit Sexualhormonen in der Postmenopause. Diab Stoffw 1999; 8: 281–286
- 14 Mühlhauser I, Meyer G. Die so genannte Hormonersatztherapie in der Meno-/Postmenopause. Z Allg Med 2000; 76: 497–501
- 15 Kuhl H. Postmenopausale Frauen: Kardiovaskuläre Protektion durch Östrogen/Gestagen-Substitution. Dtsch Ärztebl 1996; 93: A1116–1119
- 16 Kuhl H. Substitution mit Östrogenen und Gestagenen. 11. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“. Dtsch Ärztebl 1994; 91: B571–573
- 17 Lauritzen C. Hormonsubstitution in der Menopause. Konsensus der Menopausegesellschaft deutschsprachiger Länder. Dtsch Ärztebl 1993; 90: B694–696
- 18 Mühlhauser I, Berger M. Surrogat-Marker. Trugschlüsse. Dtsch Ärztebl 1996; 93: A3280–3283
- 19 Bucher H, Guyatt GH, Cook D 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
- 20 Berger M, Mühlhauser I. Wirksamkeit von Medikamenten muss auch nach Zulassung geprüft werden. Dtsch Ärztebl 2000; 97: A154–156
- 21 Hays J, Ockene JK, Brunner RL et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. N Engl J Med 2003; 348: 1839–1854
- 22 Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al, for the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized Trial. JAMA 2003; 289: 3243–3253
- 23 Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2004; 350: 991–1004
- 24 Cauley JA, Black DM, Barrett-Connor E et al. Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). Am J Med 2001; 110: 442–450

- 25 Steckelberg A, Berger B, Köpke S et al. Kriterien für evidenzbasierte Patienteninformatoren. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 2005; 99: 343–351
- 26 The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029–1035
- 27 Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150–1155
- 28 Graat JM, Schouten EG, Kok FJ. Effect of daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections in elderly persons. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 715–721
- 29 Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D et al. Meta-analysis: high dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 37–46
- 30 The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406–412
- 31 Epstein AE, Hallstrom AP, Rogers WJ 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
- 32 Moore TJ. *Deadly Medicine. Why tens of thousands of heart patients died in America's worst drug disaster.* New York, London, Toronto: Simon & Schuster, 1995
- 33 Waldo AL, Caunn AJ, Ruyter H de et al, for the SWORD Investigators. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 7–12
- 34 Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468–1475
- 35 Califf RM, Adams FK, McKenna WJ et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1997; 134: 44–54
- 36 Hampton JR, Veldhuisen DJ van, Kleber FX et al. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet* 1997; 349: 971–977
- 37 Committee of Principal Investigators. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 1978; 40: 1069–1118
- 38 Committee of Principal Investigators. WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. *Lancet* 1984; 2: 600–604
- 39 Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study. Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–1245
- 40 The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; 102: 21–27
- 41 Strandberg TE, Salomaa VV, Naukkarinen VA et al. Long-term mortality after 5-year multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men. *JAMA* 1991; 266: 1225–1229
- 42 Strandberg TE, Salomaa VV, Naukkarinen VA et al. Cardiovascular morbidity and multifactorial primary prevention: fifteen-year follow-up of the Helsinki businessmen study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1995; 5: 7–15
- 43 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to Doxazosin vs Chlorthalidone. *JAMA* 2000; 283: 1967–1975
- 44 University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes mellitus. II. Mortality results 1970; 10 (Suppl 2): 785–830
- 45 University Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. V. Evaluation of phenformin therapy. *Diabetes* 1975; 24 (Suppl 1): 65–184
- 46 University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VI. Supplementary report on non-fatal events treated with tolbutamide. *Diabetes* 1976; 25: 1129–1152
- 47 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853
- 48 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865
- 49 Mühlhauser I. UKPDS – Darstellung nach Evidence-based Medicine Kriterien. *Diabetes & Stoffwechsel* 1998; 7: 267–273
- 50 Berger M, Mühlhauser I. Diabetes care and patient-oriented outcomes. *JAMA* 1999; 281: 1676–1678
- 51 Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 802–809
- 52 Pak CY, Sakhaee K, Adams-Huet B et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 401–408
- 53 Reginster JY, Meurmans L, Zegels B et al. The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1–8
- 54 Ringe JD, Dorst A, Kipshoven C et al. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three year therapy with calcium and low-dose intermittent monofluorophosphate. *Osteoporos Int* 1998; 8: 47–52
- 55 Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY et al. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVO Study. *Osteoporos Int* 1998; 8: 4–12
- 56 Ringe JD, Kipshoven C, Coster A et al. Therapy of established postmenopausal osteoporosis with monofluorophosphate plus calcium: dose-related effects on bone density and fracture rate. *Osteoporos Int* 1999; 9: 171–178
- 57 Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294–1301
- 58 Anonym. Kiefernekrosen unter Bisphosphonaten – Ein Klasseneffekt? *arznei-telegramm* 2005; 36: 23–24
- 59 Anonym. Antidepressiva: Lebensgefährliche Plazebos? *arznei-telegramm* 2005; 36: 45–47
- 60 Emmerik AAP, Kamphuis JH, Hulsbosch AM et al. Single session debriefing after psychological trauma: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 360: 766–771
- 61 Rose S, Bisson J, Wessely S. A systematic review of single-session psychological interventions („debriefing“) following trauma. *Psychother Psychosom* 2003; 72: 176–184
- 62 Michael T, Lajtman M, Margaf J. Frühzeitige psychologische Interventionen nach Traumatisierung. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: A 2240–2243
- 63 Watson M, Kendrick D, Coupland C et al. Providing child safety equipment to prevent injuries: randomised controlled trial. *BMJ* 2005; 330: 178–181
- 64 Petrosino A, Turpin-Petrosino C, Buehler J. „Scared Straight“ and other juvenile awareness programs for preventing juvenile delinquency. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; Issue 2: CD002796
- 65 Schlömer G. RCTs und systematische reviews in der Pflegeliteratur: Ein Vergleich zwischen deutscher und internationaler Pflegeforschung. *Pflege* 1999; 12: 250–258
- 66 Fraser I, Askew A, Biles J et al. Prospective randomised trial of early postoperative bathing. *BMJ* 1976; 6024: 1506–1507
- 67 Neues C, Haas E. Beeinflussung der postoperativen Wundheilung durch Duschen. *Chirurg* 2000; 71: 234–236
- 68 Riederer SR, Inderbitzi R. Gefährdet das Duschen die postoperative Wundheilung? *Chirurg* 1997; 68: 715–717
- 69 Kjonniksen I, Andersen BM, Sondenaa VG et al. Preoperative hair removal. A systematic literature review. *AORN Journal* 2002; 75: 928–938, 940
- 70 Deutsches Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege (Hrsg). *Expertenstandard Sturzprophylaxe in der Pflege.* Osnabrück: 2005
- 71 Kerse N, Butler M, Robinson E et al. Fall prevention in residential care: a cluster, randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 524–531