

pharma-kritik

AZB 9500 Wil

ISSN 1010-5409

26. Juni 2007

Jahrgang 28

Nummer 20/2006

Nichts als die Wahrheit? (E. Gysling) 77

Sachverzeichnis zum Jahrgang 28 79

ceterum censeo

Nichts als die Wahrheit?

Was ist die Wahrheit in der Medizin? Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse zu *Rosiglitazon* (Avandia®) kommt zum Schluss, die Einnahme von Rosiglitazon sei mit einem signifikant erhöhten Herzinfarkt-Risiko verbunden.¹ Diese Meta-Analyse stützt sich auf zwei grosse und 40 kleinere randomisierte Studien, in denen Rosiglitazon mit Placebo oder mit anderen Antidiabetika verglichen worden war. Die Hersteller von Rosiglitazon haben dieses Resultat mit der Aussage quittiert, auf Grund einer firmeneigenen Analyse (derselben Daten) «sei die kardiovaskuläre Sicherheit von Rosiglitazon klar erwiesen und weitere Daten von laufenden Studien könnten ruhig abgewartet werden».²

Ist das die Wahrheit? Oder trifft vielmehr eine viel skeptischere Feststellung zu, die zusätzliche Interims-Resultate einer weiteren Studie berücksichtigt und im Wesentlichen aussagt, ein Medikament wie Rosiglitazon sollte vermieden werden, wenn es im Vergleich mit anderen Antidiabetika möglicherweise ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Komplikationen aufweist?³

Im Zusammenhang mit Antidiabetika wäre ja eigentlich anzunehmen, dass eine wirksame Behandlung das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen senken würde. Grundsätzlich sollten wir auch erwarten dürfen, dass für neue Medikamente spätestens innerhalb von etwa fünf Jahren nach der Markteinführung nicht nur ein Nutzen in Bezug auf Surrogatmarker, sondern auch im Hinblick auf klinisch relevante, «harte» Endpunkte erwiesen wäre. Dass dies für Rosiglitazon – aber nicht nur für dieses Medikament! – fast 10 Jahre nach der Einführung noch nicht der Fall ist, halte ich für ziemlich irriterend. Es ist offensichtlich gar nicht so einfach, der Wahrheit auf die Spur zu kommen.

Dies hat kürzlich auch die britische Publikation «Bandolier» anhand eines anderen Beispiels demonstriert.⁴ Untersucht wurde folgende Frage: Erhöht die Einnahme eines COX-2-Hemmers (wie z.B. Celecoxib, Celebrex®) im Vergleich mit

«gewöhnlichen» nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) das Risiko, an einem Herzinfarkt zu erkranken? Alle veröffentlichten grossen Doppelblindstudien mit COX-2-Hemmern wurden berücksichtigt. Je nachdem, wie man die Resultate ansieht, lassen sich unterschiedliche Schlussfolgerungen ziehen:

Werden *alle* Behandelten berücksichtigt, so ergibt sich *kein* signifikanter Unterschied zwischen COX-2-Hemmern und gewöhnlichen NSAR; das relative Risiko eines Herzinfarkts beträgt unter COX-2-Hemmern 1,1, das 95%-Vertrauensintervall liegt zwischen 0,89 und 1,4.

Wer meint, damit sei alles bestens, muss die voraus definierten Subgruppen anschauen: Unterteilt man das Gesamtkollektiv nach dem Kriterium der regelmässigen Einnahme einer kleinen Acetylsalicylsäure-Dosis in zwei Gruppen, findet bei denjenigen, die *keinen* Plättchenhemmer, aber einen COX-2-Hemmer einnahmen, eine signifikante Häufung der Herzinfarkte (relatives Risiko 1,4, Vertrauensintervall 1,07-1,9). Gibt es also doch ein Problem mit den COX-2-Hemmern?

Was wären aber die Schlussfolgerungen, wenn nur gerade ein Vergleichs-NSAR für den Unterschied verantwortlich wäre? Auch dies wurde noch geprüft. Lässt man die Studien weg, in denen *Naproxen* (Proxen® u.a.) als Vergleichssubstanz diente, so ist auch bei denjenigen, die keinen Plättchenhemmer nahmen, *kein* signifikanter Risikounterschied bezüglich Herzinfarkt mehr zu errechnen. Dies eröffnet natürlich die Diskussion zur Frage des kardiovaskulären Risikos aller NSAR. Schützt Naproxen wirklich gegen einen Herzinfarkt? Verschiedene Studien sind zu dieser Frage ja zu recht unterschiedlichen Schlussfolgerungen gekommen.

Klar ist jedoch, dass die «traditionellen» NSAR bisher bezüglich Herzinfarktrisiko erst sehr rudimentär gegenüber Placebo geprüft worden sind. Bandolier will mit diesem Beispiel einfach zeigen, wie es möglich ist, sogenannte Evidenz höchst verschieden zu interpretieren.

Beispiele für unterschiedliche «Wahrheiten» in der Medizin sind Legion. Bekannt sind auch konträre Schlussfolgerungen von Meta-Analysen. Diese haben wenigstens den Vorteil, dass man in der Regel mittels genauer Lektüre den Grund für die unterschiedliche Beurteilung herausfinden kann. So findet sich z.B. in der «Cochrane Library» eine Meta-Analyse, wonach die drei heute verfügbaren Cholinesterasehemmer bei «leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz» wirksam und kosteneffek-