

Surrogatparameter – kritisch betrachtet

Übersetzt aus dem Spanischen und redaktionell zusammengefasst (1)

Einleitung

Das zentrale Ziel jeder therapeutischen Intervention besteht darin, in der vorgesehenen Zielpopulation den klinisch relevanten Effekt zu erzielen, für den sie entwickelt wurde – und dies bei akzeptablem Risiko sowie angemessenen Kosten. Die Methodik zur Bestimmung des Wirksamkeitsgrades ist daher von entscheidender Bedeutung, da sie unmittelbar die Entscheidungen von Ärztinnen und Ärzten, Patientinnen und Patienten sowie Gesundheitsinstitutionen beeinflusst.

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts etablierten sich randomisierte kontrollierte Studien (RCT), Doppelblindverfahren sowie Placebo und aktive Kontrollgruppen als die verlässlichsten Methoden zur Herstellung kausaler Zusammenhänge zwischen Interventionen und klinischen Effekten. Diese methodischen Elemente allein reichen jedoch nicht aus, um den Nutzen einer Behandlung zu garantieren; vielmehr muss die Robustheit der verwendeten Endpunkte überprüft werden.

„Es gibt keinen Ersatz für Sicherheit.“
Robert Temple, MD (1999)

Bis in die frühen 2010er Jahre galt die Verwendung von Endpunkten mit hoher klinischer Relevanz für die Beurteilung von Studien mit Bedeutung für regulatorische Maßnahmen als Standard. Diese „harten“ Endpunkte – etwa Gesamtüberleben, Inzidenz von Myokardinfarkten, Häufigkeit der diabetischen Retinopathie, Frakturrisiko oder Lebensqualität – sind für Patientinnen und Patienten direkt relevant, jedoch häufig zeitaufwendig und kostenintensiv zu erheben. Vor diesem Hintergrund haben sich regulatorische Anforderungen verschoben: Surrogatendpunkte, die theoretisch mit harten Endpunkten korrelieren und leichter sowie schneller messbar sind, gewinnen zunehmend an Bedeutung, obwohl ihre klinische Relevanz eingeschränkt bleibt.

Dieser Artikel aus dem Heft von BIT Navarra verfolgt das Ziel, zentrale Konzepte zu klären, Vor- und Nachteile gegenüberzustellen, die Auswirkungen dieses methodischen Wandels auf die biomedizinische Forschung zu beschreiben und die Folgen für die klinische Praxis zu reflektieren.

Vorläufige Definitionen

In der Fachliteratur existieren zahlreiche, teils überlappende Begriffe (biologischer Marker, Biomarker, Surrogatmarker, Surrogatvariable, Zwischenvariable). Das NIH (2001) schlug ein vereinfachtes konzeptionelles Modell vor, das hier zugrunde gelegt wird:

- **Klinischer Endpunkt:** Direkte Erfassung für die Studie relevanter Ereignisse wie Überleben, Morbidität oder Lebensqualität. Über die Einordnung von Zwischenvariablen als klinische Endpunkte besteht kein Konsens.

Sohns, F.

Zieschang, M.

Literatur

1 Original (Spanisch):

Saiz Fernández LC. Variables subrogadas y aprobación acelerada de medicamentos: ¿Hacia la inversión de la carga de la prueba? Bol Inf Farmacoter Navar 2025;32(1):1-17. doi:10.54095/BITN20253201. Verfügbar unter: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+32/Vol+32+N+1.htm.

Deutsche Übersetzung (intern):

Saiz Fernández LC. Surrogatvariablen und beschleunigte Zulassung von Arzneimitteln: Auf dem Weg zur Umkehr der Beweislast? Bol Inf Farmacoter Navar 2025;32(1):1-17.

- **Biomarker:** Objektiv messbare Merkmale, die biologische Prozesse, pathogene Vorgänge oder pharmakologische Reaktionen anzeigen. Sie können prognostisch (therapieunabhängig verlaufsprädiktiv) oder prädiktiv (Vorhersage der Therapieantwort) sein.
- **Surrogatendpunkt:** Ein Maß, das klinischen Nutzen oder Schaden vorhersagen soll und den klinischen Endpunkt ersetzt, wenn eine direkte Messung unpraktisch oder nicht durchführbar ist. Alle Surrogate sind Biomarker, jedoch nicht alle Biomarker Surrogate. Ein Effekt auf ein Surrogat hat für Patientinnen und Patienten keinen intrinsischen Wert. Beispiel: HbA_{1c} als Surrogat für diabetesbedingte Makro- und Mikroangiopathien.

Zweck und Einsatz von Surrogatparametern

Der Einsatz von Surrogatparametern in Zulassungsstudien hat deutlich zugenommen: Während in den 1990er Jahren weniger als die Hälfte der Studien Surrogatendpunkte verwendeten, lag der Anteil 2017 bereits bei rund 60 %.

Die Gründe sind überwiegend pragmatisch: Verkürzung von Studiendauer, Reduktion von Kosten und Komplexität, beschleunigter Patientenzugang zu Innovationen sowie potenziell geringere Arzneimittelpreise. Darüber hinaus ermöglichen Surrogate Einblicke in Krankheitsmechanismen, insbesondere bei multifaktoriellen Erkrankungen, und eignen sich für explorative Phase-II-Studien. Viele Surrogate sind kontinuierliche Variablen und können zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden, etwa onkologische Biomarker.

„Statistik allein kann unvollständiges Wissen nicht ersetzen.“ (1)

Validitätsanforderungen

Prentice (1989) formulierte drei klassische Kriterien:

1. Das Surrogat muss den klinischen Endpunkt vorhersagen.
2. Es muss den gesamten Behandlungseffekt auf den klinischen Endpunkt erfassen.
3. Die Intervention muss sowohl auf das Surrogat als auch auf den klinischen Endpunkt einen signifikanten Effekt zeigen.

Eine bloße Korrelation reicht nicht aus; erforderlich ist die Vorhersagefähigkeit. In der Praxis sind nur wenige Surrogate streng validiert. Analysen zeigen, dass Surrogate häufig als primäre Endpunkte eingesetzt werden, ohne dass ihre Validität hinreichend begründet ist. Zudem ist die Validität meist spezifisch für bestimmte Substanzen oder Wirkstoffklassen und nicht ohne Weiteres übertragbar.

Ideale Merkmale eines Surrogatendpunktes

- verlässlich und reproduzierbar
- verfügbar für den klinischen Gebrauch
- einfach zu quantifizieren
- sensitiv und spezifisch
- Dosis-Wirkungsbeziehung sagt wirklich das Risiko voraus
- biologisch plausibel

- Unterscheidung zwischen normalen und pathologischen Werten
- einfach zu überwachen
- korreliert mit dem Behandlungserfolg
- ermöglicht einen klinisch relevanten Unterschied zu finden

Regulatorische Perspektiven

FDA

Das Accelerated Approval Programm (seit 1992) akzeptiert neben validierten Surrogaten auch „reasonably likely“ Surrogate. Bestätigungsstudien werden jedoch oft nicht fristgerecht abgeschlossen, und Sanktionen sind selten. Nur ein kleiner Teil der so zugelassenen Medikamente weist später einen zusätzlichen klinischen Nutzen auf.

EMA

Die EMA bietet beschleunigte Verfahren wie Conditional Marketing Authorisation und Accelerated Assessment. Zwischen 2011 und 2018 basierten 90 % der beschleunigten Zulassungen auf Surrogaten, häufig ohne unabhängige Validierungsstudien. Das Konzept „reasonably likely“ wird auch hier angewandt, jedoch ohne konsistente Begründung in öffentlichen Berichten.

Europäische Entwicklungen

Das Paradigma der „adaptive pathways“ sieht eine frühere Markteinführung bei schwächerer Evidenz vor und integriert Real World Daten. Diese sind jedoch anfälliger für Verzerrungen. Das Vorgehen bedeutet faktisch eine Umkehrung der Beweislast: Wirksamkeit wird angenommen, bis ein negatives Ergebnis vorliegt.

Deutscher Ansatz (IQWiG/G BA)

Deutschland verfolgt eine restriktivere Haltung. Surrogate werden nur akzeptiert, wenn sie in der relevanten Zielpopulation validiert sind und quantitative Schwellenwerte erfüllen (z. B. $R \geq 0,85$ für das untere Konfidenzintervall des Korrelationskoeffizienten). Viele von EMA und FDA akzeptierte Surrogate wurden nie unabhängig bewertet.

Beispiele für Surrogatendpunkte in klinischen Studien und deren regulatorische Bedeutung

HIV

Frühe antiretrovirale Zulassungen basierten auf Surrogaten wie Viruslast (RNA) und CD4-Zellzahl. Die Viruslast etablierte sich als bevorzugter Surrogatparameter, da sie mit klinisch relevanten Endpunkten wie Progression zu AIDS und Gesamtmortalität korrelierte. Langfristige Studien bestätigten die Validität – ein Beispiel für ein erfolgreiches Surrogat.

Hepatitis C

Die anhaltende virologische Antwort (SVR; sustained virologic response) wird häufig als Surrogatendpunkt verwendet, ihre Validierung durch randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) ist jedoch nicht eindeutig. Cochrane-Analysen zu direkten antiviralen Wirkstoffen (DAA) zeigten zwar eine signifikante Senkung der Viruslast, lieferten jedoch keine ausrei-

chende randomisierte Evidenz darüber, in welchem Ausmaß SVR langfristige klinische Endpunkte wie Morbidität oder Mortalität beeinflusst. Befürworter verweisen auf Beobachtungsstudien, die Verbesserungen hinsichtlich Entzündung, Fibrose sowie klinischer Outcomes nahelegen. Kritiker betonen hingegen, dass Beobachtungsdaten keine formale Validierung ersetzen können; zudem sind späte Rückfälle dokumentiert.

SARS-CoV-2 (COVID-19)

Bei mRNA-Impfstoffen wurde in den USA die Immunantwort in Form neutralisierender Antikörpertiter als Grundlage für Emergency Use Authorizations (EUA) Erweiterungen (Kinder, Booster) herangezogen. Diese Immunmarker sind jedoch nicht hinreichend validiert, um klinische Wirksamkeit zuverlässig vorherzusagen – eine Einschränkung, die sowohl von Herstellern als auch von der FDA anerkannt wurde. Die EMA erteilte bedingte Zulassungen und Indikationserweiterungen auf Basis immunologischer Endpunkte und Infektionsinzidenz, wies jedoch ausdrücklich auf die Limitationen immunologischer Parameter hin und forderte Zurückhaltung bei deren Interpretation.

Arterielle Hypertonie

Frühe Antihypertensiva wurden eingeführt, bevor robuste klinische Daten zur Blutdrucksenkung und deren kardiovaskulären Auswirkungen vorlagen. Epidemiologische und kontrollierte Studien der 1970er/1980er Jahre belegten, dass Blutdrucksenkung durch verschiedene Wirkstoffklassen klinische Vorteile bringt. Das Design der Ursprungsstudien ist jedoch grundsätzlich anders als heute üblich: Frühe Studien schlossen Patientinnen und Patienten mit sehr hohen Ausgangswerten (> 170 mmHg systolisch) ein und nutzten häufig Placebo. Heute stellen sich Fragen zu intensivierten Zielwerten in anderen Populationen (z. B. normotensive oder ältere multimorbide Patienten), bei denen der Nutzen-Risiko-Spielraum enger ist. Cochrane-Reviews fanden bislang keinen klaren klinischen Vorteil intensiver Zielwerte ($< 135/85$ mmHg) gegenüber konventionellen Bereichen.

Dyslipidämie

Epidemiologische Daten zeigen eine Beziehung zwischen LDL-C-Senkung und reduziertem Risiko für ischämische Herzerkrankungen. Das praktische Ausmaß des Nutzens bleibt jedoch umstritten: Übersichten zu Statinen dokumentieren nur geringe absolute Risikoreduktionen (Mortalität 0,8 %, Myokardinfarkt 1,3 %, Schlaganfall 0,4 %). Eine konsistente Relation zwischen LDL-C-Reduktion und klinischen Endpunkten konnte nicht nachgewiesen werden. Studien mit ausgeprägter LDL-C-Senkung (z. B. AURORA, CORONA) zeigten keinen Vorteil hinsichtlich Morbidität oder Mortalität. Auch PCSK9 Inhibitoren und Ezetimib führten trotz starker LDL-Reduktion nicht konsistent zu Mortalitätsvorteilen; Torcetrapib erhöhte sogar die Mortalität, obwohl es LDL senkte und HDL steigerte. Das methodische Prinzip, Patientinnen und Patienten randomisiert unterschiedlichen LDL-Zielwerten zuzuweisen und klinische Endpunkte zu vergleichen, wurde bislang kaum umgesetzt. Zudem kontrolliert die Industrie viele Studien, und der Zugang zu Daten für unabhängige Analysen ist eingeschränkt.

Diabetes mellitus

Die Kontrolle von Glukose bzw. HbA_{1c} gilt als zentraler Surrogatparameter, doch epidemiologische Verbindungen zu kardiovaskulären Endpunkten sind nicht zuverlässig. Die Studien ACCORD und ADVANCE zeigten keine Mortalitätsreduktion oder signifikante Verringerung schwerer kardiovaskulärer Komplikationen durch intensivierete Glukoseziele. Einige Antidiabetika erhöhten sogar das kardiovaskuläre Risiko trotz HbA_{1c}-Senkung (z. B. Rosiglitazon). Metaregressionen fanden keine Assoziation zwischen HbA_{1c}-Absenkung und Mortalität, Myokardinfarkt oder Schlaganfall; neuere Übersichten bestätigen die eingeschränkte Validität von HbA_{1c} für klinisch relevante Endpunkte.

Osteoporose

Therapien zur Knochengesundheit stützten sich traditionell auf die Steigerung der Knochendichte (BMD) und die Reduktion morphometrischer Wirbelfrakturen als Surrogatendpunkte. Hochwertige Evidenz zeigt jedoch, dass eine BMD-Zunahme nicht zwangsläufig zu weniger klinisch relevanten Frakturen führt. Natriumfluorid erhöhte zwar die BMD, führte jedoch gleichzeitig zu mehr Frakturen außerhalb der Wirbelsäule. Nur ein Drittel der radiologisch nachgewiesenen Wirbelfrakturen ist symptomatisch, sodass die Lebensqualität nur schlecht mit morphometrischen Frakturen korreliert. In Navarra führte ein Projekt zur Überprüfung und Optimierung der Prophylaxe kortikosteroidinduzierter Osteoporosen zu dem Ergebnis, dass klinisch relevante Frakturen durch medikamentöse Maßnahmen nicht reduziert wurden. Osteoporoseprävention und -therapie bei Patientinnen und Patienten mit langfristiger Kortikosteroidtherapie sollten daher in vielen Fällen nicht mehr neu begonnen oder bei laufender Therapie überprüft werden (lokale Weisung des „Health service“ von Navarra 09/2024), da der Nachweis eines klinisch relevanten Frakturschutzes häufig fehlt.

Alzheimer-Krankheit

Die Debatte um Surrogatendpunkte entzündete sich 2021 erneut: Die FDA genehmigte Aducanumab für frühe Alzheimer-Stadien im Rahmen des Accelerated Approval basierend auf der Amyloid-beta-Reduktion als Surrogat, mit der Einschätzung, dies sei „reasonably likely“ mit klinischem Nutzen verknüpft. Das Beratungsgremium der FDA sprach sich jedoch einhellig gegen diese Entscheidung aus und bewertete den klinischen Nutzen als hochgradig unsicher; die beobachteten Unterschiede im CDR-SB waren gering. Die EMA lehnte die Zulassung im Dezember 2021 ab. Lecanemab erhielt nach erneuter Prüfung eine Zulassung, zeigte jedoch nur minimale Verbesserungen im CDR-SB (0,45 Punkte; klinisch relevanter Bereich 1,0–2,5 Punkte). Donanemab weist ähnliche Limitationen auf; zusätzlich bestehen Sicherheitsbedenken (z. B. hämorrhagische Ereignisse) bei dieser Wirkstoffklasse. Diese Fälle verdeutlichen die Notwendigkeit strengere Mindestkriterien vor der Zulassung kostenintensiver, potenziell riskanter Therapien mit unsicherem klinischem Nutzen festzulegen.

Onkologie und Surrogatendpunkte

Im Bereich der Onkologie haben Surrogatendpunkte in den letzten Jahrzehnten erheblich an Bedeutung gewonnen. Während die FDA in den 1980er Jahren überwiegend harte klini-

sche Endpunkte wie Gesamtüberleben, Symptomlinderung oder Lebensqualität verlangte, stützen sich heutige beschleunigte Zulassungen häufig auf Surrogatparameter wie das progressionsfreie Überleben (PFS) oder das objektive Tumoransprechen. Zwischen 2000 und 2016 basierten zahlreiche Zulassungen auf solchen Endpunkten.

„Nur 20% der im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens zugelassener Krebsmedikamente weisen einen Nutzen für das Gesamtüberleben auf.“ (1)

Die Evidenzlage ist jedoch problematisch: Nur etwa 12 % der Validierungsstudien zu onkologischen Surrogaten zeigen eine hohe Korrelation mit dem Gesamtüberleben. PFS weist keine überzeugende Beziehung zur Lebensqualität auf, und der mediane Überlebensvorteil lag in einigen Analysen lediglich bei 2,4 Monaten. Weniger als die Hälfte der im Rahmen beschleunigter Verfahren zugelassenen Medikamente konnte langfristig einen klinischen Nutzen bestätigen; viele Nachfolgestudien wurden verzögert oder gar nicht durchgeführt. In Europa waren zwischen 2014 und 2016 zahlreiche zugrunde liegende Studien nicht randomisiert oder wiesen ein hohes Bias-Risiko auf. Trotz dieser Schwächen bleiben regulatorische Bewertungen häufig optimistisch: Nur rund 20 % der onkologischen Wirkstoffe, die über Accelerated Approval zugelassen wurden, belegten später einen Überlebensvorteil. Initiativen wie Common Sense Oncology fordern daher eine Rückbesinnung auf patientenrelevante Endpunkte sowie strukturelle Änderungen in Forschung, Ausbildung und Versorgungspfaden.

Bedingte Zulassung am Beispiel Ataluren

Ein prägnantes Beispiel für die Risiken vereinfachter Zulassungsverfahren ist Ataluren zur Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie. 2014/2015 erhielt der Hersteller in Spanien eine bedingte Zulassung, obwohl die Evidenzlage unzureichend war. Die spanische Gesundheitsbehörde verweigerte 2015 die Finanzierung, was 2017 bestätigt wurde. 2019 führte der Zugang zu diesem Medikament zu intensiven öffentlichen Debatten. Im Jahr 2024 empfahl die EMA schließlich die Nichtverlängerung der Zulassung aufgrund fehlender Wirksamkeit.

„Der frühzeitige Zugang zu einem Medikament ist nicht immer gleichbedeutend mit einem klinischen oder sozialen Nutzen.“ (1)

Die Zulassung beruhte auf der Annahme, dass Ataluren die Produktion von Mikrodystrophin steigert – ein Surrogatparameter, der als potenzieller Marker für klinischen Nutzen interpretiert wurde. Dieser molekulare Effekt ließ sich jedoch in den nachfolgenden Studien nicht in patientenrelevante Verbesserungen wie gesteigerte Mobilität, verzö-

gerte Krankheitsprogression oder bessere Lebensqualität übersetzen. Damit erhielten Patientinnen und Patienten ein teures, ineffektives und nicht nebenwirkungsfreies Präparat – Ressourcen, die sinnvoller in Forschung oder sozialmedizinische Dienste für diese komplexe Patientengruppe hätten investiert werden können. Die Geschichte von Ataluren verdeutlicht, dass früherer Zugang nicht gleichbedeutend mit klinischem oder gesellschaftlichem Nutzen ist.

Risiken beschleunigter Zulassungen

Alle Arzneimittel können Nebenwirkungen verursachen; in der klinischen Praxis treten häufig unerwartete Ereignisse auf, die in Studien nicht erkannt wurden. Wird die Forschungsphase verkürzt, gelangen Produkte mit unzureichender Wirksamkeit und Sicherheit auf den Markt. Historische Beispiele für surrogatbasierte Zulassungen mit späteren Einschränkungen oder Rücknahmen sind:

- Rosiglitazon: Senkung von HbA_{1c}, jedoch erhöhte Herzinsuffizienzrate.
- Clofibrat: Cholesterinsenkung, jedoch erhöhte Mortalität.
- Natriumfluorid: Erhöhung der Knochenmineraldichte, jedoch mehr nicht vertebrale Frakturen.

Bis September 2023 hatte die EMA acht und die FDA 26 Indikationsrücknahmen im onkologischen Bereich nach Accelerated Approvals vorgenommen.

„Eine einfache Korrelation reicht nicht aus, um Surrogatendpunkte zu validieren.“ (1)

Kritische Betrachtung klinischer Studien

Randomisierte, kontrollierte und verblindete klinische Studien – das „Erbe Cochrane's“ – gelten weiterhin als Goldstandard zur Sicherung interner Validität. Heute werden sie jedoch als langsam, starr, kostenintensiv und mit eingeschränkter externer Validität kritisiert. Neue Ansätze wie Big Data, künstliche Intelligenz, pragmatische Designs und Modellierungen versprechen größere Datenmengen, Real-World-Evidenz, Geschwindigkeit und geringere Kosten. Diese Dynamik steht im Zusammenhang mit der Verschiebung von klassischen klinischen Endpunkten hin zu Surrogatparametern. Die Gefahr besteht darin, sich von scheinbar präzisen Messungen blenden zu lassen, obwohl belastbare Ergebnisse entscheidend sind. Beobachtungsdaten spielen eine wichtige Rolle bei der Sicherheitsbewertung und können klinische Studien sinnvoll ergänzen. Werden sie jedoch zur primären Evidenzquelle für Zulassungen erhoben, steigt das Risiko verzerrter Schlussfolgerungen. Wenn Zulassungsbehörden zugleich beschleunigte Verfahren unterstützen, droht ihre gesellschaftliche Schutzfunktion in den Hintergrund zu treten.

„Oftmals werden bestätigte Studien nicht veröffentlicht, und der Nutzen der durchgeführten Studien ist nicht ermutigend.“ (1)

Schlussfolgerungen

- Surrogatparameter dienen der indirekten Abschätzung klinischer Effekte, wenn eine direkte Messung nicht praktikabel oder effizient ist. Sie besitzen für Patientinnen und Patienten keinen intrinsischen Wert und erfordern daher eine sorgfältige Validierung.
- Nur eine Minderheit der in klinischen Studien eingesetzten Surrogate weist eine robuste Validierung auf. Dennoch akzeptieren Zulassungsbehörden im Rahmen beschleunigter Verfahren (Accelerated Approval, Conditional Marketing Authorisation) häufig unzureichend validierte Surrogatendpunkte.
- Surrogate werden in der klinischen Praxis breit verwendet. Beispiele für eine erfolgreiche Validierung finden sich etwa bei Hypertonie oder HIV. Demgegenüber bestehen erhebliche Unsicherheiten bei anderen Indikationsgebieten, darunter Infektionskrankheiten, kardiovaskuläre Erkrankungen, Osteoporose oder Demenz.
- Studien zur Bewertung onkologischer Therapien zeigen häufig schwer interpretierbare Ergebnisse, ein hohes Risiko für Bias sowie eine geringe Korrelation mit patientenrelevanten Endpunkten wie Gesamtüberleben oder Lebensqualität.
- Die europäische Zulassungsstrategie für Arzneimittel legt den Schwerpunkt auf einen raschen Zugang und verschiebt die bestätigende Evidenz auf nachfolgende Studien. Diese werden jedoch häufig nicht abgeschlossen oder gar nicht initiiert, sodass belastbare Daten fehlen.
- Ein breiter früher Zugang zu Arzneimitteln in einer unvollständigen Bewertungsphase erhöht das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen und erschwert die Implementierung geeigneter Gegenmaßnahmen.
- Die Arzneimittelbewertung befindet sich derzeit in einem tiefgreifenden Wandel. Trotz neuer regulatorischer Paradigmen bleibt die Notwendigkeit bestehen, Nutzen und Risiken zukünftiger Therapien auf der Grundlage zuverlässiger Evidenz aus gut konzipierten klinischen Studien zu beurteilen.

Literaturhinweis

Die Originalarbeit in spanischer Sprache (1) enthält eine umfassende Literaturangabe; im Originaltext finden sich u. a. Quellen zu Definitionspapieren des NIH, FDA-Richtlinien, systematischen Übersichten zu Surrogatvalidierung, Cochrane-Reviews zu HCV, COVID-Impfungen, Reviews zu Blutdruck und Lipid-Zielen, Studien zur Alzheimer-Immuntherapie, sowie zahlreiche Studien und Übersichtsartikel zur Accelerated-Approval-Praxis und deren Folgen.

Interessenkonflikte

Die Autorin und der Autor geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Friederike Sohns

Dr. med. Michael Zieschang