

Die Jupiter-Studie oder wie man Leser hinters Licht führt

„In dieser Studie von offensichtlich gesunden Personen ohne Hyperlipidämie aber erhöhten (hochsensitiven) CRP-Spiegeln, konnte Rosuvastatin die Inzidenz von ernsthaften kardiovaskulären Ereignissen signifikant senken.“

So lauten die Schlussfolgerungen einer Untersuchung Rosuvastatin gegen Placebo, die kürzlich im renommierten „New England Journal of Medicine“ veröffentlicht wurden. Titel: „Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein“ (JUPITER).

Die erste Frage, die bei dieser Überschrift aufkommt, ist, warum ich über eine (von Astra-Zeneca hergestellte) Substanz rede, die zwar in Österreich und der Schweiz unter dem Handelsnamen Crestor im Handel ist, in Deutschland aber nicht vertrieben wird. Wenn Sie am Ende der Mitteilung sind, werden Sie meine Motivation besser verstehen.

Zunächst zur Methodik. An 1.315 Orten in 26 Ländern wurden insgesamt 89.890 Personen (Männer > 50 Jahre, Frauen > 60 Jahre) gescreent, um einen möglichen Einschluss zu überprüfen. 72.088 waren „ungeeignet“, weil sie u. a. folgende Ausschlusskriterien erfüllten:

- Aktuell oder früher lipidsenkende Behandlung
- LDL über 130 mg/%
- Triglyceride über 500 mg/dl
- CRP unter 2.0 mg/l
- Diabetes mellitus
- Krebserkrankung in den letzten 5 Jahren
- Alkohol- oder Drogenabhängigkeit
- Erhöhtes Serumkreatinin
- Schlecht kontrollierte Hypertonie

Der eigentlichen Randomisierung (Rosuvastatin 20 mg oder Placebo) ging eine 4-wöchige Placebothherapie für alle Teilnehmer voraus, um deren Compliance zu testen. Nur diejenigen wurden akzeptiert, die mindestens 80 % der Placebomedikation einnahmen.

Primärer Endpunkt war ein erstmalig auftretendes, kardiovaskuläres Ereignis (definiert als nichttödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall, stationäre Aufnahme wegen instabiler Angina pectoris, arterielle Revaskularisation) oder ein bestätigter kardiovaskulärer Todesfall.



Von den randomisierten 17.802 Personen (die, wie es in der o. g. Schlussfolgerung hieß, „offensichtlich gesund“ waren) litten 41,4 % an einem metabolischen Syndrom. Schaut man genauer in die entsprechenden Tabellen, zeigt sich, dass der mittlere BMI sowohl der Interventions- als auch der Placebogruppe über 28 betrug.

Die Studie wurde statt der geplanten 5 Jahre bereits nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 1,9 Jahren gestoppt, weil in der Verumgruppe eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts festgestellt wurde. In Zahlen: Die Raten an einem primären Endpunkt betragen in der Rosuvastatin-Gruppe 0,77 pro 100 Personenjahre und in der Placebo-Gruppe 1,36 (absolute Risikoreduktion 0,59); für einen Myokardinfarkt 0,17 vs. 0,37; für einen Schlaganfall 0,18 vs. 0,34.

Die Unterschiede sind hochsignifikant. Rosuvastatin senkte den LDL-Spiegel um 50 % und den CRP-Spiegel um 37 %.

Wenn Sie diese Ergebnisse – wie zu erwarten – in den nächsten Tagen mit großen Schlagzeilen in der Sekundärpresse wiederfinden und in der Eile des Praxisalltags abspeichern, denken Sie vielleicht: Alles klar.

Wenn man aber genauer hinschaut, lautet die gegenteilige Schlussfolgerung: Nichts ist klar.

1. Rechnet man die Ereignisraten auf NNT (Number-needed-to treat) um, er-

geben sich Zahlen zwischen 120 und 169 Personen – es müssen also zwischen 120 und 169 Personen über 1,9 Jahre behandelt werden, um ein Ereignis zu verhindern. Ob dies – angesichts der Risiken (s. u.) – klinisch relevant und vertretbar ist, kann zu Recht bezweifelt werden.

2. Am Ende der Studie, also nach im Mittel 1,9 Jahren nahmen noch 75 % der Teilnehmer ihre Medikation ein. Mit anderen Worten: Innerhalb von knapp 23 Monaten brachen 25 % der Patienten die Behandlung ab. Vergleichbare Studien mit Simvastatin ergaben nach 5 Jahren eine Abbruchrate von rund 5 %.

3. In der Verumgruppe traten 270 neue Fälle von Diabetes auf, in der Placebogruppe 216 ($p < 0,01$).

4. Der Sponsor der Studie, Astra-Zeneca, sammelte die Daten und „überwachte“ die Studienzentren, hatte aber – wie die Autoren unschuldig beteuern – keinen Einfluss auf Analyse oder Entwurf des Publikationsmanuskriptes. Der Erstautor, Paul Ridker, ist Mitinhaber eines Patentes auf die „Nutzung entzündlicher Biomarker bei kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich des hochsensitiven CRPS“.

5. Die Rolle des CRP bei kardiovaskulären Erkrankungen ist, entgegen den Behauptungen der Autoren, keineswegs gesichert – sondern im Gegenteil umstritten.

6. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich, wie bereits erwähnt, keineswegs um eine gesunde Population: 41,4 %

hatten ein metabolisches Syndrom; der mittlere BMI lag über 28. Nur 16,6 % der Patienten nahmen ASS, knapp 16 % waren Raucher und zwischen 11,2 und 11,8 % wiesen eine Familienanamnese einer vorzeitigen KHK auf.

7. Warum die Studie bereits nach 1,9 Jahren abgebrochen wurde, bleibt rätselhaft – nicht zuletzt deswegen, weil der Hauptgrund für solch eine Aktion üblicherweise auftretende Nebenwirkungen sind und nicht etwa vorzeitiges Erreichen der Studienziele. Auch ethische Gründe können nicht angeführt werden, da allen Teilnehmern offen gestanden hätte, mit einem anderen Statin weiterbehandelt zu werden. Wenn wir

schon über Ethik sprechen, sollte man auch fragen dürfen, warum Rosuvastatin gegen Placebo und nicht (zumindest in einem zusätzlichen Arm) gegen z. B. Simvastatin getestet wurde.

Die Motive für dieses Studiendesign erscheinen mir allzu offensichtlich: Man möchte für ein existierendes Medikament eine „neue Behandlungsgruppe“ definieren – (angeblich) gesunde Personen. Mit einem für kardiovaskuläre Erkrankungen wissenschaftlich zweifelhaftem „Diagnostikum“ wie dem CRP sind auch flugs die Patenterträge des Hauptautors gesteigert. In Neudeutsch nennt man dieses ganze Verfahren „disease mongering“.

Die Frage, ob mit der Jupiter-Studie nun auch in Deutschland ein neuer Zulassungsantrag gestellt werden wird (immerhin wurden aus deutschen Zentren 222 Patienten in die Studie eingebracht), bleibt spekulativ.

Handfester ist da schon die Forderung eines Lesers des NEJM: „Raus mit den Fast-Food-Restaurants aus den Städten und sagt unseren Kindern, sie sollen ihren Hintern hoch kriegen, statt vor ihren PCs ‚Schießspiele‘ zu üben“.

Ridker PM, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207

Haarausfall bei Frauen – was tun?

Aus der täglichen Praxis wissen wir, dass Haarausfall bei Frauen kein einfaches Problem ist. Wie die Berliner Dermatologinnen Prof. Ulrike Blume-Peytavi und Kathrin Hillmann in der Januar-Ausgabe der „Arzneiverordnung in der Praxis“ (herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) schreiben, sind neben der häu-

figsten Form, der androgenetischen Alopezie (20–30%), auch Medikamente, zugrundeliegende Erkrankungen und physiologische, lebensabschnittabhängige Ursachen zu berücksichtigen. Die Autorinnen gehen auch auf alle verfügbaren Behandlungsoptionen ein (Blume-Peytavi U, Hillmann K. Haarausfall bei Frauen – Was tun? *AVP* 2009; 36: 13–15).



Kardiovaskuläre Arzneimittel: kein Unterschied in Bioäquivalenz und therapeutischer Äquivalenz

Dass sich die Bioäquivalenz von kardiovaskulären Arzneimitteln wie Betablockern, Calciumantagonisten, Thrombozytenaggregationshemmern oder ACE-Hemmern als Originalpräparat oder Generikum nicht unterscheidet, ist eine Binsenwahrheit.

Autoren aus Boston untersuchten nun auch Studien zur klinisch-/therapeutischen Äquivalenz dieser Medikamente – und fanden ebenso wenig Unterschiede.

Bemerkenswert ist allerdings, dass sich die Wissenschaftler auch noch einer „kleinen Nebenaufgabe“ stellten: In derselben Zeit, in der die besagten Studien liefen, überprüften sie, welche Meinung denn in diversen Editorials zum Austausch von Originalpräparaten gegen Generika vertreten wurde. Von 43 Editorials wurde in mehr als der Hälfte (53 %) die Ansicht kundgetan, dass ein solches Vorgehen Teufelszeug sei (ich übertreibe sprachlich ein wenig ...).

Vergleicht man wissenschaftliche Belege und Mehrzahl der (bezahlten?) Meinungen, ergeben sich gute Argumente für die Schwäche der sogenannten „Eminenzbasierten Medizin“.

Kesselheim AS et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2514–2526