DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 41, S. 45a; Ausgabe 06 / 2007

# Erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und kardiovaskulären Tod bei Diabetikern, die Rosiglitazon anwenden

Wir haben mehrfach kritisch zu aggressiven Vermarktungsstrategien von Thiazolidindionen (TZD) Stellung genommen (1-3), über deren Langzeiteffekte auf die Gesundheit von Diabetikern bisher fast nichts bekannt ist. TZD sind Medikamente, die den nukleären PPA-Rezeptor gamma aktivieren und dadurch die Transkription einer großen Zahl von Genen beeinflussen, von denen eines oder einige (auf unbekannte Weise) die Insulinsensitivität erhöhen und bei Typ-2-Diabetikern den Blutzucker und den $HbA_{1C}$-Wert senken. Die US-amerikanische FDA hat das TZD Rosiglitazon (Avandia®) 1999 (Zulassung in Deutschland 2000) wegen der blutzuckersenkenden Wirkung und wegen des Fehlens erheblicher nachteiliger Wirkungen in klinischen Kurzzeitstudien für die Behandlung von Diabetikern zugelassen. Die Zulassung für ein anderes TZD, Troglitazon, war kurz zuvor wegen z. T. tödlich verlaufener hepatotoxischer Wirkungen widerrufen worden (4, 5).

Im N. Engl. J. Med. erschien jetzt (vorab publiziert) eine Metaanalyse von 42 randomisierten Studien (aus Unterlagen der FDA oder des Herstellers GlaxoSmithKline) von 24 bis 52 Wochen Dauer, denen sich die in diesem Zeitraum aufgetretenen Herzinfarkte und kardiovaskulären Todesfälle entnehmen ließen (6). 15.560 Patienten waren mit Rosiglitazon, meist kombiniert mit anderen Antidiabetika, behandelt worden, während 12.283 Vergleichspatienten nur mit den anderen Antidiabetika oder Plazebo behandelt worden waren. Das durchschnittliche Alter der Patienten war 56 Jahre, der durchschnittliche $HbA_{1C}$-Wert 8,2%. In den Studien ereigneten sich 158 Herzinfarkte und 61 Todesfälle aus kardiovaskulärer Ursache.

Die mit Rosiglitazon behandelten Patienten hatten mit einer „Odds ratio" (OR) von 1,43 (95%-Konfidenzintervall = CI: 1,03-1,98; p = 0,03) ein signifikant erhöhtes Herzinfarktrisiko. Das Risiko, an einer kardivaskulären Ursache zu sterben, war mit einer OR von 1,64 (CI: 0,98-2,74; p = 0,06) ebenfalls fast signifikant erhöht. Die einzelnen Studien mit Endpunkten sind in der Metaanalyse sorgfältig dokumentiert. In einer Tabelle sind die Odds ratios für den Vergleich von Rosiglitazon mit den anderen Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulin) oder Plazebo im einzelnen dargestellt. In allen Fällen fiel die OR > 1,1 aus, d.h. zu Ungunsten von Rosiglitazon. Am ungünstigsten ist der Vergleich von Rosiglitazon mit Insulin, obwohl wegen der kleinen Ereigniszahlen sich für die Einzelvergleiche keine Signifikanz der Unterschiede ergab.

Die Autoren und die im gleichen Heft zu Wort kommenden Kommentatoren Psaty und Furberg (7) diskutieren die Stärken und Schwächen dieser Metaanalyse. Auch unter Berücksichtigung der Schwächen halten es beide für äußerst unwahrscheinlich, dass die Ergebnisse einen günstigen Effekt von Rosiglitazon auf Herz und Kreislauf verdecken können, wie er für Pioglitazon (Actos®) mit Hängen und Würgen aus der PROactive-Studie (8) herausgequetscht wurde. Sie kritisieren die Praxis der

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Zulassungsbehörden, Medikamente für eine Massenkrankheit wie Diabetes mellitus Typ 2 lediglich aufgrund von Surrogatparametern (Blutzucker, $HbA_{1C}$) zuzulassen und danach nicht strikt auf die Durchführung von Phase-IV-Studien (Beobachtung von UAW nach der Zulassung) zu insistieren. Bemerkenswert ist auch, dass in den letzten sechs Jahren von 50 weiteren vorklinisch und klinisch geprüften PPAR-Agonisten wegen verschiedener UAW keiner als Medikament zugelassen wurde (6).

Mit Datum 21. Mai 2007 hat die FDA einen „Safety Alert on Avandia® (Rosiglitazon)" verschickt, in dem sie sich äußerst besorgt über die hier referierten Daten zeigt (9).

**Fazit:** Aus unserer Sicht sollten Patienten mit erkennbaren kardiovaskulären Risikofaktoren nicht (weiter) mit Rosiglitazon behandelt werden. Es gibt genug therapeutische Alternativen. Es stellt sich die Frage, ob es sich hier um einen Klasseneffekt der Thiazolidindione handelt. Auf jeden Fall sollten auch bisher unveröffentlichte klinische Studien mit Pioglitazon bei Diabetikern genau unter die Lupe genommen werden.

**Literatur**


1. AMB 2005, **39**, 93b. Link zur Quelle
2. AMB 2006, **40**, 93b. Link zur Quelle
3. AMB 2007, **41**, 13a. Link zur Quelle
4. AMB 1999, **33**, 47b. Link zur Quelle
5. AMB 2002, **36**, 17. Link zur Quelle
6. Nissen, S.E., und Wolski, K.: N. Engl. J. Med. 2007, **356** , vorab publiziert. Link zur Quelle
7. Psaty, B.M., und Furberg, C.D.: N. Engl. J. Med. 2007, **356** , vorab publiziert. Link zur Quelle
8. Dormandy, J.A., et al. (PROactive = **PRO**spective pioglit**A**zone **C**linical **T**rial **I**n macro**V**ascular **E** vents): Lancet 2005, **366**, 1279 Link zur Quelle ; sa. AMB 2006, **40**, 93b. Link zur Quelle
9. http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/rosiglitazoneHCP.htm Link zur Quelle


Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.