

Risiko und Nutzen einer Behandlung: das Beispiel Clofibrat

J. Schmidt

Die Publikation der WHO-Studie zur Primärprävention des Herzinfarktes mittels Clofibrat [1] ist seinerzeit auf grosses Interesse gestossen. In einem Editorial [2] ist sie 1979 auch in der «Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift» kommentiert worden.

Inzwischen ist der Schlussbericht dieser Studie veröffentlicht worden, der eine Nachbeobachtung der Studienpopulation über die aktive Behandlungsphase hinaus enthält [3]. Ebenso sind inzwischen auch andere Lipidsenker-Studien publiziert worden, welche eine Neu Beurteilung indizieren. Im folgenden Beitrag muss aber auch der Kommentar der Schweizer Lipidexperten vom Jahre 1979 [2] noch einmal kritisch analysiert werden.

«Unter 50 Patienten, die man 10 Jahre lang mit Clofibrat behandelt, muss 1mal eine Cholezystektomie in Kauf genommen werden. Als Entgelt kann für diese Gruppe eine Senkung der koronaren Morbidität um mindestens 40% erwartet werden!»: Mit dieser Bilanz ist von den Schweizer Lipidexperten der Gebrauch von Clofibrat zur Herzinfarktprophylaxe bei Hypercholesterinämie weiter empfohlen worden [2]. Andere Autoren hatten vor einer Verwendung von Clofibrat hingegen gewarnt.

Die WHO-Studie war eine multizentrische, randomisierte und placebo-kontrollierte Studie mit einer mittleren Behandlungsdauer von 5,3 Jahren [1]. Die Mortalität nach Ende der aktiven Studienphase wurde während weiterer 8 Jahre (durchschnittlich 13,2 Jahre ab Randomisierung) registriert. In der Tat hatte die aktive Clofibrat-Behandlung in der WHO-Studie zu einer (statistisch signifikanten) Senkung der Herzinfarktrate um 20% geführt; in der Clofibrat-Gruppe erfolgten 5,9¹ Herzinfarkte pro 1000 Patientenjahre und in der Placebo-Gruppe 7,4 (Unterschied: 1,5 pro 1000 Probanden pro Jahr). Die Zahl tödlicher Infarkte konnte jedoch nicht vermindert werden.

Gleichzeitig erfolgte unter der aktiven Behand-

lung aber ein (statistisch signifikanter) Anstieg der Gesamtmortalität, was bereits in der ersten Publikation 1978 ersichtlich war. Im Schlussbericht [3] wurden weitere, im ersten Bericht fehlende Todesfälle berücksichtigt, die innerhalb der aktiven Behandlungsperiode erfolgten. Danach erfolgte unter der Clofibrat-Behandlung ein statistisch signifikanter ($p < 1\%$) Anstieg der Gesamtmortalität um 44% (von 4,0‰ auf 5,7‰ pro Jahr; Unterschied: 1,7 pro 1000 Patientenjahre). Im ersten Bericht war irrtümlicherweise ein Anstieg der Gesamtmortalität² um bloss 29% von 3,8‰ auf 4,9‰ jährlich verzeichnet worden (Unterschied: 1,1 Todesfälle pro 1000 Patientenjahre).

Im Kommentar der Schweizer Lipidexperten konnte dieses nachträglich noch ungünstigere Resultat für Clofibrat natürlich nicht berücksichtigt werden. Dennoch sind in diesem Kommentar Fehler enthalten, die damals zu einer falschen Schlussfolgerung führten.

In der Tat waren in der Clofibrat-Gruppe Cholezystektomien mit einer jährlichen Inzidenz von 2% notwendig, d.h. bei 1 von 50 Patienten in einem Behandlungszeitraum von 10 Jahren. Ein wesentlicher Fehler in der Argumentation der Schweizer Lipidexperten bestand jedoch darin, dass mit einer «absoluten» und «relativen» Risiko- bzw. Nutzenangabe verschiedene Dinge miteinander verglichen worden sind (einmal «1 pro 50 in 10 Jahren», dann «Reduktion von 40%»). Wie man den obigen Zahlen entnehmen kann, sieht die wirkliche Bilanz in einem adäquaten Vergleich ganz anders aus.

Unter 50 Patienten, die man 10 Jahre lang mit Clofibrat behandelt, muss 1mal eine Cholezystektomie in Kauf genommen werden. Dafür kann in dieser Gruppe die Verhinderung von 0,75 Herzinfarkten erwartet werden. Allerdings muss bei 0,87 der Patienten der gleichen Gruppe (bzw. bei 0,55 Patienten aufgrund des irrtümlichen ersten Bericht-

Korrespondenz: Dr. J. Schmidt, Centre for Clinical Epidemiology, David Maddison Science Building, The University of Newcastle, N.S.W. 2308, Australien

¹ Diese Inzidenz wurde im obgenannten Editorial fälschlicherweise mit 5,4‰ angegeben.

² Diese Angaben beziehen sich auf die Behandlungsphase einschliesslich des ersten Jahres nach Behandlungsende.

tes) auch ein zusätzlicher Todesfall in Kauf genommen werden.

Unter 1000 Patienten, die man 5 Jahre lang mit Clofibrat behandelt, muss 10mal eine Cholezystektomie und 9mal (bzw. 6mal, wie zuerst irrtümlich berichtet) ein zusätzlicher Todesfall in Kauf genommen werden, dafür kann die Verhinderung von 8 (nicht-tödlichen) Infarkten erwartet werden!

Die Zahl der Cholezystektomien war also grösser als die Zahl verhinderter, nicht-tödlicher Infarkte, und die Zahl zusätzlicher Todesfälle durch die Clofibrat-Behandlung betrug schon aufgrund der ersten publizierten Daten fast ebenso viel wie die der verhinderten (nicht-tödlichen) Infarkte bzw. überstieg tatsächlich die Zahl verhinderter Infarkte, wie wir nun wissen! Zudem unterlagen die Schweizer Lipidexperten offensichtlich einem Missverständnis, wenn sie eine angebliche Reduktion der koronaren Morbidität um «mindestens 40%» in 10 Jahren postulierten. Diese Aussage ist zweifach falsch:

1. Auch in 10 Jahren beträgt die Infarktreduktion theoretisch lediglich 20% (wie in den 5 Jahren der aktiven Studienphase). Mit einer längeren Behandlungsdauer erhöht sich der *absolute*, nicht aber der *relative* Behandlungsnutzen (siehe unten).

2. Es kann eine Reduktion von *ungefähr* 20%, nicht aber von *mindestens* 20% erwartet werden. In der statistischen Analyse von Studienresultaten müssen wir bekanntlich immer davon ausgehen, dass eine unterschiedliche Prognose in Behandlungs- und Kontroll-Gruppe lediglich durch Zufall zustande kommen kann. Das Ausmass der Wahrscheinlichkeit, dass so ein Unterschied lediglich auf Zufall beruht, wird mit dem p-Wert angegeben (5% wird konventionell als Grenze festgelegt). Analog können für die Unterschiede sogenannte *Vertrauensintervalle* angegeben werden. Für die Clo-

fibrat-Studie lässt sich berechnen: Wir sind zu 95% sicher, dass die Infarktreduktion mindestens 3% und höchstens 35% beträgt. Werden die Resultate der Clofibrat-Studie richtig interpretiert, so müsste es also heissen: In 10 Jahren kann eine Reduktion der (nicht-tödlichen) Infarkte um mindestens 3% (und höchstens 35%) erwartet werden.

Die im obengenannten Editorial geäusserte Empfehlung zur Verwendung von Clofibrat ist deshalb falsch, und das isolierte Herausgreifen und die fälschliche Darstellung von einzelnen, positiven Resultaten ist mehr als fragwürdig.

Die Resultate der WHO-Studie sprechen deutlich für eine Schädlichkeit von Clofibrat als Infarktprophylaktikum und gegen eine weitere Verwendung dieser Medikamentengruppe in der Herzinfarktprävention. Im Schlussbericht der WHO-Studie weisen Clofibrat- und Placebo-Gruppe in der Zeit nach der aktiven Behandlungsphase eine gleich grosse Sterblichkeit auf, was auf eine echte Vergleichbarkeit hinweist. Dies legt den Schluss nahe, dass nicht ein Randomisierungsfehler, sondern Clofibrat selbst für die höhere Mortalität verantwortlich war [3]. Die Annahme, dass die Resultate der WHO-Studie eine wirkliche Schädlichkeit von Clofibrat zeigen, wird schliesslich durch weitere Prophylaxe-Studien (Re-Infarkt [4], kombinierte Risikofaktorenbehandlung [5]) gestützt, in welchen Clofibrat zu einer Mortalitätssteigerung geführt hat.

In den bisherigen Ausführungen sind die Begriffe «*relatives*» und «*absolutes Risiko*» verwendet worden. Diese Begriffe sind nicht sehr gut bekannt und sollen deshalb kurz erläutert werden³; nicht zuletzt hat die falsche Verwendung dieser Konzepte zur oben kritisierten Fehlinterpretation der Clofibrat-Studie geführt. Ebenso wie Risiken können auch Behandlungsnutzen in «*relativer*» und «*absoluter*» Form angegeben werden. Dies ist bereits in der verschiedenartigen Darstellung der Resultate der Clofibrat-Studie oben gezeigt worden. Die an sich einfachen Konzepte sind in der Tabelle 1 mit den Hauptresultaten einer weiteren Lipidsenker-Studie (Colestyramin-Studie [6]) noch einmal dargestellt.

Der «*absolute Behandlungsnutzen*» drückt also aus, um wieviel die Inzidenz (des «*Studien-Endpunktes*») durch eine allfällige Behandlung verringert werden kann. Ein Behandlungsnutzen von 2

Tabelle 1. Relative und absolute Risikoverminderung am Beispiel Cholesterinsenkung (in Klammern: 95%-Vertrauensintervall)

	Infarktrate (p. 1000 J.)		Nutzen	
	ohne Behandlung	mit Behandlung	relativer*	absoluter**
Colestyramin [6]	13,3	11,0	17%*** (-1-33%)	2,3/1000 J. (-0,1-4,8)
Clofibrat [1]	7,4	5,9	20% (3-33%)	1,5/1000 J. (0,2-2,8)

* Reduktion der Infarktrate in %

** Differenz

*** Diese Zahl variiert geringfügig von den publizierten Angaben, welche auf der Berechnungsmethode der «*life table analysis*» beruhen. Aus Gründen der Einfachheit und weil detaillierte Erkrankungsdaten in den Publikationen naturgemäss nicht aufgeführt sind, wird hier eine einfachere Berechnung («*2x2 contingency tables*») vorgenommen; die Unterschiede sind praktisch bedeutungslos.

³ Relatives Risiko (RR) entspricht Erkrankungsinzidenz in exponierter Gruppe dividiert durch Inzidenz in nicht-exponierter Gruppe; relative Risikoverminderung (= relativer Behandlungsnutzen) kann als 1-RR ausgedrückt werden. Absolutes Risiko (AR) wird auch als «*individuell zurechenbares Risiko*» (individual attributable risk) bezeichnet und entspricht der Erkrankungsinzidenz in der exponierten Gruppe minus der Inzidenz in der nicht-exponierten Gruppe; die absolute Risikoverminderung (= absoluter Behandlungsnutzen) beträgt Inzidenz in Kontroll-Gruppe minus Inzidenz in behandelter Gruppe.

Tabelle 2. Medikamentöse Cholesterinsenkung: Langzeitstudien (Mort. = Infarkt mortalität; Morb. = nicht-tödliche Infarkte; nicht-signifikante Resultate = 0)

	Infarktrate (pro 1000 J.)		Behandlungsnutzen	
	Placebo	Aktiv	relativer	absoluter
<i>Colestyramin-Studie [6]</i>				
Mort.	2,7	2,1	22%	0,6
Morb.	11,2	9,2	18%	2,0
Gesamt mort.	5,0	4,8	0	0
<i>Clofibrat-Studie [1, 3]</i>				
Mort.	1,2	1,3	0	0
Morb.*	6,2	4,6	26%	1,6
Gesamt mort.	4,0	5,7	-44%	-1,7
	Durchschnittl. Alter der Patienten	Cholesterin Durchschnittswert	Senkung	
Colestyramin-Studie [6]	48 Jahre	7,5 mmol/l	13,4%	
Clofibrat-Studie [1, 3]	46 Jahre	6,5 mmol/l	9%	

* Infarkte insgesamt: Reduktion um 20% bzw. 1,4/1000 Jahre

verhinderten Krankheitsereignissen pro 1000 Behandlungsjahre (vgl. Infarktreduktion von 1,5/1000 Jahre in Clofibrat-Studie und 2,4/1000 Jahre in Colestyramin-Studie) bedeutet, dass ein Patient mit einer Wahrscheinlichkeit von 2 zu 100 von einer 10jährigen Behandlung profitiert und mit einer Wahrscheinlichkeit von 98 zu 100 unnötigerweise eine 10jährige Behandlung auf sich nimmt. Demgegenüber drückt die Aussage «das Risiko wird durch die Behandlung um 20% gesenkt» (= relativer Behandlungsnutzen) kaum etwas über das Ausmass des Behandlungsnutzens für das Individuum aus. Die alleinige Berücksichtigung des relativen Behandlungsnutzens für die Beurteilung einer bestimmten Therapie ist als grundsätzlich falsch zu betrachten.

Dennoch werden die Aussagekraft von relativen und absoluten Angaben häufig vermischt. Der Nutzen oder Schaden durch eine bestimmte Exposition oder Intervention kann für das Individuum nur in der Form absoluter Angaben sinnvoll ausgedrückt werden. Andererseits sind relative Angaben besser geeignet, die ätiologische oder kausale Rolle einer Exposition oder Intervention zu bestimmen. So unterstützen beide obgenannten Studien die Lipidtheorie (dies wird durch die günstigen relativen Risiken unter aktiver Cholesterinsenkung illustriert); ob die medikamentöse Behandlung jedoch von Nutzen ist, ist damit noch lange nicht gesagt, denn der absolute Nutzen ist so gering, dass (Langzeit-)Nebenwirkungen zu mehr als einem zusätzliche Todesfall pro verhinderten Infarkt (wie beim Beispiel Clofibrat) führen können.

Die grosse amerikanische Colestyramin-Studie [6] hat insgesamt zu weit günstigeren Resultaten geführt

als die Clofibrat-Studie (siehe auch [7]). Tabelle 2 gibt die Ergebnisse wieder.

Wird der Unterschied zwischen Colestyramin- und Placebo-Gruppe allerdings nach den konventionellen Kriterien ($p < 5\%$ – zwei-seitig) beurteilt, dann sind die Ergebnisse der Colestyramin-Studie statistisch *nicht* signifikant! (Der Z-Score beträgt 1,92 – im konventionellen zwei-seitigen Test ist somit $p = 5,5\%$, also $p > 5\%$). Das 95%-Vertrauensintervall des absoluten Behandlungsnutzens reicht von -0,1 bis +4,7 pro 1000 pro Jahr [8]. Wir haben also keine 95%ige Sicherheit, dass eine jahrelange Colestyramin-Behandlung die Infarktrate tatsächlich senkt. Die Studie zeigt jedoch eine Infarktverminderung (die nicht durch Zufall allein erklärt werden könnte), wenn wir uns mit einer (unkonventionellen) 90%igen Sicherheit begnügen.

Entsprechend der Logik von relativen und absoluten Risikoangaben können wir dieses Ergebnis wohl als wichtiges Beweisstück für die Lipidtheorie gelten lassen. Ein eindeutiger Nutzen der Colestyramin-Behandlung kann aus der Studie jedoch nicht abgeleitet werden. Wir wissen, dass mindestens im ersten Behandlungsjahr 68% der Probanden unter der Colestyramin-Behandlung an Magen-Darm-Beschwerden, vor allem Sodbrennen und Verstopfung, zu leiden haben (Placebo-Gruppe: 34%) [6], sind aber nicht sicher, ob tatsächlich ein Infarkt verhindert werden kann: 0–4 von 100 Patienten können durch eine 10jährige Behandlung von einem Infarkt verschont werden. Kein Grund für eine Behandlungseuphorie!

Wir müssen uns vor Augen halten: Bei einer medikamentösen Infarktprophylaxe müssen *immer* viele behandelt und (potentiellen) Nebenwirkungen ausgesetzt werden, wobei – statistisch – nur ein kleiner Teil der Behandelten einen Nutzen erwarten kann. Dies ist schon bei einer stark ausgeprägten Hypercholesterinämie so: Die Senkung eines Cholesterinspiegels von 8 auf 6,7 mmol/l (von 310 mg% auf 260 mg%) bei 35jährigen Männern im Zeitraum von 20 Jahren kann im günstigsten Fall (Kausalität des Risikofaktors gesichert, Massnahme vollständig nebenwirkungsfrei) eine Reduktion der Infarktrate von 14% auf 8% bewirken. Eine solche Langzeittherapie käme somit 6 von 100 Patienten zugute, während gleichzeitig 94 «umsonst» während 20 Jahren behandelt würden [9]. Aus diesem Grund ist von vornherein die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass die massenhaft wirksam werdenden toxischen Effekte der medikamentösen «Strategie» eine allfällige Verringerung der Infarktrate vollständig aufwiegen oder sogar überwiegen können.

Ebenso zwingend ist abzuleiten, dass wegen der unbekannteren oder unterschiedlichen (Langzeit-)Toxizität der verschiedenen Substanzen *nicht* von Studien mit Ionenaustauschharzen auf den Nutzen an-

derer, gleichsinnig wirkender Präparate geschlossen werden kann. Es scheint, dass die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden oben analysierten Studien darauf zurückgeführt werden können: Clofibrat hat im Gegensatz zu den «untoxischen», nicht systemischen Harzen die Gesamtmortalität erhöht.

Eine sorgfältige Interpretation der Clofibrat-Studie und die Berücksichtigung der nun vorliegenden Schlussauswertung zeigen, dass Clofibrat als Herzinfarkt-Prophylaktikum mehr Schaden als Nutzen bewirken kann; eine 44%ige Steigerung der Gesamtmortalität darf nicht übergangen werden! Obwohl die Colestyramin-Studie die Lipidtheorie unterstützt, ist ein Behandlungsnutzen fraglich und muss weiter diskutiert werden.

Um so mehr ist es unzulässig, – wenn schon nicht Clofibrat – die häufig verwendeten Clofibrat-Derivate als Cholesterinsenker in der Infarktprophylaxe einzusetzen. Ein Behandlungsnutzen von Bezafibrat und Fenofibrat ist höchst zweifelhaft, und wir müssen aufgrund der Clofibrat-Erfahrungen deren Schädlichkeit vermuten.

- 1 Committee of Principal Investigators: A cooperative trial in the prevention of IHD using clofibrate. *Brit. Heart J.* 1978; 40: 1069.
- 2 Hartmann G. et al.: Clofibrat – Nutzen oder Schaden? *Schweiz. med. Wschr.* 1979; 109: 1137.
- 3 Committee of Principal Investigators: WHO trial on primary prevention of IHD with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. *Lancet* 1984/II: 600.
- 4 Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and niacin in CHD. *J. Amer. med. Ass.* 1975; 231: 360.
- 5 Miettinen T. A. et al.: Multifactorial primary prevention of cardiovascular disease in middle-aged men – risk factor changes, incidence, and mortality. *J. Amer. med. Ass.* 1985; 254: 2097.
- 6 Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in the incidence of CHD. *J. Amer. med. Ass.* 1984; 251: 351.
- 7 Schmidt J.: Ionenaustauschharze. *pharma-kritik* 1984; 6: 61.
- 8 Pocock S. J.: Current issues in the design and interpretation of clinical trials. *Brit. med. J.* 1985; 290: 39.
- 9 Whyte H. M.: Potential effect on CHD morbidity of lowering the blood-cholesterol. *Lancet* 1975/I: 906.