

# Rosiglitazon und kardiovaskuläres Risiko

Eine weitere Metaanalyse

**Nach kurzer Zeit ist eine weitere Metaanalyse erschienen, die den Einfluss von Rosiglitazon auf das kardiovaskuläre Risiko bei gestörter Glukosetoleranz oder Typ-2-Diabetes untersucht, diesmal mit einer Beschränkung auf Studien mit längerer Dauer und mit nachvollziehbar strengem Monitoring der Nebenwirkungen.**

JAMA

Das erste Thiazolidindion, Troglitazon, wurde sehr rasch wegen Lebertoxizität vom Markt genommen. Die beiden nächsten Vertreter Rosiglitazon (Avandia®) und Pioglitazon (Actos®) erhielten jedoch 1999 die Zulassung in den USA (und vielen weiteren Ländern) und konnten für sich in Anspruch nehmen, eine Reihe kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Insulinresistenz, Blutdruck und Mikroalbuminurie sowie Surrogatmarker wie Serumspiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) oder die Karotis-intima-Dicke günstig zu beeinflussen. Die Produktinformationen enthalten allerdings auch Hinweise, dass Thiazolidindione zu Wasserretention und Herzinsuffizienz führen können.

Vor einem halben Jahr erregte eine Metaanalyse einiges Aufsehen, die für Rosiglitazon anstatt des postulierten Nutzens eine signifikante Erhöhung des Myokardinfarkttrisikos errechnete (ARS

MEDICI 12/07, S. 572). Die vorliegende Metaanalyse wollte mit strengeren Auswahlkriterien das Ausmass der Risiko-steigerung für schwere Herzkreislaufkomplikationen unter Rosiglitazon untersuchen.

## Methodik

Für die Autoren war wichtig, dass in den berücksichtigten Studien die Überwachung von kardiovaskulären Nebenwirkungen als Ziel klar deklariert war und die unerwünschten Ereignisse einzeln klar ausgewiesen wurden. Weiteres Kriterium bei den randomisierten, mittels Placebo oder Vergleichstherapie kontrollierten Studien war eine Mindestdauer von 12 Monaten.

## Ergebnisse

Aus 140 gescreenten Studien berücksichtigten die Autoren für ihre Metaanalyse lediglich 4 Studien an 14 291 Patienten mit einer Beobachtungszeit zwischen 1 und 4 Jahren.

Rosiglitazon erhöhte das Risiko für Myokardinfarkt signifikant: Das relative Risiko (RR) betrug 1,42 mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) von 1,06 bis 1,91 ( $p = 0,02$ ).

Für Herzinsuffizienz ergab sich eine Risikoverdoppelung mit einem RR von 2,0 (95%-KI 1,52–2,88;  $p < 0,001$ ). Demgegenüber war kein signifikanter Anstieg der kardiovaskulären Mortalität nachweisbar (RR = 0,90, 95%-KI 0,63–1,26;  $p = 0,53$ ). Für diese Endpunkte bestand keine substanzielle Heterogenität unter den berücksichtigten Studien.

## Schlussfolgerung

Die Autoren kommen zum Schluss, dass die Anwendung von Rosiglitazon für

## Merksatz

- In einer Metaanalyse von 4 randomisierten, kontrollierten Studien war Rosiglitazon nach mindestens 12-monatiger Verabreichung bei Prädiabetes oder etabliertem Typ-2-Diabetes mit einem signifikant höheren Risiko für Herzinfarkt und Herzinsuffizienz assoziiert, allerdings ohne signifikante Beeinflussung des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos.

mindestens 12 Monate bei Patienten mit beeinträchtigter Glukosetoleranz oder Typ-2-Diabetes mit einem signifikant erhöhten Risiko für Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz assoziiert ist, ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko aber nicht nachweisbar ist. Angesichts ihrer eigenen Berechnungen und weiterer Untersuchungen, die eine Umkehr der Nutzen-Risiko-Balance für Rosiglitazon nahelegen, sehen sie eigentlich auch ein Umdenken bei der Zulassungsbehörde als unumgänglich. Ärzten, die darauf nicht warten wollen, raten sie, bei Patienten mit Diabetes und Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse angesichts sicherer Behandlungsalternativen von Rosiglitazon abzusehen. ■

Sonal Singh et al.: Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone. JAMA 2007; 298(10): 1189-1195.

Interessenlage: Die Autoren deklarieren frühere Forschungsgelder von GlaxoSmithKline, aber keine finanziellen Interessen im Zusammenhang mit der vorliegenden Studie.

Halid Bas