

Klinische Studien mit zusammengesetzten Endpunkten (Composite Endpoints)

Ihre Durchführung und Interpretation

Peter Kleist

GlaxoSmithKline AG, Münchenbuchsee



Quintessenz

- Zusammengesetzte Endpunkte bieten eine Vielzahl potentieller Vorteile; jedoch sind grundlegende klinische und statistische Voraussetzungen zu berücksichtigen.
- Allen Einzelkomponenten eines zusammengesetzten Endpunkts muss eine klinische Relevanz zukommen.
- Bei der Durchführung entsprechender Studien ist das Intention-to-treat (ITT)-Prinzip strikt einzuhalten. Alle randomisierten Patienten sind bis zu ihrem Tod oder andernfalls bis zum geplanten Studienende weiterzubeobachten, auch nach Therapieabbruch oder nach Auftreten eines ersten klinischen Ereignisses.
- Alle individuellen Komponenten eines zusammengesetzten Endpunkts sind separat auszuwerten. Negative Wirkungen auf einen oder mehrere Endpunkte dürfen durch starke positive Effekte auf die anderen Komponenten nicht maskiert werden.
- Interpretationsschwierigkeiten ergeben sich dann, wenn: 1) die Resultate in bezug auf die einzelnen Komponenten in unterschiedliche Richtungen gehen; 2) selten auftretende, «harte» klinische Endpunkte und häufig vorkommende «weiche» Endpunkte von untergeordneter klinischer Relevanz miteinander kombiniert werden.

Summary

Clinical studies with composite endpoints. Performance and interpretation

- *Composite endpoints offer several potential advantages; basic clinical and statistical requirements, however, need to be met.*
- *All components of a composite endpoint should be clinically meaningful.*
- *In conducting trials the intention-to-treat (ITT) principle should be strictly applied. Randomised patients should be followed up until death or otherwise until the planned end of the trial, and also in the event of therapy withdrawal or after the first component event has occurred.*
- *All individual components of the composite endpoint should be analysed separately. Negative effects on one or more components must not be masked by strong positive effects on the remaining components.*
- *Difficulties in interpretation arise when: 1. the results in respect of individual components of the composite endpoint point in different directions; 2. rarely occurring hard clinical endpoints are combined with frequently occurring soft endpoints of lesser clinical relevance.*

Einführung

Bei der Planung einer klinischen Studie ist die Festlegung des primären Endpunkts einer der wichtigsten Schritte. Der Gebrauch von zusam-

mengesetzten Endpunkten entspricht heute einem durchaus üblichen Vorgehen; in einigen Therapiegebieten, z.B. in der Kardiologie, hat sich deren Einsatz inzwischen sogar zum Standard entwickelt.

Ein zusammengesetzter Endpunkt besteht aus mehreren einzelnen Endpunkten, die nach einem zuvor definierten Algorithmus zu einem neuen individuellen Endpunkt kombiniert werden. Dabei können die Einzelkomponenten verschiedene klinische Endpunkte, Surrogatendpunkte oder eine Kombination von beiden darstellen.

Zusammengesetzte Endpunkte in klinischen Studien bieten eine Reihe potentieller Vorteile. Werden jedoch grundlegende klinische und statistische Voraussetzungen nicht beachtet, sind mit ihnen Fallgruben und Risiken verbunden. Selbst wenn Sie nicht persönlich in die Planung und Durchführung entsprechender Studien involviert sind – als Leser medizinischer Fachliteratur werden Sie ständig mit kombinierten Endpunktstudien konfrontiert. Der nachfolgende Artikel möchte auf einige wichtige Aspekte aufmerksam machen, die sowohl bei der Durchführung als auch bei der Interpretation von solchen Studien zu beachten sind.

Zwei verschiedene Endpunkttypen

Die Idee, Messdaten oder klinische Befunde zu kombinieren, ist nicht neu. Beurteilungsskalen, wie sie seit langem in der Psychiatrie benutzt werden (z.B. die Hamilton Depression Rating Scale), oder etablierte klinische Scores zur Charakterisierung des Schweregrades einer Erkrankung (z.B. ACR20/ACR70 des American College of Rheumatology) bestehen aus multiplen klinischen Erhebungen, die zu einem neuen Endpunkt kombiniert werden. Dieser erste, seit Jahrzehnten akzeptierte Typ zusammengesetzter Endpunkte beschreibt den fortschreitenden Krankheitsprozess und wird üblicherweise verwendet, um den Effekt einer therapeutischen Intervention zu erfassen, d.h. eine Verbesserung oder eine verlangsamte Verschlechterung des klinischen Zustands. Der statistische Ansatz besteht

in der Auswertung von Differenzen, in der Regel durch den Vergleich von Veränderungen im Verlauf der Studie (Behandlungsende vs. Ausgangswert) zwischen einer Test- und einer Kontrollgruppe.

Die Bedeutung des zweiten Typs von zusammengesetzten Endpunkten hat im letzten Jahrzehnt stetig zugenommen. Hierbei handelt es sich um die «Zeit bis zum ersten, klinisch bedeutsamen Ereignis» (time to first event), wobei das klinische Ereignis eines von mehreren, vorher exakt definierten Ereignissen ist und eine Auswertung der Häufigkeit der verschiedenen Events nach einer festgesetzten Zeitspanne vorgenommen wird [1]. Typische Beispiele sind die Kombination aller Todesfälle, Herzinfarkte und Fälle schwerer Angina pectoris (mit der Notwendigkeit einer akuten Intervention) in einer Studie an Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder die Kombination von Todesfällen, Herzinfarkten und Schlaganfällen in einer Hypertoniestudie. Das hinter der Verwendung dieses Endpunkttyps stehende Konzept ist die durch eine medizinische Intervention erzielte Verhinderung eines Events, welches die schrittweise Progression einer Erkrankung zu einem höheren Schweregrad widerspiegelt. Dementsprechend besteht der primäre statistische Ansatz in der Durchführung von sogenannten Überlebensanalysen (survival analyses). Die nachfolgenden Ausführungen konzentrieren sich auf den zweiten Endpunkttyp.

Drei Rationale für den Gebrauch zusammengesetzter Endpunkte

Bemerkenswerte therapeutische Fortschritte haben zu einer kontinuierlichen Abnahme der Mortalität und Morbidität verschiedener Erkrankungen geführt. Beispielsweise hat die heutzutage praktizierte antiretrovirale Kombinationstherapie die Überlebensrate HIV-Infizierter so deutlich verbessert, dass die erkrankungsbedingte Sterblichkeit oftmals keinen geeigneten Studienendpunkt für die Untersuchung neuer Therapien mehr darstellt. Die Erfassung von Unterschieden zweier Behandlungsschemata in bezug auf die Verhinderung eines seltenen (oder selten gewordenen) klinischen Ereignisses würde lange Beobachtungszeiten und immens hohe Patientenzahlen erfordern. Die erste Rationale, einen zusammengesetzten Endpunkt mit mehreren Endpunkt-komponenten an Stelle eines einzelnen Endpunktes (z.B. Mortalität) zu verwenden, besteht daher in der Erhöhung der potentiell zu erwartenden Ereignisrate und somit auch der statistischen Präzision. Folgegerecht ist eine kleinere Stichprobe notwendig, was die prinzipielle Durchführbarkeit einer Studie erleichtert. In anderen Worten: Je höher die (zu erwartende) Ereignisrate ist, um so kleiner ist die Anzahl der benötigten Patienten zur Aufdeckung von Therapie-

effekten – und zwar unter Beibehaltung einer ausreichenden statistischen Teststärke (Power) [2]. Mit einem zusammengesetzten Endpunkt, der statistisch als *ein* Endpunkt betrachtet wird, umgeht man weiterhin geschickt das Problem des multiplen Testens. Es ist keine statistische Anpassung zur Kontrolle des Fehlers erster Art notwendig (zur Beibehaltung einer geringen Wahrscheinlichkeit für ein falschpositives Ergebnis), wie dies beispielsweise bei mehreren primären Endpunkten der Fall wäre.

Die zweite Rationale für den Einsatz von zusammengesetzten Endpunkten ist die summarische Auswertung verschiedener Behandlungseffekte. Diese spielt bei Erkrankungen mit unterschiedlichen klinischen Ausdrucksformen eine Rolle, die sich pathophysiologisch alle auf die gleiche Ursache zurückführen lassen. Beispielsweise kann sich eine Atherosklerose klinisch sehr facettenreich manifestieren. Ein logischer Schritt ist die Untersuchung von «MACE», d.h. «major cardiovascular events». Ein anderes Beispiel für das Herangehen an die Multidimensionalität einer Erkrankung besteht in der Untersuchung sogenannter «skeletal-related events» in Studien an Patienten mit Knochenmetastasen. In solchen Studien werden z.B. pathologische Frakturen, Knochenbestrahlungen, chirurgische Eingriffe und Kompressionssymptome des Rückenmarks kombiniert erfasst.

Da nicht immer davon auszugehen ist, dass die einzelnen Endpunktkomponenten in gleicher Weise durch eine Intervention beeinflusst werden, besteht die dritte Rationale für zusammengesetzte Endpunkte in der Untersuchung des Nettoeffektes einer Behandlung. Ein Beispiel hierfür ist die LIFE-Studie (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study [3]): Jeweils verglichen mit Atenolol wurde durch Losartan die Inzidenz eines Schlaganfalls reduziert, die Gesamtsterblichkeit nicht beeinflusst und die Inzidenz eines Herzinfarkts sogar tendenziell (statistisch nicht signifikant) erhöht.

Fünf wichtige Aspekte bei Studien mit zusammengesetztem Endpunkt

Validität

Bei der Festlegung eines zusammengesetzten Endpunkts ist zu beachten, dass allen Einzelkomponenten eine klinische Relevanz zukommt. Die nur oder im wesentlichen auf einer Endpunktkomponente beruhende Evidenz für einen Behandlungseffekt sollte Aussagen zur Wirksamkeit einer Therapie bereits ausreichend stützen, d.h., selbst wenn die anderen Komponenten bei der Endauswertung der Studie keinen oder nur einen geringen Beitrag dazu liefern würden. Werden Studien an Patienten mit potentiell lebensbedrohenden Erkrankungen durchgeführt, sollte die Gesamtsterblichkeit eine Komponente

des zusammengesetzten Endpunkts bilden. Die reine Berücksichtigung der erkrankungsspezifischen Sterblichkeit kann zu einem Bias führen, der die untersuchte Behandlung favorisiert. Beispielsweise konnte durch einen implantierbaren Defibrillator in der DINAMIT-Studie (Defibrillator After Acute Myocardial Infarction Trial [4]) die Häufigkeit arrhythmiebedingter Todesfälle signifikant gesenkt werden – die Gesamtmortalität nahm jedoch um 8% zu.

Idealerweise unterliegen (hinzugefügte) nicht-tödliche Endpunktkomponenten einer klaren Beziehung zur pathophysiologischen Kaskade und somit zum finalen Ausgang einer Erkrankung. Sogenannte Surrogat-Endpunkte können Probleme aufwerfen, wenn zuvor nicht gezeigt wurde, dass die Beseitigung eines Risikofaktors auch das Risiko für die damit assoziierten klinischen Ereignisse senkt. Obwohl eine ventrikuläre Arrhythmie die Mortalität nach einem Herzinfarkt erhöht, waren die in der CAST-Studie (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial [5]) verwendeten Klasse-IC-Antiarrhythmika sogar mit einer deutlichen Zunahme von Todesfällen verbunden.

Plausibilität

Basierend auf biologischer Plausibilität, d.h. pathophysiologischen Überlegungen und Erfahrungen aus vergangenen Studien, sollten die zu erwartenden Behandlungseffekte auf die einzelnen Endpunktkomponenten ähnlich sein. Letztlich stellt die biologische Plausibilität die wissenschaftliche Rationale für zusammengesetzte Endpunkte dar. Auch die Zulassungsbehörden fordern, dass die Studienbehandlungen vergleichbare positive Effekte auf alle Endpunktkomponenten ausüben sollten.

Dennoch weist das Konzept der biologischen Plausibilität einige Schwächen auf. Pharmakologische Effekte können komplex sein und dazu führen, dass die Ergebnisse in bezug auf die individuellen Endpunktkomponenten divergieren. Ein Beispiel: In einer Studie senkte Acetylsalicylsäure (ASS) die kombinierte Rate verschiedener kardiovaskulärer Ereignisse um 18%; eine detailliertere Analyse zeigte eine 44prozentige Reduktion von Myokardinfarkten, eine Neutralität in bezug auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit und eine 22prozentige Zunahme an Schlaganfällen [6] – letzteres nicht «unerwartet», da ASS Blutungen verursacht und das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall erhöhen kann. Daher ist die Ermittlung eines Nettoeffekts von klinischen Teileffekten ein ebenso wichtiges Argument für einen zusammengesetzten Endpunkt.

Endpunktkomponenten, die insensitiv auf eine Behandlung sind, verwässern den Gesamteffekt, erhöhen die Variabilität und vermindern somit die statistische Power einer Studie. Aus Zulassungssicht ist es zudem nicht ratsam, Wirksamkeits- und Toxizitätsvariablen miteinander zu kombinieren. «Time to treatment failure» ist

daher für regulatorische Zwecke meistens ungeeignet, da nebenwirkungsbedingte oder vom Patienten vorgenommene Behandlungsabbrüche keine unmittelbare Relevanz für den zugrundeliegenden Krankheitsprozess und die Wirksamkeit einer Therapie aufweisen. So kann ein für einen Therapievergleich herangezogenes, zytotoxisches Arzneimittel zwar mit einem klaren Überlebensvorteil verbunden sein, allerdings nur zum Preis von schweren Nebenwirkungen, die eine hohe Abbruchrate verursachen. Ein neues, nichttoxisches Arzneimittel kann eine signifikant längere «time to treatment failure» als die Vergleichssubstanz haben – allein aufgrund einer niedrigeren Abbruchrate. Die Daten würden daher weder die Wirksamkeit des neuen Arzneimittels belegen noch eine Zulassung unterstützen.

Häufigkeit und relatives Gewicht der einzelnen Endpunktkomponenten

Besteht ein zusammengesetzter Endpunkt aus Todesfällen, Herzinfarkten und Schlaganfällen, so ist die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Komponenten von untergeordneter Bedeutung – denn sie weisen alle eine hohe Relevanz für einen Patienten auf. Die Aussagekraft einer klinischen Studie ist jedoch herabgesetzt, wenn ein relativ selten auftretender harter klinischer Endpunkt (z.B. Sterblichkeit) mit häufig auftretenden weichen Endpunkten («soft endpoints») kombiniert wird. Welche Bedeutung kommt solchen weichen Endpunkten, wie z.B. Laborvariablen, tatsächlich zu, wenn im Endeffekt die harte Endpunktkomponente durch eine Behandlung nicht oder eventuell sogar negativ beeinflusst wird? Eine vor kurzem publizierte systematische Übersicht [7] hat demonstriert, dass die Interpretation kardiovaskulärer Studien mit zusammengesetzten Endpunkten häufig erschwert ist – und zwar aufgrund grosser Gradienten in der klinischen Bedeutung und im Ausmass der Behandlungseffekte auf die einzelnen Komponenten: So waren die weniger relevanten Komponenten in der Regel mit deutlich höheren Ereignisraten und grösseren Behandlungseffekten verbunden.

Vom wissenschaftlichen Standpunkt aus betrachtet, ist die Kombination harter und weicher Endpunkte nur dann angemessen, wenn die weichen Endpunktkomponenten klinisch bedeutsam sind, eine klare Beziehung zum finalen Krankheitsausgang zeigen und ein gegenüber den harten Endpunkten erwartungsgemäss vergleichbares Ausmass der Behandlungseffekte aufweisen. Einer Laborvariablen wie z.B. Serum-Kreatinin bei Patienten mit diabetischer Nephropathie kommt daher nur eine schwache Rationale zu, da ausser einer Niereninsuffizienz viele andere Faktoren zur erhöhten Mortalität in dieser Patientengruppe beitragen [8].

Treten die klinisch bedeutsameren Ereignisse relativ selten auf, ist es ratsam, den Fokus auf die Einzelkomponenten zu legen und dem zusammen-

gesetzten Endpunkt ein geringeres Gewicht beizumessen. Entsprechend fordern auch die Zulassungsbehörden, dass die klinisch relevanten Komponenten zumindest nicht negativ durch eine Behandlung beeinflusst werden. Negative Wirkungen auf einen oder mehrere Endpunkte, insbesondere solche, die einen höheren Schweregrad einer Erkrankung reflektieren, dürfen nicht durch starke Behandlungseffekte auf die anderen Komponenten des zusammengesetzten Endpunkts maskiert werden.

Intention-to-treat-Prinzip

Die wichtigste Anforderung bezüglich der Durchführung einer Studie mit einem zusammengesetzten Endpunkt ist die strikte Einhaltung des Intention-to-treat-(ITT-)Prinzips. Es ist ein weitverbreitetes Missverständnis, dass ITT lediglich eine statistische Auswertungsstrategie ist; ITT ist ein viel umfassenderes Konzept, das auf einem maximalen Follow-up aller randomisierten Studienpatienten basiert, alle Outcomes erfasst und somit letztlich eine unverzerrte Auswertung von Wirksamkeit und Sicherheit einer Intervention ermöglicht.

In diesem Kontext heisst das, dass die Patienten bis zu ihrem Tod («worst outcome») oder andernfalls bis zum geplanten Studienende weiter zu verfolgen sind [9]. Patienten mit einem ersten klinischen Ereignis (d.h. Auftreten eines ersten Endpunkts) dürfen nicht aus der Studie herausgenommen werden. So können Patienten mit einem Herzinfarkt immer noch einen Schlaganfall oder einen weiteren Infarkt erleiden bzw. während des Follow-ups sterben. Auch wenn es nicht möglich sein sollte, einen Patienten weiterzubehandeln, sollte dieser bis zum geplanten Studienende bezüglich aller Endpunktkomponenten weiterbeobachtet werden. Denn Studien, die Patienten nach einem ersten Ereignis oder nach Therapieabbruch nicht weiterverfolgen, enthalten wichtige klinische Informationen vor und machen eine Auswertung aller Komponenten eines zusammengesetzten Endpunkts unmöglich. Auswertungen von Studien mit einer hohen «Loss to follow up»-Rate und entsprechend fehlenden Daten zum klinischen Outcome sind nur «Pseudo-ITT»-Analysen, die einer Per-Protokoll-Auswertung nahekommen und einem ähnlichen Bias unterliegen.

Spezifische Anforderungen an die Auswertung

Bereits im Studienprotokoll ist eine exakte Spezifizierung des zusammengesetzten Endpunkts mit all seinen Komponenten vorzunehmen. Ebenso sollte die erwartete Häufigkeit des Auftretens von jedem einzelnen Ereignis (Endpunkt) im voraus festgelegt werden, zumal diese Information in eine sorgfältige Fallzahlplanung eingeht. Der grossen Bedeutung wegen sei hier nochmals auf die ITT-Auswertung der Daten hin-

gewiesen, d.h. unter Berücksichtigung aller randomisierten Patienten und des Follow-ups aller Patienten bis zum geplanten Studienende bzw. einem vorzeitigen fatalen Ereignis.

Eine der wichtigsten Fragen am Ende einer Studie ist, in welcher Weise die einzelnen Endpunktkomponenten zum Gesamtergebnis beitragen und welche Komponente(n) letztlich für einen Behandlungseffekt verantwortlich ist bzw. sind. Liegen dem Behandlungseffekt alle Komponenten zugrunde, oder ist dieses auf den positiven Einfluss auf nur eine Komponente zurückzuführen? Zulassungsbehörden erwarten daher, dass alle Endpunktkomponenten separat auszuwerten sind. Wie bereits erwähnt, dürfen die klinisch bedeutsamen Endpunkte im Hinblick auf die Zulassung einer Therapie zumindest nicht negativ beeinflusst werden.

Die Analyse der einzelnen Endpunkte muss zwei Aspekte berücksichtigen: erstens die Gesamthäufigkeit jeder individuellen Komponente, d.h. die Rate derjenigen Patienten, die einen entsprechenden Endpunkt zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie aufweist; zweitens die Häufigkeit, mit der jeder Endpunkt als erstes Ereignis in der Studie auftritt. Es ist darüber hinaus empfehlenswert, jede Endpunktkomponente als sekundären Studienendpunkt zu definieren. Ein gutes Beispiel für die praktische Umsetzung dieser Anforderungen ist die ACTION-Studie (A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS [10]).

Abschliessende Empfehlungen an den Leser entsprechender Publikationen

Vorsicht ist angebracht, wenn ein zusammengesetzter Endpunkt im Verlauf der Studie abgeändert wurde; die Basis für eine solche Entscheidung muss eindeutig beschrieben sein. Ebenfalls muss vermerkt sein, dass die Kenntnis von behandlungsbezogenen Daten, z.B. aufgrund von Zwischenauswertungen, keine Rolle gespielt hat. Weiterhin ist die klinische Relevanz der einzelnen Endpunktkomponenten grundsätzlich zu hinterfragen. Mehr als ein Drittel aller publizierten Studien mit einem zusammengesetzten Endpunkt und dem Tod als einer der Komponenten zeigen ein signifikantes Gesamtergebnis zugunsten der untersuchten Therapie, ohne dass der Einfluss auf die Mortalität dazu einen Beitrag geleistet hat [2]. Es kann sogar sein, dass ausschliesslich der kombinierte Endpunkt statistische Signifikanz erreicht [11]. Diese Fakten unterstreichen die Wichtigkeit, sich das Ergebnis für jede Endpunktkomponente genau anzusehen und z.B. darauf zu achten, ob ungerechtfertigte Aussagen in bezug auf die Beeinflussung der Mortalität gemacht werden.

Letztendlich sollte folgende Frage positiv beantwortet werden können: Löst das Ergebnis der

Studie ein vorhandenes medizinisches Problem und unterstützt es zukünftige klinisch-therapeutische Entscheidungen?

Anmerkung

Beiträge des Autors zu dieser Thematik erschienen bereits im *International Journal of Pharmaceuti-*

cal Medicine (Composite endpoints for clinical trials: current perspectives. *Int J Pharm Med.* 2007; 21:187–98) und in der *DGPharMed News*, der Mitgliederzeitschrift der Deutschen Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin (Klinische Studien mit zusammengesetzten Endpunkten – Was es dabei zu beachten gilt. Heft Nr. 1/2008).

Literatur

- 1 Chi GYH. Some issues with composite endpoints in clinical trials. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005;19:609–19.
- 2 Freemantle N, Calvert M, Wood J, et al. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA.* 2003;289:2554–9.
- 3 Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995–1003.
- 4 Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351:2481–8.
- 5 Echt DS, Liebson PR, Mitchell IB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the cardiac arrhythmia suppression trial. *N Engl J Med.* 1991;324:781–8.
- 6 Pocock SJ. Clinical trials with multiple outcomes: a statistical perspective on their design, analysis, and interpretation. *Control Clin Trials.* 1997;18:530–45.
- 7 Ferreira-Gonzalez I, Busse JW, Heels-Ansdell D, et al. Problems with the use of composite endpoints in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 2007;334:786–8.
- 8 Montori VM, Permanyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, et al. Validity of composite endpoints in clinical trials. *BMJ.* 2005; 330:594–6.
- 9 Lubsen J, Kirwan BA. Combined endpoints: can we use them? *Stat Med.* 2002;21:2959–70.
- 10 Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 364:849–57.
- 11 Freemantle N, Calvert M. Composite and surrogate outcomes in randomised controlled trials. *BMJ.* 2007;334: 756–7.

Korrespondenz:

Dr. med. Peter Kleist
GlaxoSmithKline AG
Talstrasse 3–5
CH-3053 Münchenbuchsee
peter.m.kleist@gsk.com