

Rosiglitazon – statistikk til nytte og besvær

En fersk metaanalyse tyder på at rosiglitazon kan gi økt risiko for hjerte- og karsykdom hos pasienter med type 2-diabetes. En interimspanalyse fra en pågående randomisert studie har ikke vist noen slik risiko. Begge studier har flere metodiske svakheter.

Oppgitte interessekonflikter: Se til slutt i artikkelen

Personer med type 2-diabetes har økt risiko for hjerte- og karsykdom og død (1), og risikoen øker med stigende blodsukkerverdier (2). Intensiv blodsukkersenkende behandling med insulin kan halvere langtidsforekomsten av kardiovaskulære hendelser hos personer med type 1-diabetes (3).

Pioglitazon og rosiglitazon er nylig blitt sidestilt med insulin og sulfonylureaprepa-

«Leger må bruke sitt kliniske skjønn ved bruk av rosiglitazon»

rater som aktuell tilleggsbehandling for pasienter som ikke oppnår god nok glykemisk kontroll etter livsstilsendring og behandling med metformin (4). Det er derfor bekymringsfullt at det nå stilles spørsmål ved om behandling med rosiglitazon kan være assosiert med *høyere* risiko for hjerteinfarkt sammenliknet med konvensjonell behandling (5).

Metaanalyse om rosiglitazon

En metaanalyse er et statistisk verktøy som kombinerer funn fra flere uavhengige studier for å påvise effekter med større statistisk styrke enn enkeltstudiene kan (6). Den statistiske analysen kompliseres når antallet hendelser i de inkluderte studiene er lavt.

Den aktuelle metaanalysen inkluderte 15 publiserte og 27 upubliserte randomiserte studier av minst 24 ukers varighet, som sammenliknet pasienter behandlet med rosiglitazon med pasienter som brukte andre ulike antidiabetika (5). Forfatterne konkluderte med at pasienter som brukte rosiglitazon, hadde økt risiko for hjerteinfarkt (oddsratio 1,43, 95 % KI 1,03–1,98) og en tendens til økt risiko for kardiovaskulær død (oddsratio 1,64, 95 % KI 0,98–2,74) (tab 1).

Blant metaanalysens styrker er at de fleste studiene har en kontrollgruppe som også fikk placebo, og at upubliserte studier er tatt med (7). Den valgte statistiske analysemetoden, Peto-metoden, fungerer i de

fleste sammenhenger godt sammenliknet med andre metoder for metaanalyse av sjeldne hendelser (6).

Ett av flere statistiske problemer er at petometoden ikke fungerer helt tilfredsstillende når det er et misforhold mellom antallet pasienter og kontrollpersoner (6). I datasettet har 19 av 40 inkluderte småstudier et misforhold på 2: 1 eller verre. Meto-

den ekskluderer dessuten studier der det verken er hendelser i pasient- eller kontrollgruppen. Dette er en vanlig tankegang i flere typer metaanalyser; en studie uten hendelser anses som informasjonsløs. Dette er likevel bare delvis riktig og kan føre til overestimering av effektstørrelser, som for eksempel oddsratio eller prevalenstall, fordi antallet hendelser blir satt i forhold til en for liten totalpopulasjon (7).

Peto-metoden er en modell med faste effekter (fixed effects). Dette betyr at man antar at alle de inkluderte studiene *egentlig* har samme oddsratio, og at observerte forskjeller kun er tilfeldig variasjon. Den statistiske testen man har brukt for å legitimere dette, Cochrans Q-test, har dessverre begrenset mulighet til å oppdage manglende homogenitet mellom studier med få hendelser (7). Ved å se bort fra en mulig heterogenitet vil effekter estimeres som mer ekstreme, samtidig som usikkerheten i dem estimeres som lavere. Dette betyr i praksis høyere odds for hjerteinfarkt og smalere konfidensintervall.

I enhver statistisk analyse er det viktig at man ikke sammenlikner epler og pærer, og en metaanalyse er intet unntak. De 42 studiene i denne metaanalysen hadde ikke forhåndsdefinerte kriterier for hjerteinfarkt og ingen uavhengig endepunktskomité. Man vet med andre ord ikke om endepunktet hjerteinfarkt var definert på samme måte. Siden antall hendelser var meget lavt i de

små og kortvarige studiene (1–2 hjerteinfarkter i 36 studier, og 1–2 kardiovaskulære dødsfall i 21 studier), kan oddsratio bli sterkt endret ved eventuelt ulike definisjoner av hjerteinfarkt.

At hjerteinfarkt og kardiovaskulær død behandles som uavhengige hendelser, selv om de gjerne forekommer hos samme person, er også problematisk. Forfatterne behandler dermed to sannsynlig høyt korrelerte hendelser som ukorrelerte, samtidig som de bruker resultatene fra de to analysene for å styrke sine konklusjoner.

I denne metaanalysen er det altså gjort flere metodiske valg som påvirker resultatene, og de fleste fører til en overestimering av risiko for hjerteinfarkt ved bruk av rosiglitazon. Som hypotesegenererende studie er analysen likevel viktig. En nylig publisert reanalyse av de samme 42 studiene, der man har tatt høyde for flere av de nevnte punktene, utelukker ikke at rosiglitazon kan øke risikoen for hjerteinfarkt eller kardiovaskulær død, men heller ikke det motsatte (7).

Non-inferiority-studier

Kliniske studier med aktive kontroller er ofte designet for å vise at en ny behandlingsmetode er «minst like god som» en annen, standard behandling. Det er ikke mulig å bevise at to typer behandling har eksakt *samme* effekt. For å vise at to behandlingsmetoder er like, viser man derfor at de ikke er mer forskjellige enn en spesifisert margin i den ene eller andre retningen. Formålet med en non-inferiority-studie er å vise at en behandling ikke er *dårligere* enn denne spesifiserte marginen. En *forbedring* av en hvilken som helst størrelse faller således innenfor definisjonen (8). Denne typen studier har flere begrensninger, og selv resultatene fra en perfekt utført slik studie anses ikke som like solide som forsøk designet for å vise at en behandling er *bedre* enn en annen.

Siden statistiske analyser forholder seg til *sannsynligheter* for at resultater og konklusjoner er riktige, er det viktig å ha konservative referansemeter; en slik verstellstankegang belyser usikkerheten til både forsøks spørsmålet, analysen og resultatene. Det er et problem at det dessverre ikke finnes noen konservativ måte å gjøre analysene i non-inferiority-studier på (8).

RECORD-studien

Dette er en pågående randomisert, multisenter, åpen, non-inferiority-studie med 4 447

Tabell 1 Oversikt over de omtalte studiene om rosiglitazon

Variabel (studie)	Rosiglitazon Antall (%)	Kontroll Antall (%)	Oddsratio (OR) Hasardratio (HR) (95% KI)	P-verdi	
Primært endepunkt (metaanalysen)	Mangler	Mangler	–	–	
Primært endepunkt (interimsanalysen)	217 (9,8)	202 (9,1)	HR	1,08 [0,89–1,31]	0,43
Akutt hjerteinfarkt (metaanalysen)	86 (0,60)	72 (0,62)	OR	1,43 [1,03–1,98]	0,03
Akutt hjerteinfarkt (interimsanalysen)	43 (1,94)	37 (1,66)	HR	1,16 [0,75–1,81]	0,50
Kardiovaskulær død (metaanalysen)	39 (0,38)	22 (0,24)	OR	1,64 [0,98–2,74]	0,06
Kardiovaskulær død (interimsanalysen)	29 (1,31)	35 (1,57)	HR	0,83 [0,50–1,36]	0,46

pasienter med type 2-diabetes (9). Studien er designet spesielt for å studere kardiovaskulære endepunkter hos en gruppe diabetikere behandlet med rosiglitazon i kombinasjon med metformin eller sulfonylurea sammenliknet med pasienter som kombinasjonsbehandles med et sulfonylureapreparat og metformin. Det primære endepunktet er tid til første kardiovaskulære hendelse som fører til hospitalisering eller død. Rekrutteringen startet i 2001 og ble avsluttet i 2003. Studien er planlagt avsluttet etter seks år, men bekymringen som oppsto etter publikasjonen av Nissens metaanalyse (5), gjorde at man valgte å publisere en interimsanalyse etter en gjennomsnittlig oppfølging på 3,75 år (10). Den viste at 9,8% av de rosiglitazonbehandlede pasienter nådde det primære endepunktet mot 9,1% i kontrollgruppen (tab 1). Antall hjerteinfarkt var 43 (1,9%) i rosiglitazongruppen og 37 (1,7%) i kontrollgruppen. Resultatene er dessverre ikke konklusive og gir ikke svar på om rosiglitazon gir økt risiko for en kardiovaskulær hendelse eller ikke.

Den statistiske styrken i RECORD-studien ble initialt estimert til 99,2% basert på 11% hendelser per år i kontrollgruppen. Interimsanalysen viste at det ikke har vært mer enn 3,1% hendelser per år, og en reestimering av styrke viser at denne i realiteten er nærmere 70% (10).

Et viktig, men komplisert, spørsmål i non-inferiority-studier er valget av non-inferiority-marginen. Hvor mye dårligere kan vi tillate at dataene sier den nye behandlingen er, før det må oppfattes som uheldig for pasientene? For at to aktive behandlinger skal anses som likeverdige, må forskjellen mellom dem i alle fall være vesentlig mindre enn forskjellen mellom standardbehandling og placebo. I RECORD-studien testes det om øvre grense av konfidensintervallet for hasardratio til den alternative behandlingen, altså en eller annen kombinasjon med rosiglitazon, er mindre enn 1,20, uten at det går klart frem hvorfor akkurat denne verdien er valgt. Er en mulig økning i relativ risiko på 20% en akseptabel definisjon av «ikke dårligere»?

RECORD-studiens valg av endepunkt kan synes å være definert på en måte som gjør at sjansen for å vise «non-inferiority» øker (11). Så mens metaanalysen altså mest sann-

synlig *overestimerer* negative kardiovaskulære effekter av rosiglitazon, kan RECORD-studien muligens *underestimere* dem, og derfor ikke finne reelle statistiske forskjeller.

Til tross for begrensninger i begge studiene overlapper konfidensintervallene for effektestimater i interimsanalysen estimatene i metaanalysen, fra en mulig redusert risiko på 25% til en økt risiko på 81% for hjerteinfarkt i rosiglitazongruppen (tab 1). Dette funnet støtter viktigheten av å teste hypotesen om økt kardiovaskulær risiko hos pasienter som behandles med rosiglitazon i nye studier.

Konklusjon

Den aktuelle metaanalysen har stor verdi for hypotesegenerering, mens det kan sås tvil om den randomiserte RECORD-studien kan gi svar på spørsmålet om rosiglitazon gir økt risiko for hjerteinfarkt. Leger må bruke sitt kliniske skjønn ved bruk av rosiglitazon og i samråd med pasienten veie mulige fordeler og ulemper i forhold andre antidiabetika.

Jøran Hjelmæsæth

joran.hjelmeseeth@siv.no
Senter for sykkelig overvekt i Helse Sør-Øst
Sykehuset Vestfold
3103 Tønsberg

Jo Røislien

Avdeling for biostatistikk
Institutt for medisinske basalfag
Universitetet i Oslo

Oppgitte interessekonflikter: Jøran Hjelmæsæth har mottatt honorar for foredrag og reisestøtte fra legemiddelfirmaene Eli-Lilly, GlaxoSmithKline, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer og Sanofi-Aventis. Jo Røislien har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 133–46.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–12.
3. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–53.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963–72.

5. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–71.
6. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA et al. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical tools with rare events. *Stat Med* 2007; 26: 53–77.
7. Diamond GA, Bax L, Kaul S. Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. *Ann Intern Med* 2007; E-publisert 6.8.2007.
8. Snapinn SM. Noninferiority trials. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000; 1: 19–21.
9. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiac outcomes and regulation of glycaemia in diabetes (RECORD): study design and protocol. *Diabetologia* 2005; 48: 1726–35.
10. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357: 28–38.
11. Psaty BM, Furberg CD. The record on rosiglitazone and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 357: 67–9.

Manuskriptet ble mottatt 17.8. 2007 og godkjent 19.9. 2007. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.