

Metaanalyse findet eher kardiovaskuläre Gefährdung anstatt des postulierten Nutzens:

## Ist Rosiglitazon ein trojanisches Pferd?

Die meisten Patienten mit Diabetes sterben nicht an einer Hyperglykämie, sondern – zu mehr als zwei Dritteln – an kardiovaskulären Ursachen. Dennoch werden Antidiabetika aufgrund ihrer blutzucker- und HbA<sub>1c</sub>-senkenden Eigenschaften zugelassen. Der Kardiologe Steven E. Nissen aus Cleveland, bekannt für kritische Fragestellungen, hat in einer Metaanalyse zu ergründen versucht, welche Auswirkungen Rosiglitazon (Avandia®) im Vergleich zu Placebo oder Vergleichspräparaten auf kardiovaskuläre Outcomes hat. Die Suche nach entsprechenden Studien erstreckte sich auf die Website der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und auf ein Verzeichnis der klinischen Studien der Herstellerfirma Glaxo-SmithKline (GSK). Einschlusskriterien waren eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen, eine randomisierte Kontrollgruppe ohne Rosiglitazon sowie Angaben über Myokardinfarkte und Todesfälle mit kardiovaskulären Ursachen. Diese Anforderungen trafen auf 42 von 116 potenziell relevanten Studien zu. Das mittlere Alter der Teilnehmerinnen und Teilnehmer lag bei 56 Jahren und das Basis-HbA<sub>1c</sub> bei 8,2 Prozent. In der

Rosiglitazon-Gruppe betrug die Odds Ratio (OR) für einen Myokardinfarkt 1,43 (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,03–1,98;  $p = 0,03$ ). Die OR für Tod durch kardiovaskuläre Ursachen berechneten die Autoren mit 1,64 (95%-KI 0,98–2,74;  $P = 0,06$ ). Ihre Berechnungen interpretieren Nissen und seine Mitarbeiterin Kathy Wolski so: «Rosiglitazon war mit einem signifikanten Anstieg des Myokardinfarkttrisikos und mit einem grenzwertig signifikanten Anstieg des Todesrisikos durch Herz-Kreislauf-Ursachen assoziiert.» Sie räumen aber auch gleich ein, dass sie keinen Zugang zum ursprünglichen Quellenmaterial hatten und auf eine patientenbasierte Analyse verzichten mussten. Trotz dieser Einschränkungen sollte das Potenzial für ernsthafte kardiovaskuläre Effekte einer Rosiglitazon-Behandlung bei Typ-2-Diabetes in Betracht gezogen werden. Ein Begleiteditorial im New England Journal of Medicine versucht diese Resultate einzuordnen. Zu den Stärken gehört eine ausgedehnte Materialsuche, auch nach unpublizierten Studien, und ein präspezifizierter Analyseplan. Die Metaanalyse hat aber auch Schwächen. So kann sie keinen Aufschluss geben

über den zeitlichen Verlauf einer Gefährdung und ebenso wenig über eine mögliche Dosis-Wirkungs-Beziehung. Ausserdem war die Zahl der Ereignisse so klein, dass kaum potenzielle Differenzen zwischen den Studien zu erkennen gewesen wären. Einige wenige Ereignisse hätten die Waage auf die andere Seite kippen lassen können. Die Möglichkeit eines Zufallsergebnisses lässt sich somit nicht ausschliessen. Zum jetzigen Zeitpunkt, so der Editorialist, sei angesichts potenzieller kardiovaskulärer Risiken und des Fehlens von anderen Gesundheitsvorteilen (ausser bei der Erscheinung der Laborwerte) das Rationale zur Rosiglitazon-Verschreibung unklar. Ganz anders sieht dies die Herstellerfirma GSK in einer Stellungnahme: «Die Gesamtheit unserer Daten zeigt, dass Avandia ein mit anderen oralen Antidiabetika vergleichbares kardiovaskuläres Profil hat.» ■

Quelle:

Steven E. Nissen, Kathy Wolski: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. New England Journal of Medicine 2007; 356 (online-Publikation: 10.1056/NEJMoa72761).

H.B.

Berufliche Alternativen sprechen nicht für einen Wechsel:

## Ein kurzer Blick zur Seite ...

Sollten Sie sich wieder einmal am Rande der beruflichen Zufriedenheit befinden, denken Sie an folgende fünf wirklich miese Jobs, die Medizinern auch noch offenstehen – selbst wenn Sie sie ihren Kindern gegenüber kaum rechtfertigen könnten und auf dem Sterbebett bereuen müssten:

■ **Leiter medizinische Dienste in Guantanamo Bay:** Blitzblanke Räumlichkeiten weit weg in Kuba und weit weg von liberalen Gesetzen, die auch die Menschenrechte respektieren. Immerhin: keine mühsamen Angehörigen, mit denen man sich herumschlagen müsste.

■ **Wissenschaftlicher Forscher für eine grosse Tabakfirma:** Sie sind Teil eines mächtigen weltumspannenden Industriezweigs, kommen weit herum und lernen interessante Leute kennen. Ihre Aufgabe ist es, Tabaktodesfälle zum Nonsens zu erklären, Epidemiologie und Forschungsethik zu untergraben, Nichtregierungsorganisationen in Drittweltländern zu umgarnen und Märchen über sicherere Zigaretten zu verbreiten.

■ **Entwickler von biochemischen Waffen:** Obwohl die WHO von solcher Arbeit doch abrät, werden einige ihnen mit patriotischen Rechtfertigungen zur Seite stehen.

■ **Chirurg im kommerziellen Organhandel:** Den Armen schaden und den Reichen helfen – die ökonomische Seite ist leicht zu rechtfertigen, aber alles andere?

■ **Doping-Sportarzt:** Finanziell sehr einträglich, immer Freikarten zu wichtigen Sportanlässen – aber der Welt-Antidoping-Codex von 2003 hat die Last inzwischen doch deutlich vom Athleten auf den Arzt verschoben.

Die Vorschläge stammen von der Sozialmedizinerin Mary Black aus Belgrad. (Quelle: BMJ 2007; 334, 750) ■

H.B.