

Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag A05-05A
Version 1.0
Stand: 05.06.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nutzenbewertung der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-05A

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und/oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

Schlagwörter: Metformin, Pioglitazon, Rosiglitazon, Sulfonylharnstoff, Typ-2-Diabetes

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vorbericht A05-05A . Köln: IQWiG; 2008.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	xi
Abbildungsverzeichnis	xi
Abkürzungsverzeichnis	xiii
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	3
3 Projektablauf	4
4 Methoden	5
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	5
4.1.1 Population.....	5
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	5
4.1.3 Zielgrößen	10
4.1.4 Studientypen.....	10
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	11
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien	12
4.2 Informationsbeschaffung	12
4.2.1 Literaturrecherche	12
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	13
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien	14
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	15
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	15
4.2.6 Informationsbewertung	15
4.3 Informationssynthese und -analyse	18
4.3.1 Charakterisierung der Studien.....	18
4.3.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	18
4.3.3 Meta-Analyse	20
4.3.4 Sensitivitätsanalyse	21
4.3.5 Subgruppenanalyse.....	21

4.4	Umgang mit Studien mit einer Teilerfüllung einzelner Einschlusskriterien der Nutzenbewertung.....	22
4.5	Umgang mit Studien, die nicht innerhalb des Zulassungsstatus durchgeführt wurden.....	22
4.6	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	23
5	Ergebnisse	24
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	24
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	24
5.1.2	Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen	27
5.1.3	Studienregister.....	27
5.1.4	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	30
5.1.5	Anfrage an Hersteller von Pioglitazon und Rosiglitazon.....	31
5.1.6	Anfragen an weitere Pharmaunternehmen, die Studien mit einem Glitazon durchgeführt haben.....	37
5.1.7	Anfrage an Autoren.....	38
5.1.8	Weitere Informationsquellen.....	39
5.1.9	Resultierender Studienpool	39
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	44
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	44
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität	82
5.3	Ergebnisse zu Therapiezielen.....	92
5.3.1	Folgekomplikationen und Mortalität.....	94
5.3.2	Krankenhausaufenthalte	108
5.3.3	Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik.....	110
5.3.4	Blutzuckereinstellung (HbA1c) und Hypoglykämien.....	110
5.3.4.1	Ausmaß der Blutzuckereinstellung	111
5.3.4.2	Hypoglykämien	123
5.3.4.3	Gemeinsame Betrachtung von langfristiger Blutzuckersenkung und Hypoglykämien	139
5.3.5	Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	142
5.3.5.1	Generelle unerwünschte Ereignisse	143
5.3.5.2	Ödeme	150
5.3.5.3	Körpergewicht und BMI	157
5.3.5.4	Kardiale unerwünschte Ereignisse	170

5.3.5.5	Frakturen	175
5.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	176
5.3.7	Therapiezufriedenheit.....	185
5.4	Sensitivitätsanalysen	190
5.5	Subgruppenanalysen.....	190
5.6	Zusammenfassung.....	190
5.6.1	Interpretation der Landkarte der Beleglage für Glitazone	207
6	Diskussion	212
6.1	Relevante Studien und deren (Publikations-)Qualität.....	212
6.2	Ergebnisse der PROactive-Studie.....	213
6.3	Kardiale (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.....	215
6.4	Einfluss von Studien, deren Ergebnisse erst nach Beendigung der Studienselektion vorlagen bzw. die zum Zeitpunkt der Berichtserstellung noch nicht abgeschlossen waren	216
6.5	Hypoglykämien.....	217
6.6	Ödeme, Gewichtszunahme und Frakturen.....	217
6.7	Ergebnisse von Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Einfluss auf die Nutzenbewertung	218
7	Fazit	219
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	221
8.1	Pioglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin.....	221
8.2	Pioglitazon/Metformin/ Sulfonylharnstoff vs. Placebo/Sulfonylharnstoff/Metformin.....	221
8.3	Pioglitazon/Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30	222
8.4	Pioglitazon mit Therapieoptimierung vs. Placebo mit Therapieoptimierung	222
8.5	Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff vs. Placebo/Sulfonylharnstoff.....	223
8.6	Rosiglitazon/Metformin vs. Placebo/Metformin	223
8.7	Rosiglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin.....	225
8.8	Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff/Metformin vs. Placebo/Sulfonylharnstoff/ Metformin	226
8.9	Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/ Metformin	226
8.10	Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff/Metformin vs. Insulin Glargin/Sulfonylharnstoff/ Metformin.....	226

8.11	Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff/Metformin Insulin/Sulfonylharnstoff/ Metformin	vs.	NPH-	227
9	Literatur			228
	Anhang A: Suchstrategien.....			246
	a) The Cochrane Library (Wiley)			246
	b) MEDLINE, EMBASE, BIOSIS (OVID)			247
	c) MEDLINE (PubMed)			249
	d) CCMed (DIMDI)			249
	e) Verlagsdatenbanken [Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer, Thieme (DIMDI)]			250
	Anhang B: Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen			251
	Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten.....			283
	Anhang D: Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen			286
	Anhang E: Liste der Studien, bei denen die Patienten außerhalb des Zulassungsstatus behandelt wurden bzw. bei denen unklar ist, ob die Patienten entsprechend der Zulassung behandelt wurden			295
	Anhang F: Informationen zu laufenden Studien.....			301
	Anhang G: Informationen zu abgebrochenen Studien.....			303
	Anhang H: Weitere Daten zur Mortalität (Gesamt, kardial und zerebral)			304
	Anhang I: Charakteristika und Ergebnisse von Studien, deren Anwendbarkeit auf eindeutig gemäß der Zulassung behandelte Patienten unklar ist.....			307
	I 1: Identifizierung und Charakterisierung von Studien mit unklarer Anwendbarkeit			307
	I 2: Ergebnisse zu Therapiezielen in Studien mit unklarer Anwendbarkeit			355
	I 3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit unklarer Anwendbarkeit			429
	I 4: Liste der Publikationen zu den bewerteten Studien mit unklarer Anwendbarkeit			448

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Angaben aus der Fachinformation zum Zulassungsstatus von Pioglitazon	6
Tabelle 2: Angaben aus der Fachinformation zum Zulassungsstatus von Rosiglitazon	7
Tabelle 3: Kriterien für die Behandlung mit Glitazonen.....	8
Tabelle 4: Ein- / Ausschlusskriterien	12
Tabelle 5: Zielgrößen und deren Operationalisierung.....	19
Tabelle 6: Studienpool zu Pioglitazon	42
Tabelle 7: Studienpool zu Rosiglitazon	43
Tabelle 8: Antidiabetische Medikation vor Studienbeginn und am Ende der PROactive-Studie	47
Tabelle 9: Bewertete Studien – Übersicht.....	51
Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten.....	57
Tabelle 11: Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien.....	66
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation.....	75
Tabelle 13: Studien- und Publikationsqualität	86
Tabelle 14: Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien.....	93
Tabelle 15: Ergebnisse der PROactive-Studie: Primärer Endpunkt.....	95
Tabelle 16: Ergebnisse der PROactive-Studie: Primärer Endpunkt nach Subgruppen.....	97
Tabelle 17: Ergebnisse der PROactive-Studie: Einzelkomponenten des primären Endpunktes	101
Tabelle 18: Ergebnisse der PROactive-Studie: Kardiovaskuläre Mortalität und weitere kombinierte Endpunkte	102
Tabelle 19: Ergebnisse der PROactive-Studie: Todesursachen	103
Tabelle 20: Ergebnisse der PROactive-Studie: Transiente ischämische Attacken	104
Tabelle 21: Ergebnisse der PROactive-Studie: Patienten mit/ohne Schlaganfall in der Anamnese	105
Tabelle 22: Ergebnisse der PROactive-Studie: Patienten mit/ohne Myokardinfarkt in der Anamnese	106
Tabelle 23: Ergebnisse der PROactive-Studie: Retinale Fotokoagulation.....	107
Tabelle 24: Ergebnisse der PROactive-Studie: Krankenhausaufenthalte	108
Tabelle 25: Krankenhausaufenthalte	109

Tabelle 26: HbA1c % Endpunktwerte, Veränderungen und Gruppenunterschiede.....	116
Tabelle 27: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“	123
Tabelle 28: Rate schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien	129
Tabelle 29: Hypoglykämien	132
Tabelle 30: Gemeinsame Betrachtung von langfristiger Blutzuckersenkung und Hypoglykämien (nur Studien mit Daten)	140
Tabelle 31: Unerwünschte Ereignisse	143
Tabelle 32: Ödeme	151
Tabelle 33: Körpergewicht (kg)	158
Tabelle 34: BMI (kg/m ²)	163
Tabelle 35: Kardiale unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Kodierung	172
Tabelle 36: Herzinsuffizienz	174
Tabelle 37: Frakturen bei Frauen in der PROactive Studie	176
Tabelle 38: Allgemeine Beschreibung des Instrumentes HUI 3 zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	177
Tabelle 39: Allgemeine Beschreibung des Instrumentes HRQOL 40-Items zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	178
Tabelle 40: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	179
Tabelle 41: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HUI 3).....	181
Tabelle 42: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL 40-Items).....	182
Tabelle 43: Allgemeine Beschreibung der in der Studie verwendeten Instrumente zur Behandlungszufriedenheit	186
Tabelle 44: Übersicht über die für die Bewertung der Studie wichtigen Kriterien zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit mittels DTSQ _{s+c}	187
Tabelle 45: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit	188
Tabelle 46: Landkarte der Beleglage für Glitazone bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen	202
Tabelle 47: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktiv kontrolliert)	309
Tabelle 48: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktiv kontrollierte Studien)	324

Tabelle 49: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien.....	333
Tabelle 50: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien.....	344
Tabelle 51: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Klinische Endpunkte – Mazzone (2006)	356
Tabelle 52: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Krankenhausaufenthalte – ADOPT-Studie	357
Tabelle 53: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Ereignisraten pro 1000 Patiententage Rosenstock (2006)	358
Tabelle 54: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Krankenhausaufenthalte – Rosenstock (2006)	358
Tabelle 55: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %	361
Tabelle 56: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesamthypoglykämierate	374
Tabelle 57: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gemeinsame Betrachtung von langfristiger Blutzuckersenkung und Hypoglykämien (nur Studien mit Daten zu mindestens HbA1c oder Hypoglykämien)	381
Tabelle 58: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Unerwünschte Ereignisse	385
Tabelle 59: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz).....	396
Tabelle 60: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Kardiovaskuläre Ereignisse – ADOPT-Studie (Kahn 2006).....	407
Tabelle 61: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Frakturen in der ADOPT-Studie.....	408
Tabelle 62: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg).....	409
Tabelle 63: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – BMI (kg/m ²)	420
Tabelle 64: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Therapiezufriedenheit.....	424
Tabelle 65: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesundheitsbezogene Lebensqualität... ..	426
Tabelle 66: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Pioglitazon	429
Tabelle 67: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Rosiglitazon	432
Tabelle 68: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für den Vergleich Pioglitazon vs. Rosiglitazon	438

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche einschließlich des Selektionsprozesses im Detail	26
Abbildung 2: Zusammenfassung des Selektionsprozesses der bibliografischen Literaturrecherche.....	27
Abbildung 3: Studienpool zur Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus	41
Abbildung 4: Meta-Analyse des HbA1c, Rosiglitazon 4 mg + Metformin versus Placebo + Metformin.....	113
Abbildung 5: Meta-Analyse des HbA1c, Rosiglitazon 8 mg + Metformin versus Placebo + Metformin.....	113
Abbildung 6: Meta-Analyse von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, Rosiglitazon 4 mg + Metformin versus Placebo + Metformin	137
Abbildung 7: Meta-Analyse von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, Rosiglitazon 8 mg + Metformin versus Placebo + Metformin	138
Abbildung 8: Meta-Analyse von Patienten mit unerwünschten Ereignissen, Rosiglitazon 4 mg + Metformin versus Placebo + Metformin	147
Abbildung 9: Meta-Analyse von Patienten mit unerwünschten Ereignissen, Rosiglitazon 8 mg + Metformin versus Placebo + Metformin	147
Abbildung 10: Meta-Analyse von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Rosiglitazon 4 mg + Metformin versus Placebo + Metformin	147
Abbildung 11: Meta-Analyse von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Rosiglitazon 8 mg + Metformin versus Placebo + Metformin	148
Abbildung 12: Meta-Analyse von Patienten mit Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses, Rosiglitazon 4 mg + Metformin versus Placebo + Metformin.....	148
Abbildung 13: Meta-Analyse von Patienten mit Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses, Rosiglitazon 8 mg + Metformin versus Placebo + Metformin.....	148
Abbildung 14: Meta-Analyse von Patienten mit Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses in der 3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff – Rosiglitazon versus Insulin Glargin	149
Abbildung 15: Meta-Analyse von Patienten mit Ödem, Rosiglitazon 4 mg + Metformin versus Placebo + Metformin.....	155
Abbildung 16: Meta-Analyse von Patienten mit Ödem, Rosiglitazon 8 mg + Metformin versus Placebo + Metformin.....	156

Abbildung 17: Meta-Analyse Gewicht (kg), Differenz zum Ausgangswert, Rosiglitazon 4 mg + Metformin versus Placebo + Metformin	169
Abbildung 18: Meta-Analyse Gewicht (kg), Differenz zum Ausgangswert, Rosiglitazon 8 mg + Metformin versus Placebo + Metformin	169
Abbildung 19: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Identifizierung der Studien	307
Abbildung 20: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Monotherapie mit Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff.....	384
Abbildung 21: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstoff (Titration)	384
Abbildung 22: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für die Gesamtrate peripherer Ödeme in der Monotherapie mit Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff	392
Abbildung 23: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für Studienabbrüche wegen Ödemen unter Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstoff (Titration)	393
Abbildung 24: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse unter Pioglitazon versus Sulfonylharnstoffmonotherapie	394
Abbildung 25: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für kardiale Ischämien unter Rosiglitazon/Metformin versus Metformin (Titration).....	394
Abbildung 26: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für Herzinsuffizienzen unter Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstoff (Titration)	395

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACEI	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor
ADA	American Diabetes Association
ADOPT	A Diabetes Outcome Progression Trial
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Analyse der Kovarianz
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
AST	Aspartat-Aminotransferase
Bid	zweimal täglich
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bristol-Myers Squibb
BZ	Blutzucker
CHF	Chronische Herzinsuffizienz
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DSC-R	Diabetes Symptom Checklist revised
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
DTSQs	Statusversion des DTSQ
DTSQc	Veränderungsversion des DTSQ
EKG	Elektrokardiogramm
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FPG	Fasting Plasma Glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Glib	Glibenclamid
Glic	Gliclazid
Glip	Glipizid
Glim	Glimepirid
GSK	Glaxo Smith Kline

Hb	Hämoglobin
HbA1c	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins (im Folgenden als „% HbA1c“ angegeben)
HDL	High-Density Lipoprotein
HRQOL	Health Related Quality of Life
HTA	Health Technology Assessment
HUI 3	Health Utility Index Mark 3
I ²	Heterogenitätsmaß im Rahmen einer Meta-Analyse
ICH E2	International Conference on Harmonisation Topic E2
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations
Ins	Insulin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IU	International Units
i.v.	intravenös
K	Kontrolle
k. A.	keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low-Density Lipoprotein
LOCF	Last Observation Carried Forward
m	männlich
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Met	Metformin
MI	Myokardinfarkt
MID	Minimal Important Difference
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwert der Differenz
NDDG	National Diabetes Data Group
n. s.	nicht signifikant
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NYHA	New York Heart Association

OAD	Orale Antidiabetika
o.d.	einmal täglich
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
Pio	Pioglitazon
Plac	Placebo
PPAR- γ	Peroxisomal proliferator activated receptor gamma
PROactive	PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events
RCT	Randomised Controlled Trial
Rosi	Rosiglitazon
RR	Relatives Risiko
SD	Standard deviation, Standardabweichung
SE	Standard error, Standardfehler
SF36	Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey
SH	Sulfonylharnstoff
STEMI	ST-Elevations-Myokardinfarkt
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	Transiente ischämische Attacken
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
TZD	Thiazolidindione
UE	Unerwünschtes Ereignis
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
W	Wochen
w	weiblich
WHO	World Health Organization
WMD	gewichtete Mittelwertdifferenz

1 Hintergrund

Glitazone (PPAR- γ -Liganden) sind selektive Agonisten des PPAR- γ -Rezeptors (*peroxisomal proliferator activated receptor gamma*) und gehören zur Klasse der Thiazolidindione. Sie wirken blutzuckersenkend durch eine Erhöhung der Insulinsensitivität im Fettgewebe, in der Skelettmuskulatur und in der Leber. Zurzeit sind in Deutschland folgende Wirkstoffe aus der Wirkstoffgruppe der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen und damit Gegenstand der Untersuchung:

- Pioglitazon
- Rosiglitazon

Allerdings unterliegt diese Zulassung einigen Einschränkungen, da die Glitazone nicht als Medikament erster Wahl eingestuft wurden. In der Monotherapie ist die Anwendung der Glitazone nur indiziert bei Patienten, die eine Metforminkontraindikation bzw. -unverträglichkeit aufweisen. In der Kombinationstherapie sollten Glitazone nur eingesetzt werden, wenn der Blutzucker in der Monotherapie mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff unzureichend eingestellt ist. Die 3-fach-Therapie mit einem Glitazon ist nur indiziert, wenn die Patienten mit einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff ihre Blutzuckerziele nicht erreichen.

Neben der Blutzuckersenkung haben Glitazone andere Effekte, z. B. auf die Blutfettwerte und die Endothelfunktion sowie auf Entzündungsparameter und Parameter der Blutgerinnung [1-6]. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 haben im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes ein deutlich erhöhtes Risiko, eine schwerwiegende Gefäßkomplikation wie z. B. einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden [7,8]. Die oben beschriebenen zusätzlichen Effekte der Glitazone sind daher gerade bei dieser Patientengruppe möglicherweise von besonderem Nutzen [9]. Ob und inwieweit dies bezogen auf die Prävention schwerwiegender kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse, aber auch anderer Diabetes-Folgekomplikationen der Fall ist, ist jedoch zunächst unklar. Dies gilt insbesondere deshalb, weil aus epidemiologischen Untersuchungen zwar bekannt ist, dass das Risiko, eine der zuvor beschriebenen Komplikationen zu erleiden, von der Höhe der Blutzuckerkonzentrationen abhängig ist: Je höher der mittlere Blutzuckerwert über einen längeren Zeitraum liegt, umso höher ist das Risiko [10]. Dies bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass die Senkung erhöhter Blutzuckerwerte auch zu einer Senkung des Risikos für Diabetes-Folgekomplikationen führt. Unterschiedliche medikamentöse Strategien zur Blutzuckersenkung haben in der Vergangenheit diesbezüglich zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt: von einer Risikosenkung hinsichtlich mikrovaskulärer Komplikationen bei deutlicher Blutzuckersenkung [11] über eine deutliche Risikominderung bzgl. makrovaskulärer Ereignisse trotz fehlender Blutzuckerunterschiede zwischen den Therapiearmen [12] bis hin zu einer numerischen [13] oder sogar statistisch signifikanten [12] Risikosteigerung in Bezug auf makrovaskuläre Komplikationen bei stärkerer Blutzuckersenkung. Im Februar 2008

wurde ein Studienarm der ACCORD-Studie mit intensiver Therapie und dem Ziel einer HbA1c-Senkung auf $< 6\%$ abgebrochen, da vermehrt Todesfälle auftraten [14]. Derart unterschiedliche Ergebnisse bezogen auf patientenrelevante Endpunkte lassen auf substanzspezifische nützliche und schädliche Effekte schließen. Der Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte lässt sich aus dem Ausmaß der Blutzuckersenkung allein daher nicht direkt ableiten, sondern muss für die einzelnen Substanzen in entsprechenden Studien individuell geprüft werden.

Darüber hinaus ist ein wesentliches Therapieziel, generell eine möglichst hohe Qualität der blutzuckersenkenden Therapie zu erreichen, z. B. durch die Verringerung der Häufigkeit, des Ausmaßes und der Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen einschließlich Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme, durch eine Besserung hyperglykämiebezogener Symptome oder eine generelle Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität.

Zur Nutzenbewertung ist neben der Darstellung der erwünschten Effekte der einzelnen Wirkstoffe auch die Darstellung der unerwünschten Effekte erforderlich. Dies gilt sowohl für das durch die Blutzuckersenkung erhöhte Risiko für Hypoglykämien als auch für unerwünschte Ereignisse, die nicht zwangsläufig mit dem erwünschten Effekt der Blutzuckersenkung verknüpft sind.

Bei den Glitazonen sind hierbei besonders Ödeme und damit ein möglicherweise erhöhtes Risiko einer Herzinsuffizienz [15] zu berücksichtigen. Weiterhin wird für Rosiglitazon ein erhöhtes Risiko einer Myokardischämie im Vergleich zu Placebo, Metformin oder Sulfonylharnstoff diskutiert [16,17]. Zusätzlich zeigten Studien [18-20] ein erhöhtes Frakturrisiko unter Glitazontherapie. Zugrundeliegende Studien und Meta-Analysen [15,21] schließen allerdings Typ-2-Diabetiker ein, die nicht entsprechend der in Deutschland gültigen Zulassung behandelt wurden (z. B. Kombination von Rosiglitazon mit Insulin), oder Patienten mit einer bestehenden Kontraindikation (Herzinsuffizienz). Der potenzielle Schaden und Nutzen einer Glitazontherapie wird in diesen Analysen möglicherweise falsch eingeschätzt. Es ist in diesem Kontext besonders wichtig, eine Nutzenbewertung im Rahmen der in Deutschland gültigen Zulassung vorzunehmen, um eine relevante Nutzen-Schaden-Abwägung durchführen zu können.

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon oder Rosiglitazon vs. Placebo,
- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon oder Rosiglitazon vs. eine andere blutzuckersenkende, medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung und
- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon und Rosiglitazon untereinander,

jeweils

- als alleinige Behandlung oder in Kombination mit einer sonstigen blutzuckersenkenden Therapie und
- bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen der gültigen Zulassungskriterien, hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen.

3 Projektablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Nutzenbewertung verschiedener in Deutschland zugelassener oraler Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 beauftragt. Darunter fällt auch die Nutzenbewertung von Glitazonen. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 02.02.2005.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Ein erster Berichtsplan (Version 1.0) wurde am 20.05.2005 publiziert und am 04.08.2005, am 04.10.2006 und am 10.03.2007 durch Amendments ergänzt. Zum Berichtsplan (inkl. der 3 Amendments) konnten bis zum 12.04.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Ergänzend fand am 18.07.2007 eine Erörterung zum Berichtsplan statt. Die Stellungnahmen und das Protokoll der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht [22]. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 2.0 vom 24.10.2007) publiziert [23].

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter www.iqwig.de bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe, z. B. nach Definition der WHO [24].

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfende Intervention stellte jeweils das Glitazon (Pioglitazon oder Rosiglitazon) dar. Als Vergleichsbehandlung galt jegliche andere blutzuckersenkende Behandlung, medikamentös oder nichtmedikamentös, sowie eine Placebogabe. Im Falle der vergleichenden Nutzenbewertung der beiden Glitazone untereinander stellte Pioglitazon die zu prüfende Intervention und Rosiglitazon die Vergleichsbehandlung dar.

Im Falle einer Kombinationsbehandlung aus der Prüfintervention und einer anderen blutzuckersenkenden Behandlung (z. B. Pioglitazon kombiniert mit Insulin) musste diese zusätzliche blutzuckersenkende Behandlung (Insulin) auch Bestandteil der Vergleichsbehandlung (z. B. Metformin kombiniert mit Insulin) und in Deutschland zugelassen und verfügbar sein.

Die Nutzenbewertung von Pioglitazon und Rosiglitazon erfolgte gemäß Auftrag des G-BA im Rahmen ihres Zulassungsstatus. Im Folgenden werden relevante Angaben aus den entsprechenden Fachinformationen (Pioglitazon: Stand August 2007 [25]; Rosiglitazon: Stand März 2008 [26]) aufgeführt, die bei der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden.

Tabelle 1: Angaben aus der Fachinformation zum Zulassungsstatus von Pioglitazon

Anwendungsgebiete

Pioglitazon ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus:

als Monotherapie

– bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist;

als orale 2-fach-Kombinationstherapie zusammen mit

– Metformin bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist;

– einem Sulfonylharnstoff nur bei Patienten mit Metforminunverträglichkeit oder Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist, und deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist;

als orale 3-fach-Kombinationstherapie zusammen mit

– Metformin und einem Sulfonylharnstoff bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die trotz einer oralen 2-fach-Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen.

Pioglitazon ist auch angezeigt für die Kombination mit Insulin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, deren Blutzucker mit Insulin unzureichend eingestellt und bei denen Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

Dosierung, Art und Dauer der Behandlung

Pioglitazon-Tabletten werden einmal täglich mit oder ohne Mahlzeit (15 – 45 mg) eingenommen.

Pioglitazon darf bei Dialysepatienten nicht angewendet werden.

Gegenanzeigen

Pioglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I bis IV)
- Eingeschränkter Leberfunktion
- Diabetischer Ketoazidose

[NYHA]: New York Heart Association

Tabelle 2: Angaben aus der Fachinformation zum Zulassungsstatus von Rosiglitazon

Anwendungsgebiete

Rosiglitazon ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus:

als **Monotherapie**

– bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist;

als **orale 2-fach-Kombinationstherapie** zusammen mit

– Metformin bei Patienten (insbesondere bei übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist;

– Sulfonylharnstoffen nur bei Patienten mit Metforminunverträglichkeit oder Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist und deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen unzureichend eingestellt ist;

als **orale 3-fach-Kombinationstherapie** zusammen mit

– Metformin und Sulfonylharnstoffen bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer oralen 2-fach-Kombinationstherapie unzureichend eingestellt ist.

Dosierung, Art und Dauer der Behandlung

Rosiglitazon kann in 1 oder 2 Dosen mit oder ohne Nahrung (4 – 8 mg) eingenommen werden.

Gegenanzeigen

Rosiglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I bis IV)
- Leberfunktionsstörungen
- diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma
- akutem Koronarsyndrom (instabiler Angina oder NSTEMI und STEMI)

[NSTEMI]: Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt [NYHA]: New York Heart Association [STEMI]: ST-Elevations-Myokardinfarkt

Tabelle 3: Kriterien für die Behandlung mit Glitazonen

Behandlung in der Interventionsgruppe	Aufnahme in die Nutzenbewertung möglich	Voraussetzung für Aufnahme in die Nutzenbewertung
Pioglitazon / Rosiglitazon (Monotherapie)	ja	<ul style="list-style-type: none"> • Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation und • Blutzucker mit Diät und Bewegung unzureichend eingestellt
Pioglitazon / Rosiglitazon + Metformin	ja	<ul style="list-style-type: none"> • Blutzucker in der Monotherapie mit maximal verträglicher Metformindosis unzureichend eingestellt
Pioglitazon / Rosiglitazon + Sulfonylharnstoff	ja	<ul style="list-style-type: none"> • Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation und • Blutzucker in der Monotherapie mit Sulfonylharnstoff unzureichend eingestellt
Pioglitazon / Rosiglitazon + Metformin + Sulfonylharnstoff	ja	<ul style="list-style-type: none"> • Blutzucker trotz einer oralen 2-fach-Kombinationstherapie unzureichend eingestellt
Pioglitazon + Insulin	ja	<ul style="list-style-type: none"> • Blutzucker mit Insulin unzureichend eingestellt und Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder unverträglichkeit nicht geeignet
Rosiglitazon + Insulin	nein, nicht zugelassen	-
Pioglitazon / Rosiglitazon + ≥ 2 andere orale Antidiabetika außer Metformin + Sulfonylharnstoff	nein, nicht zugelassen	-

Das Vorliegen einer Metforminunverträglichkeit bzw. -kontraindikation ist gemäß der Zulassung eine notwendige Voraussetzung für den Einsatz von Glitazonen in der Monotherapie sowie bei einer Kombinationsbehandlung mit Sulfonylharnstoffen (2-fach-Kombinationstherapie). Hieraus lassen sich 3 Komplexe ableiten, die bei Studien mit Glitazonen vor dem Einschluss in die Nutzenbewertung überprüft wurden:

1. Einschluss von Patienten nur bei Metforminunverträglichkeit bzw. -kontraindikation (im Falle einer Monotherapie und bei Kombination mit Sulfonylharnstoffen)

2. Einschluss von Patienten mit unzureichender Blutzuckereinstellung (bei allen Studien, jeweils unterschiedliche Vorbehandlung [siehe Tabelle 3])
3. Einschluss von Patienten, die mit einer maximal verträglichen Dosierung von Metformin bzw. Sulfonylharnstoff behandelt wurden (im Falle einer oralen 2-fach-Kombinationstherapie)

Der Komplex „Metforminunverträglichkeit bzw. -kontraindikation“ wurde dabei wie folgt geprüft:

- Von einer Metforminunverträglichkeit wurde ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war.
- Von einer Metforminkontraindikation wurde ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war oder wenn Patienten mit renaler, hepatischer, kardialer und / oder respiratorischer Insuffizienz explizit in die jeweilige Studie eingeschlossen wurden. Dies leitet sich aus den in der Fachinformation für Metformin¹ beschriebenen „chronischen“ Kontraindikationen ab.

Der Komplex „unzureichende Blutzuckereinstellung“ wurde wie folgt geprüft:

Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wurde ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war oder wenn für den HbA1c-Wert (als Maß der langfristigen Blutzuckereinstellung) eine außerhalb des Normbereichs liegende untere Grenze für den Einschluss vorgegeben war (z. B. > 7,5 %).

Der Komplex „maximal verträgliche Dosierung“ wurde wie folgt geprüft:

Von einer maximal verträglichen Dosierung wurde ausgegangen, es sei denn, in die Studien wurden explizit nur Patienten mit geringen Dosierungen eingeschlossen, Patienten mit maximal tolerierbaren oder hohen Dosierungen waren ausgeschlossen oder im Rahmen der Studie erfolgte eine Titrierung auf eine höhere Dosierung.

Zusätzlich wurde überprüft, ob die in den Studien eingesetzten Dosierungen zugelassen sind und ob die Gegenanzeigen berücksichtigt wurden (kein expliziter Einschluss von Patienten mit Kontraindikationen).

¹ Überempfindlichkeit gegenüber Metforminhydrochlorid oder einem der sonstigen Bestandteile; diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma; Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (z. B. Serumkreatinin > 135 µmol/l bei Männern bzw. > 110 µmol/l bei Frauen); akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z. B.: Dehydrierung, schwere Infektionen, Schock, intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln, akute oder chronische Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie: kardiale oder respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock, Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus, Stillzeit (beispielhaft aus Fachinformation [147])

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Gesamtmortalität
- Kardiale Morbidität und Mortalität
- Zerebrale Morbidität und Mortalität
- Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
- Erblindungen
- Dialysenotwendigkeiten
- Amputationen (Minor- und Majoramputationen)
- Krankenhausaufenthalte, generell
- Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
- Hyperglykämiebedingte Symptome
- Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien
- Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und Therapiezufriedenheit

Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der Therapieziele, insbesondere auch bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien, extrahiert.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele und Zielgrößen und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

In den vorliegenden Bericht gingen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Der vorliegende Bericht soll dem Versorgungsalltag folgend explizit den Nutzen einer Langzeitbehandlung mit Glitazonen darlegen. Bezüglich vaskulärer Morbidität und Mortalität sind hierfür insbesondere mehrjährige Studien relevant. Hinsichtlich einer Beurteilung der Therapiequalität sind evtl. auch kürzere Studien aussagekräftig, sofern die blutzuckersenkende Wirkung über mehrere Monate nach erfolgter Ein- bzw. Umstellung auf das Prüfpräparat hinreichend sicher beurteilt und einem möglichen Effekt auf patientenrelevante Therapieziele (z. B. Vermeidung von Hypoglykämien) gegenübergestellt werden kann. Unter Berücksichtigung einer unter Umständen mehrmonatigen Einstellungsphase bei Anwendung eines neuen oralen Antidiabetikums gewährleistet der Einschluss von Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen darüber hinaus einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum einer *stabilen* Einstellung. In den vorliegenden Bericht gingen daher ausschließlich Studien mit einer minimalen Behandlungsdauer von 24 Wochen ein. Die Mindeststudiendauer von 24 Wochen für den Studieneinschluss geht auch mit den Anforderungen der *European Medicines Agency* (EMA) konform, die bei aktiv kontrollierten Studien eine Studiendauer von mindestens 6 bis 12 Monaten einschließlich einer Erhaltungsphase von mindestens vier Monaten für konfirmatorische Studien mit oralen Antidiabetika fordert [27].

4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 4: Ein- / Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2
E2	Prüfintervention: Pioglitazon oder Rosiglitazon, wie in Abschnitt 4.1.2 definiert (im Rahmen des gültigen Zulassungsstatus)
E3	Vergleichsbehandlung: jegliche andere in Deutschland zugelassene und verfügbare blutzuckersenkende medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung oder Placebo, wie in Abschnitt 4.1.2 definiert
E4	Erhebung von relevanten Zielgrößen, wie in 4.1.3 definiert
E5	Randomisierte kontrollierte Studie
E6	Behandlungsdauer \geq 24 Wochen
E7	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch
Ausschlusskriterien	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Vollpublikation verfügbar ^a

^a Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [148] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die wesentliche Informationen über den Nutzen einer Langzeitbehandlung mit Glitazonen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- bibliografische Datenbanken [BIOSIS Previews, CCMed, EMBASE, MEDLINE (zusätzlicher Abgleich mit PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Suche in Verlagsdatenbanken (Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pacherneegg, Springer, Thieme)]
- Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte; Identifizierung solcher Artikel mittels Suche in EMBASE-, MEDLINE- und Cochrane-Datenbanken (CDMR, CDSR, DARE, HTA Database, NHS EED)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in 2 Schritten:

Erstrecherche am 20.09.2006 und Nachrecherche am 25.10.2007 (Zeitraum 01/2006 bis 10/2007) in den angeführten bibliografischen Datenbanken.

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) erfolgte in den EMBASE-, MEDLINE- und Cochrane-Datenbanken (CDMR, CDSR, DARE, HTA Database, NHS EED) parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie (siehe Anhang A).

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien sowie weiteren Informationen zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden folgende weitere Schritte unternommen:

- Schriftliche Anfrage an die Firmen Takeda, Aachen (Pioglitazon) und GlaxoSmithKline, München (Rosiglitazon)
- Suche nach Studienberichten in via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern des US-amerikanischen Verbandes der pharmazeutischen Industrie (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* [PhRMA], <http://www.clinicalstudyresults.org>), der *U. S. National Library of Medicine des National Institutes of Health* (<http://www.clinicaltrials.gov>) und des Internationalen Verbandes der pharmazeutischen Industrie (*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations* [IFPMA], <http://www.ifpma.org/clinicaltrials.html>)
- Suche im Studienregister der Firmen GlaxoSmithKline (GSK) (<http://ctr.gsk.co.uk/Summary/rosiglitazone/studylist.asp>) und Takeda (<http://www.takeda.com/c-t>)

- Suche auf den Internetseiten <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm> und <http://www.fda.gov> nach öffentlich zugänglichen Dokumenten der europäischen (EMEA) und US-amerikanischen (FDA) Zulassungsbehörde
- Anfrage bei der *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group* und Suche in ausgewählten Fachzeitschriften

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Titel- und Abstractscreening der Ergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken

Die Suchergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken wurden zunächst in einer Datenbank zusammengeführt. Nach Duplikatbereinigung erfolgte die Selektion relevanter Publikationen. Die Selektion wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Diskrepanzen im Selektionsprozess zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

Im Selektionsprozess wurden die Suchergebnisse zunächst 3 Kategorien zugeordnet:

1. Dokumente zum Thema

Dokumente, die folgende minimale Einschlusskriterien erfüllen:

- a) Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
- b) Studie mit Glitazon
- c) Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit)

2. systematische Reviews zur Fragestellung der Bewertung

3. Dokumente, die nicht themenrelevant sind, da sie nicht die minimalen Einschlusskriterien erfüllen bzw. keine systematischen Reviews zur vorliegenden Fragestellung sind

Innerhalb der Dokumente zum Thema wurden dann die Studien selektiert, die die Ein-/Ausschlusskriterien für die Bewertung erfüllten (siehe Abschnitt 4.1.6).

Im ersten Selektionsschritt wurden auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, Abstracts alle sicher nicht themenrelevanten Zitate aussortiert. Im zweiten Selektionsschritt wurden ebenfalls auf Basis des Titels und ggf. Abstracts alle Zitate aussortiert, die sicher als nicht für die Bewertung relevante Dokumente zum Thema klassifiziert werden konnten. Alle verbleibenden Dokumente wurden im dritten Selektionsschritt im Volltext gesichtet und abschließend einer der oben genannten 3 Kategorien sowie innerhalb der Dokumente zum Thema dem für die Bewertung relevanten Studienpool oder dem Pool der begründet auszuschließenden Studien zugeordnet (siehe Abbildung 1).

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien wurden ggf. um weitere relevante Studien, die sich aus der schriftlichen Anfrage bei den Herstellern, durch die Suche in via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern sowie die Suche auf den Internetseiten der FDA und EMEA (siehe 4.2.2) ergaben, ergänzt. In den nach 4.2.2 gefundenen Dokumenten wurde außerdem nach ergänzender Information zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien gesucht.

Wenn im Verlauf der Bewertung relevante Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen wurden, die anhand der Publikationen nicht beantwortet werden konnten, wurde zu Studien, für die in den jeweiligen Publikationen auf ein Firmensponsoring hingewiesen wurde oder die in Studienergebnisdatenbanken der Hersteller aufgeführt waren, die jeweilige Firma kontaktiert und um den Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Daten gebeten. Auf Basis dieser Vereinbarung sollten dann Studienberichte zur Klärung der offenen Punkte übermittelt werden (siehe 5.1.5 und 5.1.6). Waren die Unternehmen zum Abschluss der Vereinbarung zur Übermittlung von Daten nicht bereit, wurden keine weiteren Anfragen an die Unternehmen oder Autoren der Publikationen gestellt. Für nicht industriegesponserte Studien wurden die Autoren der jeweiligen Publikation kontaktiert.

In Ergänzung des Berichtsplans wurden zusätzlich sogenannte „Rote-Hand-Briefe“ der Hersteller von Glitazonen aus der Datenbank der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (<http://www.akdae.de/20/40/index.html>) berücksichtigt, sofern sie auswertbare Daten zu eingeschlossenen Studien beinhalteten.

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus dieser Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen.

4.2.6 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z. B. Publikation und Angaben in Zulassungsdokumenten)
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde mithilfe von Evidenztabelle vorgenommen. Ein Reviewer extrahierte die Informationen und Daten in die Tabellen, ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

- Erstellung der Randomisierungslisten und Verdeckung der Gruppenzuweisung (*allocation concealment*)
- Verblindung
- Fallzahlplanung
- Beschreibung der Studienabbrecher
- Definition und Umsetzung der *Intention-to-Treat* (ITT)-Analyse

Wenn mehr als 10 % der ursprünglich eingeschlossenen Patienten (in der Regel bezogen auf das *Full-Analysis-Set* bei verblindeten Studien, alle randomisierten Patienten bei offenen Studien) nicht in die Auswertung des interessierenden Endpunktes aufgenommen wurden oder der diesbezügliche Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen größer als 5 % war, wurde die Analyse als nicht adäquat bewertet und damit die Studienqualität als grob mangelhaft eingestuft.

Eine höhere Abbrecherquote in der Kontrollgruppe trat nur in placebokontrollierten Studien auf. Da die höhere Abbrecherquote in diesen Studien aufgrund von *Lack of Efficacy* zu stande kam, ist davon auszugehen, dass die Abbrecher in den Placebogruppen im weiteren Verlauf keine Verbesserung des HbA1c-Wertes gezeigt hätten. Daher wird eine LOCF-Analyse in diesen Fällen als konservativ angesehen.

Bei der Bewertung unerwünschter Ereignisse wird generell bei einer höheren Abbrecherquote in der Kontrollgruppe eine konservative Schätzung angenommen, da die Patienten in der

Interventionsgruppe länger in der Studie verbleiben und damit eine höhere Ereignisrate zu erwarten ist.

Falls erheblich höhere Abbrecherquoten in der Glitazongruppe gegenüber den Kontrollgruppen vorlagen – dieser Fall trat nur in aktiv kontrollierten Studien auf - wurde hingegen ein hohes Verzerrungspotenzial zugunsten Glitazone vermutet, sowohl für die HbA1c- als auch für die Auswertungen unerwünschter Ereignisse.

Überprüfung der Datenkonsistenz

An die Datenextraktion schloss sich ggf. ein Abgleich mit Informationen, die durch die in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.4 beschriebene weiterführende Suche nach publizierten Studien gewonnen wurden, an. Sofern sich hieraus (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst) Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse bzw. die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global, mittels eines 4 Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“), durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

- keine erkennbaren Mängel
- leichte Mängel
- grobe Mängel
- unklar

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „Leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „grobe Mängel“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

Da die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern ggf. auch durch die Qualität der Publikation bedingt.

4.3 Informationssynthese und -analyse

4.3.1 Charakterisierung der Studien

Im Bericht wurden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Zusätzlich wurden die Diagnosestellung des Typ-2-Diabetes, eine kurze Charakterisierung der Studienpopulation und weitere zusätzliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studie dargestellt. Darüber hinaus wurde die antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien – d. h. die Test- und die Vergleichsintervention, die Vorbehandlung vor der Studie, die Behandlung in der Run-in-Phase und ggf. weitere blutzuckersenkende Behandlungen während der Studie, z. B. mit Insulin oder oralen Antidiabetika – dargestellt. Die Studienpopulationen wurden durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der diabetischen Erkrankung (HbA1c, Dauer der Erkrankung) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben. Die Studienpopulationen in den einzelnen Studien sowie die Behandlungsgruppen innerhalb der einzelnen Studien wurden deskriptiv verglichen. Unterschiede bezüglich der Studienpopulationen oder Behandlungsgruppen werden im Bericht beschrieben.

4.3.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Zielgrößen und deren Operationalisierungen geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wurden die in Tabelle 5 dargestellten Zielgrößen berücksichtigt.

Tabelle 5: Zielgrößen und deren Operationalisierung

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Operationalisierungen von Zielgrößen in den Studien
Gesamtmortalität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle
Kardiale Morbidität und Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht tödlicher MI, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention, kardiovaskuläre Mortalität ▪ Todesursachen: MI, andere kardiale, andere kardiovaskuläre
Zerebrale Morbidität und Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schlaganfall ▪ transiente ischämische Attacken ▪ Todesursache: zerebrovaskulär
Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bypassoperation oder Revaskularisierung im Bein
Erblindung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zur Erblindung keine relevanten Daten verfügbar ▪ Behandlung mit retinaler Fotokoagulation
Dialysenotwendigkeiten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
Amputationen (Minor- und Majoramputationen)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ größere Beinamputationen
Krankenhausaufenthalte, generell	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit Hospitalisierungen und Hospitalisierungstage (bzw. Behandlung auf Intensivstationen)
Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
Durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere bzw. schwerwiegende Hypoglykämien^a ▪ Hypoglykämien insgesamt
Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ▪ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ▪ Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ▪ Körpergewicht / BMI ▪ Ödeme: Gesamtrate, schwerwiegende Ödeme^a und Studienabbruch wegen Ödemen ▪ kardiale Ereignisse ▪ Herzinsuffizienz ▪ Frakturen

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Zielgrößen und deren Operationalisierung

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Operationalisierungen von Zielgrößen in den Studien
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HRQOL-40-Items ▪ HUI 3
Therapiezufriedenheit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DTSQ_(s+c) <i>Treatment Satisfaction Score</i>
<p>[BMI]: Body-Mass-Index [DTSQ]: <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i> [DTSQs]: Statusversion des DTSQ [DTSQc]: Veränderungsversion des DTSQ [HRQOL]: <i>Health related quality of life</i> [HUI 3]: <i>Health Utility Index Mark 3</i> [MI]: Myokardinfarkt</p>	

^a Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das unabhängig von der Dosis

- zum Tode führt,
- lebensbedrohlich ist,
- eine stationäre Behandlung des Prüfungsteilnehmers oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht,
- zu bleibenden oder signifikanten Schäden/Behinderungen führt
- oder eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt [149]).

Neben den hier dargestellten Endpunkten wurden zusätzlich auch kombinierte Endpunkte, die sich aus den verschiedenen Zielgrößen der Nutzenbewertung ergeben (z. B. Zusammenfassung von Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall), in die Nutzenbewertung aufgenommen.

Ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten wurde – wie im Berichtsplan beschrieben – der HbA1c-Wert als Parameter der Blutzuckereinstellung dargestellt.

4.3.3 Meta-Analyse

Daten zu einer Zielgröße sollten in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ. Die Meta-Analysen wurden auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten durchgeführt.

Für die statistische Auswertung wurden die Ergebnisse aus *Intention-to-Treat*-Analysen (HbA1c), der *Safety*-Population (für unerwünschte Ereignisse, Ödeme, Hypoglykämien, Hyperglykämien) und von Patienten, die einen Messwert am Anfang und Ende der Studie aufweisen (Körpergewicht), so wie sie in den Publikationen beschrieben waren, verwendet. Die Auswertung der Veränderung im Körpergewicht auf der Basis einer *Complete-Case*-Analyse mit einer hohen Anzahl fehlender Werte wurde aufgrund der größeren Ergebnisunsicherheit nicht als adäquat eingestuft. Die Ergebnisse einer Meta-Analyse können entsprechend nur einen Hinweis aber keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden liefern.

Für kontinuierliche Variablen wurde die gewichtete Mittelwertdifferenz als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen mit dem relativen Risiko durchgeführt. Die im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse gerechneten Meta-Analysen anhand des *Odds Ratios* ergaben in keinem Fall eine nennenswerte Abweichung.

Wurde für binäre Variablen in keiner der beiden Behandlungsgruppen ein Ereignis beobachtet, so wurde die Studie im Rahmen der Meta-Analyse nicht ausgewertet. Trat in nur einer der Behandlungsgruppen das Ereignis bei keinem Patienten ein, so wurde in der zugrunde liegenden Vierfeldertafel zu jeder Zellenhäufigkeit ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software der SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.1.3 durchgeführt.

4.3.4 Sensitivitätsanalyse

Innerhalb der Meta-Analysen wurden Sensitivitätsanalysen bezüglich folgender Faktoren im Berichtsplan festgelegt:

- biometrische Qualitätsbewertung (siehe Abschnitt 4.3)
- in den Publikationen beschriebene *Intention-to-Treat*-Auswertungen versus Per-Protokoll-Auswertungen

Da jeweils nur wenige Studien in die Meta-Analysen eingingen, wurden Sensitivitätsanalysen auf Basis der biometrischen Qualitätsbewertung nicht vorgenommen. Eine Sensitivitätsanalyse der *Intention-to-Treat*-Auswertungen versus Per-Protokoll-Auswertungen wurde nicht vorgenommen, da für 1 der 3 in die Meta-Analysen eingeschlossenen Studien keine Per-Protokoll-Auswertung vorlag.

4.3.5 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren laut Berichtsplan – soweit durchführbar – für folgende Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Vergleichsbehandlung
- Zusätzliche blutzuckersenkende Therapie
- Begleiterkrankungen

- Ggf. unterschiedliche Diabetesdefinitionen

Entsprechend werden in der vorliegenden Nutzenbewertung prospektiv geplante Subgruppenanalysen aus eingeschlossenen Studien dargestellt.

Für den Fall einer auffälligen Heterogenität (I^2 -Wert $\geq 50\%$) in einer Meta-Analyse sollte gegebenenfalls eine Subgruppenanalyse für Merkmale, die möglicherweise die Heterogenität erzeugen, durchgeführt werden. Dies war in keiner der durchgeführten Analysen der Fall.

4.4 Umgang mit Studien mit einer Teilerfüllung einzelner Einschlusskriterien der Nutzenbewertung

Für Studien, deren populationsbezogene Ein- / Ausschlusskriterien bzw. Vorgaben für die Behandlung der Patienten die Einschlusskriterien der Nutzenbewertung nicht explizit abbilden (z. B. keine Angaben zu der verwendeten antidiabetischen Komedikation), wurden die innerhalb der Studie beschriebenen Angaben zur antidiabetischen Komedikation betrachtet (z. B. Anteil an Patienten, die zusätzlich zu Rosiglitazon mit Insulin behandelt wurden). Studien, bei denen diese Einschlusskriterien der Nutzenbewertung nur zum Teil erfüllt sind, wurden in den Bericht eingeschlossen, wenn nicht davon auszugehen war, dass durch die unvollständige Erfüllung der entsprechenden Kriterien die Ergebnisse der Studie relevant beeinflusst wurden. Dies kann bspw. in Studien vorliegen, in denen ein geringer Anteil an Patienten eingeschlossen ist, die nicht die geforderte Vorbehandlung erhalten haben. Der Ein- bzw. Ausschluss solcher Studien wurde jeweils begründet.

4.5 Umgang mit Studien, die nicht innerhalb des Zulassungsstatus durchgeführt wurden

Um den G-BA als Auftraggeber und weitere Leser des Berichtes zur Nutzenbewertung über Studien zu informieren, die aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden, weil sie das Einschlusskriterium 2 für die Nutzenbewertung nicht erfüllen (Einsatz der Prüflintervention im Rahmen der Zulassung), wurden Studien, deren Anwendbarkeit auf eindeutig gemäß der Zulassung behandelte Patienten unklar ist, zusätzlich dargestellt. Hierzu wurde untersucht, welche Ergebnisse aus Studien, in denen die Prüflintervention nicht im Rahmen der Zulassung eingesetzt wurde, als „unklar anwendbar“, „anwendbar“ oder „nicht anwendbar“ eingestuft werden können.

Als „unklar anwendbar“ wurden die Ergebnisse aus Studien angesehen, wenn der Nachweis der Anwendbarkeit fehlte und keine plausiblen Gründe vorlagen, die gegen die Anwendbarkeit der Studienergebnisse sprachen. Die Anwendbarkeit der Studienergebnisse wurde in der Regel als unklar angesehen, wenn das Medikament als „*First-Line*“-Therapie eingesetzt wurde und die Zulassung sich auf eine „*Second-Line*“-Therapie bezog (z. B. Patienten mit einer Metforminunverträglichkeit). Dies betraf z. B. die Behandlung von Patienten in der Monotherapie mit einem Glitazon, auch wenn keine Metforminunverträglichkeit oder

-kontraindikation vorlag, wie in der ADOPT-Studie [18]. Bei der Würdigung der Studien, deren Anwendbarkeit auf Patienten, die im Rahmen des Zulassungsstatus behandelt wurden, unklar war, wurden nur vollständig publizierte Studien berücksichtigt, die durch Informationen aus öffentlich zugänglichen Studienregistern ergänzt wurden. Für nicht publizierte Studien, für die Studienberichte bzw. Studienregisterberichte vorlagen, wurden nur die wichtigsten Studiencharakteristika tabellarisch gelistet. Berücksichtigt wurden in beiden Fällen aber nur Studien, für die wesentliche Informationen über patientenrelevante Endpunkte vorlagen. Allgemein wurden nur Studien dargestellt, die ein Glitazon mit einer aktiven Kontrollmedikation verglichen. Eine Ausnahme waren Placebostudien, die über zusätzliche patientenrelevante Endpunkte berichteten, die in den aktiven Vergleichsstudien nicht bewertet wurden.

Als „anwendbar“ wurden die Ergebnisse von Studien außerhalb des Zulassungsstatus dann angesehen, wenn nachgewiesen wurde, dass die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal des bestimmungsgemäßen Gebrauchs (z. B. geforderte Vorbehandlung) beeinflusst wurden. Die Gleichwertigkeit der Effekte war mit adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen zu belegen. Diese Untersuchungen müssen auf den Nachweis der Gleichwertigkeit des Effekts zwischen der Gruppe mit und derjenigen ohne Merkmal ausgerichtet sein, ggf. unter Hinzuziehung eines Interaktionstests [28]. Im Rahmen der Nutzenbewertung der Glitazone wurden keine der Studien, die außerhalb des Zulassungsstatus durchgeführt wurden, als im obigen Sinne „anwendbar“ eingestuft.

Als „nicht anwendbar“ wurden die Ergebnisse aus Studien angesehen, wenn der Nachweis der Anwendbarkeit fehlte und wenn plausible Gründe gegen die Anwendbarkeit der Ergebnisse sprachen. Als in der Regel nicht anwendbar wurden Studienergebnisse beispielsweise dann angesehen, wenn die behandelte Altersgruppe außerhalb der Zulassung lag, nicht zugelassene Kombinationen mit einem anderen Wirkstoff (z. B. Repaglinid) angewendet wurden oder Studien bei Patienten mit einer Kontraindikation gegen die untersuchte Intervention durchgeführt wurden (z. B. Herzinsuffizienz). Die Ergebnisse dieser Studien wurden im Bericht nicht dargestellt, da sie zur Bewertung des Arzneimittels nicht herangezogen werden konnten.

Die Identifizierung der Studien, deren Anwendbarkeit auf eindeutig gemäß der Zulassung behandelte Patienten unklar ist, und die Ergebnisse aus diesen Studien sind in Anhang I dargestellt.

4.6 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik. Diese Änderungen betrafen im Wesentlichen folgende Punkte:

Änderungen ohne inhaltliche Konsequenz

Keine.

Inhaltliche Änderungen im Vergleich zum vorab geplanten Vorgehen

Im Rahmen der Erstellung dieses Vorberichtes wurden am 24. Januar 2008 von der EMEA Änderungen des Zulassungsstatus von Rosiglitazon angekündigt [29]. Diese betreffen einen zusätzlichen Warnhinweis, dass die Anwendung von Rosiglitazon bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung und/oder peripherer arterieller Erkrankung nicht empfohlen ist, und die Hinzufügung einer neuen Kontraindikation: Rosiglitazon ist nicht indiziert für eine Behandlung von Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina, NSTEMI und STEMI), da keine Ergebnisse aus kontrollierten Studien zu dieser Patientengruppe vorliegen. Diese Änderungen der Zulassung wurden bei der Erstellung des Vorberichtes berücksichtigt.

Während der Erstellung des Vorberichts wurden von den Herstellern der Glitazone „Rote-Hand-Briefe“ herausgegeben, in denen das Auftreten von Frakturen unter Glitazonen beschrieben wurde. Die in den „Rote-Hand-Briefen“ dargestellten Studiendaten stammten aus der PROactive- und der ADOPT-Studie. Diese Daten wurden innerhalb der vorliegenden Nutzenbewertung verwendet.

5 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, also der Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien, sowie zusätzlicher Informationen aus verschiedenen Quellen zu solchen Studien dargestellt. Daran schließt sich die aggregierte Darstellung der relevanten Studien einschließlich Meta-Analysen an. Es folgen Angaben dazu, ob und inwieweit vorab geplante Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, und eine Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse.

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.

Wie in Abschnitt 4.2.1 erwähnt, erfolgten Recherchen zu verschiedenen Zeitpunkten. Im Folgenden werden die zusammengefassten Ergebnisse aller Recherchen dargestellt.

Nach Ausschluss von 814 Duplikaten ergaben sich insgesamt 1781 Treffer. Von diesen wurden 1364 im ersten Selektionsschritt auf Basis des Titels und ggf. Abstracts als sicher nicht themenrelevant aussortiert. Von den verbleibenden 417 Zitaten wurden 202 ebenfalls

auf Basis des Titels und ggf. Abstracts sicher als Dokumente zum Thema, die für die Bewertung nicht relevant waren, aussortiert. Zu den verbleibenden 215 Zitaten wurde der Volltext besorgt. Auf Basis des Volltextes wurden diese Zitate den in Abschnitt 4.2.3 genannten Kategorien zugeordnet. Dabei wurden 19 Vollpublikationen zu 13 relevanten Studien und 33 systematische Übersichten/HTA-Berichte identifiziert. Von den übrigen 163 Zitaten waren 38 nicht themenrelevant, 125 Publikationen waren Dokumente zum Thema, die für die Bewertung nicht relevant waren.

Abbildung 2 zeigt die Zusammenfassung des Selektionsprozesses und die Zuordnung der 1781 Treffer zu den in Abschnitt 4.2.3 genannten Kategorien. Von den 1781 Treffern handelte es sich bei 346 (19 %) um Dokumente zum Thema (Publikationen von Originalstudien mit einem Glitazon und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2), 1402 der 1781 Treffer waren nicht themenrelevant (79 %), 33 Treffer (2 %) waren systematische Reviews zum Thema. Von den 346 Dokumenten zum Thema waren 327 Zitate (18 % der Gesamttreffer) nicht für die Bewertung relevant, weil sie nicht die vollständigen Ein-/Ausschlusskriterien der Bewertung erfüllten.

In Anhang C findet sich die Liste der identifizierten systematischen Übersichten/HTA-Berichte. In Anhang B sind die Dokumente zum Thema, die nicht für die Bewertung relevant sind, aufgeführt, unterteilt nach dem jeweiligen Grund für den Ausschluss aus der vorliegenden Bewertung.

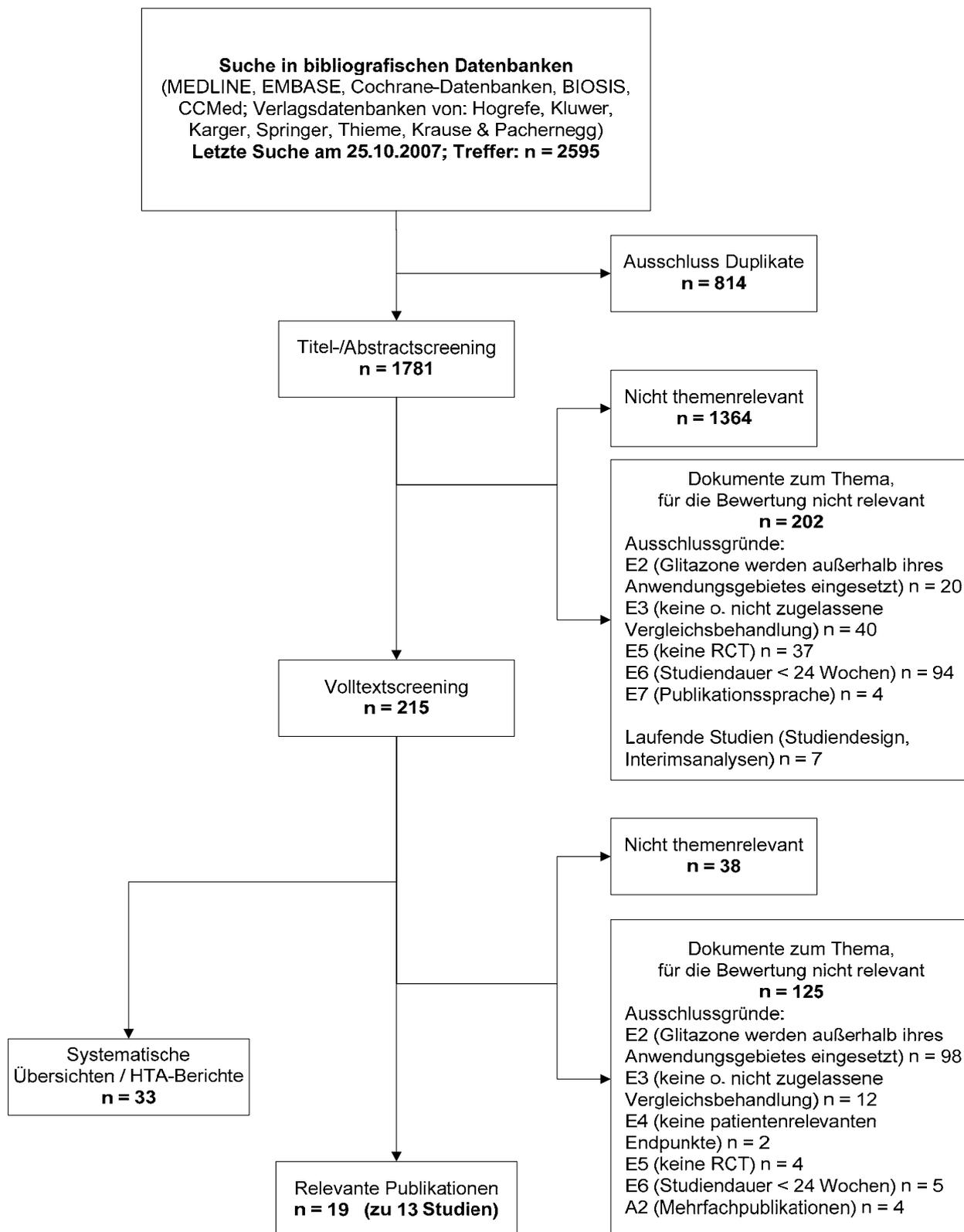


Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche einschließlich des Selektionsprozesses im Detail

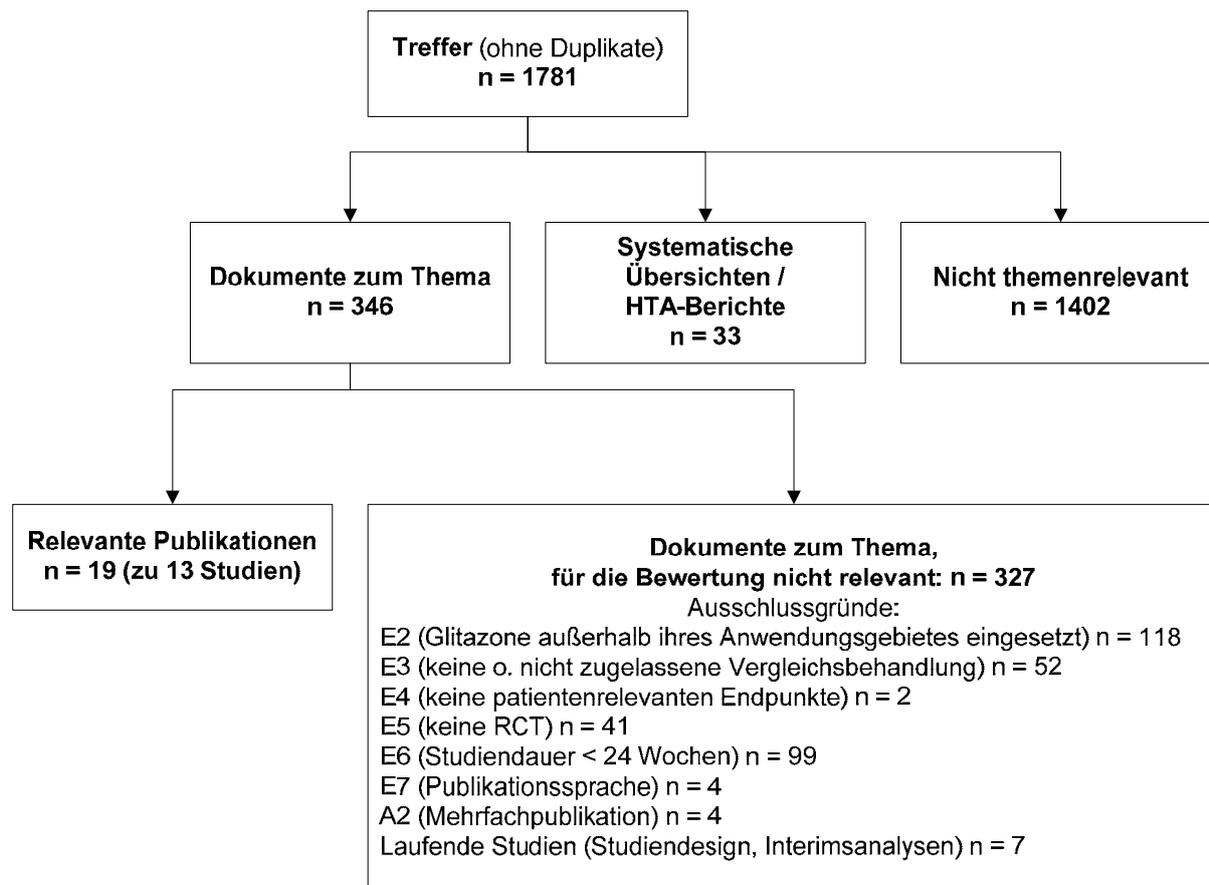


Abbildung 2: Zusammenfassung des Selektionsprozesses der bibliografischen Literaturrecherche

5.1.2 Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen

Durch die bibliografische Literaturrecherche wurden 33 systematische Übersichten/HTA-Berichte zum Thema identifiziert. Zusätzlich wurde ein HTA-Bericht ausgewertet, der dem IQWiG von der Firma Takeda am 10.11.2006 zur Verfügung gestellt wurde [30]. In diesen fanden sich keine Hinweise auf zusätzliche, durch die Suche nach Primärpublikationen nicht identifizierte Studien.

5.1.3 Studienregister

Über die Literaturrecherche in bibliografischen Datenbanken hinaus wurde in über das Internet verfügbaren Studienregistern der Hersteller von Glitazonen und anderen verfügbaren allgemeinen Studienregistern nach für die Nutzenbewertung relevanten veröffentlichten und unveröffentlichten Studien gesucht. Im Folgenden werden die in den Registern identifizierten Studien, die für die Bewertung relevant waren, beschrieben.

Hinweise auf Studien aus den Studienregistern, in denen die eingeschlossenen Patienten nicht im Rahmen des aktuellen Zulassungsstatus für Glitazone behandelt wurden bzw. bei denen unklar war, ob die Behandlung im Rahmen der Zulassung erfolgte, sowie Angaben zu laufenden und abgebrochenen Studien finden sich in den Anhängen E bis G.

Studienregister der Firma GlaxoSmithKline

Im Studienregister der Firma GlaxoSmithKline (letzter Zugriff am 27.11.2007 unter <http://ctr.gsk.co.uk/Summary/rosiglitazone/studylist.asp>) fanden sich folgende Hinweise auf für die Nutzenbewertung relevante Studien:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
49653/044 [31]	Gomez-Perez (2002) [32]
49653/094 [33]	Fonseca (2000) [34]
49653/137 [35]	Im Register nur Hinweis auf Abstractpublikation. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Bakris (2006) [36].
AVM100264 [37]	Keine Publikation genannt
49653/093 [38]	Nur Abstractpublikation
49653/134 [39]	Nur Abstractpublikation
49653/136 [40]	Keine Publikation genannt

Über den Einschluss weiterer potenziell relevanter Studien aus dem Studienregister konnte erst nach Sichtung der vollständigen Studienberichte entschieden werden (siehe 5.1.5).

Studienregister der Firma Takeda

Im Studienregister der Firma Takeda (letzter Zugriff am 30.11.2007 unter <http://www.takeda.com/c-t>) fand sich ein Hinweis auf die für die Nutzenbewertung relevante Studie AD4833/EC444 (PROactive) [41]. Eine Publikation wurde nicht genannt. Es handelte sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Dormandy (2005) [42].

Das weitere Vorgehen bezüglich der im Studienregister der Hersteller identifizierten Studien wird in Abschnitt 5.1.5 (Anfrage an Hersteller) beschrieben.

Studienregister „ClinicalStudyResults.org“

Die Recherche im Register ClinicalStudyResults.org (<http://www.clinicalstudyresults.org>, Zugriff am 02.08.2006 und 16.11.2007) ergab ausschließlich Hinweise auf von GSK gesponserte Studien. Das Screening nach potenziell relevanten Studien wurde auf Basis des Studienregisters von GSK vorgenommen (siehe oben). Studien zu Pioglitazon waren in der ClinicalStudyResults.org-Datenbank nicht enthalten.

Studienregister „ClinicalTrials.gov“

Im Register ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>, letzter Zugriff am 27.11.2007) wurden weitere für die Nutzenbewertung relevante Studien identifiziert. Studien zu Rosiglitazon oder Pioglitazon, die von den Firmen GSK bzw. Takeda gesponsert und bereits in den Studienregistern der Hersteller identifiziert wurden (siehe oben), sind nicht noch einmal zusätzlich gelistet:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
<i>Rosiglitazon</i>	
NCT00306176	Kadoglou (2007) [43]
NCT00358124 (HOE901/4014)	Rosenstock (2006) [44] und Vinik (2007) [45]
<i>Pioglitazon</i>	
NCT00364988 (PLAN)	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Jin (2007) [46].

Studienregister „IFPMA.org“

Im Studienregister IFPMA.org (<http://www.ifpma.org/clinicaltrials.html>, letzter Zugriff am 27.11.2007) fanden sich weitere für die Nutzenbewertung relevante Studien. Studien zu Rosiglitazon oder Pioglitazon, die von den Firmen GSK bzw. Takeda gesponsert und bereits in den Studienregistern der Hersteller identifiziert wurden (siehe oben), sind nicht noch einmal zusätzlich gelistet:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
<i>Rosiglitazon</i>	
BMS-207150 (CV138-061)	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Garber (2006) [47]. Synopse von BMS [48]
HOE901-4014	Rosenstock (2006) [44] und Vinik (2007) [45]
CV138-055 ST	Dailey (2004) [49]
HOE901-4020	Nur Abstractpublikation und Synopse [50]

Alle in den Registern genannten Vollpublikationen wurden bereits über die Literaturrecherche in bibliografischen Datenbanken (Abschnitt 5.1.1) identifiziert.

5.1.4 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Auf der Suche nach für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurden ergänzend auch die Zulassungsunterlagen der EMEA (*Scientific Discussion*) und FDA (*Medical Reviews* und *Statistical Reviews*), soweit zugänglich überprüft. Hinweise auf Studien in denen Patienten eingeschlossen wurden, die nicht im Rahmen der Zulassung für Glitazone behandelt wurden, bzw. bei denen unklar war, ob sie den Zulassungsstatus erfüllen, sowie Angaben zu laufenden und abgebrochenen Studien finden sich in den Anhängen E bis G.

European Medicines Agency (EMA)

Unter <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm> (letzter Zugriff am 27.11.2007) fanden sich Hinweise auf für die Nutzenbewertung relevante Studien:

<i>Zulassungsdokument</i>	<i>Identifizierte Studie</i>	<i>Publikationsstatus</i>
<i>Pioglitazon</i>		
Scientific Discussion Actos 2006 und 2007 [51,52]	PROactive Studie (AD-4833/EC444)	Dormandy (2005) [42]
Scientific Discussion Competact 2006 [53]	H6E-MC-GLAQ (EC410)	Matthews (2005) [54] 1-Jahres-Analyse und Charbonnel (2005) [55] 2-Jahres-Analyse
<i>Rosiglitazon</i>		
Scientific Discussion Avandia 2003 [56]	49653/093 49653/094	Keine Publikation Fonseca (2000) [34]
Scientific Discussion Avandia 2005 [57]	49653/134 CV138-055 ST	Keine Publikation Dailey (2004) [49]
Scientific Discussion Avandamet 2005 [58]	49653/044	Nur Ergebnisse der mexikanischen Studienzentren bei Gomez-Perrez (2002) [32]

Food and Drug Administration (FDA)

In den Unterlagen der FDA (<http://www.fda.gov>, letzter Zugriff am 29.11.2007) wurden die folgenden relevanten Studien identifiziert:

<i>Zulassungsdokument</i>	<i>Identifizierte Studie</i>	<i>Publikationsstatus</i>
<i>Rosiglitazon</i>		
Medical Reviews und Statistical Reviews zum Zulassungsantrag 021071 vom 25. Mai 1999 für Avandia [59,60]	49653/093 49653/094	Keine Publikation Fonseca (2000) [34]
Ergänzungsantrag NDA 21-071/S-004 vom 27. Februar 2003 für Avandia [61]	49653/136	Keine Publikation

Zu Pioglitazon (Actos) wurden in den *Medical Reviews* und *Statistical Reviews* zum Zulassungsantrag 021073 vom 15. Juli 1999 [62,63] und NDA 21-073/S-020 vom 26. November 2003 [64] keine Hinweise auf für die Nutzenbewertung relevante Studien identifiziert.

5.1.5 Anfrage an Hersteller von Pioglitazon und Rosiglitazon

Im Verlauf des Projekts wurden die Hersteller der in Deutschland zugelassenen Glitazone angeschrieben und um Informationen zu Studien mit ihren Präparaten gebeten. Für die Übermittlung von Informationen durch die Hersteller ist ein zweistufiger Prozess vorgesehen. In einer ersten Stufe stellt das Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragt das IQWiG dann dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den relevanten Studien an. Basis für die Verwendung von Informationen der Hersteller in der Nutzenbewertung ist der Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen.

GlaxoSmithKline GmbH und Co KG, München, Deutschland

Nach der ersten Anfrage nach Studienübersichten zu Rosiglitazon im April 2005 stellte GSK im Juni 2005 Auflistungen veröffentlichter und unveröffentlichter Studien zur Verfügung.

Im Oktober 2005 wurde zwischen dem IQWiG und GSK eine generelle, für alle Nutzenbewertungen gültige Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von

Studieninformationen abgeschlossen, die damit auch die Nutzenbewertung A05-05A abdeckte. Auf Basis dieser Vereinbarung stellte GSK Studienübersichten und Studienberichte wie unten beschrieben zur Verfügung.

Im Februar und Mai 2006 aktualisierte GSK die Studienliste. Diese Auflistung entspricht dem Studienregister der Firma GlaxoSmithKline (<http://ctr.gsk.co.uk/Summary/rosiglitazone/studylist.asp>). Bei der Durchsicht dieses Studienregisters wurden, wie bereits in Abschnitt 5.1.3 beschrieben, 7 für die Nutzenbewertung relevante Studien identifiziert.

Für 4 dieser Studien (AVM 1000264, 49653/093, 49653/134 und 49653/136), für die keine Vollpublikation vorlag, wurde auf der Grundlage einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen zwischen dem IQWiG und GSK vom Oktober 2005 ein Studienbericht bei GSK angefordert, da keine Volltextpublikation vorlag. Eine kurze Beschreibung dieser Studien findet sich in Anhang D.

Bei 3 weiteren publizierten Studien, die auf Basis des Studienregisters als relevant eingeschlossen wurden, waren die Angaben in den Publikationen nicht ausreichend (insbesondere die Angaben zu unerwünschten Ereignissen) und die vollständigen Studienberichte wurden ebenfalls bei GSK angefragt. Es handelte sich dabei um folgende Studien:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikation</i>
49653/094	Fonseca (2000) [34]
49653/044	Gomez-Perrez (2002) [32]
49653/137	Bakris (2006) [36]

Erst bei der Durchsicht des Studienberichtes 49653/044 [65] wurde ersichtlich, dass in der Publikation von Gomez-Perrez 2002 [32] nur eine Auswertung der mexikanischen Studienzentren beschrieben wurde. Für die Nutzenbewertung war deshalb der Studienbericht relevant, der Ergebnisse aus allen Studienzentren beschrieb.

Anhand der Angaben im Studienregister war nicht für alle Studien ersichtlich, ob die Patientenpopulationen entsprechend dem gültigen Zulassungsstatus von Rosiglitazon behandelt wurden. Aus diesem Grunde wurden die Studienberichte zu den nachfolgend aufgelisteten Studien bei GSK angefordert, um anhand der Ein- und Ausschlusskriterien zu überprüfen, ob die Behandlung entsprechend der Zulassung erfolgte. Für die in der Liste als Volltextpublikation angegebenen Studien lag zum Zeitpunkt der Überprüfung keine Publikation vor. Für die Publikation von Leiter 2005 [66] war kein Hinweis auf eine Publikation im Register eingetragen und die Zuordnung zur Studie war erst nach einem

Abgleich von Studienbericht und Publikation möglich. Die Liste zeigt auch die Ergebnisse der Überprüfung, ob die Behandlung gemäß Zulassung durchgeführt wurde.

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>	<i>Behandlung entsprechend der Zulassung</i>
49653/143 [67]	Abstractpublikation	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
49653/211 [68]	Dargie (2007) [69]	Nein – Rosiglitazonkontraindikation
49653C/185 [70]	Leiter (2005) [66]	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit bzw. Patienten unter max. Metformindosierung ausgeschlossen
49653/079 [71]	Unpubliziert	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
49653/096 [72]	Unpubliziert	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
49653/097 [73]	Unpubliziert	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
49653/127 [74]	Abstractpublikation	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
49653/234 [75]	Abstractpublikation	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
49653/325 [76]	Abstractpublikation	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
49653/282 [77]	Ryan (2006) [78]	Nein – es wurden explizit nur Patienten mit einem HbA1c -Wert < 8 % unter Metformintherapie eingeschlossen

49653/231	Interimsanalysen der RECORD-Studie – Home (2007) [79,80]	Nein – laufende Studie. Für die Nutzenbewertung potenziell relevant ist der Studienarm, der Patienten einschließt, die unter Metforminmonotherapie einen nicht ausreichend eingestellten BZ aufweisen.
-----------	--	--

Über die in der vorangegangenen Liste genannten Studien hinaus wurden folgende potenziell relevanten Studien geprüft: Für die Studie ROSF 4002 (OPTIMA-Studie) [81] lag in der Studienregister-Datenbank nur ein Interimsreport vor, ein Studienbericht dieser abgebrochenen Studie konnte nicht zugesendet werden. Als Begründung für den Studienabbruch wurde von GSK eine zu langsame Rekrutierung der Patienten angegeben. Für vier weitere Studien aus Taiwan (49653/128) [82], Südkorea (49653/454) [83], Nigeria (49653/390) und Großbritannien (49653/351) [84] lagen ausschließlich Studienregisterberichte vor. Vollständige Studienberichte konnten zum Zeitpunkt der Anfrage nicht zur Verfügung gestellt werden. Anhand der Angaben aus dem Studienregisterbericht wurden die Studien 49653/128, 49653/454 und 49653/390 den Studien mit unklarer Anwendbarkeit zugeordnet und die Studiencharakteristika in Anhang I in Tabelle 49 dargestellt. Für die Studie 49653/351 blieb auf der Basis des Studienregisterberichtes unklar, ob die Ergebnisse möglicherweise relevant für die Nutzenbewertung sein könnten oder ob es sich um Patienten mit einer Kontraindikation für Rosiglitazon handelt. In dieser Studie wurden Patienten mit Rosiglitazon bzw. Placebo (jeweils mit Diät, Metformin oder Sulfonylharnstoff) behandelt, wenn sie eine vaskuläre Vorerkrankung (vorheriger Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere Gefäßerkrankung) aufwiesen.

Im April 2006 wurden die noch ausstehenden Unterlagen der ersten Stufe der Informationsübermittlung gemäß der Vereinbarung bei GSK angefragt. GSK stellte daraufhin im Mai 2006 *Clinical Expert Reports* und *Clinical Overviews* der aktuellen Zulassungsdossiers zur Verfügung. In diesen Unterlagen fanden sich keine zusätzlichen Hinweise auf für die Nutzenbewertung relevante Studien. Alle in diesen Dokumenten angeführten Studien waren auch im Studienregister von GSK enthalten.

Takeda Pharma GmbH, Aachen, Deutschland

Nach der ersten Anfrage nach Studienübersichten zu Pioglitazon im Mai 2005 stellte Takeda im August 2005 Auflistungen veröffentlichter und unveröffentlichter Studien zur Verfügung.

Im Mai 2006 wurde zwischen dem IQWiG und Takeda eine Vertraulichkeitsvereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen abgeschlossen. Im Mai 2006 und Juni 2006 wurden daraufhin die noch ausstehenden Unterlagen der ersten Stufe der Informationsübermittlung gemäß der Vereinbarung übermittelt. Es handelt sich dabei um die

Clinical Expert Reports und *Clinical Overviews* der aktuellen Zulassungsdossiers und um eine Aktualisierung der im August 2005 übermittelten Studienlisten. Diese Liste wurde von Takeda zuletzt im November 2006 aktualisiert. Auf Basis der Vereinbarung wurden ebenfalls die angeforderten Studienberichte zur Verfügung gestellt.

Nach Review der Zulassungsdokumente und Studienlisten wurden im September 2006 die Studienberichte zu den folgenden Studien bei Takeda angefordert, um anhand der Ein- und Ausschlusskriterien zu überprüfen, ob die Patientenpopulationen entsprechend dem gültigen Zulassungsstatus von Pioglitazon behandelt wurden. Für die in der Liste als Volltextpublikation angegebenen Studien lagen zum Zeitpunkt der Überprüfung keine Publikationen vor:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>	<i>Behandlung entsprechend der Zulassung</i>
01-00-TL-OPI-520 [85]	Abstractpublikation	Nein – Pioglitazonkontraindikation
01-00-TL-OPI-504 [86]	Unpubliziert	Nein – Pioglitazonkontraindikation
EC 204 [87]	Unpubliziert	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
PIOc/SU04/TIF [88]	Perriello (2006) [89]	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
PNFP-031 [90]	Abstractpublikation	Nein – keine kontrollierte Studie (<i>open label extension</i> mit unterschiedlichen Pioglitazondosierungen)
01-00-TL-OPI-501 [91]	Jain (2006) [92]	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
01-00-TL-OPI-506 [93]	Unpubliziert	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
Pioc/COM06/TIF [94]	Comaschi (2006, 2007) [95,96]	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit für die mit SH behandelten Patienten. Keine gesonderte Auswertung der unter Metforminmonotherapie nicht ausreichend eingestellten Patienten. Außerdem lag eine Strukturungleichheit zwischen den Behandlungsgruppen vor, womit das Einschlusskriterium 3 verletzt wurde.

Für die Studie AD-4833/CCT-100 [97] wurde mitgeteilt, dass es sich um eine ausschließlich in Japan durchgeführte klinische Studie handelt, die zum Zeitpunkt der Anfrage noch nicht abgeschlossen war und zu der noch keine Ergebnisse vorlagen.

Aufgrund einer Zulassungserweiterung für Pioglitazon (Kombination mit Insulin und 3-fach-Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff) im Januar 2007 wurden 2 weitere Studienberichte angefordert, um zu überprüfen, ob die Behandlung der Patienten im Rahmen der Zulassung durchgeführt wurde:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>	<i>Behandlung entsprechend der Zulassung</i>
F-PIO-100 [98]	Unpubliziert	Ja – keine ausreichende BZ-Einstellung in der 2-fach-Therapie
H6E-MC-GLAT [99]	Mattoo (2005) [100]	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit

Da die Behandlung der Patienten in der Studie F-PIO-100 im Rahmen der Zulassung für Pioglitazon erfolgte, wurde die Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Eine kurze Beschreibung der Studie F-PIO-100 findet sich in Anhang D.

Für die folgenden für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurden die Studienberichte angefordert, da in den Publikationen die Angaben zu unerwünschten Ereignissen (H6E-MC-GLAQ und PROactive) bzw. Angaben zu durchgeführten Subgruppenanalysen (PROactive) nicht ausreichend dargestellt waren.

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
AD-4833/EC444 (PROactive) [101]	Dormandy (2005) [42]; Erdmann (2007) [102]; Wilcox (2007) [103]
H6E-MC-GLAQ (EC410) [104,105]	1-Jahres-Daten: Matthews (2005) [54]; 2-Jahres-Daten: Charbonnel (2005) [55]

In den vom Hersteller zur Verfügung gestellten Zulassungsunterlagen und Studienlisten wurden weitere Studien identifiziert, in denen die eingeschlossenen Patienten nicht im Rahmen des Zulassungsstatus von Pioglitazon behandelt wurden bzw. bei denen unklar ist, ob die Behandlung entsprechend dem Zulassungsstatus durchgeführt wurde. Diese Studien und Hinweise auf laufende sowie abgebrochene Studien finden sich in den Anhängen E bis G.

5.1.6 Anfragen an weitere Pharmaunternehmen, die Studien mit einem Glitazon durchgeführt haben

Im März 2007 wurde die Firma Sanofi Aventis darum gebeten, die Studienberichte zu 2 publizierten Studien (Rosenstock 2006 [44] und Umpierrez 2006 [106]) und der im Studienregister IFPMA.org identifizierten, nicht publizierten Studie HOE901/4020 [50] nach dem Abschluss einer entsprechenden Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung

von Studieninformationen zu übersenden. In den beiden publizierten Arbeiten waren Angaben zur Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen nur unzureichend dargestellt. Der Registerbericht der Studie HOE901/4020 war nicht ausreichend, um die Studie in die Bewertung einzuschließen. Die Übermittlung dieser Studienberichte wurde mit der Begründung abgelehnt, dass es sich bei der vom IQWiG durchgeführten Nutzenbewertung der Glitazone um eine Bewertung von Arzneimitteln handele, die nicht von Sanofi Aventis vertrieben würden.

In einer weiteren Anfrage wurde die Firma Bristol-Myers Squibb im September 2006 um die Übermittlung des Berichtes zur seinerzeit nicht publizierten Studie BMS CV138-061ST [48] gebeten. Da die Studie zwischenzeitlich publiziert wurde und keine offenen Fragen bestanden, wurde vonseiten des IQWiG auf die Zusendung des Studienberichtes verzichtet.

5.1.7 Anfrage an Autoren

Am 21. November 2007 wurde eine Anfrage an den Autor Giuseppe Derosa gestellt, da in vier Publikationen [107-110], die zu einer Studie veröffentlicht wurden, in der eine Kombinationstherapie aus Rosiglitazon/Metformin mit einer Kombinationstherapie aus Pioglitazon/Metformin verglichen wurde, Unstimmigkeiten bei den Einschlusskriterien festgestellt wurden. In 2 der Publikationen [107,108] wird beschrieben, dass die eingeschlossenen Patienten eine unzureichende Blutzuckereinstellung [$HbA1c > 7,5\%$] oder unerwünschte Ereignisse unter Diät und Metformin (bis zu einer maximal tolerierbaren Dosierung) zeigten. Diese Einschlusskriterien entsprechen der Patientenpopulation, die entsprechend der Zulassung mit Rosiglitazon oder Pioglitazon behandelt werden kann. Aus diesem Grund wurden die beiden Publikationen als relevant für die Nutzenbewertung eingestuft. Allerdings wurden die Einschlusskriterien in 2 weiteren Publikationen [109,110] modifiziert. Statt einer unzureichenden Blutzuckereinstellung unter Diät und Metformin wurde nun eine Einstellung unter oralen Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffen oder Metformin als Einschlusskriterium genannt. Da die Studienpopulation vor Beginn der Behandlung in allen 4 Publikationen durch die gleichen Angaben charakterisiert wurde, ist davon auszugehen, dass es sich auch tatsächlich um die Ergebnisse aus ein und derselben Studie handelt. Der Autor wurde entsprechend gebeten, Stellung zu nehmen, bei welchem der formulierten Einschlusskriterien es sich um die korrekte Version handelt. Da der Autor auf diese Anfrage nicht geantwortet hat, wurde die Studie nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

Eine zusätzliche Anfrage bezüglich ergänzender Informationen zur Randomisierung und Zuteilungsverdeckung bei insgesamt vier offenen Studien wurde im Dezember 2007 an die Autoren Kadoglou 2007 [43], Reynolds 2007 [111], Jin 2007 [46] und Ko 2006 [112] gestellt. Der Autor Kadoglou wurde zusätzlich danach gefragt, ob eine vor Studienbeginn durchgeführte Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff im Rahmen der

Studie weitergeführt wurde. Der Autor Jin wurde nach ergänzenden Angaben zu Studienabbruchern gefragt.

Zu den gestellten Fragen erhielten wir von den Autoren Kadoglou 2007, Ko 2006 und Reynolds 2007 die folgenden Antworten:

Kadoglou 2007	“Rosiglitazone and exercise were provided as add on therapy. The previous regimen of combined metformin plus gliclazide was maintained. Participants were randomized using a computer software. We generated two separate lists for each gender and then we asked the computer program for patients’ selection. This is a very common and valid software. Afterwards we allocated a unique code to each patient. The biochemist, the ergophysiologicalist and the statistician were blinded to the patient’s characteristics. Moreover the groups were labelled as A,B,C,D. So the statistical process was referred to these groups without knowing the exact intervention. The identity of groups was revealed after results extraction“.
Ko 2006	“The randomization was made by simple coin tossing in the clinic before prescribing for patients who were indicated for further add-on therapy with SU-Metf failure”.
Reynolds 2007	“Randomization was performed using a computer generated number list to which patients were assigned after screening. This was a rosiglitazone vs glargine intervention (injection vs pill) without placebo arm, so allocation concealment did not apply”.

Diese Angaben wurden bei der Bewertung der Studienqualität (siehe Abschnitt 5.2.2) entsprechend berücksichtigt. Die Anfrage an den Autor Jin wurde nicht beantwortet.

5.1.8 Weitere Informationsquellen

Eine Anfrage bei der *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group* und die Suche in ausgewählten Fachzeitschriften lieferten keine zusätzlichen Informationen.

Im Verlauf der Erstellung dieses Berichtes wurden auch sogenannte „Rote-Hand-Briefe“ der Hersteller im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt, sofern sie auswertbare Daten zu eingeschlossenen Studien beinhalteten. Im März 2007 wurde ein „Rote-Hand-Brief“ der Hersteller GSK [19] und Takeda [20] zum Frakturrisiko unter Rosiglitazon- bzw. Pioglitazonbehandlung veröffentlicht.

5.1.9 Resultierender Studienpool

Die Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie Anfragen an Hersteller ergeben folgenden Pool aus Studien von sicherer Relevanz, wie er in Tabelle 6 und Tabelle 7 dargestellt ist. Abbildung 3 zeigt zuvor die Aufteilung der Studien auf die beiden untersuchten Glitazone und die verschiedenen im Rahmen der Zulassung möglichen Therapieansätze. Der Studienpool wurde dabei wie folgt strukturiert:

- 1) Zu untersuchender Wirkstoff (Pioglitazon oder Rosiglitazon)
- 2) Innerhalb eines Wirkstoff nach: a.) Monotherapie b.) 2-fach-Therapie c.) 3-fach-Therapie d.) Kombination mit Insulin e.) Verabreichung innerhalb von unterschiedlichen Therapieansätzen (wie unter a bis d angeführt)
- 3a) Innerhalb der Monotherapie nach den jeweiligen Vergleichspräparaten
- 3b) Innerhalb der 2-fach-Therapie nach: a.) *Add-on*-Therapie b.) Vergleichspräparat
- 3c) Innerhalb der 3-fach-Therapie nach den Vergleichspräparaten
- 3d) Innerhalb der Insulinkombination nach: a.) *Add-on*-Therapie b.) Vergleichspräparat

Zur Durchführung einer Monotherapie mit einem Glitazon ist es im Rahmen der Zulassung notwendig, vor Behandlungsbeginn u. a. zu überprüfen, ob eine Metforminkontraindikation (z. B. Nierenversagen) oder Metforminunverträglichkeit (z. B. gastrointestinale Störungen) für die zu behandelnde Patientenpopulation vorliegt. Für keine anhand der Einschlusskriterien überprüften Publikationen oder Studienberichte zu Monotherapien mit einem Glitazon wurde dieses Kriterium erfüllt. Aus diesem Grunde konnte im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung zu Monotherapien keine Aussage getroffen werden. Dies gilt auch für eine Vielzahl von 2-fach-Kombinationsstudien, in denen ein Glitazon mit Sulfonylharnstoff kombiniert wurde, und bei Pioglitazon für eine Kombination mit Insulin. Diese Studien wurden aber wie in Abschnitt 4.5 beschrieben ergänzend dargestellt und diskutiert (siehe Anhang I).

Für die einzelnen Informationsquellen werden im Weiteren folgende Begriffe verwendet: „Publikation“ für öffentlich zugängliche Dokumente in Fachzeitschriften; „Studienberichte“ für von den Herstellern übermittelte Studienberichte.

Als primäre Informationsquelle wurde in der Regel, sofern vorhanden, die Publikation als öffentlich zugängliche Quelle betrachtet. Studienberichte wurden nur dann berücksichtigt, wenn die Angaben in den jeweiligen Publikationen nicht hinreichend, unklar oder diskrepant waren. Diskrepante Angaben zwischen Publikation und Studienbericht wurden ggf. dargestellt, sofern sie für die Bewertung erhebliche Bedeutung hatten.

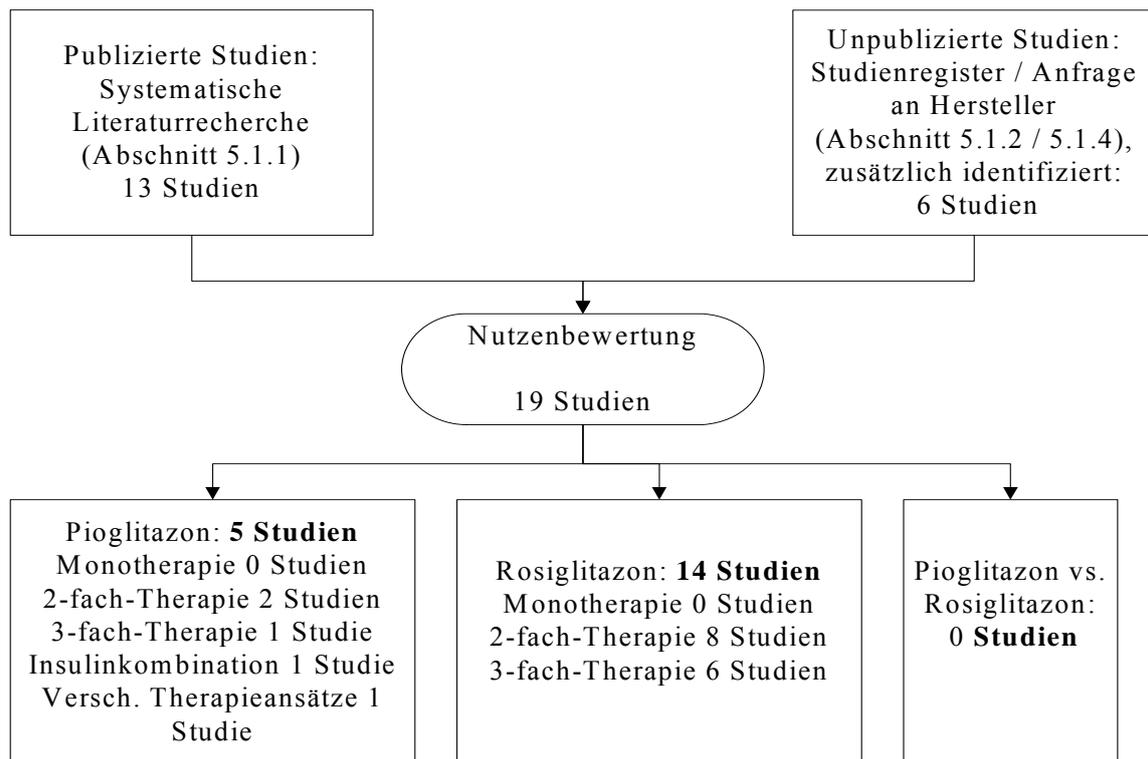


Abbildung 3: Studienpool zur Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus

Tabelle 6: Studienpool zu Pioglitazon

Studie	Identifiziert durch
2-fach-Therapie	
Pio + Met vs. SH + Met	
Matthews & Charbonnel (2005) [54,55] <i>AD-4833/EC410</i> [104,105]	Bibliografische Literaturrecherche
Umpierrez (2006) [106]	Bibliografische Literaturrecherche
3-fach-Therapie	
Pio + SH + Met vs. Plac + SH + Met	
<i>F-PIO-100</i> [98]	Unterlagen des Herstellers
Kombitherapie mit Insulin	
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30	
Jin (2007) [46]	Bibliografische Literaturrecherche
Verschiedene Therapieansätze	
Dormandy (2005) ^a [42] PROactive <i>AD-4833/EC444</i> [101]	Bibliografische Literaturrecherche
[Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [SH]: Sulfonylharnstoff <i>Kursiv</i> : Studiennummer	

^a Im Rahmen dieser Studie wurden die Patienten mit Pioglitazon oder Placebo behandelt: als Monotherapie, in einer 2-fach-Therapie, in einer 3-fach-Therapie oder mit einer der beschriebenen Therapieoptionen in Kombination mit Insulin.

Tabelle 7: Studienpool zu Rosiglitazon

Studie	Identifiziert durch
2-fach-Therapie	
Rosi + Met vs. Plac + Met	
Fonseca (2000) [34] 49653/094 [113]	Bibliografische Literaturrecherche
49653/093 [114]	Studienregister GSK
49653/044 [65]	Studienregister GSK
Negro (2005) [115]	Bibliografische Literaturrecherche
Rosi + Met vs. SH + Met	
Garber (2006) [47] BMS CV138-061 [48]	Studienregister IFPMA
AVM 100264 [116]	Studienregister GSK
Bakris (2006) [36] 49653/137 [117]	Bibliografische Literaturrecherche
Rosi + SH vs. Plac + SH	
49653/136 [118]	Studienregister GSK ^a
3-fach-Therapie	
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH+ Met	
Dailey (2004) [49] BMS CV138-055 ST	Bibliografische Literaturrecherche
49653/134 [119]	Studienregister GSK
Kadoglou (2007) [43]	Bibliografische Literaturrecherche
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met	
Rosenstock (2006) & Vinik (2007) [44,45] HOE901-4014	Bibliografische Literaturrecherche
Reynolds (2007) [111]	Bibliografische Literaturrecherche

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Studienpool zu Rosiglitazon

Studie	Identifiziert durch
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met	
Ko (2006) [112]	Bibliografische Literaturrecherche
[GSK]: Glaxo Smith Kline [IFPMA]: <i>International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations</i> [Met]: Metformin [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff <i>Kursiv</i> : Studiennummer	

^a Für die Nutzenbewertung wurde nur die Subgruppe der Patienten berücksichtigt, die nicht mit Insulin behandelt wurde.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die Darstellung der eingeschlossenen Studien folgt der oben dargestellten Gliederung. In Tabelle 9 bis Tabelle 12 sind Angaben zum Design der 19 eingeschlossenen Studien sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv aufgeführt. Insgesamt wurden 5 Studien zu Pioglitazon und 14 Studien zu Rosiglitazon berücksichtigt. Alle Studien waren RCTs und haben einen Parallelgruppenvergleich durchgeführt. Bei 14 der Studien waren mehrere Zentren (multizentrisch) an der Durchführung beteiligt. Die betrachteten Studien haben ausschließlich Erwachsene mit einem mittleren Alter von 51 bis 62 Jahren eingeschlossen. Studien mit Kindern oder Jugendlichen lagen nicht vor. In den Studien wurden übergewichtige und adipöse Patienten (mittlerer BMI 26 bis 35 kg/m²) untersucht. Abweichend davon wurden in einer chinesischen Studie Patienten mit einem mittleren BMI von 24 bis 25 kg/m² eingeschlossen (Ko 2006) und in der Studie 49653/136 lagen für die bewertete Subgruppe keine Angaben zum BMI vor.

Zu den folgenden Therapieansätzen mit Pioglitazon bzw. Rosiglitazon werden das Studiendesign und die Studienpopulation beschrieben:

Pioglitazon	Rosiglitazon
<ul style="list-style-type: none"> • 2-fach-Therapie mit Metformin - vs. Metformin u. Sulfonylharnstoff • 3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff - vs. Placebo, Metformin u. Sulfonylharnstoff • Kombination mit Humaninsulin - vs. Humaninsulin in der Monotherapie • Verabreichung im Rahmen verschiedener Therapieansätze (PROactive) - vs. Placebo mit verschiedenen Therapieansätzen (z. B. Metformin, Sulfonylharnstoff, Insulin, Diät) 	<ul style="list-style-type: none"> • 2-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff - vs. Placebo u. Sulfonylharnstoff • 2-fach-Therapie mit Metformin - vs. Placebo u. Metformin - vs. Sulfonylharnstoff u. Metformin • 3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff - vs. Placebo, Metformin u. Sulfonylharnstoff - vs. Metformin, Sulfonylharnstoff u. sportliche Übungen - vs. Insulin Glargin, Metformin u. Sulfonylharnstoff - vs. NPH-Insulin, Metformin u. Sulfonylharnstoff

2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin

Es wurden 2 aktiv kontrollierte Studien identifiziert, bei denen eine Kombination von Pioglitazon mit Metformin mit einer Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff verglichen wurde. In die Studien wurden Patienten eingeschlossen, deren Blutzucker unter Metforminmonotherapie nicht ausreichend eingestellt war ($\text{HbA1c} \geq 7,5\%$). Die Krankheitsdauer war in beiden Studien mit einem mittleren Wert von 5 bis 6 Jahren vergleichbar. Bei der Studie AD-4833/EC410 handelt es sich um eine über 2 Jahre geplante, doppelblinde Studie mit insgesamt 630 Patienten. In der Vergleichsgruppe wurde Gliclazid als Sulfonylharnstoff eingesetzt. In einer offenen Studie von Umpierrez 2006 wurden 210 Patienten eingeschlossen und über 6 Monate behandelt. In der Vergleichsgruppe wurde Glimperid als Sulfonylharnstoff eingesetzt. Primärer Endpunkt in beiden Studien war die Veränderung des HbA1c im Vergleich zu den Werten vor Studienbeginn. Zusätzlich wurden Sicherheitsaspekte berücksichtigt. In der Studie von Umpierrez 2006 wurden auch Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HUI 3) erhoben.

3-fach-Therapie mit Pioglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff

Es wurde eine doppelblinde placebokontrollierte Studie (F-Pio-100) identifiziert, die bei 299 eingeschlossenen Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt war ($\text{HbA1c} \geq 7\%$), über 7 Monate untersuchte, ob der HbA1c-Wert unter Metformin und Sulfonylharnstoff in Kombination mit Pioglitazon im Vergleich zu Placebo/Metformin/Sulfonylharnstoff reduziert wird. Zusätzlich wurden Sicherheitsaspekte

evaluiert. Die Krankheitsdauer betrug in dieser Studie 12 Jahre. Das Studienprotokoll wurde geändert, sodass auch Patienten eingeschlossen werden konnten, deren Blutzucker unter einer Kombitherapie mit Metformin und einem Glinid nicht ausreichend eingestellt war. Davon waren aber nur 2 Patienten in der Pioglitazongruppe und kein Patient in der Placebogruppe betroffen (0,7 % der Studienpopulation). Für die Nutzenbewertung wurde davon ausgegangen, dass diese geringe Abweichung in der Medikation bei nur 0,7 % der Patienten das Gesamtergebnis nicht wesentlich beeinflusst.

Pioglitazon in Kombination mit Humaninsulin

Es wurde eine Studie (Jin 2007) identifiziert, in der 60 chinesische Typ-2-Diabetiker mit diabetischer Nephropathie und chronischer Nierenerkrankung über 1 Jahr mit dem Angiotensinrezeptor-II-Antagonisten Losartan mit/ohne Pioglitazon zusätzlich zu einer Basistherapie mit Insulin behandelt wurden. Das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung wurde im Rahmen dieses Berichtes als Metforminkontraindikation bewertet, sodass eine Pioglitazonbehandlung in Kombination mit Insulin durch den aktuellen Zulassungsstatus abgedeckt war. Die Patienten wurden vor Beginn der Studie abhängig vom Schweregrad der chronischen Nierenerkrankung in 2 Gruppen mit jeweils 30 Patienten stratifiziert. Über die Dauer der Diabeteserkrankung wurden keine Angaben gemacht. Es handelt sich um eine offene, nicht placebokontrollierte Studie. Der primäre Endpunkt dieser Studie war nicht explizit angegeben. Neben Veränderungen des HbA1c wurden auch Sicherheitsaspekte wie Ödeme und Änderungen im Körpergewicht untersucht und das Auftreten einer Herzinsuffizienz. Veränderungen in der glomerulären Filtrationsrate (GFR) wurden ebenfalls gemessen, aber nicht in die Bewertung aufgenommen, da für eine adäquate Analyse der Studienzeitraum mindestens 2 Jahre betragen müsste.

Verabreichung von Pioglitazon im Rahmen verschiedener Therapieansätze (PROactive)

In der PROactive-Studie (AD-4833/EC444) wurden 5238 Typ-2-Diabetiker mit makrovaskulären Erkrankungen und einem nicht ausreichend eingestellten Blutzucker (HbA1c > 6,5 % bzw. dem am Ort der Durchführung gültigen Äquivalent) über eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 34,5 Monaten zusätzlich zu der bestehenden Blutzucker senkenden Therapie mit Pioglitazon oder Placebo behandelt. Im Rahmen der Behandlung war eine Optimierung aller Therapieoptionen vorgesehen, um einen HbA1c-Zielwert von < 6,5 % zu erreichen. Dabei war auch die Gabe weiterer oraler blutzuckersenkender Medikamente mit Ausnahme von Glitazonen erlaubt. Die Studie nimmt damit einen Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon mit einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon vor. Die Ausgangsmedikationen und Änderungen der Therapien im Verlauf der Studie sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Antidiabetische Medikation vor Studienbeginn und am Ende der PROactive-Studie

Therapie	Pioglitazon		Placebo	
	Studienbeginn	Studienende	Studienbeginn	Studienende
	n (%) N= 2605	n (%) N= 2415	n (%) N= 2633	n (%) N= 2425
Metformin	253 (9,7)	315 (13,0)	261 (9,9)	247 (10,2)
Sulfonylharnstoff	508 (19,5)	456 (18,9)	493 (18,7)	329 (13,6)
Metformin + Sulfonylharnstoff	654 (25,1)	574 (23,8)	660 (25,1)	616 (25,4)
Insulin	5 (0,2)	201 (8,3)	8 (0,3)	274 (11,3)
Insulin + Metformin	456 (17,5)	409 (16,9)	475 (18,0)	530 (21,9)
Insulin + Sulfonylharnstoff	209 (8,0)	150 (6,2)	219 (8,3)	170 (7,0)
Insulin + Metformin + Sulfonylharnstoff	105 (4,0)	106 (4,4)	107 (4,1)	150 (6,2)
Andere	306 (11,7)	k. A.	305 (11,6)	k. A.
Diät	109 (4,2)	204 (8,4)	105 (4,0)	109 (4,5)
[n]: Anzahl Patienten mit der entsprechenden Behandlung [N]: Anzahl ausgewerteter Patienten				
<i>Kursiv: Angaben aus Studienbericht zu PROactive</i>				

Die Diabetesdauer lag in dieser Studie im Mittel zwischen 9 und 10 Jahren. Das Vorliegen einer makrovaskulären Grunderkrankung wurde im Rahmen dieses Berichtes als Metforminkontraindikation bewertet. Damit war entsprechend der Zulassung eine Behandlung der Patienten mit Pioglitazon u. a. in der Monotherapie möglich. Primärer Endpunkt war die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse eines kombinierten Endpunktes: Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt (inkl. stiller Myokardinfarkt), Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention, größere Beinamputationen, Bypassoperation oder Revaskularisierung im Bein. Zusätzlich wurden die individuellen Komponenten dieses Endpunktes, weitere kombinierte Endpunkte und Ereignisse von besonderem Interesse (z. B. transiente ischämische Attacken oder die Durchführung einer Fotokoagulation zur Behandlung einer diabetischen Retinopathie oder eines diabetischen Makulaödems) bewertet. Eine umfassende Sicherheitsevaluation (u. a. zur Hypoglykämie) wurde ebenfalls durchgeführt und die Veränderung des HbA1c-Wertes im Verlauf der Studie gemessen.

Zu den folgenden Therapieansätzen mit Rosiglitazon werden das Studiendesign und die Studienpopulation beschrieben:

2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Metformin

Zur Untersuchung des Vergleichs Rosiglitazon/Metformin versus Placebo/Metformin standen 3 verblindete Studien (Fonseca 2000, 49653/093, 49653/044) mit einer Laufzeit von je 6 Monaten und 1 verblindete Studie (Negro 2005) mit einer Laufzeit von 12 Monaten zur

Verfügung. In den 3 6-Monats-Studien wurden insgesamt 715 Patienten aus Zentren in den USA, Kanada und Mexiko eingeschlossen, deren Erkrankung im Mittel seit 7 bis 10 Jahren bekannt war. Die Run-in-Phase betrug maximal 6 Wochen mit einer Titrierung der Metformindosis auf 2,5 g/Tag. Anschließend wurde eine vierwöchige einfach-blinde Metformin-/Placebothherapie mit Diät durchgeführt. Patienten, deren Blutzucker unter Metformin nicht ausreichend eingestellt war (Nüchternplasmaglukose ≥ 140 mg/dL), wurden anschließend in eine der untersuchten Behandlungsgruppen mit Placebo oder Rosiglitazon (4 bzw. 8 mg/Tag) randomisiert. In der Studie 49653/093 wurde zusätzlich eine Rosiglitazonmonotherapie in einem Studienarm durchgeführt; dieser Studienarm wurde für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da bei den eingeschlossenen Patienten keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit vorlag. Der primäre Endpunkt in allen 3 Studien war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn nach 26 Wochen. Unerwünschte Ereignisse wurden wie in klinischen Studien üblich ermittelt. Die Ergebnisse dieser 3 Studien wurden auch in einer Meta-Analyse untersucht. In der 12-Monats-Studie von Negro wurden 38 Typ-2-Diabetiker untersucht, deren Blutdruck während der Nacht um < 10 % abfiel, die Erkrankung war im Mittel seit 7 Jahren bekannt. Der primäre Endpunkt war in dieser Studie nicht explizit angegeben, es wurden aber Veränderungen im HbA1c, Körpergewicht und BMI dargestellt.

Neben den placebokontrollierten Studien wurden auch 3 aktiv kontrollierte doppelblinde Studien (Garber 2006, AVM 100264, Bakris 2006), in denen Rosiglitazon/Metformin mit Sulfonylharnstoff/Metformin (Glibenclamid bzw. Gliclazid) bei 1303 Patienten aus Europa, Nord- und Südamerika verglichen wurde, in die Bewertung eingeschlossen. Der Zeitraum der Erkrankung betrug im Mittel 5 bis 8 Jahre. In allen 3 Studien wurden Patienten randomisiert, deren Blutzucker unter Metforminmonotherapie nicht ausreichend eingestellt war (HbA1c > 7 % bei Garber 2006 bzw. Nüchternplasmaglukose ≥ 7 mM bei AVM 100264 und $> 6,6$ mM bei Bakris 2006). Der Studienzeitraum betrug 24 Wochen (Garber 2006), 32 Wochen (Bakris 2006) und 52 Wochen (AVM 100264). In allen Studien wurde die Veränderung des HbA1c im Vergleich zu Studienbeginn gemessen und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen überwacht. In der Studie AVM 100264 wurde zusätzlich die Behandlungszufriedenheit [DTSQs(c)] ermittelt. Im Gegensatz zu den Studien von Garber 2006 und Bakris 2006 wurden in der Studie AVM 100264 Rosiglitazon und Metformin nicht als Einzelpräparate, sondern als Kombinationspräparat (Avandamet) verabreicht.

2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff

Es wurde eine placebokontrollierte doppelblinde Studie identifiziert (49653/136), in der Patienten mit chronischem Nierenversagen im Vergleich zu einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoff behandelt wurden. Das Vorliegen eines chronischen Nierenversagens wurde im Rahmen dieses Berichtes als Metforminkontraindikation bewertet. Entsprechend der Zulassung war damit bei einem unter Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellten Blutzucker (Nüchternplasmaglukose ≥ 7 mM) eine Kombinationstherapie mit Rosiglitazon

angezeigt. Allerdings wurde in der Studienpopulation bei einem Großteil der Patienten eine zusätzliche Therapie mit Insulin durchgeführt. Da die Insulinbehandlung nicht durch die Zulassung abgedeckt war, wurde nur eine Subgruppe von 70 Patienten für die Bewertung berücksichtigt, die nicht mit Insulin behandelt wurde. Über die Diabetesdauer und das durchschnittliche Alter wurden in dieser Subgruppe keine Angaben gemacht. Die Studiendauer betrug 6 Monate und schloss Patienten aus 47 Zentren in Europa ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c im Vergleich zu Studienbeginn. Zusätzlich wurden Sicherheitsaspekte untersucht.

3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff

Es wurden 2 placebokontrollierte doppelblinde Studien identifiziert (Dailey 2004 und 49653/134), die bei 1202 Patienten ohne ausreichende Blutzuckereinstellung (HbA1c > 7 % bei Dailey und Nüchternplasmaglukose ≥ 140 mg/dL bei 49653/134) eine 3-fach-Therapie unter Einschluss von Rosiglitazon mit einer 2-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid) verglichen. Die Diabeteserkrankung war im Mittel seit 8 bis 9 Jahren bekannt. Beide Studien wurden über 6 Monate durchgeführt und untersuchten als primären Endpunkt die Veränderung des HbA1c im Vergleich zu den Werten vor Studienbeginn. Zusätzlich wurden unerwünschte Ereignisse erfasst. Eine Meta-Analyse wurde für diese Studien nicht durchgeführt, da in der Studie von Dailey 2004 eine Titrierung der Rosiglitazondosis von 4 mg auf 8 mg in Abhängigkeit vom Blutzucker erlaubt war, in der Studie 49653/134 aber eine feste Dosierung von 4 mg oder 8 mg in den jeweiligen Behandlungsarmen vorgegeben war.

Weiterhin wurde eine offene kontrollierte Studie ohne Placebogabe identifiziert (Kadoglou 2007). Im Rahmen dieser Studie wurden 100 Patienten ohne ausreichende Blutzuckereinstellung (HbA1c > 7 %) eingeschlossen und es wurde eine 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff (Gliclazid) mit einer 2-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (Gliclazid) verglichen. Die Behandlung wurde jeweils mit und ohne sportliche Übungen über 8 Monate durchgeführt. Die Diabeteserkrankung war im Mittel seit 5 bis 7 Jahren bekannt. Ein primärer Endpunkt wurde nicht explizit beschrieben. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden die Angaben zur Veränderung des HbA1c im Vergleich zu Studienbeginn und die Veränderungen im BMI berücksichtigt.

Zusätzlich wurden auch 3 aktiv kontrollierte Studien identifiziert. In 2 Studien (Rosenstock 2006 und Reynolds 2007) wurde die 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff mit einer Therapie mit Insulin Glargin/Metformin/Sulfonylharnstoff über 6 Monate in einem offenen Studiendesign bei 257 Patienten untersucht, deren Blutzucker unzureichend eingestellt war (HbA1c $\geq 7,5$ % bzw. ≥ 8 %). Die Diabetesdauer wurde für die Rosenstock-2006-Studie mit 8 bis 9 Jahren angegeben. Für die Reynolds-2007-Studie fehlen Angaben zur Diabetesdauer, dem Alter und Geschlecht. Primärer Endpunkt der Rosenstock-2006-Studie war der Vergleich der glykämischen

Kontrolle (gemessen anhand des HbA1c) zwischen den beiden Behandlungsarmen. Zusätzlich wurden Daten zum Körpergewicht, zu unerwünschten Ereignissen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben (Vinik 2007). Die Studie von Reynolds 2007 untersuchte als primären Endpunkt Marker für oxydativen Stress und kardiovaskuläres Risiko, die im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht als patientenrelevante Endpunkte angesehen wurden. Zusätzlich wurden aber als sekundäre Endpunkte die Veränderung des HbA1c im Vergleich zu Studienbeginn, das Körpergewicht und die Anzahl von hypoglykämischen Ereignissen untersucht. Es war vorgesehen, die Ergebnisse dieser Studie auch in einer Meta-Analyse zu untersuchen; allerdings konnten nur die Ergebnisse zu Studienabbrüchen wegen eines unerwünschten Ereignisses ausgewertet werden, da die Ergebnisse zum HbA1c, Körpergewicht und zu Hypoglykämieraten aufgrund der unterschiedlichen Darstellung nicht gepoolt werden konnten.

In einer weiteren offenen Studie (Ko 2006) wurde die 3-fach-Therapie mit einer Kombination aus NPH-Insulin/Sulfonylharnstoff/Metformin bei 112 chinesischen Patienten verglichen, deren Blutzucker unzureichend eingestellt war ($\text{HbA1c} \geq 8,5\%$). Die Diabetesdauer betrug im Mittel 12 bis 14 Jahre. Von den 112 Patienten wurden 8,9 % (= 10 Patienten) nur mit Sulfonylharnstoff behandelt. Aufgrund der geringen Zahl dieser Patienten ist nicht davon auszugehen, dass das Ergebnis der Studie wesentlich beeinflusst wurde. Die Studiendauer betrug 1 Jahr. Ein primärer Endpunkt wurde nicht explizit benannt. Für die Nutzenbewertung relevant waren die Angaben zum BMI, HbA1c und zu unerwünschten Ereignissen.

Tabelle 9: Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten ^a	Ort und Zeitraum	Relevante Zielkriterien ^b
Studien mit Pioglitazon					
2-fach-Therapie					
Pio + Met vs. SH + Met					
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>	- RCT - doppelblind - double-dummy - parallel - aktiv kontrolliert	52 W + 52 W Verlängerung	317 [Pio + Met] ^d 313 [SH + Met] SH= Glic	75 Zentren in Europa und Australien Dezember 2000 - Juni 2002 / Juni 2003	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien), Körpergewicht
Umpierrez (2006)	- RCT - offen - parallel - aktiv kontrolliert	26 W	109 [Pio + Met] 101 [SH + Met] SH= Glim	51 Zentren in den USA	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> BMI, Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HUI 3), Inanspruchnahme von Gesundheitseinrichtungen
3-fach-Therapie					
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met					
<i>F-PIO-100</i> ^e	- RCT - doppelblind - parallel - Plac-kontrolliert	30 W	145 [Pio + Met + SH] 154 [Plac + SH + Met] SH= k. A.	57 Zentren in Frankreich Dezember 2003- Oktober 2005	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien)

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort und Zeitraum	Relevante Zielkriterien
Kombination mit Insulin					
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30					
Jin (2007)	- RCT - offen - parallel	52 W	30 [Pio + Ins 70/30] 30 [Ins 70/30]	1 Zentrum in der V. R. China	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, BMI, unerwünschte Ereignisse (Ödeme)
Verschiedene Therapieansätze					
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung					
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444	- RCT - doppelblind - parallel - Plac-kontrolliert	34,5 Monate durchschnittliche Beobachtungszeit	2605 [Pio + versch. Antidiabetika] 2633 [Plac + versch. Antidiabetika]	321 Zentren in 19 europäischen Ländern Mai 2001-Januar 2005	<i><u>primär</u>: Kombiniertes Endpunkt: Gesamtmortalität, nicht tödlicher MI (inkl. stiller MI), Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention, größere Beinamputationen, Bypassoperation oder Revaskularisierung im Bein</i> <i><u>weitere</u>: Individuelle Komponenten des primären Endpunktes; kardiovaskuläre Mortalität; kombinierter Endpunkt: Gesamtmortalität, nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI), Schlaganfall; kombinierter Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI), Schlaganfall; kombinierter Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI); Zeit bis MI (exkl. stiller MI); primärer Endpunkt (exkl. stiller MI); Todesursache; TIA; retinale Fotokoagulation; Karotisintervention; Hospitalisierung; unerwünschte Ereignisse (Hypoglykämien); HbA1c</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort und Zeitraum	Relevante Zielkriterien
Studien mit Rosi					
2-fach-Therapie					
Rosi + SH vs. Plac + SH					
49653/136 ^f	- RCT - doppelblind - parallel - Plac-kontrolliert	26 W	36 [Rosi + SH] 34 [Plac + SH] SH= k. A.	47 Zentren in Europa Juli 1999 – Juni 2001	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien), Körpergewicht
Rosi + Met vs. Plac + Met					
Fonseca (2000) 49653/094	- RCT - doppelblind - parallel - Plac-kontrolliert	26 W	119 [Rosi 4mg + Met] 113 [Rosi 8mg + Met] 116 [Plac + Met]	36 Zentren in den USA April 1997 – März 1998	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien), Körpergewicht
49653/093 ^g	- RCT - doppelblind - parallel - double-dummy	26 W	106 [Rosi + Met] 109 [Plac + Met]	34 Zentren in den USA Juni 1997 – April 1998	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien)
49653/044	- RCT - doppelblind - parallel - Plac-kontrolliert	26 W	50 [Rosi 4mg + Met] 51 [Rosi 8mg + Met] 51 [Plac + Met]	10 Zentren in Mexiko und Kanada März 1998 – Dezember 1999	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien), Körpergewicht

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort und Zeitraum	Relevante Zielkriterien
Negro (2005)	- RCT - doppelblind - parallel - Plac-kontrolliert	52 W	19 [Rosi + Met] 19 [Plac + Met]	1 Zentrum in Italien Juli 2000 – 2003	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, Körpergewicht, BMI
Rosi + Met vs. SH + Met					
Garber (2006) BMS CV1380-61	- RCT - doppelblind - triple-dummy - parallel - aktiv kontrolliert	24 W	158 [Rosi + Met] 160 [SH + Met] SH= Glib	76 Zentren in den USA Oktober 2000 – November 2001	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Körpergewicht, unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien)
AVM 100264 ^h	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert	52 W	294 [Rosi + Met] 302 [SH + Met] SH= Glib oder Glic	118 Zentren in Europa und Mexiko Juli 2004 – Januar 2006	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Körpergewicht, unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien), Therapiezufriedenheit (DTSQs+c)
Bakris (2006) 49653/137	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert	32 W	204 [Rosi + Met] 185 [SH + Met] SH= Glib	88 Zentren in Europa, Nord- und Südamerika April 2000 – März 2004	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien)

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort und Zeitraum	Relevante Zielkriterien
3-fach-Therapie					
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met					
Dailey (2004)	- RCT - doppelblind - parallel - Plac-kontrolliert	24 W	181 [Rosi + SH +Met] 184 [Plac + SH + Met] SH= Glib	61 Zentren in den USA	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien)
49653/134	- RCT - doppelblind - parallel - Plac-kontrolliert	26 W	281[Rosi 4mg + SH +Met] 280 [Rosi 8mg +SH +Met] 276 [Plac + SH + Met] SH= Glib	90 Zentren in Nordamerika März 1999 – August 2000	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> Körpergewicht, unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien)
Rosi + SH + Met vs. SH + Met (mit/ohne sportliche Übungen)					
Kadoglou (2007)	- RCT - offen - parallel	35 W	25 + 25 [Rosi + SH + Met] 25 + 25 [SH + Met] +/- sportliche Übungen SH= Glic	1 Zentrum in Griechenland	<u>primär:</u> unklar <u>weitere:</u> HbA1c, BMI
Rosi + SH + Met vs. Ins Glargin + SH + Met					
Rosenstock (2006) & Vinik (2007)	- RCT - offen - parallel - aktiv kontrolliert	24 W	112 [Rosi + SH + Met] 105 ^d [Ins + SH +Met] SH= k. A.	42 Zentren in den USA	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> Körpergewicht, unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien), gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL)

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort und Zeitraum	Relevante Zielkriterien
Reynolds (2007)	- RCT - offen - parallel - aktiv kontrolliert	24 W	20 [Rosi + SH + Met] 20 [Ins + SH + Met] SH= Glib oder Glip	1 Zentrum in den USA	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, Körpergewicht, Hypoglykämien
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met					
Ko (2006)	- RCT - offen - parallel - aktiv kontrolliert	52 W	56 [Rosi + SH + Met] 56 [Ins + SH + Met] SH= Glib, Glip oder Glic	1 Zentrum in der V.R. China	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, BMI, unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien)
<p>[BMI]: Body-Mass-Index [BZ]: Blutzucker [DTSQs(c)]: <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i> Status (s) und Veränderung (c) [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [HbA1c]: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins [HRQOL]: <i>Health Related Quality Of Life</i> [HUI3]: <i>Health Utility Index Mark 3</i> [Ins]: Insulin [k. A.]: keine Angabe [Met]: Metformin [MI]: Myokardinfarkt [PCI]: perkutane Koronarintervention [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [TIA]: transiente ischämische Attacken [W]: Wochen</p> <p><i>Kursiv</i>: Angaben laut Studienbericht</p>					

^a Anzahl aller randomisierten Patienten.

^b Primäre Zielkriterien sowie Zielkriterien, die den im Berichtsplan spezifizierten Therapiezielen zugeordnet sind.

^c Als Nichtunterlegenheitsstudie angelegt.

^d Anzahl der randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten.

^e Im Rahmen der Studie wurde das Protokoll geändert und es wurden auch Patienten eingeschlossen, die mit einer Kombination aus Metformin und Glinid vorbehandelt wurden (0,7 % der Patientenpopulation).

^f Für die Nutzenbewertung wurden nur Patienten berücksichtigt, die im Rahmen dieser Studie nicht mit Insulin behandelt wurden. In der Sulfonylharnstoffgruppe wurde fälschlicherweise ein Patient eingeschlossen, der zu Studienbeginn mit Insulin behandelt wurde.

^g Die Daten der Rosiglitazonmonotherapie werden nicht berücksichtigt, da keine Metforminkontraindikation vorliegt.

^h Kombinationspräparat Avandamet (Rosiglitazon / Metformin).

Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes- diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien ^a
Studien mit Pioglitazon			
2-fach-Therapie			
Pio + Met vs. SH + Met			
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met in der Monotherapie eingestellt werden kann	E: Alter 35-75 Jahre, HbA1c $\geq 7,5$ und ≤ 11 %, Nüchtern-C-Peptid $\geq 1,5$ ng/mL (0,5 nM), Behandlung mit Met (≥ 50 % der max. empfohlenen/tolerierten Dosierung) für mindestens 3 Monate, stabile oder sich verschlechternde glykämische Kontrolle für ≥ 3 Monate vor dem Screening A: Typ-1-Diabetes, Ketoazidose, Myokardinfarkt, transitorisch ischämische Attacken oder Schlaganfälle in den letzten 6 Monaten vor Studienbeginn, symptomatische Herzinsuffizienz, akute Malabsorption oder chronische Pankreatitis, familiäre Polyposis coli, maligne Erkrankungen in den letzten 10 Jahren, vorherige Behandlung mit Insulin, Gliclazid, Pio oder anderen SH oder TZD, <i>diastolischer Blutdruck > 100 mmHg unter medikamentöser Behandlung, ALT > 2,5- Fache der Obergrenze des Referenzbereiches, Serumkreatinin > 135 μmol/L, Hb < 10,5 g/dL</i>
Umpierrez (2006)	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met in der Monotherapie eingestellt werden kann	E: Alter 18-79 Jahre, HbA1c 7,5-10 %, Typ-2-Diabetes seit mindestens 6 Monaten, Einnahme einer stabilen Metformindosis (1-2,5 g/Tag) oder <i>extended release</i> Met (0,5 – 2 g/Tag) in den ersten 2 Monaten vor Studienbeginn, dabei keine Behandlung mit anderen OAD, BMI ≥ 24 , Nüchternplasmaglukose 126-235 mg/dL, Nüchtern-C-Peptid $\geq 0,27$ nM A: Insulin, TZD oder SH-Behandlung innerhalb von 3 Monaten vor Aufnahme in die Studie, schwere Hypoglykämie, akute metabolische Komplikationen

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes- diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien ^a
3-fach-Therapie			
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met			
<i>F-Pio-100</i>	<i>Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt</i>	<i>Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met und SH in der Kombitherapie eingestellt werden kann</i>	<i>E: Alter ≥ 30 Jahre, ≥ 2 Jahre Typ-2-Diabetiker, Patient wurde ambulant überwacht, > 3 Monate Behandlung mit einer Kombination von Met ($\geq 1,7$ g) und SH mit einer max. tolerierbaren Dosierung, HbA1c $\geq 7 - \leq 9,5$ %, BMI $\geq 24 - \leq 35$, Serumkreatinin $< 135 \mu\text{M}$ (Männer) und $< 110 \mu\text{M}$ (Frauen), ALT $< 2,5$-Fache des Normalwertes A: Typ-1-Diabetes, Ketoazidose, Behandlung mit nur einem OAD, Behandlung > 2 OAD, Behandlung mit Insulin (inkl. einer Behandlung, die über mehr als 1 W erfolgte), Myokardinfarkt, NYHA I-IV, Nierendialyse, schwere oder maligne Erkrankungen</i>
Kombination mit Insulin			
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30			
Jin (2007)	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Typ-2- Diabetiker mit diabetischer Nephropathie und chronischer Nierenerkrankung	E: Alter 42-80 Jahre, diabetische Nephropathie Typ 2 (Albumin (mg/L) Kreatinin (g/L) Verhältnis von mind. 300 an 2 Messtagen oder ein 24-h-Proteinexkretionswert von ≥ 500 mg an 2 Messtagen und diabetische Retinopathie), Serumkreatinin 150-420 μM , chronische Nierenerkrankung Stadium 3 (GFR 30 ~ 59 ml/min/1,73 m ²) o. Stadium 4 (GFR 15 ~ 29 ml/min/1,73 m ²) A: Nichtdiabetische Nierenerkrankung, Typ-1-Diabetes, gestörte Leberfunktion, Herzerkrankungen

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes-diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien ^a
Verschiedene Therapieansätze			
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung			
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten mit Typ-2- Diabetes und einem erhöhten Risiko makrovaskulärer Erkrankungen deren Blutzucker nicht ausreichend eingestellt ist	<i>E: Alter 35-75 Jahre, HbA1c > 6,5 %, makrovaskuläre Erkrankungen (≥ 1 der folgenden Kriterien sind erfüllt): MI, Schlaganfall, PCI oder koronare Bypassoperation jeweils mind. 6 Monate vor Studieneintritt, akutes Koronarsyndrom mind. 3 Monate vor Studieneintritt, objektive Evidenz einer koronaren Arterienerkrankung oder einer symptomatischen PAVK</i> <i>A: Typ-1-Diabetes, Insulinmonotherapie, MI, Schlaganfall, PCI oder koronare Bypassoperation innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneintritt, akutes Koronarsyndrom in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn, geplante Koronarangiografie, endovaskuläre oder chirurgische Intervention, symptomatische Herzinsuffizienz (≥ NYHA II), Beinulzera, Gangrän, Schmerzen ohne Belastung, geplante Angiografie, endovaskuläre oder chirurgische Intervention wg. einer Beinischämie, größere Operation in den letzten 4 Wochen, Hämodialyse oder gestörte Leberfunktion, familiäre Polyposis coli</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes-diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien ^a
Studien mit Rosiglitazon			
2-fach-Therapie			
Rosi + SH vs. Plac + SH			
49653/136	Typ-2-Diabetes nach den Kriterien der WHO	Männliche und weibliche Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer chronischen Niereninsuffizienz (ohne Dialysepflicht)	E: Alter 35-80 Jahre, chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault \leq 79 mL/min), stabile Nierenfunktion (\leq 25% Unterschied zwischen den Serumkreatinin-Werten die mit einem Mindestabstand von 2 Wochen erhoben wurden), Nüchternplasmaglukose \geq 7mM - \leq 12mM beim Screening, SH-Behandlung seit mindestens 3 Monaten und mit einer konstanten Dosierung seit mindestens 1 Monat vor dem Screening A: klinisch signifikante Lebererkrankungen, systolischer Blutdruck >160 mmHg oder diastolischer Blutdruck >105 mmHg, CHF: NYHA I-IV, instabile Angina oder schwere Angina die eine kontinuierliche Behandlung mit Nitraten zur Symptomminderung voraussetzt, Behandlung mit Met in den letzten 4 Monaten oder Acarbose in den letzten 3 Monaten, Patienten mit Ketonurie, Patienten, für die eine Hämoglobinsenkung um 1-1,25 g/dL ein signifikant klinisches Risiko bedeuten würde
Rosi + Met vs. Plac + Met			
Fonseca (2000) 49653/094	Typ-2-Diabetes nach Definition der NDDG	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met in der Monotherapie eingestellt werden kann	E: Alter 40-80 Jahre, Nüchternplasmaglukose 7,8 mM – 16,7 mM beim Screening und unter Met-Therapie (2,5 g/d) während der Erhaltungsperiode, Metformintoleranz, Nüchtern-C-Peptid \geq 0,27 nM beim Screening, Gewichtsveränderung zwischen Screening und Studienbeginn \leq 10 % A: Laktatazidose, klinisch signifikante Nieren- oder Lebererkrankungen, Hb <11g/dL (Männer) o. <10g/dL (Frauen), Hämoglobinopathien, Leukozytenzahl < 3000/mm ³ , Thrombozytenzahl <120000/mm ³ , CHF: NYHA III-IV, schwere Angina, linksventrikuläre Hypertrophie (EKG), syst. Blutdruck >180mmHg oder diast. Blutdruck >110mmHg unter antihypertensiver Therapie, diabetische Neuropathie, Insulintherapie, Ketoazidose, BMI: <22 oder >38 oder eine Gewichtsveränderung \geq 10% zwischen Screening und Behandlung, Warfarinbehandlung, Anwendung von Phentemin-, Fenfluramin- oder Dexfenfluraminhydrochlorid

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes-diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien ^a
49653/093	Typ-2-Diabetes nach Definition der NDDG	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met in der Monotherapie eingestellt werden kann	E: Alter 40-80 Jahre, Nüchtern-C-Peptid $\geq 0,8$ ng/ml beim Screening, Nüchternplasmaglukose 140 – 300 mg/dL unter Metformintherapie (2,5 g/d) während der Erhaltungsperiode, Metformintoleranz, Gewichtsveränderung zwischen Screening und Behandlung $\leq 10\%$ A: Laktatazidose, klinisch signifikante Nieren- oder Lebererkrankungen, signifikante Anämie, Hämoglobinopathie, schwere Angina, CHF: NYHA III-IV, linksventrikuläre Hypertrophie systolischer Blutdruck > 180 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 110 mmHg unter blutdrucksenkender Therapie, chronische Insulintherapie, Ketoazidose, symptomatische diabetische Neuropathie mit Behandlungsbedarf, BMI <22 und > 38, Warfarinbehandlung, Anwendung von Phentemin-, Fenfluramin- oder Dexfenfluraminhydrochlorid
49653/044	Typ-2-Diabetes nach Definition der NDDG	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met in der Monotherapie eingestellt werden kann	E: Alter 40-80 Jahre, Nüchtern-C-Peptid $\geq 0,8$ ng/ml beim Screening, Nüchternplasmaglukose ≥ 140 und ≤ 300 mg/dL unter Metformintherapie (2,5 g/d) während der Erhaltungsperiode, Metformintoleranz (2,5 g/d), Körpergewichtsänderung nicht $\geq 10\%$ zwischen Screening und Beginn der Behandlung A: klinisch signifikante Nieren- (Serumkreatinin >1,5mg/dL [Männer] oder >1,4 mg/dL [Frauen]) oder Lebererkrankungen (ALT, AST, gesamt Bilirubin, alkalische Phosphatase >2,5- fache der Obergrenze des Referenzbereiches), Hb <11g/dL (Männer) oder < 10g/dL (Frauen), Hämoglobinopathien, Leukozytenzahl < 3000/mm ³ , Thrombozytenzahl <120000/mm ³ , Anämie, schwere Angina, Herzinsuffizienz, CHF: NYHA III-IV, linksventrikuläre Hypertrophie (EKG), systolischer Blutdruck > 180 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 110 mmHg, Anwendung von Insulin, Ketoazidose, symptomatische diabetische Neuropathie, Warfarin und bestimmte Medikamente gegen Adipositas (z. B. Redux), Laktatazidose, BMI: <22 oder >38 oder eine Gewichtsveränderung $\geq 10\%$ zwischen Screening und Beginn der Behandlung

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes-diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien ^a
Negro (2005)	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Metformintherapie, die eine nächtliche Abnahme des Blutdruckes von < 10 % zeigen	E: Keine bekannte Hypertension und keine blutdrucksenkende Medikation, Metforminbehandlung mit bis zu 2,55 g/d, nächtliche Abnahme des Blutdruckes <10 % A: Pankreatitis, gastrointestinale Störungen und/oder Malabsorption, kardiale Erkrankungen oder Herzinsuffizienz, maligne Erkrankungen, Nieren- oder Leberstörungen, Mikro- und Makroalbuminurie, Retinopathie
Rosi + Met vs. SH + Met			
Garber (2006) BMS-CV1380-61	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met in der Monotherapie eingestellt werden kann	E: Alter 20 – 78 Jahre, OAD notwendig, stabile Metformindosis von $\geq 1,5$ g/d mindestens 8 Wochen vor dem Screening, HbA1c $> 7,0$ % und ≤ 12 % beim Screening, BMI: 23 – 45 A: Polyurie und Polydypsie mit > 10 % Gewichtsverlust, Anwendung anderer Antidiabetika als Met innerhalb von 8 Wochen vor dem Screening, Anämie (Hämoglobin: $< 12,5$ g/dL [Männer] und < 11 g/dL [Frauen]), signifikante Nieren-, Herz- oder Lebererkrankungen
<i>AVM 100264</i>	<i>Typ-2 Diabetes nach den Kriterien der WHO</i>	<i>Männliche und weibliche Patienten mit Übergewicht BMI ≥ 25, deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met in der Monotherapie eingestellt werden kann</i>	<i>E: Alter 18 – 75 Jahre, BMI ≥ 25, HbA1c $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$ beim Screening, FPG ≥ 7 mM vor der Randomisierung; Metformindosis von $\geq 0,85$ g/d mindestens 8 Wochen vor dem Screening A: Anwendung anderer OAD als Met innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening Insulinbehandlung, metabolische Azidose (inkl. diabetische Ketoazidose), klinisch signifikante Ödeme, schwere Hypoglykämien, Anämie, Nieren- und Lebererkrankungen, Nüchtern-C-Peptid $\leq 0,5$ nM, Angina, CHF: NYHA I-IV, MI, PTCA, koronare Bypassoperation, zerebrovaskuläre Ereignisse, akute linksventrikuläre Dysfunktion, systolischer Blutdruck > 170 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg unter blutdrucksenkender Therapie, chronische Erkrankungen unter Kortikosteroidbehandlung</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes-diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien ^a
Bakris (2006) 49653/137	Typ-2-Diabetes nach den Kriterien der ADA	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met in der Monotherapie eingestellt werden kann	E: Alter 40 – 80 Jahre, Mikroalbuminurie definiert durch ein Albumin-Kreatinin-Verhältnis von ≥ 30 and < 300 mg Albumin/g Kreatinin, Vorbehandlung mit Diät und sportlichen Übungen, OAD-Monotherapie oder -Kombinationstherapie, Nüchternplasmaglukose $>6,6$ mM vor der Randomisierung, Met-Toleranz (min. Dosis von 1 g/Tag) A: Anwendung von TZD oder Insulin, Lebererkrankungen, Anämie, schwere Angina, systolischer Blutdruck >159 mmHg oder diastolischer Blutdruck >99 mmHg, blutdrucksenkende Therapie erlaubt, BMI <22 kg/m ² , Met-Kontraindikation, nur in Spanien: behandlungsbedürftige symptomatische diabetische Neuropathie oder proliferative diabetische Retinopathie
3-fach-Therapie			
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met			
Dailey (2004)	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes unter OAD nicht adäquat eingestellt ist	E: Alter 20 - 78 Jahre, HbA1c $>7\%$ und $\leq 10\%$ unter mind. 7,5mg Glib / 1,5g Met/Tag 1W vor der Randomisierung, BMI 23-40, stabile OAD-Dosierung 8 W vor dem Screening A: HbA1c $\geq 10\%$, Polyurie u. Polydypsie mit $>10\%$ Gewichtsverlust, andere Antidiabetika als Met, SH oder TZD, Nieren- u. Leberfunktionsstörungen, Anämie, kardiale oder psychiatrische Erkrankungen, chronische Insulintherapie
49653/134	Typ-2-Diabetes nach Definition der NDDG	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes unter Behandlung mit Glib und Met nicht adäquat eingestellt ist	E: Alter 35 - 75 Jahre, Nüchtern-C-Peptid $\geq 1,0$ ng/mL und Nüchternplasmaglukose ≤ 300 mg/dL beim Screening, Behandlung nur mit SH und Met mit mindestens $\frac{1}{2}$ max. SH-Dosis und ≥ 1 g/d Met, Nüchternplasmaglukose während der Erhaltungsphase ≥ 140 mg/dL und ≤ 300 mg/dL (bzw. 270 mg/dL), Gewichtsveränderung zwischen Screening und Behandlung $\leq 10\%$, Met-Toleranz A: Kontraindikation gegenüber Met oder Glibenclamid, Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Laktatazidose, Ketoazidose, chronische Insulinanwendung, Nüchtern-Serumtriglyceridspiegel >400 mg/dL beim Screening, Anämie, Angina, Herzinsuffizienz, CHF: NYHA I-IV bei I-II, wenn medikamentös behandelt, systolischer Blutdruck >180 mmHg oder diastolischer Blutdruck >110 mmHg unter blutdrucksenkender Therapie, Anwendung von Anorektika

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes- diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien ^a
Rosi + SH + Met vs. SH + Met (mit/ohne sportliche Übungen)			
Kadoglou (2007)	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2- Diabetes unter Behandlung mit Glic und Met nicht adäquat eingestellt ist	E: BMI > 25 kg/m ² , ½ max. Dosis Met (1,7 g) und Glic (180 mg) für mind. 6 Monate, HbA1c > 7 % A: Raucher, Behandlung mit Lipidsenker, Insulin, TZD, vaskuläre Komplikationen, lebensbedrohliche Erkrankungen, orthopädische Probleme, Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen
Rosi + SH + Met vs. Ins Glargin + SH + Met			
Rosenstock (2006) & Vinik (2007)	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2- Diabetes unter Behandlung mit SH und Met nicht adäquat eingestellt ist	E: Alter >18 - 80 Jahre, HbA1c ≥7,5% und ≤11%, BMI >25, stabile OAD-Behandlung mit ≥50 % einer max. SH-Dosierung und mindestens 1g/d Met A: Schlaganfall, MI, Angina, koronare Bypassoperation, PTCA, CHF, Behandlung mit nicht selektiven Betablockern, gestörte Hypoglykämiewahrnehmung, Nieren- und Leberfunktionsstörungen, maligne Erkrankungen und geplante radiologische Untersuchungen, die eine Verabreichung von Kontrastmitteln benötigen
Reynolds (2007)	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Typ-2-Diabetes Patienten, deren Blutzucker unter SH und Met nicht ausreichend eingestellt ist	E: Mind. ½ max. stabile Dosis eines SH und Met für mind. 3 Monate, HbA1c ≥ 8% und < 12% A: keine Angaben
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met			
Ko (2006)	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2- Diabetes unter Behandlung mit SH und Met nicht adäquat eingestellt ist	E: unzureichend eingestellter Blutzucker unter max. OAD-Therapie mit Met und SH seit ≥ 6 Monate, HbA1c ≥8,5% A: unkontrollierte Hypertension (>200/110 mmHg) und/oder MI, zerebrovaskuläre Ereignisse oder unkontrollierte Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 6 Monate, Nierenerkrankung (Plasmakreatinin ≥150µM)

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes- diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien ^a
<p>[ACEI]: Angiotensin Converting Enzym Inhibitor [ADA]: <i>American Diabetes Association</i> [ALT]: Alanin-Aminotransferase [ARB]: Angiotensin-Rezeptor-Blocker [AST]: Aspartat-Aminotransferase [BMI]: Body-Mass-Index [CHF]: Chronische Herzinsuffizienz [EKG]: Elektrokardiogramm [FPG]: <i>Fasting Plasma Glucose</i> (Nüchtern-Plasmaglukose) [GFR]: Glomeruläre Filtrationsrate [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Hb]: Hämoglobin [HbA1c]: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins [Met]: Metformin [MI]: Myokardinfarkt [NDDG]: <i>National Diabetes Data Group</i> [NYHA]: <i>New York Heart Association</i> [OAD]: Orale Antidiabetika [PAVK]: Periphere arterielle Verschlusskrankheit [PCI]: Perkutane Koronarintervention [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [PTCA]: Perkutane transluminale Koronarangioplastie [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [TSH]: Thyreoidea-stimulierendes Hormon [TZD]: Thiazolidindion [W]: Woche [WHO]: <i>World Health Organization</i></p> <p><i>Kursiv</i>: Angaben laut Studienbericht</p>			

^a Nicht aufgeführt sind Kriterien, die üblicherweise für klinische Studien gelten wie z. B. der Ausschluss von Schwangeren oder stillenden Müttern, klinische Abnormalitäten die einen Ausschluss rechtfertigen, die Anwendung von anderen Forschungsmedikamenten oder der Studienmedikation innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens vor Studienbeginn, eine bekannte Hypersensitivität gegenüber den Studienmedikamenten oder Drogenmissbrauch.

Tabelle 11: Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
Studien mit Pioglitazon					
2-fach-Therapie					
Pio + Met vs. SH + Met					
Matthews & Charbonnel (2005) AD-4833/EC410	16 W Titrationsphase: 15 mg, 30 mg und 45 mg Pio o.d. mit anschließender 88-W- Therapiephase. Dosiseinstellung in Abhängigkeit von Hypoglykämien.	16 W Titrationsphase: 80 mg o.d. 160 mg, 240 mg (160 mg + 80 mg) und 320 mg (160 mg Bid) Glic mit anschließender 88-W- Therapiephase. Dosiseinstellung in Abhängigkeit von Hypoglykämien.	Met-Monotherapie (≥ 50 % der maximal empfohlenen Dosis oder der maximal tolerierten Dosis; ≥ 3 Monate)	Keine Run-in-Phase	Met in der Dosierung der Vorbehandlung.
Umpierrez (2006)	12 W Titrationsphase: 30 mg o.d. bis max. 45 mg Pio. Gesamtbehandlungszeit 26 W. Dosiseinstellung in Abhängigkeit vom BZ.	6 W Titrationsphase: 2 mg/Tag bis max. 8 mg/Tag Glim. Gesamtbehandlungszeit 26 W. Dosiseinstellung in Abhängigkeit vom BZ.	Met-Monotherapie (konstante Dosierung mit 1 - 2,5 g/Tag Met oder 0,5 - 2 g/Tag Met mit verzögerter Freisetzung; ≥ 2 Monate)	2 W Stabilisierungsphase der vorhergehenden Met- Behandlung.	Met in der Dosierung der Vorbehandlung.

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
3-fach-Therapie					
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met					
<i>F-PIO-100</i>	<i>13 W Pio 30 mg. Anschließend 45 mg Pio, wenn HbA1c > 6,5 % für weitere 17 W oder Dosis konstant.</i>	<i>30 W Plac</i>	<i>Met (≥ 1,7 g/Tag) + SH oder einem Glinid in der max. tolerierbaren Dosierung (> 3 Monate)</i>	<i>3-4 W keine Veränderung der antidiabetischen Medikation</i>	<i>Met und SH bzw. Glinid in der Dosierung vor Studienbeginn. SH bzw. Glinid können beim Aufreten von symptomatischen Hypoglykämien in der Dosierung reduziert werden.</i>
Kombination mit Insulin					
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30					
Jin (2007)	52 W Pio 30 mg	Kontrolle ohne Placebo oder aktive Behandlung	Nicht beschrieben	Keine Run-in-Phase	Humaninsulin 70/30 0,2 U/kg Bid adjustiert für eine Nüchternplasmaglukose von ≤ 8,5 mM ohne Aufreten von schweren oder häufigen Hypoglykämien

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
Verschiedene Therapieansätze					
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung					
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444	<i>Im 1 Monat 15 mg Pio, ggf. Erhöhung auf 30 mg Pio ab dem 2 Monat und auf 45mg Pio ab dem 3 Monat. Anpassung der Dosierung im Bereich 15 - 45 mg möglich, wenn klinisch angezeigt.</i>	<i>Plac</i>	<i>OAD-Monotherapie (Met, SH) oder Kombination (Met/SH). Insulinmonotherapie oder Kombination mit Met, SH oder der Kombi Met/SH. Weitere nicht spezifizierte Kombinationen und Behandlung nur mit Diät.</i>	<i>Keine Run-in-Phase</i>	<i>Die antidiabetische Vorbehandlung wurde fortgesetzt und optimiert, um einen HbA1c-Wert von < 6,5 % zu erzielen.</i>
Studien mit Rosiglitazon					
2-fach-Therapie					
Rosi + SH vs. Plac + SH					
49653/136	<i>4 mg o.d. Rosi Gesamtbehandlungszeit 26 W. In Abhängigkeit von der BZ-Einstellung Dosiserhöhung auf 4 mg Bid möglich (8 W und 12 W).</i>	<i>Plac o.d. bzw. Bid</i>	<i>SH für ≥ 3 Monate mit konstanter Dosierung ≥ 1 Monat vor dem Screening.</i>	<i>4 W Behandlung mit konstanter SH-Dosierung laut Vorbehandlung.</i>	<i>SH in konstanter Dosierung. Reduzierung der Dosis bei Hypoglykämien.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
Rosi + Met vs. Plac + Met					
Fonseca (2000) 49653/094	Gruppe 1: 4 mg Rosi o.d. Gruppe 2: 8 mg Rosi o.d. Beide über 26 W.	Plac	Absetzung aller Antidiabetika bis auf Met vor der Met-Titrationsphase.	3 W Titrierung der Met-Dosis auf 2,5 g/Tag. Anschließend 4 W einfach-blinde Met-Plac-Therapie mit Diät.	Met in der Dosierung der Run-in-Phase.
49653/093	4 mg Rosi Bid über 26 W.	Plac	Absetzung aller Antidiabetika bis auf Met vor der Met-Titrationsphase.	Bis zu max. 6 W Titrierung der Met-Dosis auf 2,5 g/Tag. Anschließend 4 W einfach-blinde Met-Plac-Therapie mit Diät.	Met in der Dosierung der Run-in-Phase.
49653/044	Gruppe 1: 2 mg Rosi Bid Gruppe 2: 4 mg Rosi Bid Beide über 26 W.	Plac	Nicht beschrieben	3-6 W Titrierung der Met-Dosis auf 2,5 g/Tag. Anschließend 4 W einfach-blinde Met-Plac-Therapie mit Diät.	Met in der Dosierung der Run-in-Phase.
Negro (2005)	4 mg Rosi Bid über 12 Monate.	Plac	Met bis zu 2,55 g/Tag	Keine Run-in-Phase	Met in der Dosierung der Vorbehandlung.

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
Rosi + Met vs. SH + Met					
Garber (2006) BMS-CV1380-61	4 mg Rosi o.d. + 1,5 g/Tag Met (bei vorheriger Behandlung mit 1,5 g/Tag Met) oder 4 mg Rosi o.d. + 2 g/Tag Met (bei vorheriger Behandlung mit > 1,5 g/Tag Met) über 24 W. In Abhängigkeit von der BZ-Einstellung Dosiserhöhung auf 4 mg Rosi + 1 g Met Bid bzw. Dosissenkung bei Hypoglykämien möglich.	1 g Met + 5 mg Glib o.d. in Abhängigkeit von der BZ-Einstellung Dosiserhöhung auf 1 g + 5 mg Bid bzw. Dosissenkung bei Hypoglykämien möglich.	Met-Monotherapie mit einer konstanten Dosierung von $\geq 1,5$ g/Tag für ≥ 8 W.	1 W Therapie mit $\geq 1,5$ g/Tag Met entsprechend der Vorbehandlung.	Keine
<i>AVM 100264</i>	<i>AVM (4 mg Rosi + 2 g Met) über 52 W. In Abhängigkeit von der BZ-Einstellung bzw. Hypoglykämien Dosiserhöhung auf 8 mg + 2 g (bis inkl. W 12) möglich.</i>	<i>5 mg Glib + 2 g Met o. 80 mg Glic + 2 g Met. In Abhängigkeit von der BZ-Einstellung bzw. Hypoglykämien Dosiserhöhung auf 15 mg Glib + 2 g Met bzw. 320 mg Glic + 2 g Met (bis inkl. W 12) möglich.</i>	<i>Met-Monotherapie mit einer konstanten Dosierung von $\geq 0,85$ g/Tag für ≥ 8 W.</i>	<i>Patienten mit < 1,5 g/Tag Met: 1 W 1,5 g/Tag Met. Dann wie Patienten mit > 1,5 g/Tag Met: 4 W 1 g Met Bid.</i>	<i>Keine</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
Bakris (2006) 49653/137	4mg/Tag Rosi in Kombination mit ≥ 1 g/Tag Met über 32 W. Titrierung der Studienmedikation auf einen Nüchternblutzuckerwert von $\leq 6,6$ mM erlaubt.	5mg Glib in Kombination mit ≥ 1 g/Tag Met über 32 W. Titrierung der Studienmedikation auf einen Nüchternblutzuckerwert von $\leq 6,6$ mM erlaubt.	Vorbehandlung mit Diät und sportlichen Übungen, OAD-Monotherapie oder Kombinationstherapie.	Absetzung der Vorbehandlung mit OAD bis auf Met. Patienten mit < 2 g/Tag Met: 3 W Titrierung bis zur max. tolerierbaren Met-Dosis (mind. 1g/Tag und max. 2 g/Tag). Anschließend 4 W einfach-blinde Met-Plac-Therapie bei max. Met-Dosis.	Keine

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
3-fach-Therapie					
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met					
Dailey (2004)	4 mg Rosi o.d. Dosiserhöhung auf 8 mg in Abhängigkeit vom BZ möglich; Überprüfung alle 4 W während der 24- W-Doppelblind-Phase.	Plac	Behandlung mit einem OAD (Met, SH oder TZD) in konstanter Dosierung über 8 W.	<p>Patienten unter vorheriger max. Kombitherapie mit Met und SH (mind. ½ max. Dosierung): 2 W Glib/Met (10 mg/2 g).</p> <p>Patienten unter vorheriger submax. Kombitherapie mit Met (1-1,7 g/Tag) oder Met- Monotherapie (≤ 2 g/Tag): 12 W Glib/Met (2,5 mg/0,5 g; bei vorhandener Monotherapie) oder 7,5 mg/1,5 g (bei vorhandener submax. Kombitherapie). Bei Bedarf Titrierung auf 10 mg/2 g in Abhängigkeit vom BZ oder Dosisreduzierung bei Hypoglykämien.</p>	SH / Met- Kombinationstherapie in der Dosierung der Run- in-Phase.

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
49653/134	Gruppe 1: 2 mg Rosi Bid Gruppe 2: 4 mg Rosi Bid Beide über 26 W.	Plac	Behandlung mit einer SH/Met-Kombitherapie (≥ 3 Monate) und einer mind. $\frac{1}{2}$ max. Dosierung mit SH und ≥ 1 g/Tag Met über ≥ 2 Monate.	1-4 W Titration auf 10 mg Glib Bid und Met 1 g Bid gefolgt von einer 4-W-Stabilisierungsphase (einfachblind Plac).	SH / Met-Kombinationstherapie in der Dosierung der Run-in-Phase.
Rosi + SH + Met vs. SH + Met (mit/ohne sportliche Übungen)					
Kadoglou (2007)	Gruppe 1: 8 mg Rosi Gruppe 2: 8 mg Rosi + sportliche Übungen.	Kontrolle 1: ohne zusätzliche Behandlung Kontrolle 2: sportliche Übungen	$\frac{1}{2}$ max. Dosis Metformin (1,7 g) und Glic (180 mg) über ≥ 6 Monate.	Keine beschrieben	Auskunft durch den Autor: SH / Met-Kombinationstherapie in der Dosierung vor Beginn der Studie
Rosi + SH + Met vs. Ins Glargin + SH + Met					
Rosenstock (2006) & Vinik (2007)	4 mg Rosi o.d. über 6 W. Anschließend 18 W mit Dosiserhöhung auf 8 mg täglich möglich in Abhängigkeit vom BZ.	Insulin Glargin 10 IU täglich über 7 Tage. Anschließend 23 W mit wöchentlicher Titration entsprechend BZ.	Behandlung mit einer SH/Met-Kombitherapie unter einer mind. $\frac{1}{2}$ max. Dosierung mit SH und ≥ 1 g/Tag Met über ≥ 3 Monate.	1 W Titration der Met-Dosierung auf 2 g/Tag (bei vorheriger Behandlung mit 1 g/Tag Met) gefolgt von einer 2-W-Stabilisierungsphase. Patienten mit 1,5 g/Tag Met steigern die Dosierung auf 2 g/Tag und gehen direkt in die 2-W-Stabilisierungsphase.	SH / Met-Kombinationstherapie in der Dosierung der Run-in-Phase.

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
Reynolds (2007)	4 mg Rosi täglich, in W 12 Dosiserhöhung auf 8 mg täglich möglich in Abhängigkeit vom BZ.	Insulin Glargin 10 IU täglich. Wöchentliche Erhöhung um 2-4 IU bis Nüchternplasmaglukose < 120 mg/dL, ohne Hypoglykämien.	Behandlung mit einer SH/Met-Kombitherapie unter einer mind. ½ max. Dosierung über ≥ 3 Monate.	Keine beschrieben	SH / Met-Kombinationstherapie in der Dosierung der Vorbehandlung. SH-Dosierung konnte reduziert werden.
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met					
Ko (2006)	2 mg Rosi täglich. Erhöhung auf 8 mg möglich in Abhängigkeit vom BZ (Ziel HbA1c < 7,5 %), von Hypoglykämien und Tolerabilität.	6 IU NPH-Insulin für die Nacht. Erhöhung nach 2-4 W um 2-4 IU möglich nach Insulintoleranz und Nüchternplasmaglukose. Insulinadjustierung bei jeder Visite möglich, um eine Einstellung des HbA1c von < 7,5 % zu erzielen.	Behandlung mit einer SH/Met-Kombinationstherapie unter max. Dosierung über ≥ 6 Monate.	Verbesserung der Diät, Medikamenten-Compliance und Aufklärung über mangelnde BZ-Einstellung unter OAD. Nach 3 Monaten, wenn HbA1c ≥ 8,5 %, Randomisierung.	OAD in der Dosierung der Run-in-Phase.
<p>[Bid]: zweimal täglich [BZ]: Blutzucker [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [HbA1c]: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins [IU]: <i>International Units</i> [Met]: Metformin [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [OAD]: orale Antidiabetika [o.d.]: einmal täglich [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [W]: Wochen</p> <p><i>Kursiv: Angaben laut Studienbericht</i></p>					

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Anzahl Patienten (N) ^a	Alter [Jahre (SD)] ^b	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer [Jahre (SD)] ^b	HbA1c [% (SD)] ^b	BMI [kg/m ² (SD)] ^b	Anzahl der Studienabbrecher [n (%)] ^c
Studien mit Pio								
2-fach-Therapie								
Pio + Met vs. SH + Met								
Matthews & Charbonnel (2005) ^d <i>AD-4833/EC410</i>								
Pio	317	56 (9)	49	51	6 (5)	8,71 (1,00)	33 (5)	84 (26,5)
Glic	313	57 (9)	51	49	6 (5)	8,53 (0,89)	33 (6)	75 (24,0)
Umpierrez (2006) ^e								
Pio	107	56 (10)	48	52	6 (6)	8,31 (0,77)	34 (7)	15 (13,9) ^d
Glim	96	52 (12)	45	55	5 (4)	8,40 (0,72)	35 (7)	11 (11,1)
3-fach-Therapie								
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met								
<i>F-PIO-100</i>								
Pio	142	59 (10)	34	66	12 (8)	8,3 (0,6)	29 (3)	8 (5,6)
Plac	147	60 (9)	35	65	13 (9)	8,3 (0,6)	29 (3)	14 (9,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Anzahl Patienten (N) ^a	Alter [Jahre (SD)] ^b	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer [Jahre (SD)] ^b	HbA1c [% (SD)] ^b	BMI [kg/m ² (SD)] ^b	Anzahl der Studienabbrecher [n (%)] ^c
Kombination mit Insulin								
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30								
Jin (2007)								
<u>Pio</u>								
Stadium 3	15	53 (12)	47	53	k. A.	6,62 (k. A.) ^f	26 (16-38) ^g	k. A.
Stadium 4	15	53 (13)	47	53		7,00 (k. A.)	29 (14-36)	
<u>Kontrolle</u>								
Stadium 3	15	52 (11)	47	53		6,63 (k. A.)	29 (16-35)	
Stadium 4	15	51 (12)	47	53		7,02 (k. A.)	31 (17-35)	
Verschiedene Therapieansätze								
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung								
Dormandy (2005)								
PROactive								
AD-4833/EC444								
Pio	2605	62 (8)	33	67	9 (7)	8,06 (1,40)	31 (5)	428 (16,4) ^h
Plac	2633	62 (8)	34	66	10 (7)	8,10 (1,42)	31 (5)	439 (16,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Anzahl Patienten (N) ^a	Alter [Jahre (SD)] ^b	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer [Jahre (SD)] ^b	HbA1c [% (SD)] ^b	BMI [kg/m ² (SD)] ^b	Anzahl der Studienabbrecher [n (%)] ^c
Studien mit Rosi								
2-fach-Therapie								
Rosi + SH vs. Plac + SH								
<i>49653/136</i>								
<i>Rosi</i>	36	<i>k. A.</i>	28	72	<i>k. A.</i>	8,2 (1,51)	<i>k. A.</i>	4 (11,1)
<i>Plac</i>	34		21	79		8,0 (1,33)		6 (17,6)
Rosi + Met vs. Plac + Met								
Fonseca (2000)								
<i>49653/094</i>								
Rosi 4mg	116	58 (11)	38	62	8 (6)	8,9 (1,3)	30 (4)	18 (15,1)
Rosi 8mg	110	58 (9)	32	68	8 (6)	8,9 (1,5)	30 (4)	18 (15,9)
Plac	113	59 (9)	26	74	7 (6)	8,6 (1,3)	30 (4)	22 (19,0)
<i>49653/093</i>								
<i>Rosi</i>	105	58 (10)	40	60	8 (8)	8,7 (1,40)	30 (4)	16 (15,1)
<i>Plac</i>	106	60 (10)	33	67	7 (6)	8,8 (1,39)	31 (4)	28 (25,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Anzahl Patienten (N) ^a	Alter [Jahre (SD)] ^b	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer [Jahre (SD)] ^b	HbA1c [% (SD)] ^b	BMI [kg/m ² (SD)] ^b	Anzahl der Studienabbrecher [n (%)] ^c
<i>49653/044</i>								
<i>Rosi 4mg</i>	48	53 (8)	58	42	10 (7)	9,7 (1,63)	28 (4)	8 (16,0)
<i>Rosi 8mg</i>	47	55 (10)	77	23	9 (7)	9,3 (1,86)	28 (3)	8 (15,7)
<i>Plac</i>	46	55 (9)	54	46	10 (7)	9,6 (1,60)	29 (4)	16 (31,4)
<i>Negro (2005)ⁱ</i>								
<i>Rosi</i>	19	60 (6)	47	53	7 (2)	8,4 (0,6)	28 (2)	0 (0,0)
<i>Plac</i>	19	59 (8)	37	63	7 (3)	8,1 (0,5)	29 (2)	0 (0,0)
<i>Rosi + Met vs. SH + Met</i>								
<i>Garber (2006)</i>								
<i>BMS-CV1380-61</i>								
<i>Rosi</i>	158	56 (11)	35	65	6 (5)	8,35 (1,11)	32 (5)	25 (15,8)
<i>Glib</i>	160	56 (12)	44	56	5 (4)	8,46 (1,24)	32 (5)	29 (18,1)
<i>AVM 100264</i>								
<i>Rosi</i>	294	59 (10)	47	53	6 (5)	8,04 (0,89) ^j	33 (6)	61 (20,7)
<i>Glib / Glic</i>	302	59 (9)	48	52	6 (6)	7,99 (0,96)	32 (5)	71 (23,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Anzahl Patienten (N) ^a	Alter [Jahre (SD)] ^b	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer [Jahre (SD)] ^b	HbA1c [% (SD)] ^b	BMI [kg/m ² (SD)] ^b	Anzahl der Studienabbrecher [n (%)] ^c
Bakris (2006) 49653/137								
Rosi	194	60 (10)	37	63	8 (7)	8,49 (1,67)	32 (6)	40 (19,6)
Glib	180	59 (10)	31	69	8 (6)	8,3 (1,56)	32 (6)	32 (17,3)
3-fach-Therapie								
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met								
Dailey (2004) ⁱ								
Rosi	181	57 (9)	42	58	9 (7)	8,1 (0,9)	32 (5)	36 (19,9)
Plac	184	57 (10)	39	61	9 (6)	8,1 (0,8)	32 (5)	68 (37,0)
49653/134								
Rosi 4mg	276	56 (9)	42	58	9 (6)	8,7 (1,15)	33 (7)	43 (15,3)
Rosi 8mg	277	56 (9)	38	62	8 (6)	8,7 (1,17)	33 (7)	41 (14,6)
Plac	273	56 (9)	39	61	8 (5)	8,7 (1,28)	32 (6)	50 (18,1)
Rosi + SH + Met vs. SH + Met (mit/ohne sportliche Übungen)								
Kadoglou (2007) ^{k 1}								
Rosi	25	59 (7)	60	40	5 (3)	8,53 (1,26)	30 (3)	0 (0,0)
Rosi + Sport	24	58 (8)	63	37	6 (2)	8,29 (1,07)	30 (2)	1 (4,0)
Kontrolle	23	60 (9)	61	39	6 (3)	8,03 (0,91)	29 (1)	2 (8,0)
Sport	23	57 (7)	65	35	7 (4)	8,02 (1,16)	31 (4)	2 (8,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Anzahl Patienten (N) ^a	Alter [Jahre (SD)] ^b	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer [Jahre (SD)] ^b	HbA1c [% (SD)] ^b	BMI [kg/m ² (SD)] ^b	Anzahl der Studienabbrecher [n (%)] ^c
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met								
Rosenstock (2006)								
Rosi	112	55 (11)	42	58	8 (5)	8,7 (1,0)	34 (6)	21 (18,8)
Insulin Glargin	104	56 (11)	55	45	9 (6)	8,8 (1,0)	35 (7)	8 (7,6)
Reynolds (2007)								
Rosi	20	k. A.	k. A.		k. A.	9,10 (0,94)	31 (5)	3 (15,0)
Insulin Glargin	20					8,86 (0,87)	32 (5)	2 (10,0)
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met								
Ko (2006)								
Rosi	56	57 (11)	43	57	12 (8)	10,1 (1,0)	25 (4)	6 (10,7)
NPH-Insulin	56	60 (11)	57	43	14 (8)	9,6 (0,9)	24 (3)	2 (3,6)
[w]: weiblich [m]: männlich [BMI]: Body-Mass-Index [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [HbA1c]: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins [k. A.] keine Angabe [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>Standard Deviation</i> , Standardabweichung [SH]: Sulfonylharnstoff <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht								

^a Die Angaben in der Tabelle beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der ITT-Population, sofern nicht anders angegeben.^b Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet ggf. gerundet.^c Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der randomisierten Patienten, sofern nicht anders angegeben.^d Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der randomisierten Patienten nach Erhalt der Studienmedikation.^e Die Angaben beziehen sich auf die ITT-Population (randomisiert und behandelt und mindestens 1 HbA1c-Wert unter Behandlung).^f Die Angaben wurden der Abbildung in der Publikation entnommen.

^g Angaben als Median mit Spannweite.

^h Die Zahlen ergeben sich als Summe aus den Patienten, die die Studienmedikation vorzeitig abgesetzt hatten (427 Pioglitazon, 438 Placebo) und den *lost-to-follow-ups* (je 1 Patient pro Behandlungsgruppe).

ⁱ Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der randomisierten Patienten.

^j Angaben beziehen sich auf die ITT-Population: 285 [Rosi / Met] und 288 [SH + Met]

^k Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der *Complete-Case*-Population.

^l Angaben laut Publikation als Mittelwert mit Standardfehler (SEM). Nach den angegebenen Zahlen aber Mittelwert mit Standardabweichung (SD).

5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Ergebnisse der Bewertung der Studien und die Publikationsqualität sind in Tabelle 13 dargestellt. Als ohne Mängel wurden 4 Studien eingestuft. Leichte Mängel wurden bei 9 Studien gesehen und grobe Mängel wiesen 6 Studien auf. Bei den Studien mit groben Mängeln handelt es sich um offene Studien, bei denen die Zuteilungsverdeckung nicht adäquat beschrieben wurde. Außerdem waren in 3 dieser Studien die Studienabbrecher bzw. Abbruchgründe nicht ausreichend dargestellt und statt einer ITT-Analyse wurde in einer dieser Studien nur eine Auswertung der Patienten vorgenommen, die die Studie tatsächlich beendet haben (*Complete-Case-Analyse*).

Zu den folgenden Therapieansätzen mit Pioglitazon wurde die Studien- und Publikationsqualität bewertet:

2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin

Die Studie AD-4833/EC410 zeigte keine Mängel. Informationen, die nicht in den Publikationen von Matthews (2005) und Charbonnel (2005) enthalten waren, wurden dem entsprechenden Studienbericht entnommen. In der Publikation der offenen Studie von Umpierrez 2006 wurde nicht beschrieben, wie die Zuteilungsverdeckung gewährleistet wurde und ob die Endpunkterhebung verblindet erfolgte. Bei einer offenen Studie führte dies zu einem groben Mangel und schränkte die Qualität der Studie ein. Der Studienbericht wurde vom Sponsor (Sanofi Aventis) nicht zur Verfügung gestellt; es konnte somit nicht abgeklärt werden, ob die Zuteilungsverdeckung durch geeignete Maßnahmen gewährleistet wurde. Auch detailliertere Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität standen nicht zur Verfügung.

3-fach-Therapie mit Pioglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff

Die Studie F-Pio-100 weist leichte Mängel auf, da keine ITT-, sondern eine *Complete-Case-Analyse* für den primären Endpunkt (HbA1c) durchgeführt wurde. Der Anteil der nicht ausgewerteten Patienten aus dem *Full-Analysis-Set* war jedoch gering und vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen (4,9 % bei Pioglitazon, 4,1 % bei Placebo). Daher dürfte die Auswirkung auf die Analyse auch nur gering sein. Weiterhin wurde im Studienbericht berichtet, dass die Zahl der einzuschließenden Patienten von 300 auf 330 erhöht wurde. Jedoch lag die tatsächliche Zahl eingeschlossener Patienten dann doch nur bei 299.

Pioglitazon in Kombination mit Humaninsulin

In der offenen Studie von Jin 2007 fehlten Angaben zur Zuteilungsverdeckung und Verblindung der Endpunkterhebung. Auch fehlten Angaben über etwaige Studienabbrecher, die es ermöglicht hätten zu bewerten, ob eine adäquate ITT-Analyse durchgeführt wurde.

Weiterhin fanden sich in der Publikation keine Angaben zur Dauer der Diabeteserkrankung. Die Qualität dieser Studie wurde insgesamt als grob mangelhaft eingestuft.

Verabreichung von Pioglitazon im Rahmen verschiedener Therapieansätze (PROactive)

Die PROactive-Studie wies leichte Mängel auf. Es wurden 2 Interimsanalysen für eventuelles „*Early Stopping*“ durchgeführt. Deshalb wurde das einseitige Signifikanzniveau auf 0,022 (entspricht einem zweiseitigen von 0,044) nach O'Brien/Fleming [120] adjustiert. Im Studienprotokoll war zunächst irrtümlich das Inkrement der Adjustierung (einseitig 0,0154) angegeben worden, das also ein kleineres Signifikanzniveau ergeben hätte. Außerdem wurde die *Follow-up*-Zeit für die letzten Patienten von 36 auf 30 Monate verkürzt, weil die Ereignisrate größer als erwartet war. Der Einfluss dieser Besonderheiten auf die Analyse dürfte nur gering sein.

Zu den folgenden Therapieansätzen mit Rosiglitazon wurde die Studien- und Publikationsqualität bewertet:

2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff

In der Studie 49653/136 war ursprünglich der Einschluss von 350 Patienten geplant. Wegen Rekrutierungsproblemen wurden nur 291 Patienten eingeschlossen. Zudem war die Fallzahlberechnung nicht in allen Szenarios nachvollziehbar. Für die Subgruppe der Patienten ohne Insulin wurde für die ITT-Population bei 11 % der Patienten in der Rosiglitazongruppe bzw. 18 % der Placebogruppe eine LOCF-Analyse durchgeführt. Der Unterschied der Studienabbrecher war nicht sehr ausgeprägt und war und ist in erster Linie auf 9 % *Lack of Efficacy* in der Placebogruppe zurückzuführen. Für den Zeitraum der Diabeteserkrankung und das Alter der Patienten wurden für die Subgruppe keine Angaben gemacht. Zusammenfassend ergaben sich leichte Mängel für diese Studie.

2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Metformin

Die placebokontrollierten Studien 49653/044 und 49653/093 wiesen keine Mängel auf. In beiden Studien wurden insgesamt hohe Abbrecherquoten in der ITT-Population mit LOCF festgestellt, dabei lagen die Abbrecherquoten in den Placebogruppen höher als in den Rosiglitazongruppen. Eine zusätzlich durchgeführte *Complete-Case*-Analyse ohne LOCF ergab konsistente Ergebnisse. Damit war bei den unerwünschten Ereignissen, dem für die Nutzenbewertung bedeutsamsten Parameter in diesen beiden Studien, mit einer leichten Überschätzung der Anzahl der Ereignisse in der Rosiglitazongruppe gegenüber den Ereignissen in der Placebogruppe zu rechnen; somit lag vermutlich eine konservative Schätzung vor. Dieser Punkt wurde nicht als Mangel bewertet.

2 weitere placebokontrollierte und 3 aktiv kontrollierte Studien wiesen leichte Mängel auf. In der Publikation von Fonseca 2000 (49653/094) waren die Raten der unerwünschten

Ereignisse bei den beiden Rosiglitazongruppen gegenüber dem Studienbericht vertauscht. Die Angaben aus dem Studienbericht wurden als verbindlich angesehen. Bei Negro (2005) wurde die Methode der Randomisierung und Zuteilungsverdeckung nicht beschrieben und es wurden keine Angaben zur Fallzahlplanung gemacht. In der Studie von Garber 2006 fehlten Angaben zur Methodik der Randomisierung. In der aktiv kontrollierten Studie AVM 100264 wurde als Kontrolle der Sulfonylharnstoff Glibenclamid oder Gliclazid 1:1 randomisiert. Diese beiden Kontrollgruppen wurden jedoch in der Analyse nicht getrennt, ohne dass eine Begründung dafür angegeben wurde. Bei Bakris (2006) wurde für den HbA1c-Wert eine *Complete-Case*-Analyse durchgeführt. Der Anteil nicht berücksichtigter Patienten aus der ITT-Population lag bei etwa 8 % und zwischen den beiden Gruppen gab es keinen relevanten Unterschied in der Anzahl fehlender Werte. In der Publikation wurde außerdem ein Todesfall in die Rosiglitazongruppe aufgenommen, der nach dem Studienbericht in der Glibenclamidgruppe aufgetreten war.

3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff

Die placebokontrollierte Studie 49653/134 wies keine Mängel auf. In der placebokontrollierten Studie von Dailey 2004 wurde die Methode der Randomisierung und Zuteilungsverdeckung nicht beschrieben – dies wurde als leichter Mangel bewertet. Die ITT-Analyse mit LOCF wurde für den primären Endpunkt HbA1c trotz der unterschiedlich hohen Abbrecherquoten (18 % der Patienten der Rosiglitazongruppe bzw. 35 % der Placebogruppe) als adäquat angesehen, da sich der höhere Abbrecheranteil in der Placebogruppe durch *Lack of Efficacy* erklären lässt (9 % Hyperglykämien in der Rosiglitazon- und 26 % in der Placebogruppe). Weiterhin war eine leichte Überschätzung der Anzahl der unerwünschten Ereignisse in der Rosiglitazongruppe gegenüber der Placebogruppe zu erwarten, somit lag eine konservative Schätzung vor.

Eine weitere Studie von Kadoglou 2007 wurde als grob mangelhaft eingestuft. Die Zuteilungsverdeckung war in dieser offenen Studie unklar und konnte auch durch eine Nachfrage beim Autor nicht zufriedenstellend geklärt werden (siehe Abschnitt 5.1.7). Aufgrund der geringen Abbruchquote wurde die durchgeführte *Complete-Case*-Analyse als adäquat eingestuft.

Alle 3 aktiv kontrollierten Studien (Insulin Glargin bzw. NPH-Insulin) mit offenem Studiendesign (Rosenstock 2006, Reynolds 2007, Ko 2006) wurden als mit groben Mängeln behaftet eingestuft, da die Zuteilungsverdeckung und die Verblindung der Endpunkterhebung nicht belegt wurden bzw. unklar blieben. In der Studie von Rosenstock 2006 war zusätzlich die Abbruchrate mit 18,8 % in der Rosiglitazon- und 7,6 % in der Insulingruppe unterschiedlich hoch. Die Rate unerwünschter Ereignisse war somit möglicherweise zugunsten von Rosiglitazon verzerrt, da diese Patienten kürzer in der Studie beobachtet wurden als die mit Insulin behandelten Patienten. Für die Studie von Rosenstock wurde vom Sponsor (Sanofi Aventis) kein Studienbericht zur Verfügung gestellt, um offene Fragen

bezüglich. der Zuteilungsverdeckung, der Endpunkterhebung und der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu klären. In der Studie von Reynolds 2007 wurde eine hohe Abbruchrate mit 15 % (3 von 20 Patienten) unter Rosiglitazonbehandlung vs. 10 % (2 von 20 Patienten) unter Insulin-Glargin-Behandlung in den beiden Behandlungsgruppen ermittelt und nur eine *Complete-Case-Analyse* durchgeführt. Auch fehlten Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation (Alter, Geschlecht und Diabetesdauer). Für die Studie von Ko 2006 wurde zusätzlich eine nicht adäquate Fallzahlplanung durchgeführt und es blieb unklar, ob eine adäquate ITT-Analyse durchgeführt wurde. Aufgrund der Unterschiede zwischen den Gruppen bei den Studienabbruchern (10,7 % in der Rosiglitazongruppe vs. 3,5 % in der NPH-Insulingruppe) war weiterhin mit einer Verzerrung zugunsten von Rosiglitazon in der Analyse unerwünschter Ereignisse zu rechnen.

Tabelle 13: Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungs- verdeckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrucher & Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikations- qualität
		Patient	Behandeln- der	Endpunkt- erhebung ^a					
Studien mit Pioglitazon									
2-fach-Therapie									
Pio + Met vs. SH + Met									
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD- 4833/EC410</i>	adäquat / adäquat	ja	ja	ja	adäquat	ja / ja	ja	nein	Keine Mängel
Umpierrez (2006)	unklar / unklar	nein	nein	unklar	k. A.	ja / ja	ja	nein	Grobe Mängel ^b
3-fach-Therapie									
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met									
<i>F-PIO-100</i>	adäquat / adäquat	ja	ja	ja	unklar	ja / ja	ja ^c	nein	Leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungs- verdeckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikations- qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung					
Kombination mit Insulin									
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30									
Jin (2007)	unklar/unklar	nein	nein	unklar	k. A.	nein / nein	unklar	nein	Grobe Mängel ^{bd}
Verschiedene Therapieansätze									
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung									
Dormandy (2005) PROactive AD- 4833/EC444	adäquat / adäquat	ja	ja	ja	adäquat ^e	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel ^e
Studien mit Rosiglitazon									
2-fach-Therapie									
Rosi + SH vs. Plac + SH									
49653/136	adäquat	ja	ja	ja	nicht adäquat ^f	ja / ja	ja ^g	nein	Leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungs- verdeckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikations- qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung					
Rosi + Met vs. Plac + Met									
Fonseca (2000) <i>49653/094</i>	adäquat / adäquat	ja	ja	ja	adäquat	ja / ja	ja	ja ^h	Leichte Mängel
<i>49653/093</i>	adäquat / adäquat	ja	ja	ja	adäquat	ja / ja	ja	nein	Keine Mängel
<i>49653/044</i>	adäquat / adäquat	ja	ja ⁱ	angenommen	adäquat	ja / ja	ja	nein	Keine Mängel
Negro (2005)	unklar / unklar	ja ^j	ja	angenommen	k. A.	ja / es gab keine Studienabbrecher	ja	nein	Leichte Mängel
Rosi + Met vs. SH + Met									
Garber (2006) BMS- CV1380-61	unklar / adäquat	ja	ja	angenommen	adäquat	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
<i>AVM 100264</i>	adäquat	ja	ja	ja	adäquat	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel ^k

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungs- verdeckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikations- qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung					
Bakris (2006) 49653/137	adäquat	ja	ja	ja	adäquat	ja / ja	ja ^l	ja ^m	Leichte Mängel
3-fach-Therapie									
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met									
Dailey (2004)	unklar / unklar	ja	ja	angenommen	adäquat	ja / ja	ja ^g	nein	Leichte Mängel
49653/134	adäquat / adäquat	ja	ja ⁱ	angenommen	adäquat	ja / ja	ja	nein	Keine Mängel
Rosi + SH + Met vs. SH + Met (mit/ohne sportliche Übungen)									
Kadoglou (2007)	adäquat / unklar	nein	nein	ja	k. A.	ja / ja	ja	nein	Grobe Mängel
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met									
Rosenstock (2006) HOE 901/4014	unklar / unklar	nein	nein	unklar	k. A.	ja / ja	nein ⁿ	nein	Grobe Mängel ^{b n}

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungs- verdeckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikations- qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung					
Reynolds (2007)	adäquat / unklar	nein	nein	unklar	k. A.	ja / ja	nein ^o	nein	Grobe Mängel ^{b o}
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met									
Ko (2006)	adäquat / unklar	nein	nein	unklar	nicht adäquat ^p	ja / ja	nein	nein	Grobe Mängel ^{b n}
[ITT]: <i>Intention-to-Treat</i> [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff									

^a Die Verblindung der Endpunkterhebung wurde mit einem Ja bewertet, wenn sich diese aus der Publikation / dem Studienbericht erschloss. Bei Doppelblindstudien wurde ohne eine explizite Angabe zur Verblindung der Endpunkterhebung angenommen, dass die Endpunkterhebung durch den verblindeten Behandelnden erfolgte. Als unklar wurde die Verblindung der Endpunkterhebung bei offenen Studien eingestuft, wenn keine adäquaten Angaben vorlagen.

^b Fehlende Verblindung und unklare Zuteilungsverdeckung.

^c Es wurde keine ITT-Analyse durchgeführt, sondern eine *Complete-Case-Analyse*. Insgesamt geringe Abbruchquote, daher geringe Auswirkung auf die Analyse.

^d Unklare ITT-Analyse wegen fehlender Angaben über etwaige Studienabbrecher.

^e Leichte Korrektur des Signifikanzniveaus bei Interimsanalysen und geringe Verkürzung der *Follow-up-Zeit* für die letzten Patienten.

^f 350 eingeschlossene Patienten waren geplant. Wegen Rekrutierungsproblemen wurden nur 291 eingeschlossen. Zudem ist die Fallzahlberechnung nicht in allen Szenarios nachvollziehbar.

^g Hohe Abbrecherquote in den Behandlungsgruppen mit einer höheren Anzahl von Abbrechern in der Placebogruppe (in der ITT-Population mit LOCF). Aus diesem Grunde sind konservative Schätzungen für den HbA1c-Wert zu erwarten.

^h In der Publikation waren die UE-Raten der beiden Rosiglitazongruppen vertauscht gegenüber dem Studienbericht. Die Angaben aus dem Studienbericht werden als gültig angesehen.

ⁱ Doppelblind, aber es wird nur der Patient explizit als verblindet beschrieben, der andere Verblindete wird nicht genannt. Bei der vorliegenden Medikation kann das nur der Behandelnde sein.

^j Die Studie wird als doppelblind beschrieben ohne genaue Benennung der Verblindeten. Bei der vorliegenden Medikation können das eigentlich nur Patient und Behandelnder sein.

^k In den Kontrollen wurden 2 unterschiedliche Präparate (1:1) verwendet, die aber in der Analyse vermischt wurden.

^l Für den Endpunkt HbA1c wurde eine *Complete-Case*-Analyse durchgeführt. Dabei gab es keinen relevanten Unterschied in der Anzahl fehlender Werte zwischen den Gruppen.

^m In der Publikation wird ein Todesfall fälschlicherweise der Rosiglitazongruppe zugeordnet, obwohl sich laut Studienbericht das Ereignis in der Glibenclamidgruppe ereignete.

ⁿ Höhere Abbruchrate in der Rosiglitazongruppe und unklare Methode der ITT-Analyse. Die UE-Analyse ist wahrscheinlich zugunsten von Rosiglitazon verzerrt, da die mit Rosiglitazon behandelten Patienten voraussichtlich kürzer in der Studie verweilten als die Insulinpatienten.

^o Es wurde keine ITT-Analyse durchgeführt, stattdessen eine *Complete-Case*-Analyse. Aufgrund der höheren Abbruchrate in der Rosiglitazongruppe ist mit einer Verzerrung zugunsten von Rosiglitazon bei der Analyse unerwünschter Ereignisse zu rechnen.

^p Nach den Angaben würde sich eine benötigte Fallzahl von 26 pro Gruppe ergeben. Die Autoren geben jedoch 50 pro Gruppe an.

5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

Nur eine der eingeschlossenen Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Nutzen einer Behandlung mit Glitazonen im Vergleich zu anderen blutzuckersenkenden Behandlungen bezüglich der Verhinderung mikro- und/oder makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus sowie der Mortalität zu untersuchen. Es handelt sich dabei um die PROactive-Studie, die Pioglitazon zusätzlich zu verschiedenen anderen blutzuckersenkenden Behandlungen mit diesen Behandlungen ohne den Zusatz von Pioglitazon vergleicht. Folgende Zielgrößen konnten auf Basis dieser Studie bewertet werden und werden in Abschnitt 5.3.1 unter Folgekomplikationen und Mortalität beschrieben:

- Gesamtmortalität
- Kardiale Morbidität und Mortalität
- Zerebrale Morbidität und Mortalität
- Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
- Amputationen (Minor- und Majoramputationen)

Erblindungen wurden in der PROactive-Studie nicht als Endpunkt erhoben, es wurde jedoch die Anzahl der durchgeführten Fotokoagulationen registriert. Da dieser Eingriff durchgeführt wird, um eine Erblindung bzw. Visusverschlechterung durch eine diabetische Retinopathie oder ein Makulaödem zu verhindern, wurde dieser Endpunkt entsprechend gewürdigt. Für die Zielgröße Dialysehäufigkeit standen auch aus PROactive keine Daten zur Verfügung.

Die weiteren im Berichtsplan definierten Zielgrößen für die Bewertung wurden jeweils in mehreren Studien erhoben und werden in den folgenden Kapiteln dargestellt. Tabelle 14 gibt einen Überblick über die aus den eingeschlossenen Studien extrahierten patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien

Studien	Folgekomplikationen und Mortalität (Endpunkt) ^a	Krankenhausaufenthalte	HbA1c und Hypoglykämien	Unerwünschte Ereignisse ^b	Lebensqualität, Behandlungszufriedenheit
Studien mit Pioglitazon					
2-fach-Therapie					
Pio + Met vs. SH + Met					
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>			•	•	
Umpierrez (2006)		•	•	•	•
3-fach-Therapie					
Pio + SH + Met vs. Plac + SH + Met					
<i>F-PIO-100</i>					
			•	•	
Kombination mit Insulin					
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30					
Jin (2007)					
				•	
Verschiedene Therapieansätze					
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung					
Dormandy (2005) <i>AD-4833/EC444 (PROactive)</i>	•	•	•	•	
Studien mit Rosiglitazon					
2-fach-Therapie					
Rosi + SH vs. Plac + SH					
<i>49653/136</i>					
			•	•	
Rosi + Met vs. Plac + Met					
Fonseca (2000) <i>49653/094</i>			•	•	
<i>49653/093</i>					
			•	•	
<i>49653/044</i>					
			•	•	
Negro (2005)					
				•	
Rosi + Met vs. SH + Met					
Garber (2006) BMS-CV1380-61			•	•	
<i>AVM 100264</i>					
			•	•	•
Bakris (2006) <i>49653/137</i>			•	•	

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien

Studien	Folgekomplikationen und Mortalität (Endpunkt)	Krankenhausaufenthalte	HbA1c und Hypoglykämien	Unerwünschte Ereignisse	Lebensqualität, Behandlungszufriedenheit
3-fach-Therapie					
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met					
Dailey (2004)			•	•	
49653/134			•	•	
Rosi + SH + Met vs. SH + Met (mit/ohne sportliche Übungen)					
Kadoglou (2007)				• nur BMI	
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met					
Rosenstock (2006)			•	•	•
Reynolds (2007)			•	•	
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met					
Ko (2006)			•	•	
[BMI]: Body-Mass-Index [HbA1c]: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins [Met]: Metformin [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff					

^a Makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen (inkl. Fotokoagulation) bzw. Mortalität wurden als Endpunkt erhoben.

^b Mortalität, Frakturen, Hyperglykämien, Ödeme, Körpergewicht (BMI), kardiale Ereignisse, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse.

5.3.1 Folgekomplikationen und Mortalität

Von den im Rahmen der Nutzenbewertung identifizierten Studien war nur die PROactive-Studie (Dormandy 2005, AD-4833/EC444) hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Zusatznutzen einer Behandlung mit einem Glitazon (Pioglitazon) bezüglich der Verhinderung mikro- und/oder makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 und der Mortalität zu untersuchen. In diesem Kapitel werden deshalb ausschließlich Daten aus dieser Studie dargestellt.

In den anderen Studien wurden Folgekomplikationen des Diabetes nicht explizit untersucht. Im Rahmen der Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurde jedoch in einem Großteil der anderen Studien über das Auftreten von Todesfällen berichtet. Aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringeren Anzahl eingeschlossener Patienten in diesen Studien sind die Todesfallraten für eine Bewertung der Mortalität unter einer Behandlung mit Glitazonen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen allerdings nicht geeignet. Eine Tabelle zu den Todesfällen in diesen Studien (Gesamtrate, Todesfälle aufgrund kardialer und zerebraler Ereignisse) findet sich in Anhang H.

Verabreichung von Pioglitazon im Rahmen verschiedener Therapieansätze (PROactive)

PROactive vergleicht Pioglitazon zusätzlich zu weiteren blutzuckersenkenden Behandlungen mit diesen Behandlungen ohne den Zusatz von Pioglitazon. In beiden Gruppen sollten die blutzuckersenkenden Behandlungen, angelehnt an Leitlinien, optimiert werden. Damit ist PROactive eine aktiv kontrollierte Studie, die eine Therapieoptimierung mit und ohne Pioglitazon untersucht. Da in PROactive in der Vergleichsgruppe ein Placebo gegeben wurde, um die Studie zu verblinden, wird im Folgenden trotzdem vom Vergleich Pioglitazon versus Placebo gesprochen.

Primärer Endpunkt der PROactive Studie

Für den primären kombinierten Endpunkt von PROactive konnte zwischen Pioglitazon und einer Placebobehandlung auf der Basis unterschiedlicher Therapieansätze kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ergebnisse der PROactive-Studie: Primärer Endpunkt

Zielgröße	Patienten mit Ereignis (% ^a)		Hazard Ratio (95% KI) ^b	p-Wert
	Pioglitazon N= 2605	Placebo N=2633		
Gesamtmortalität + nicht tödlicher MI (inkl. stiller MI)+ Schlaganfall + akutes Koronarsyndrom + kardiale Intervention (inkl. koronare Bypassoperation oder PCI) + größere Beinamputation (oberhalb des Sprunggelenks) + Bypassoperation oder Revaskularisierung im Bein	514 (19,7%)	572 (21,7%)	0,90 (0,80; 1,02)	0,095
[KI]: Konfidenzintervall [MI]: Myokardinfarkt [N]: Zahl der randomisierten Patienten [PCI]: Perkutane Koronarintervention <i>Kursiv:</i> Angaben laut Studienbericht				

^a Prozentangabe bezieht sich auf die *Safety*-Population.

^b *Cox Proportional Hazards Model* mit der Zielgröße „Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses“ und Behandlung als einziger Einflussgröße.

Für den primären Endpunkt wurden prospektiv geplante Subgruppenanalysen anhand der im statistischen Analyseplan vordefinierten Variablen durchgeführt (siehe Tabelle 16). Dargestellt sind nur die Subgruppen, die im Rahmen dieser Nutzenbewertung von Interesse sind (siehe Abschnitt 4.3.5). Ziel dieser Analyse war es, die Konsistenz der Wirkung von Pioglitazon auf den primären Endpunkt über alle Subgruppen hinweg zu überprüfen. Die Analyse zeigte, dass zwischen Behandlung und Subgruppenkategorien keine statistisch signifikante Beziehung bestand (p-Wert für eine Interaktion > 0,05), d. h. das Ergebnis des

primären Endpunkts war bezüglich der analysierten Charakteristika der Patienten bzw. der Behandlung konsistent. Signifikante Unterschiede innerhalb der jeweiligen Subgruppenkategorie (z. B. für makrovaskuläre Risikofaktoren) liefern deshalb keinen Hinweis darauf, dass Unterschiede hinsichtlich der Behandlung in den Subgruppen vorhanden sind.

Tabelle 16: Ergebnisse der PROactive-Studie: Primärer Endpunkt nach Subgruppen

Subgruppe	Pioglitazon		Placebo		Hazard Ratio (95% KI) ^c	p-Wert ^d
	N ^a	n (%) ^b	N	n (%)		
Geschlecht						0,451
männlich	1735	358 (20,6)	1728	383 (22,2)	0,93 (0,81; 1,08)	0,335
weiblich	870	156 (17,9)	905	189 (20,9)	0,84 (0,68; 1,04)	0,117
Alter						0,576
< 65 Jahre	1537	267 (17,4)	1578	295 (18,7)	0,93 (0,79; 1,10)	0,385
≥ 65 Jahre	1068	247 (23,1)	1055	277 (26,3)	0,87 (0,73; 1,03)	0,106
Makrovaskuläre Risikofaktoren						0,274
0 - 2	1955	370 (18,9)	1986	428 (21,6)	0,87 (0,76; 1,00)	0,047
> 2	650	144 (22,2)	647	144 (22,3)	1,01 (0,80; 1,27)	0,938
Früherer MI (mind. 6 Monate vor Studieneintritt)						0,695
ja	1230	263 (21,4)	1215	292 (24,0)	0,88 (0,75; 1,04)	0,134
nein	1375	251 (18,3)	1418	280 (19,7)	0,92 (0,78; 1,09)	0,360
Früherer Schlaganfall (mind. 6 Monate vor Studieneintritt)						0,223
ja	486	98 (20,2)	498	126 (25,3)	0,78 (0,60; 1,02)	0,066
nein	2119	416 (19,6)	2135	446 (20,9)	0,94 (0,82; 1,07)	0,349
Akutes Koronarsyndrom (mind. 3 Monate vor Studieneintritt)						0,332
ja	355	73 (20,6)	360	71 (19,7)	1,05 (0,76; 1,46)	0,768
nein	2250	441 (19,6)	2273	501 (22,0)	0,88 (0,78; 1,00)	0,056
Objektive Evidenz für eine koronare Herzkrankheit						0,174
ja	1246	250 (20,1)	1274	261 (20,5)	0,99 (0,83; 1,17)	0,871
nein	1359	264 (19,4)	1359	311 (22,9)	0,84 (0,71; 0,98)	0,032
Periphere arterielle Verschlusskrankheit						0,132
ja	504	136 (27,0)	539	139 (25,8)	1,06 (0,84; 1,35)	0,605
nein	2101	378 (18,0)	2094	433 (20,7)	0,86 (0,75; 0,99)	0,034
Diabetische Therapie bei Studieneintritt						0,093
keine	212	41 (19,3)	214	37 (17,3)	1,13 (0,73; 1,77)	0,585
nur Met	769	140 (18,2)	793	177 (22,3)	0,80 (0,64; 1,00)	0,055
nur SH	800	161 (20,1)	791	197 (24,9)	0,80 (0,65; 0,98)	0,032
Met u. SH	824	172 (20,9)	835	161 (19,3)	1,09 (0,88; 1,35)	0,430
Insulin als Teil der Standardtherapie bei Studieneintritt						0,478
ja	864	186 (21,5)	896	224 (25,0)	0,86 (0,70; 1,04)	0,117
nein	1741	328 (18,8)	1737	348 (20,0)	0,94 (0,80; 1,09)	0,389
Metabolisches Syndrom bei Studieneintritt						0,976
vorhanden	2289	453 (19,8)	2348	512 (21,8)	0,90 (0,80; 1,03)	0,115
nicht vorhanden	316	61 (19,3)	285	60 (21,1)	0,91 (0,64; 1,30)	0,598
[KI]: Konfidenzintervall [Met]: Metformin [MI]: Myokardinfarkt [SH]: Sulfonylharnstoff						
<i>Kursiv: Angaben laut Studienbericht</i>						

^a Anzahl Patienten in der Subgruppe innerhalb des Behandlungsarms (*Safety*-Population).

^b Anzahl Patienten mit Ereignis in der Subgruppe. Prozentzahlen bezogen auf N.

^c *Cox Proportional Hazards Model* mit der Zielgröße „Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses“ und Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als Einflussgrößen.

^d Der p-Wert in der Zeile „Subgruppen-Kategorie“ (z. B. Geschlecht) bezieht sich auf den Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Subgruppe. Der p-Wert in der Zeile der jeweiligen Subgruppe (z. B. männlich) bezieht sich auf den Behandlungseffekt innerhalb dieser Subgruppe und ist nur relevant, wenn die Interaktion selbst statistisch signifikant ist.

Sekundäre Endpunkte der PROactive Studie

Das Studienprotokoll der PROactive-Studie (inkl. der 4 Amendments, letztes Amendment vom 26.10.2004) [121] spezifizierte folgende sekundäre und weitere Endpunkte, ohne diese mit einer Rangfolge zu versehen:

Sekundäre Endpunkte:

- individuelle Komponenten des primären Endpunkts
- kardiovaskuläre Mortalität

Weitere Erhebungen von Interesse:

- Todesursache
- transitorisch ischämische Attacke
- retinale Fotokoagulation
- Intervention an der Karotis
- Krankenhaustage (alle Gründe)
- Gebrauch von antihypertensiver, lipidsenkender oder oraler blutzuckersenkender Medikation

Sicherheit:

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Der statistische Analyseplan der PROactive-Studie vom 12.05.2005 [122], der vor dem Schließen der Datenbank verabschiedet wurde, beschreibt, dass während der Erstellung des

Analyseplans ein weiterer sekundärer Endpunkt eingeführt wurde (kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität, akutem MI [exkl. stiller MI] und Schlaganfall)², da dieser Endpunkt häufig in kardiovaskulären Endpunktstudien erhoben werde. Darüber hinaus spezifizierte der Analyseplan, dass die sekundären Endpunkte geordnet mit folgender Rangfolge analysiert werden sollten:

- Gesamtmortalität, akuter MI (exkl. stiller MI) und Schlaganfall
- kardiovaskuläre Mortalität
- individuelle Komponenten des primären Endpunkts
- primärer Endpunkt (exkl. stiller MI)

Der Analyseplan ergänzte außerdem die Liste der weiteren Endpunkte wie folgt:

Weitere Erhebungen von Interesse:

- kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, akutem MI (exkl. stiller MI) und Schlaganfall
- kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und akutem MI (exkl. stiller MI)
- MI (exkl. stiller MI)
- Todesursache
- Beginn einer permanenten Insulintherapie
- transitorisch ischämische Attacke
- retinale Fotokoagulation
- Intervention an der Karotis
- Krankenhaustage (alle Gründe)
- Gebrauch von antihypertensiver, lipidsenkender oder oraler blutzuckersenkender Medikation
- glykämische Kontrolle: HbA1c

² Im Studienbericht und Publikation der PROactive-Studie wird dieser Endpunkt als kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall bezeichnet. Diese Bezeichnung wird auch für den vorliegenden Bericht verwendet.

- Mikroalbuminurie
- Lipide (HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride)
- Verhältnis von HDL- und LDL-Cholesterol

Sicherheit:

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Hypoglykämie, neu auftretende oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz, Ödeme, unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen)
- Laborwerte (Leberenzyme, Kreatinin)
- Blutdruck
- Gewicht, Körperrumfang
- alle nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

Im vorliegenden Bericht werden für Folgekomplikationen und die Mortalität unabhängig von der im Analyseplan vorgelegten Rangfolge zunächst die Einzelkomponenten des primären Endpunkts, gefolgt von weiteren kombinierten Endpunkten, Todesursachen und Ergebnissen zu transienten ischämischen Attacken, präsentiert. Abschließend werden Subgruppenanalysen nach früherem MI oder Schlaganfall für Folgekomplikationen und Mortalität gezeigt.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der Einzelkomponenten des primären Endpunkts sowie die statistische Analyse der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der jeweiligen Ereignisse. Für keine der im primären Endpunkt der Studie kombinierten Komplikationen wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ergebnisse der PROactive-Studie: Einzelkomponenten des primären Endpunktes

Zielgröße	Patienten mit Ereignis (% ^a)		Hazard Ratio (95%-KI) ^b	p-Wert
	Pioglitazon N= 2605	Placebo N= 2633		
Gesamtmortalität	177 (6,8%)	186 (7,1%)	0,96 (0,78; 1,18)	0,678
Nicht tödlicher MI (inkl. stiller MI)	119 (4,6%)	144 (5,5%)	0,83 (0,65; 1,06)	0,131
Schlaganfall	86 (3,3%)	107 (4,1%)	0,81 (0,61; 1,07)	0,140
Akutes Koronarsyndrom	56 (2,1%)	72 (2,7%)	0,78 (0,55; 1,11)	0,168
Kardiale Intervention (inkl. koronare Bypassoperation oder PCI)	169 (6,5%)	193 (7,3%)	0,88 (0,72; 1,08)	0,234
Größere Beinamputation (oberhalb des Sprunggelenks)	26 (1,0%)	26 (1,0%)	1,01 (0,58; 1,73)	0,982
Bypassoperation oder Revaskularisierung im Bein	80 (3,1%)	65 (2,5%)	1,25 (0,90; 1,73)	0,188
[KI]: Konfidenzintervall [MI]: Myokardinfarkt [N]: Zahl der randomisierten Patienten [PCI]: Perkutane Koronarintervention <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht				

^a Prozentangabe bezieht sich auf die *Safety*-Population.

^b *Cox Proportional Hazards Model* mit der Zielgröße „Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses“ und Behandlung als einziger Einflussgröße.

Zusätzlich wurden Analysen zur kardiovaskulären Mortalität und zu mehreren unterschiedlich kombinierten Endpunkten durchgeführt (siehe Tabelle 18). Dabei handelte es sich zum einen um den primären Endpunkt der PROactive-Studie exklusive der stillen Myokardinfarkte. Zum anderen wurde ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall betrachtet. Weitere Endpunkte deckten Teilaspekte dieses kombinierten Endpunkts ab.

Bezüglich des primären Endpunkts exkl. des stillen Myokardinfarkts wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Die *Hazard Ratio* lag für diesen Endpunkt bei 0,90.

Für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall zeigte sich ein statistisch signifikant niedrigeres Risiko unter einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon (*Hazard Ratio* 0,84). Bei 3 von 4 Endpunkten, die Teilaspekte des kombinierten Endpunkts abdeckten, traten vergleichbare Effektgrößen auf

(*Hazard Ratio* 0,77 bis 0,86), die allerdings nur in 2 Fällen statistische Signifikanz erreichten. Im Gegensatz dazu war für einen anderen Teilaspekt des kombinierten Endpunkts, die kardiovaskuläre Mortalität, die Risikodifferenz weniger stark ausgeprägt (*Hazard Ratio* 0,94), und dieser Gruppenunterschied war ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Aus der Gesamtheit der Ergebnisse wird ein Hinweis auf einen Zusatznutzen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall abgeleitet. Diesem Hinweis auf einen Zusatznutzen muss insbesondere der Hinweis auf einen größeren Schaden der Therapieoptimierung mit Pioglitazon bezüglich des Endpunkts Herzinsuffizienz gegenübergestellt werden (siehe 5.3.5.4).

Tabelle 18: Ergebnisse der PROactive-Studie: Kardiovaskuläre Mortalität und weitere kombinierte Endpunkte

Zielgröße	Patienten mit Ereignis (% ^a)		Hazard Ratio (95%-KI) ^b	p-Wert
	Pioglitazon N= 2605	Placebo N= 2633		
Gesamtmortalität + nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI) + Schlaganfall	301 (11,6%)	358 (13,6%)	0,84 (0,72; 0,98)	0,027
Kardiovaskuläre Mortalität	127 (4,9%)	136 (5,2%)	0,94 (0,74; 1,20)	0,616
Primärer Endpunkt (exkl. stiller MI)	497 (19,1%)	555 (21,1%)	0,90 (0,80; 1,02)	0,090
Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI) + Schlaganfall	257 (9,9%)	313 (11,9%)	0,82 (0,70; 0,97)	0,020
Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI)	202 (7,8%)	237 (9,0%)	0,86 (0,71; 1,03)	0,104
Tödlicher oder nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI)	108 (4,1%)	140 (5,3%)	0,77 (0,60; 1,00)	0,046
[KI]: Konfidenzintervall [MI]: Myokardinfarkt [N]: Zahl der randomisierten Patienten <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht				

^a Prozentangabe bezieht sich auf die *Safety*-Population.

^b *Cox Proportional Hazards Model* mit der Zielgröße „Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses“ und Behandlung als einziger Einflussgröße.

Zusätzlich wurden Angaben zu unterschiedlichen Todesursachen (siehe Tabelle 19) und transienten ischämischen Attacken (siehe Tabelle 20) analysiert. Für keinen dieser patientenrelevanten Endpunkte konnte zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Laut statistischem Analyseplan war auch eine Auswertung von Karotisinterventionen geplant, die aber mangels geeigneter Daten nicht durchgeführt werden konnte.

Tabelle 19: Ergebnisse der PROactive-Studie: Todesursachen

Todesursache	Patienten mit Ereignis (% ^a)	
	Pioglitazon N= 2605	Placebo N= 2633
Alle Ursachen	177 (6,8% ^b)	186 (7,1%)
MI	24 (13,6%)	34 (18,3%)
Zerebrovaskulär	25 (14,1%)	21 (11,3%)
Andere kardiale ^c	63 (35,6%)	67 (36,0%)
Andere kardiovaskuläre ^d	15 (8,5%)	14 (7,5%)
Nicht kardiovaskulär	50 (28,2%)	50 (26,9%)
[MI]: Myokardinfarkt [N]: Zahl der randomisierten Patienten <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht		

^a Prozentangabe bezieht sich auf die Gesamtzahl der Todesfälle, wenn nicht anders vermerkt.

^b Prozentangabe bezieht sich auf die *Safety*-Population.

^c Z. B. tödliche Herzrhythmusstörung, kardialer Riss; beinhaltet auch plötzlichen Tod oder Fälle, bei denen der Patient tot vorgefunden wurde.

^d Todesfälle, die nicht durch ein kardiales Ereignis, einen MI oder ein zerebrovaskuläres Ereignis verursacht wurden, die jedoch in einem anderen Teil des vaskulären Systems auftraten (z. B. Aortendissektion, pulmonare Embolie); beinhaltet auch Tod wegen Progression eines Herzfehlers.

Tabelle 20: Ergebnisse der PROactive-Studie: Transiente ischämische Attacken

Patienten mit Ereignis (%) ^a ; Anzahl Ereignisse		p-Wert
Pioglitazon N= 2605	Placebo N= 2633	
34 (1,3%); 39	39 (1,5%); 42	0,587
[N]: Zahl der randomisierten Patienten		

^a Prozentangabe bezieht sich auf die *Safety*-Population.

Für Patienten, die vor Beginn der Studie bereits einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten hatten, 2 Patientenpopulationen mit einem besonders hohen Risiko, im Verlauf der Erkrankung ein weiteres Ereignis zu bekommen, wurde anhand einiger der prospektiv geplanten Endpunkte überprüft, ob ein Vorteil von Pioglitazon gegenüber einer Behandlung mit Placebo besteht (Tabelle 21 und Tabelle 22).

Tabelle 21: Ergebnisse der PROactive-Studie: Patienten mit/ohne Schlaganfall in der Anamnese

Endpunkt	Früherer Schlaganfall	Pioglitazon		Placebo		Hazard Ratio (95%-KI) ^{c d}	p-Wert ^{d e}
		N ^a	n (%) ^b	N	n (%)		
Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI) + Schlaganfall	ja	492	63 (12,8)	502	88 (17,5)	0,72 (0,52; 1,00)	0,346 ^f
	nein	2113	194 (9,2)	2131	225 (10,6)	0,86 (0,71; 1,05)	0,131
Kardiovaskuläre Mortalität + Schlaganfall	ja	492	50 (10,2)	502	74 (14,7)	0,68 (0,47; 0,97)	0,117
	nein	2113	163 (6,4)	2131	143 (6,7)	0,96 (0,76; 1,21)	0,034
Schlaganfall	ja	492	27 (5,5)	502	51 (10,2)	0,53 (0,33; 0,85)	0,022
	nein	2113	59 (2,8)	2131	56 (2,6)	1,06 (0,73; 1,53)	0,008
[KI]: Konfidenzintervall [MI]: Myokardinfarkt <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht							

^a Anzahl Patienten in der Subgruppe innerhalb des Behandlungsarms (*Safety*-Population).

^b Anzahl Patienten mit Ereignis in der Subgruppe. Prozentzahlen bezogen auf N.

^c *Cox Proportional Hazards Model* mit der Zielgröße „Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses“ und Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als Einflussgrößen.

^d In der Publikation von Wilcox 2007 finden sich geringe Abweichungen bei der Berechnung der p-Werte und des Hazard Ratio. Diese Unterschiede ergeben sich aufgrund einer Differenz bei der Anzahl der Patienten in der Subgruppe gegenüber der Publikation (Pioglitazon 486, Placebo 498).

^e Der p-Wert in der Zeile der jeweiligen Subgruppe (ja oder nein) bezieht sich auf den Behandlungseffekt innerhalb dieser Subgruppe.

^f Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Subgruppe.

Tabelle 22: Ergebnisse der PROactive-Studie: Patienten mit/ohne Myokardinfarkt in der Anamnese

Endpunkte	Früherer akuter MI	Pioglitazon		Placebo		Hazard Ratio (95%-KI) ^{c d}	p-Wert ^{d e}
		N ^a	n (%) ^b	N	n (%)		
Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI) + Schlaganfall	ja	1238	137 (11,1)	1225	160 (13,1)	0,84 (0,67; 1,05)	0,818 ^f
	nein	1367	120 (8,8)	1408	153 (10,9)	0,80 (0,63; 1,02)	0,123
Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI)	ja	1238	115 (9,3)	1225	134 (10,9)	0,84 (0,65; 1,07)	0,850
	nein	1367	87 (6,4)	1408	103 (7,3)	0,87 (0,65; 1,16)	0,164
Tödlicher oder nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI)	ja	1238	65 (5,3)	1225	88 (7,2)	0,72 (0,52; 0,99)	0,531
	nein	1367	43 (3,1)	1408	52 (3,7)	0,85 (0,57; 1,27)	0,046
[KI]: Konfidenzintervall [MI]: Myokardinfarkt <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht							

^a Anzahl Patienten in der Subgruppe innerhalb des Behandlungsarms (*Safety*-Population).

^b Anzahl Patienten mit Ereignis in der Subgruppe. Prozentzahlen bezogen auf N.

^c *Cox Proportional Hazards Model* mit der Zielgröße „Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses“ und Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als Einflussgrößen.

^d In der Publikation von Erdmann 2007 finden sich geringe Abweichungen für die Ereignisraten innerhalb der Placebogruppe und in der Berechnung des *Hazard Ratio* und der p-Werte. Diese Unterschiede ergeben sich aufgrund einer Differenz bei der Anzahl der Patienten in der Subgruppe gegenüber der Publikation (Pioglitazon 1230, Placebo 1215).

^e Der p-Wert in der Zeile der jeweiligen Subgruppe (ja oder nein) bezieht sich auf den Behandlungseffekt innerhalb dieser Subgruppe.

^f Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Subgruppe.

Für Patienten, die bereits in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt erlitten hatten, konnte für keinen der vorab definierten Endpunkte eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe festgestellt werden. Es fand sich aber eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Schlaganfallanamnese für den Endpunkt Schlaganfall (Tabelle 21). In der entsprechenden Subgruppenanalyse zeigte sich bei Patienten mit vorherigem Schlaganfall ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Pioglitazon gegenüber einer Behandlung mit Placebo bei einer Hazard Ratio von 0,53. Dieses Ergebnis liefert einen Hinweis darauf, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes, die bereits einen Schlaganfall in ihrer Krankengeschichte aufweisen, von einer Behandlung mit Pioglitazon profitieren könnten.

Hinsichtlich mikrovaskulärer Folgekomplikationen wurde untersucht, bei wie vielen Patienten eine retinale Fotokoagulation durchgeführt wurde. Dieser Eingriff erfolgt, um u. a. bei einer diabetischen Retinopathie oder einem diabetischen Makulaödem Erblindungen bzw. eine Visusverschlechterung bei den betroffenen Patienten zu verhindern. Zwischen den Behandlungsgruppen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich dieses Eingriffes gefunden (Tabelle 23).

Tabelle 23: Ergebnisse der PROactive-Studie: Retinale Fotokoagulation

Zielgröße	Patienten mit Ereignis (%) ^a		Hazard Ratio (95%-KI) ^b	p-Wert
	Pioglitazon N= 2605	Placebo N= 2633		
Retinale Fotokoagulation	174 (6,7%)	174 (6,6%)	1,01 (0,82; 1,25)	0,927
[KI]: Konfidenzintervall [N]: Zahl der randomisierten Patienten				

^a Prozentangabe bezieht sich auf die *Safety*-Population.

^b *Cox Proportional Hazards Model* mit der Zielgröße „Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses“ und Behandlung als einziger Einflussgröße.

5.3.2 Krankenhausaufenthalte

Krankenhausaufenthalte wurden nur in 2 Pioglitazonstudien prospektiv als Endpunkte definiert und erhoben, deshalb liefern diese Studien die belastbarsten Ergebnisse (PROactive und Umpierrez 2006). Für alle weiteren Studien wurden die Angaben zu Krankenhausaufenthalten aus den Beschreibungen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse extrahiert, soweit diese vorlagen. Die PROactive-Studie (Tabelle 24) zeigte bezüglich der Patienten, die in ein Krankenhaus bzw. auf eine Intensivstation aufgenommen wurden, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie von Umpierrez 2006 wurden nur Patienten erfasst, die aufgrund ihres Diabetes im Krankenhaus behandelt werden mussten. In keiner Behandlungsgruppe trat dieser Fall ein. In allen weiteren Studien mit Pioglitazon oder Rosiglitazon konnte zwischen den Behandlungsarmen kein signifikanter Unterschied bei den Krankenhausaufenthalten identifiziert werden bzw. es lagen keine entsprechenden Daten vor (Tabelle 25). Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Informationen kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil einer Glitazonbehandlung im Vergleich zu anderen Therapieoptionen hinsichtlich des Endpunktes Krankenhausaufenthalte.

Tabelle 24: Ergebnisse der PROactive-Studie: Krankenhausaufenthalte

Kategorie	Patienten (% ^a); Hospitalisierungstage MW (SD)		p-Wert ^b
	Pioglitazon N= 2605	Placebo N= 2633	
Alle Hospitalisierungen	1145 (44,0%); 23,8 (29,97)	1217 (46,2%); 24,1 (31,01)	0,099
Intensivstationen (Intensive Care Unit / Critical Care Unit)	333 (12,8%) ^c ; 6,9 (10,58)	384 (14,6%) 6,0 (9,61)	0,058
[MW]: Mittelwert [N]: Zahl der randomisierten Patienten [SD]: Standardabweichung <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht			

^a Prozentangabe bezieht sich auf die *Safety*-Population.

^b Der p-Wert bezieht sich auf den Gruppenunterschied bei den Patienten mit Hospitalisierungen.

^c Die Auswertung der Patientenzahl auf Intensivstationen war nicht prospektiv geplant.

Tabelle 25: Krankenhausaufenthalte

Studie	Krankenhausaufenthalte		
	Glitazon Patienten (%) ^a	Vergleichsbehandlung Patienten (%)	p-Wert Chi ² -Test ^b
Studien mit Pio			
2-fach-Therapie			
Pio + Met vs. SH + Met			
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>	38 (12,0) ^c	30 (9,6)	0,331
Umpierrez (2006) ^d	0 (0,0)	0 (0,0)	
3-fach-Therapie			
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met			
<i>F-PIO-100</i>	5 (3,4)	5 (3,2)	0,923
Kombination mit Insulin			
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30			
Jin (2007)	k. A.	k. A.	
Studien mit Rosi			
2-fach-Therapie			
Rosi + SH vs. Plac + SH			
<i>49653/136</i>	4 (11,1)	0 (0,0)	0,115 ^e
Rosi + Met vs. Plac + Met			
Fonseca (2000)	4 mg Rosi: 5 (4,2)		1
<i>49653/094</i>	8 mg Rosi: 5 (4,4)	5 (4,3)	1
<i>49653/093</i>	Keine Patienten- geschichte vorhanden	Keine Patienten- geschichte vorhanden	
<i>49653/044</i>	4 mg Rosi: 1 (2,0)		0,495
	8 mg Rosi: 1 (2,0)	0 (0,0)	1
Negro (2005)	k. A.	k. A.	
Rosi + Met vs. SH + Met			
Garber (2006) BMS CV1380-61	k. A.	k. A.	
<i>AVM 100264</i>	15 (5,1)	11 (3,7)	0,388
Bakris (2006) <i>49653/137</i>	11 (5,4)	14 (7,6)	0,382
3-fach-Therapie			
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met			
Dailey (2004)	k. A.	k. A.	
<i>49653/134</i>	4 mg Rosi: 11 (3,9)		0,509
	8 mg Rosi: 11 (3,9)	8 (2,9)	0,504
Rosi + SH + Met vs. SH + Met (mit/ohne sportliche Übungen)			
Kadoglou (2007)	k. A.	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 25 (Fortsetzung): Krankenhausaufenthalte

Studie	Krankenhausaufenthalte		
	Glitazon Patienten (%)	Vergleichsbehandlung Patienten (%)	p-Wert Chi ² -Test
Rosi + SH + Met vs. Ins Glargin + SH + Met			
Rosenstock (2006)	k. A.	k. A.	
Reynolds (2007)	k. A.	k. A.	
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met			
Ko (2006) ^f	unklar	unklar	
[k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff			
<i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht			

^a Angaben beziehen sich auf die *Safety*-Population.

^b Eigene Berechnung mittels Chi²-Test, soweit nicht anders angegeben.

^c Angaben wurden aus den Informationen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen extrahiert.

^d Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Hospitalisierungen zur Behandlung von Diabetes. Dieser Parameter wurde im Rahmen der Studie zur Ermittlung der Inanspruchnahme von Gesundheitseinrichtungen erhoben.

^e Eigene Berechnung Fischers exakter Test.

^f Es wird erwähnt, dass 1 Patient wg. akuten Koronarsyndroms und 2 Patienten wegen nicht ausreichender glykämischer Kontrolle unter Rosiglitazontherapie im Krankenhaus behandelt werden mussten. Unklar ist, ob damit alle Krankenhausaufenthalte beschrieben wurden.

5.3.3 Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik

In keiner der eingeschlossenen Studien fanden sich Angaben zu hyperosmolaren bzw. ketoazidotischen Komata.

5.3.4 Blutzuckereinstellung (HbA1c) und Hypoglykämien

Ziel der Behandlung eines Typ-2-Diabetes-mellitus ist die langfristige Einstellung des Blutzuckers, wobei Hypoglykämien (BZ \leq 50 mg/dL) vermieden werden sollen. In mehreren Interventionsstudien wurde gezeigt, dass niedrigere Blutzuckertherapieziele mit einem höheren Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien einhergehen [123]. Eine vermeintlich geringere Hypoglykämierate in einer der Behandlungsgruppen einer Interventionsstudie wäre daher möglicherweise alleine durch eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung zu erklären und nicht zwangsläufig auf einen substanzspezifischen Effekt zurückzuführen. Die Interpretation beobachteter Hypoglykämieraten in einer kontrollierten Studie zum Vergleich unterschiedlicher blutzuckersenkender Wirkstoffe setzt daher zwingend die Kenntnis des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in den Behandlungsgruppen voraus. Aus diesem Grund können die langfristige Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c, und das Auftreten von Hypoglykämien nicht getrennt voneinander betrachtet werden. Deshalb wird in den folgenden

Abschnitten zunächst das Ausmaß der Blutzuckersenkung und dann das Auftreten von Hypoglykämien beschrieben. Darauf folgt eine gemeinsame Betrachtung der Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.

5.3.4.1 Ausmaß der Blutzuckereinstellung

Die folgenden Informationen zur blutzuckersenkenden Wirkung der einzelnen Behandlungsoptionen, gemessen am HbA1c-Wert, sind aus 2 Gründen relevant:

- als Maß der blutzuckersenkenden Wirkung der Therapie und
- zur Interpretation der sich daran anschließenden Informationen zum Auftreten von Hypoglykämien in den Interventionsstudien.

Die Ergebnisse zum HbA1c werden in Tabelle 26 dargestellt. Für die unterschiedlichen Therapieoptionen ergeben sich dabei folgende Einflüsse auf den HbA1c-Wert:

2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin

Bei einem in der Monotherapie mit Metformin nicht ausreichend eingestellten Blutzucker (mittlerer HbA1c >8 %) führte eine Kombinationsbehandlung mit Pioglitazon/Metformin oder Sulfonylharnstoff/Metformin zu einer Senkung des HbA1c-Wertes. In der Studie von Matthews & Charbonnel (2005) wurde eine Senkung des HbA1c-Wertes nach 1 und 2 Jahren gemessen, wobei das Ausmaß der Senkung zwischen dem ersten und zweiten Jahr abnahm (von etwa 1 % auf 0,8–0,9 %). Zwischen der Behandlung mit Pioglitazon oder dem Sulfonylharnstoff Gliclazid wurde kein statistisch signifikanter Unterschied im Ausmaß der HbA1c-Senkung gefunden. In der Studie von Umpierrez (2006) wurde nach 6-monatiger Behandlung mit Pioglitazon/Metformin bzw. mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid und Metformin eine statistisch signifikante Senkung des HbA1c-Wertes um ca. 1,2–1,3 % erreicht. Auch in dieser Studie wurde kein Unterschied im Ausmaß der Senkung zwischen den beiden Behandlungsoptionen ermittelt.

3-fach-Therapie mit Pioglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff

In der Studie F-Pio-100 führte die zusätzliche Gabe von Pioglitazon bei einem in der 2-fach-Kombination mit Metformin/Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellten Blutzucker (mittlerer HbA1c > 8 %) zu einer Senkung des HbA1c-Wertes um 0,9 % nach 30-wöchiger Behandlung. In der Placebogruppe stieg der HbA1c-Wert dagegen um ca. 0,3 % an. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant.

Pioglitazon in Kombination mit Humaninsulin

Bei Patienten, die aufgrund einer diabetischen Nephropathie und chronischen Nierenerkrankung nicht mit Metformin behandelt werden konnten (Jin 2007), führte eine ergänzende Behandlung mit Pioglitazon bei einer bestehenden Therapie mit Humaninsulin nach einjähriger Behandlung in Abhängigkeit vom Schweregrad der Nierenerkrankung zu einer Abnahme des HbA1c. Patienten im Stadium 3 (GFR 30~59 ml/min/1,73m²) zeigten unter Pioglitazon eine Abnahme um ca. 0,4 %, während in der Kontrollgruppe keine Veränderung gemessen wurde. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war statistisch signifikant. Bei Voranschreiten der Nierenerkrankung im Stadium 4 (GFR 15~29 ml/min/1,73m²) ging dieser Effekt von Pioglitazon auf die Blutzuckersenkung aber verloren und es wurde kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt.

Verabreichung von Pioglitazon im Rahmen verschiedener Therapieansätze (PROactive)

Bei Patienten mit makrovaskulärer Vorschädigung und einer nicht ausreichend eingestellten Blutzuckerkonzentration (mittlerer HbA1c > 8 %) führte eine Behandlung mit Pioglitazon bei gleichzeitiger Optimierung der bestehenden Therapie (Zielwert HbA1c < 6,5 %) über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 34,5 Monaten zu einer Abnahme des HbA1c-Wertes um ca. 0,9 %. In der Placebogruppe betrug bei gleichzeitiger Optimierung der bestehenden Therapie die Abnahme im Vergleich dazu ca. 0,4 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen im HbA1c war statistisch signifikant.

2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff

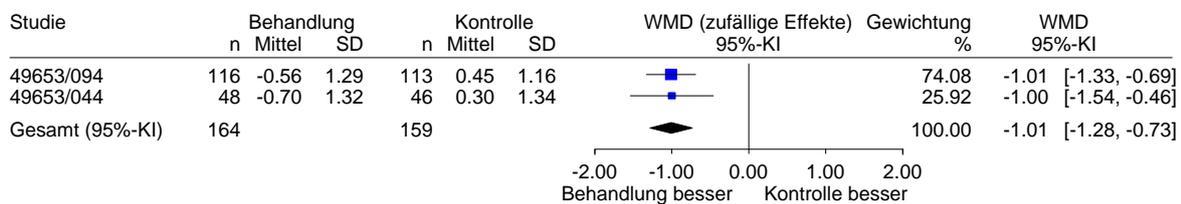
In einer 6-Monats-Studie (49653/136) bei Patienten mit chronischem Nierenversagen führte eine Behandlung mit Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff zu einer Abnahme des HbA1c-Wertes um ca. 0,64 %, während der HbA1c in der Gruppe, die Placebo und Sulfonylharnstoff erhielt, um ca. 0,1 % anstieg. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant und mit einem Mittel von 0,74 % klinisch relevant.

2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Metformin

Die Ergebnisse von 3 Studien (49653/044, 49653/094 und 49653/093), in denen eine Kombination aus Rosiglitazon/Metformin mit Placebo/Metformin über 6 Monate bei Patienten mit einem in der Metforminmonotherapie nicht ausreichend eingestellten Blutzucker verglichen wurde (mittlerer HbA1c > 8,5 %), zeigten eine Reduktion des HbA1c-Wertes in den Rosiglitazon/Metformingruppen. Im Unterschied dazu stiegen die Werte in den Placebogruppen an. Die Unterschiede zwischen der Rosiglitazon- und der Placebogruppe waren in allen Fällen statistisch signifikant. Die folgenden Abbildungen zeigen die Meta-Analysen der Differenzen der Änderung des HbA1c im Verlauf der placebokontrollierten Studien. Unter Rosiglitazon 4 mg wurde im Vergleich zu Placebo im Lauf der 6-monatigen

Behandlung im Mittel eine um 1,01 % stärkere Abnahme des HbA1c erreicht, die Differenz zu Placebo unter Rosiglitazon 8 mg betrug 1,07 %.

Meta-Analyse: Rosiglitazone 4mg + Metformin vs. Placebo + Metformin
HbA1c (%) nach 6 Monaten, Differenzen zum Basiswert
Distanzmaß: WMD

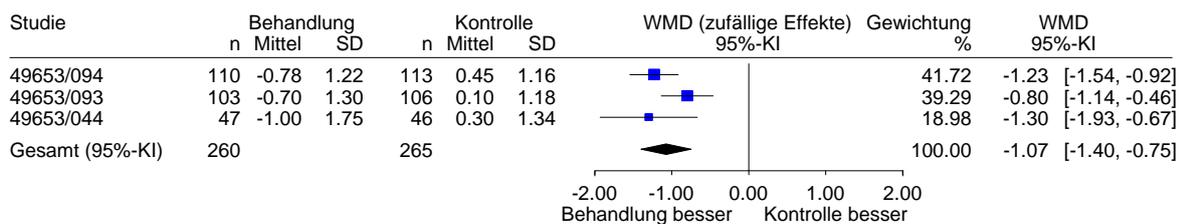


Heterogenität: $Q=0$, $df=1$ ($p=0.975$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-7.21 ($p=0.000$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 4: Meta-Analyse des HbA1c, Rosiglitazon 4 mg + Metformin versus Placebo + Metformin

HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; WMD: gewichtete Mittelwertdifferenz

Meta-Analyse: Rosiglitazone 8mg + Metformin vs. Placebo + Metformin
HbA1c (%) nach 6 Monaten, Differenzen zum Basiswert
Distanzmaß: WMD



Heterogenität: $Q=3.97$, $df=2$ ($p=0.137$), $I^2=49.7\%$
Gesamteffekt: Z Score=-6.49 ($p=0.000$), $\tau^2=0.040$

Abbildung 5: Meta-Analyse des HbA1c, Rosiglitazon 8 mg + Metformin versus Placebo + Metformin

HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; WMD: gewichtete Mittelwertdifferenz

In einer ergänzenden 1-Jahres-Studie von Negro 2005 wurde bei Patienten, deren Blutzuckerspiegel mit einem mittleren HbA1c > 8 % unter Metformin nicht ausreichend eingestellt war und die einen nächtlichen Blutdruckabfall von < 10 % zeigten, der HbA1c-Wert unter Rosiglitazon im Vergleich zu Placebo ebenfalls reduziert. Ein statistischer Gruppenvergleich lag nicht vor.

Neben placebokontrollierten Studien wurde die Veränderung des HbA1c auch in 3 aktiv kontrollierten Studien über 24 Wochen (Garber 2006), 32 Wochen (Bakris 2006) und 52 Wochen (AVM 100264) bei Patienten untersucht, deren Blutzucker in der Metforminmonotherapie nicht ausreichend eingestellt war (mittlerer HbA1c > 8 %). In allen 3 Studien wurde der HbA1c-Wert im Vergleich zu den Werten vor Behandlungsbeginn durch

eine Kombinationstherapie mit Rosiglitazon/Metformin oder Sulfonylharnstoff/Metformin reduziert, wobei das Ausmaß der Reduktion mit Zunahme der Studiendauer abnahm. Die Senkung des HbA1c-Wertes war in der 24-Wochen-Studie für die Sulfonylharnstoff-/Metformingruppe gegenüber der Kombination aus Rosiglitazon/Metformin mit einem Unterschied von 0,4 % statistisch signifikant größer. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde auch in der 52-Wochen-Studie beobachtet (mittlerer Gruppenunterschied zugunsten von Sulfonylharnstoff/Metformin 0,2 %). Der Gruppenunterschied in der 32-Wochen-Studie betrug ebenfalls im Mittel 0,2 % und war nicht statistisch signifikant. Da die 95 %-Konfidenzintervalle der statistisch signifikanten Gruppenunterschiede der Studien Garber 2006 und AVM 100264 den international akzeptierten Irrelevanzbereich von 0,4 % einschlossen bzw. vollständig unterschritten, wurden die beobachteten Gruppenunterschiede als klinisch nicht relevant eingestuft. In der Summe werden die Ergebnisse der 3 Studien, die Rosiglitazon mit Sulfonylharnstoffen jeweils in Kombination mit Metformin untersuchen, deshalb nicht als Nachweis einer stärkeren Blutzuckersenkung durch Sulfonylharnstoffe gewertet. Die aktiv kontrollierten Studien wurden wegen der unterschiedlichen Studiendauer nicht gepoolt.

3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff

Bei 2 placebokontrollierten Studien (Dailey 2004 und 49653/134) wurde der HbA1c-Wert bei Patienten, deren Blutzucker in der 2-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt war (mittlerer HbA1c > 8 %), durch die zusätzliche Verabreichung von Rosiglitazon dosisabhängig um 0,4 % (4 mg Rosi) bzw. 0,9 % (8 mg Rosi) reduziert. In der Placebogruppe stiegen während der Studiendauer von 24 bis 26 Wochen im Vergleich dazu die HbA1c-Werte um 0,1 % bzw. 0,2 % an. Die Unterschiede zwischen den Rosiglitazon- und Placebogruppen waren statistisch signifikant. Diese beiden Studien wurden nicht gepoolt, da in der Studie von Dailey 2004 die Rosiglitazondosierung im Verlauf der Studie von 4 mg auf 8 mg angepasst werden konnte während, in der Studie 49653/134 eine fixe Dosis von 4 mg bzw. 8 mg verabreicht wurde.

In einer weiteren Studie wurden neben einer Verabreichung von Rosiglitazon ergänzend auch sportliche Übungen bei Patienten durchgeführt, deren HbA1c-Werte im Mittel >8 % waren (Kadoglou 2007). Hierbei wurde in der Gruppe, die nur Rosiglitazon zusätzlich zur Basistherapie aus Metformin/Sulfonylharnstoff erhielt, nach 35-wöchiger Behandlung eine Reduktion im HbA1c um ca. 0,9 % gemessen, während die Gruppe mit Rosiglitazon und zusätzlichen sportlichen Übungen eine Senkung um ca. 1,6 % erreichte. In der Gruppe, die unverändert Sulfonylharnstoff/Metformin erhielt, nahm der HbA1c zu (+ 0,34 %), in der Gruppe, die zusätzlich zur Sulfonylharnstoff-/Metforminkombinationstherapie Sport betrieb, sank der HbA1c (- 0,51 %). Die 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff/Metformin war der Kombination Sulfonylharnstoff/Metformin bezüglich der HbA1c-Senkung sowohl in den Subgruppen ohne als auch in der mit zusätzlichen sportlichen Übungen statistisch signifikant überlegen.

In 2 aktiv kontrollierten Studien (Rosenstock 2006 und Reynolds 2007) wurde bei Patienten, deren Blutzucker nicht ausreichend eingestellt war (mittlerer HbA1c >8,6 %), eine zur Basistherapie mit Metformin/Sulfonylharnstoff ergänzende Behandlung mit Rosiglitazon oder Insulin Glargin vorgenommen. Beide Medikamente führten über 6 Monate zu einer Senkung der HbA1c-Werte um 1,4 bis 1,7 %, wobei zwischen den Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied gemessen wurde.

Ebenfalls kein signifikanter Unterschied wurde in einer 1-Jahres-Studie beim Vergleich Rosiglitazon versus NPH-Insulin (Ko 2006) als *Add-on* zu einer Therapie mit Metformin/Sulfonylharnstoff gefunden. Die Senkung des HbA1c-Wertes betrug im Mittel 1,1 % bzw. 1,3 % in beiden Gruppen, wobei die Ausgangswerte allerdings in der Rosiglitazongruppe mit einem HbA1c-Wert von 10,1 % statistisch signifikant höher lagen als in der NPH-Gruppe mit einem Wert von 9,6 %.

Tabelle 26: HbA1c % Endpunktwerte, Veränderungen und Gruppenunterschiede

Studie ^a	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung zu Studienbeginn [MW (SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) MWD; [95%-KI] p-Wert
Studien mit Pio						
2-fach-Therapie						
Pio + Met vs. SH + Met						
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>						
Pio	8,71 (1,00); 310		7,68(1,33); 310	k. A.	[MW (SE)] 52 W -0,99 (0,06) 104 W -0,89 (0,07)	52 W 0,02; 104 W -0,12; [-0,15; 0,19] [-0,31; 0,07]
Glic	8,53 (0,88); 310		7,55(1,10); 310		-1,01 (0,06) -0,77 (0,07)	p= 0,837 ^b p= 0,200
Umpierrez (2006) ^c					[MW (SE)]	
Pio	8,31 (0,77); 107	k. A.			-1,23 (0,07)	0,07; [-0,13; 0,28]
Glim	8,40 (0,72); 96				-1,30 (0,08)	p= 0,483
3-fach-Therapie						
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met						
<i>F-PIO-100</i> ^d					[MW (SE)]	
Pio	8,18 (0,62); 142	30 W 7,27 (0,88); 135			-0,90 (0,08)	-1,18; [-1,39; -0,97]
Plac	8,14 (0,69); 147	8,42 (1,04); 141			0,28 (0,08)	p < 0,001 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 26 (Fortsetzung): HbA1c % Endpunktwerte, Veränderungen und Gruppenunterschiede

Studie	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung zu Studienbeginn [MW (SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) MWD; [95%-KI] p-Wert
Kombination mit Insulin						
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30						
Jin (2007) ^e Pio Stadium 3 Stadium 4 K Stadium 3 Stadium 4	6,62 (k. A.); 15 ^f 7,00 (k. A.); 15 6,63 (k. A.); 15 7,02 (k. A.); 15		6,19 (k. A.); k. A. 6,90 (k. A.); k. A. 6,62 (k. A.); k. A. 6,96 (k. A.); k. A.		k. A.	Stadium 3 Stadium 4 k. A. k. A. [k.A] [k.A] p <0,01 p= 0,4
Verschiedene Therapieansätze						
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung						
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444 ^g Pio Plac	8,06 (1,40); 2568 8,10 (1,42); 2597				34,5 Monate Durchschnittliche Beobachtungszeit -0,91 (1,31); n: 2249 -0,38 (1,37); n: 2258	- 0,53; [-0,61; -0,45 ^h] p <0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 26 (Fortsetzung): HbA1c % Endpunktwerte, Veränderungen und Gruppenunterschiede

Studie	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung zu Studienbeginn [MW (SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) MWD; [95%-KI] p-Wert
Studien mit Rosi						
2-fach-Therapie						
Rosi + SH vs. Plac + SH						
49653/136						
Rosi	8,2 (1,51); 36	7,5 (1,47); 35			-0,64 (0,96)	-0,74; [-1,15; -0,33] p < 0,001 ^h
Plac	8,0 (1,33); 34	8,2 (1,54); 33			0,10 (0,72)	
Rosi + Met vs. Plac + Met						
Fonseca (2000)						
49653/094						
Rosi 4 mg	8,89 (1,31); 116	8,34 (1,54); 116			-0,56 (1,29)	4 mg -0,97; [-1,32; -0,63] p < 0,001 ⁱ
Rosi 8 mg	8,94 (1,45); 110	8,16 (1,33); 110			-0,78 (1,22)	8 mg -1,18; [-1,53; -0,83] p < 0,001 ⁱ
Plac	8,64 (1,28); 113	9,09 (1,70); 113			0,45 (1,16)	
49653/093						
Rosi 8 mg	8,7 (1,41); 103	8,1 (1,67); 103			-0,7 (1,3)	-0,8; [-1,2; -0,5] p < 0,001 ^j
Plac	8,8 (1,39); 106	8,9 (1,82); 106			0,1 (1,18)	
49653/044						
Rosi 4 mg	9,7 (1,63); 48	9,1 (1,86); 48			-0,7 (1,32)	4 mg -1,0; [-1,6; -0,3] p = 0,001 ^{i, k}
Rosi 8 mg	9,3 (1,86); 47	8,3 (2,06); 47			-1,0 (1,75)	8 mg -1,4; [-2,0; -0,7] p < 0,001 ^k
Plac	9,6 (1,60); 46	9,9 (1,84); 46			0,3 (1,34)	

(Fortsetzung)

Tabelle 26 (Fortsetzung): HbA1c % Endpunktwerte, Veränderungen und Gruppenunterschiede

Studie	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung zu Studienbeginn [MW (SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) MWD; [95%-KI] p-Wert
Negro (2005) Rosi Plac	8,4 (0,6); 19 8,1 (0,5); 19		7,3 (0,7); 19 8,3 (0,5); 19		-1,1(k. A.) ^l p <0,05 0,2 (k. A.)	k. A.; [k. A.] k. A.
Rosi + Met vs. SH + Met						
Garber (2006) <i>BMS-CV1380-61</i> Rosi Glib	8,37 (1,10); 152 8,41 (1,22); 153	7,32 (1,29) 6,94 (1,09)			[MW (SE)] -1,06 (0,08) ^b -1,47 (0,08)	0,4; [0,18; 0,63] p <0,001 ^b
Bakris (2006) ^m <i>49653/137</i> Rosi Glib	[MW (SE)] 8,49 (0,13); 178 8,29 (0,12); 165	32 W 7,77 (0,12); 178 7,37 (0,11); 165			[MW (SE)] -0,72 (0,10) -0,92 (0,08)	0,2; [-0,05; 0,45] p= 0,123
AVM 100264 Rosi Glib/ Glic	8,04 (0,89); 284 7,99 (0,96); 288		7,37(1,11); 284 7,16 (0,98); 288		[MW (SE)] -0,67 (0,06) ⁿ -0,86 (0,06)	0,19; [0,04; 0,34] p= 0,011

(Fortsetzung)

Tabelle 26 (Fortsetzung): HbA1c % Endpunktwerte, Veränderungen und Gruppenunterschiede

Studie	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung zu Studienbeginn [MW (SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) MWD; [95%-KI] p-Wert
3-fach-Therapie						
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met						
Dailey (2004)						
Rosi	8,1 (0,9); 181 °	k.A (k. A.); 177			-0,9 (k. A.) ^b	-1,0; [k. A.] p <0,001
Plac	8,1 (0,8); 184 °	k.A (k. A.); 178			0,1 (k. A.) ^b	
49653/134						
Rosi 4 mg	8,6 (1,14); 275	8,2 (1,31); 275			-0,4 (1,05)	4 mg -0,6; [-0,8;-0,4] p <0,001 ^p
Rosi 8 mg	8,7 (1,17); 277	7,8 (1,24); 277			-0,9 (1,15)	
Plac	8,7 (1,28); 272	8,9 (1,49); 272			0,2 (1,04)	
Rosi + SH + Met vs. SH + Met (mit/ohne sportliche Übungen)						
Kadoglou (2007) ^{qr}		35 W				
Rosi	8,53 (1,26); 25	k. A.			-0.86 (0,83)	Rosi + Sport vs. Rosi p= 0,019 ^s Rosi + Sport vs. K p <0,001 Rosi + Sport vs. K + Sport p <0,001 ^s Rosi vs. K p <0,001 K + Sport vs. K p <0,001
Rosi + Sport	8,29 (1,07); 24				-1,58 (0,87)	
K	8,03 (0,91); 23				0,34 (0,63)	
K + Sport	8,02 (1,16); 23				-0,51 (0,41)	
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met						
Rosenstock (2006)						
Rosi	8,7 (1,0); 112	k. A. (k. A.)			-1,51 (k. A.)	k. A.; [k. A.] p= 0,145 ^t
Insulin Glargin	8,8 (1,0); 104	k. A. (k. A.)			-1,66 (k. A.)	

(Fortsetzung)

Tabelle 26 (Fortsetzung): HbA1c % Endpunktwerte, Veränderungen und Gruppenunterschiede

Studie	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung zu Studienbeginn [MW (SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) MWD; [95%-KI] p-Wert
Reynolds (2007)	p= 0,40 ^u					
Rosi	9,10 (0,94); 20	k. A. (k. A.); 17			-1,5 (k. A.)	k. A.; [k. A.]
Insulin Glargin	8,86 (0,87); 20	k. A. (k. A.); 18			-1,4 (k. A.)	p= 0,92 ^v
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met						
Ko (2006)	p<0,01					
Rosi	10,1 (1,0); 56		9,1 (2,0)		-1,1 (1,7)	0,2; [-0,42; 0,82]
NPH-Insulin	9,6 (0,9); 56		8,3 (1,3)		-1,3 (1,6)	p= 0,523
<p>[ANCOVA]: Analyse der Kovarianz [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimperid [HbA1c]: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [KI]: Konfidenzintervall [LOCF]: <i>Last Observation Carried Forward</i> [Met]: Metformin [MW]: Mittelwert [MWD]: Mittelwert der Differenz [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [n. s.]: nicht signifikant [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>Standard deviation</i>, Standardabweichung [SE]: <i>Standard error</i>, Standardfehler [SH]: Sulfonylharnstoff [W]: Wochen</p> <p><i>Kursiv</i>: Angaben laut Studienbericht</p>						

^a Angaben beruhen auf der Auswertung der ITT-Population mit LOCF (nach mindestens einmaliger Aufnahme der Studienmedikation, einem HbA1c-Basiswert und einem Wert unter der Therapie), sofern nicht anders angegeben.

^b ANCOVA mit Behandlung und HbA1c-Basiswert als Einflussgrößen.

^c Es ist unklar, ob eine LOCF-Auswertung vorgenommen wurde.

^d Die Angabe der HbA1c-Basiswerte beruht auf eine Auswertung des *Full-Analysis*-Sets (mindestens einmalige Aufnahme der Studienmedikation, mit HbA1c-Basiswert und einem Wert unter der Therapie). Für die 30-Wochen-Daten wurde eine *Complete-Case*-Analyse durchgeführt.

^e Es ist unklar, ob eine adäquate ITT-Analyse mit LOCF durchgeführt wurde, da Angaben zu Studienabbrechern fehlen.

^f Die Angaben wurden der Abbildung in der Publikation entnommen.

^g Für die Auswertung wurde das *Full-Analysis*-Set (alle randomisierten Patienten nach mindestens einmaliger Aufnahme der Studienmedikation) verwendet (= ITT-Population) ohne LOCF.

^h Eigene Berechnung t-Test.

ⁱ ANCOVA mit Behandlung, Zentrum und HbA1c-Basiswert als Einflussgrößen.

^j ANCOVA mit Behandlung, Region und HbA1c-Basiswert als Einflussgrößen.

^k Das Konfidenzintervall ergibt sich aus Dunnetts multipler Vergleichsprozedur zum Signifikanzniveau 0,0271. Daher ist das Konfidenzintervall breiter als das herkömmliche 95%ige Konfidenzintervall.

^l Eigene Berechnung

^m Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der randomisierten Patienten mit Werten vor Beginn der Behandlung und nach 32 Wochen.

ⁿ ANCOVA mit Behandlung, HbA1c-Basiswert, Geschlecht, Land, BMI und BMI-Geschlecht-Interaktion als Einflussgrößen.

^o Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der randomisierten Patienten.

^p ANCOVA mit Zentren, Behandlung, HbA1c-Basiswert und BMI als Einflussgrößen.

^q Es wurde eine *Complete-Case-Analyse* durchgeführt.

^r In der Publikation wurde für den HbA1c ein SEM angegeben, was jedoch aufgrund der Zahlenwerte nicht plausibel ist, daher vermutlich SD.

^s Einfaktorielle Varianzanalyse und Post-hoc-Tukey-Test (2 * 2 faktorielles Design).

^t ANCOVA mit Behandlung, gepoolten Zentren und HbA1c-Basiswert als Einflussgrößen.

^u Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

^v Lineares Modell mit der Zielgröße Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert und den Einflussgrößen Behandlung, Zeitpunkt und Interaktion Behandlung-Zeitpunkt.

5.3.4.2 Hypoglykämien

Tabelle 27 zeigt die in den jeweiligen Studien angewandte Definition eines hypoglykämischen Ereignisses und bewertet sie hinsichtlich ihrer Anfälligkeit für systematische Verzerrungen.

Tabelle 27: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Studien mit Pio		
2-fach-Therapie		
Pio + Met vs. SH + Met		
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>	Keine. Hypoglykämien wurden als UEs erfasst und dargestellt.	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als schwere oder schwerwiegende Hypoglykämien.
Umpierrez (2006)	<u>generell</u> : BZ <70 mg/dL <u>schwere</u> : Fremdhilfe erforderlich, BZ-Selbstmessung <36 mg/dL <u>schwerwiegend</u> : Hypoglykämische Ereignisse, die gleichzeitig mind. einem Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse entsprechen.	offene Studie; eine Verzerrung ist möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwere Hypoglykämien mit einem BZ < 36 mg/dL und notwendiger Fremdhilfe sowie bei schwerwiegenden Hypoglykämien weniger wahrscheinlich.
3-fach-Therapie		
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met		
<i>F-PIO-100</i>	Keine. Hypoglykämien wurden als UEs erfasst und dargestellt.	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als schwere oder schwerwiegende Hypoglykämien.
Kombination mit Insulin		
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30		
Jin (2007)	k. A.	nicht bewertbar

(Fortsetzung)

Tabelle 27 (Fortsetzung): Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Verschiedene Therapieansätze		
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung		
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444	UE mit Symptomen oder BZ von <math><2,2\text{ mmol/L}</math> (~40 mg/dL, eigene Berechnung)	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als Hypoglykämien mit einem BZ $\leq 40\text{ mg/dL}$.
Studien mit Rosi		
2-fach-Therapie		
Rosi + SH vs. Plac + SH		
49653/136	1.) UE „Hypoglykämie“ 2.) UE „Hypoglykämie“ + Nüchtern-BZ <math><50\text{ mg/dL}</math> 3.) UE „Hypoglykämie“ + Intervention von dritter Seite oder Hospitalisierung Hauptauswertung bzgl. Def. 1	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet, als symptomatische Hypoglykämien mit einem BZ <math><50\text{ mg/dL}</math> oder einer Hospitalisierung bzw. Intervention.
Rosi + Met vs. Plac + Met		
Fonseca (2000) 49653/094	1.) UE „Hypoglykämie“ 2.) UE „Hypoglykämie“ + BZ <math><50\text{ mg/dL}</math> 3.) UE „Hypoglykämie“ + Intervention von dritter Seite oder Hospitalisierung <u>schwer</u> : UE + BZ <math><50\text{ mg/dL}</math> (Diese Def. steht nur in der Synopsis) Hauptauswertung bzgl. Def. 1	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als symptomatische Hypoglykämien mit einem BZ <math><50\text{ mg/dL}</math> oder einer Hospitalisierung bzw. Intervention.

(Fortsetzung)

Tabelle 27 (Fortsetzung): Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
49653/093	<ol style="list-style-type: none"> 1.) UE „Hypoglykämie“ 2.) UE „Hypoglykämie“ + BZ < 50 mg/dL 3.) UE „Hypoglykämie“ + Intervention von dritter Seite oder Hospitalisierung Hauptauswertung bzgl. Def. 1	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als symptomatische Hypoglykämien mit einem BZ <50 mg/dL oder einer Hospitalisierung bzw. Intervention.
49653/044	<ol style="list-style-type: none"> 1.) UE „Hypoglykämie“ 2.) UE „Hypoglykämie“ + BZ < 50 mg/dL 3.) UE „Hypoglykämie“ + Intervention von dritter Seite oder Hospitalisierung („Diabetes Complication and Control Trial defined“) Hauptauswertung bzgl. Def. 1	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als symptomatische Hypoglykämien mit einem BZ <50 mg/dL oder einer Hospitalisierung bzw. Intervention.
Negro (2005)	k. A.	nicht bewertbar
Rosi + Met vs. SH + Met		
Garber (2006) BMS-CV1380-61	<ol style="list-style-type: none"> 1.) UE mit hypoglykämischen Symptomen 2.) UEs wie unter 1.) definiert, zusätzlich begleitet von „fingerstick“-BZ ≤ 2,8 mmol/L (≤ 50 mg/dL). Hauptauswertung bzgl. Def. 1	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als symptomatische Hypoglykämien mit einem BZ ≤50 mg/dL.
AVM 100264	<ol style="list-style-type: none"> 1.) UE mit hypoglykämischen Symptomen 2.) Biochemische Hypoglykämie: BZ <50 mg/dL (< 2,8 mmol/L), identifiziert durch Selbst- oder Labormessung, ohne klinische Symptome beim Patienten 3.) UE mit hypoglykämischen Symptomen und biochemischer Bestätigung wie unter Punkt 2.) angegeben In die Hauptauswertung kam jede Hypoglykämie, die 1 dieser 3 Definitionen genügte	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden oder nur auf BZ-Messungen beruhen, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als symptomatische Hypoglykämien mit einem BZ < 50 mg/dL.

(Fortsetzung)

Tabelle 27 (Fortsetzung): Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Bakris (2006) 49653/137	Keine. Hypoglykämien wurden als UEs erfasst und dargestellt.	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind leichte und milde Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als schwere oder schwerwiegende Hypoglykämien.
3-fach-Therapie		
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met		
Dailey (2004)	1.) Hypoglykämien oder hypoglykämische Symptome 2.) Hypoglykämien oder hypoglykämische Symptome + dokumentierter BZ („fingerstick“) ≤ 50 mg/dL Hauptauswertung bzgl. Def. 1	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als symptomatische Hypoglykämien mit einem BZ ≤ 50 mg/dL.
49653/134	1.) UE „Hypoglykämie“ 2.) UE „Hypoglykämie“ + BZ < 50 mg/dL 3.) UE „Hypoglykämie“ + korrektive Therapie Hauptauswertung bzgl. Def. 1	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als symptomatische Hypoglykämien mit einem BZ < 50 mg/dL oder korrekativer Therapie (Glukose i.v.).
Rosi + SH + Met vs. SH + Met (mit/ohne sportliche Übungen)		
Kadoglou (2007)	k. A.	nicht bewertbar

(Fortsetzung)

Tabelle 27 (Fortsetzung): Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met		
Rosenstock (2006) & Vinik (2007)	<p><u>Generell (bestätigte symptomatische Hypoglykämie):</u></p> <p>1.) UE „Hypoglykämie“ + BZ < 70 mg/dL (3,9 mmol/L)</p> <p>2.) UE „Hypoglykämie“ + BZ < 50 mg/dL (2,8 mmol/L)</p> <p>3.) UE „Hypoglykämie“ + BZ < 36 mg/dL (2,0 mmol/L)</p> <p><u>nächtlich:</u> Symptomatische Hypoglykämie nach der abendlichen Insulininjektion und vor dem morgendlichen Aufstehen</p> <p><u>schwer:</u> Benötigung von Assistenz + entweder BZ < 36 mg/dL (2,0 mmol/L) oder sofortige Erholung nach oraler Kohlenhydratverabreichung, i.v. Glukose oder Gabe von Glukagon</p> <p>Hauptauswertung bzgl. Def. 1</p>	offene Studie; eine Verzerrung ist möglich bei Symptomen und BZ-Bestimmung, da auf Patientenangaben beruhend. Weniger wahrscheinlich bei schweren bzw. schwerwiegenden Hypoglykämien mit i.v. Glukose oder einer Hospitalisierung.
Reynolds (2007)	BZ < 70 mg/dL oder Symptome einer Hypoglykämie, die durch Nahrungsaufnahme beseitigt wurden	offene Studie; eine Verzerrung ist möglich bei Symptomen und BZ-Bestimmung, da auf Patientenangaben beruhend.
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met		
Ko (2006)	Keine. Hypoglykämien wurden als UEs erfasst und dargestellt.	offene Studie; eine Verzerrung ist möglich bei Symptomen und BZ-Bestimmung, da auf Patientenangaben beruhend. Weniger wahrscheinlich bei schweren bzw. schwerwiegenden Hypoglykämien mit i.v. Glukose oder einer Hospitalisierung.
<p>[BZ]: Blutzucker [i.v.]: intravenös [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [UE]: unerwünschtes Ereignis</p> <p><i>Kursiv:</i> Angaben laut Studienbericht</p>		

Grundsätzlich ist die Möglichkeit der systematischen Verzerrung bei hypoglykämischen Ereignissen in verblindeten Studien gering. Die Zuverlässigkeit der ermittelten Ergebnisse hängt aber in hohem Maße von der Definition für ein hypoglykämisches Ereignis ab. So sind bei verblindeten Studien Angaben zu Hypoglykämien, die allein auf Patientenangaben beruhen, weniger valide als Angaben zu symptomatischen Hypoglykämien mit ergänzenden Blutzuckermessungen. Blutzuckermessungen alleine sind wiederum nicht unbedingt aussagekräftig, z. B. wenn parallel keine typischen Symptome einer Hypoglykämie erfasst

wurden. Schwere Hypoglykämien, die gleichzeitig mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen oder die eine intravenöse Verabreichung von Glukose erforderten, lassen in diesem Kontext hingegen weniger Spielraum für subjektive Interpretation.

Diese Einschränkungen treffen verstärkt auf offene Studien zu. In den eingeschlossenen offenen Studien ist die Zuverlässigkeit der ermittelten Ergebnisse zu Hypoglykämien in hohem Maße abhängig davon, ob und in welchem Umfang die Definition für ein hypoglykämisches Ereignis Spielraum für gewollte oder ungewollte Einflussnahme lässt. Dies gilt umso mehr, wenn die Symptome unspezifisch sind und die Hypoglykämie nicht derart schwer ist, dass eine spezifische Behandlung durch Dritte erforderlich wird. Das Kriterium „Fremdhilfe notwendig“ als anamnestic Angabe allein ist bezüglich der Definition schwerer Hypoglykämien allerdings ebenfalls für subjektive Einflussnahme anfällig, da hierunter z. B. auch die Gabe von Traubenzucker durch eine andere Person bei unspezifischer Symptomatik verstanden werden könnte. Weniger wahrscheinlich ist die Verzerrung bei Hypoglykämien, die eine intravenöse Gabe von Glukose/Glukagon oder eine subkutane, intramuskuläre Glukagongabe erforderten oder als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurden.

Eine mögliche Maßnahme zur Minimierung der Verzerrung durch gezielte Einflussnahme, z. B. die verblindete Erhebung der Endpunkte vonseiten einer unabhängigen Stelle, wurde in den eingeschlossenen offenen Studien nicht durchgeführt.

In den folgenden Tabelle 28 und Tabelle 29 sind die Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien bzw. symptomatischen Hypoglykämien, bestätigten symptomatischen Hypoglykämien und symptomatischen Hypoglykämien mit Intervention (z. B. Verabreichung von Glukose) in den eingeschlossenen Studien zusammengefasst.

Tabelle 28: Rate schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien

Studie	Schwere Hypoglykämien			Schwerwiegende Hypoglykämien [n (%)]
	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Ereignisse / Patient / Jahr (n)	Ereignisse insgesamt (n)	
Studien mit Pio				
2-fach-Therapie				
Pio + Met vs. SH + Met				
Matthews & Charbonnel (2005) AD-4833/EC410				
Pio	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Glic	k. A.	k. A.	k. A.	1 (0,3) ^a p= 0,497 ^b
Umpierrez (2006)				
Pio	0 (0,0)	0	0	1 (<1,0)
Glim	0 (0,0)	0	0	1 (1,0)
3-fach-Therapie				
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met				
<i>F-PIO-100</i>				
Pio	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Kombination mit Insulin				
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30				
Jin (2007)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Verschiedene Therapieansätze				
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung				
Dormandy (2005) AD-4833/EC444				
Pio	37 (1,4) ^c	k. A.	41	20 (0,8)
Plac	26 (1,0) ^c p= 0,151 ^d	k. A.	29 ^c	12 (0,5) p= 0,147 ^d
Studien mit Rosi				
2-fach-Therapie				
Rosi + SH vs. Plac + SH				
49653/136				
Rosi	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Rosi + Met vs. Plac + Met				
Fonseca (2000) 49653/094				
Rosi 4 mg	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Rosi 8 mg	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Rate schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien

Studie	Schwere Hypoglykämien			Schwerwiegende Hypoglykämien [n (%)]
	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Ereignisse / Patient / Jahr (n)	Ereignisse insgesamt (n)	
<i>49653/093</i>				
Rosi	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
<i>49653/044</i>				
Rosi 4 mg	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Rosi 8 mg	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Negro (2005)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi + Met vs. SH + Met				
Garber (2006) BMS-CV1380-61				
Rosi	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Glib	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
<i>AVM 100264</i>				
Rosi	1 (0,3)	k. A.	1	0 (0,0)
Glib / Glic	10 (3,3)	k. A.	16	1 (0,3)
	p= 0,007			p= 1
Bakris (2006) <i>49653/137</i>				
Rosi	0 (0,0)	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Glib	3 (1,6)	k. A.	k. A.	1 (0,5)
	p= 0,107			p= 0,476
3-fach-Therapie				
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met				
Dailey (2004)				
Rosi	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
<i>49653/134</i>				
Rosi 4 mg	1 (0,4)	k. A.	k. A.	1 (0,4)
Rosi 8 mg	3 (1,1)	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	k. A.	k. A.	0 (0,0)
	4 mg; p= 1			4 mg; p= 1
	8 mg; p= 0,249			
Rosi + SH + Met vs. SH + Met (mit/ohne sportliche Übungen)				
Kadoglou (2007)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met				
Rosenstock (2006)				
Rosi	6 (5,4)	k. A.	k. A.	unklar ^e
Insulin Glargin	3 (2,9)	k. A.	k. A.	k. A.
	p= 0,501			

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Rate schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien

Studie	Schwere Hypoglykämien			Schwerwiegende Hypoglykämien [n (%)]
	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Ereignisse / Patient / Jahr (n)	Ereignisse insgesamt (n)	
Reynolds (2007) ^f				
Rosi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Insulin Glargin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met				
Ko (2006)				
Rosi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
NPH-Insulin	0 (0,0) ^g	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
[Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht				

^a Im Studienbericht wird zusätzlich angegeben, dass es sich um eine schwere Hypoglykämie handelt. Da diese aber im Bericht nicht definiert wurde, wird sie als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft.

^b Eigene Berechnung mit Fischers exaktem Test

^c Im Studienbericht finden sich nur Angaben über schwere Hypoglykämien im Rahmen der Auswertung der nicht schwerwiegenden Hypoglykämien.

^d Eigene Berechnung mittels Chi²-Test.

^e In der Rosiglitazongruppe wurde eine schwerwiegende Hypoglykämie mit möglichem Zusammenhang zur Studienmedikation berichtet. Es blieb unklar, ob weitere schwerwiegende Hypoglykämien in der Studie auftraten.

^f Für keine der in der Studie aufgetretenen Hypoglykämien wurde laut Publikation die Hilfe von einem Dritten in Anspruch genommen.

^g Es traten laut Publikation nur leichte Hypoglykämien auf.

Tabelle 29: Hypoglykämien

Studie	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]; Anzahl (n) ^a	Patienten mit mind. einem Ereignis + BZ < 50 mg/dL [n (%)]; Anzahl (n) ^b	Patienten mit mind. einem Ereignis + Intervention [n (%)]; Anzahl (n) ^c
Studien mit Pioglitazon			
2-fach-Therapie			
Pio + Met vs. SH + Met			
Matthews & Charbonnel (2005) AD-4833/EC410			
Pio	7 (2,2); k. A.	k. A.	k. A.
Glic	36 (11,5) k. A. p < 0,001 ^d	k. A.	k. A.
Umpierrez (2006)			
Pio	1 ^e (0,9)	k. A.	k. A.
Glim	33 ^e (33) p < 0,001 ^d	k. A.	k. A.
3-fach-Therapie			
Pio + Met + SH vs. Plac + Met + SH			
F-PIO-100			
Pio	35 (24,1); 39	k. A.	k. A.
Plac	11 (7,1); 14 p < 0,001 ^d	k. A.	k. A.
Kombination mit Insulin			
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30			
Jin (2007)	k. A.	k. A.	k. A.
Verschiedene Therapieansätze			
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung			
Dormandy (2005) AD-4833/EC444			
Pio	736 (28,3); 1689	k. A.	k. A.
Plac	531 (20,2); 1176 p < 0,001 (χ^2 -Test)	k. A.	k. A.
Studien mit Rosiglitazon			
2-fach-Therapie			
Rosi + SH vs. Plac + SH			
49653/136			
Rosi	2 (5,6) ; k. A.	k. A.	k. A.
Plac	0 (0,0); 0 p= 0,493 ^f	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 29 (Fortsetzung): Hypoglykämien

Studie	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]; Anzahl (n) ^a	Patienten mit mind. einem Ereignis + BZ < 50 mg/dL [n (%)]; Anzahl (n) ^b	Patienten mit mind. einem Ereignis + Intervention [n (%)]; Anzahl (n) ^c
Rosi + Met vs. Plac + Met			
Fonseca (2000) 49653/094			
Rosi 4 mg	3 (2,5); k. A.	0 (0,0); 0	1 (0,8); k. A.
Rosi 8 mg	5 (4,4); k. A.	0 (0,0); 0	2 (1,8); k. A.
Plac	2 (1,7); k. A.	0 (0,0); 0	0 (0,0); 0
	4 mg; p= 1 ^f 8 mg; p= 0,276 ^f		4 mg; p= 1 ^f 8 mg; p= 0,242 ^f
49653/093			
Rosi	2 (1,9); 4	0 (0,0); 0	2 (1,9); 4
Plac	1 (0,9); 1	0 (0,0); 0	0 (0,0); 0
	p= 0,618 ^f		p= 0,242 ^f
49653/044			
Rosi 4 mg	1 (2,0); k. A.	0 (0,0); 0	1 (2,0); k. A.
Rosi 8 mg	2 (3,9); k. A.	0 (0,0); 0	0 (0,0); 0
Plac	0 (0,0); k. A.	0 (0,0); 0	0 (0,0); 0
	4 mg; p= 0,495 ^f 8 mg; p= 0,495 ^f		4 mg; p= 0,495 ^f
Negro (2005)	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi + Met vs. SH + Met			
Garber (2006) BMS-CV1380-61			
Rosi	41 (26,5); k. A.	2 (1,3); 3	k. A.
Glib	116 (73,0); k. A.	61 (38,4); 135	k. A.
	p < 0,001 ^d	p < 0,001 ^d	
AVM 100264			
Rosi	19 (6,5); 58 ^g	1 (0,3); k. A.	k. A.
Glib / Glic	91 (30,2); 482 ^g	13 (4,3); k. A.	k. A.
	p < 0,001 ^h	p = 0,001 ^d	
Bakris (2006) 49653/137			
Rosi	2 (1,0); k. A.	k. A.	k. A.
Glib	23 (12,4); k. A.	k. A.	k. A.
	p < 0,001 ^d		
3-fach-Therapie			
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met			
Dailey (2004)			
Rosi	95 (52,5); k. A.	40 (22,1); k. A.	k. A.
Plac	45 (24,5); k. A.	6 (3,3); k. A.	k. A.
	p < 0,001 ^d	p < 0,001 ^d	

(Fortsetzung)

Tabelle 29 (Fortsetzung): Hypoglykämien

Studie	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]; Anzahl (n) ^a	Patienten mit mind. einem Ereignis + BZ < 50 mg/dL [n (%)]; Anzahl (n) ^b	Patienten mit mind. einem Ereignis + Intervention [n (%)]; Anzahl (n) ^c
49653/134			
Rosi 4 mg	75 (26,7); k.A	1 (0,4); k. A.	37 (13,2); k. A.
Rosi 8 mg	97 (34,6); k.A	2 (0,7); k. A.	62 (22,1); k. A.
Plac	27 (9,8); k.A	0 (0,0); 0	7 (2,5); k. A..
	4 + 8 mg p < 0,001^d	4 mg p = 1 ^f 8 mg p = 0,499 ^f	4 + 8 mg p < 0,001^d
Rosi + SH + Met vs. SH + Met (mit/ohne sportliche Übungen)			
Kadoglou (2007)	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met			
Rosenstock (2006)			
Rosi	k. A.	14 (12,5); k. A. ⁱ	k. A.
Insulin Glargin	k. A.	26 (24,8); k. A. ⁱ	k. A.
		p = 0,017^j	
Reynolds (2007)			
Rosi	3,3 (1) ^k	k. A.	k. A.
Insulin Glargin	2,85 (0,7) ^k	k. A.	k. A.
	p = 0,71 ^l		
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met			
Ko (2006)			
Rosi	0 (0,0)	k. A.	k. A.
NPH-Insulin	5 (8,9) ^m	k. A.	k. A.
	p = 0,057^f		
[BZ]: Blutzucker [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff			
<i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht			

^a Angaben beziehen sich, wenn nicht anders aufgeführt, auf die *Safety*-Population. Die Gesamtrate der Hypoglykämien, die als unerwünschtes Ereignis anhand von Patientenangaben (Symptomen) oder Laborparametern (Blutzucker) erfasst wurden, ist dargestellt.

^b Angaben beziehen sich, wenn nicht anders aufgeführt, auf die *Safety*-Population. Es sind nur Hypoglykämien aufgeführt, die durch eine Blutzuckermessung bestätigt wurden.

^c Angaben beziehen sich, wenn nicht anders aufgeführt, auf die *Safety*-Population. Es sind nur Hypoglykämien angegeben, die eine korrektive Therapie (z. B. Verzehr kohlenhydratreicher Nahrung, Dosisreduzierung der blutzuckersenkenden Therapie durch den Prüfarzt, intravenöse Glukoseinfusion) benötigten.

^d Eigene Berechnung mittels Chi²-Test.

^e Eigene Berechnung.

^f Eigene Berechnung mit Fischers exaktem Test.

^g Nach der Definition „Symptome“ waren es 12 Patienten (4,1 %) in der Rosiglitazon- und 69 Patienten (22,9 %) in der Kontrollgruppe (p < 0,001). Nach der Definition „keine Symptome + Blutzucker < 50 mg/dL“ waren es 7 (2,4 %) in der Rosiglitazon- und 29 (9,6 %) in der Kontrollgruppe (p < 0,001).

^h Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Behandlung, Geschlecht, HbA1c-Wert vor Behandlungsbeginn, BMI und BMI-Geschlecht-Interaktion.

ⁱ Nach der Definition „hypoglykämisches Ereignis + Blutzucker < 70 mg/dL“ wurden 47 (42 %) Hypoglykämien unter Rosiglitazon- und 57 (54,3 %) Hypoglykämien unter Insulin-Glargin-Therapie ermittelt (p = 0,053). Dies

entsprach einer berechneten durchschnittlichen Ereignisrate/Patient/Jahr von 3,4 (Rosiglitazon) und 7,7 (Insulin Glargin), adjustiert für BMI, mit einem statistisch signifikanten Unterschied von $p=0,007$. Nach der Definition „hypoglykämisches Ereignis + Blutzucker < 36 mg/dL“ wurden 3 (2,7 %) Ereignisse unter Rosiglitazon und 1 (1,0 %) Ereignis unter Insulin Glargin gemessen ($p=0,351$). Nach der Definition „hypoglykämische nächtliche Ereignisse + Blutzucker < 70 mg/dL“ wurden 12 (10,7 %) Ereignisse unter Rosiglitazon und 29 (27,6 %) Ereignisse unter Insulin Glargin festgehalten ($p=0,02$). Nach der Definition „hypoglykämische nächtliche Ereignisse + Blutzucker < 50 mg/dL“ waren es 3 (2,7 %) Hypoglykämien unter Rosiglitazon und 10 (9,5 %) Hypoglykämien unter Insulin Glargin ($p<0,05$).

^j Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit Adjustierung für Zentren (gepoolt).

^k Hypoglykämische Ereignisse pro Patient über 6 Monate mit Standardfehler in Klammern.

^l t-Test.

^m Leichte Hypoglykämie in den frühen Morgenstunden.

Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien

Schwere oder schwerwiegende Hypoglykämien traten nur selten auf, in vielen Studien wurden sogar keine schweren oder schwerwiegenden Hypoglykämien beobachtet. Mit einer Ausnahme waren die Raten schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien für die jeweils untersuchten Therapiealternativen vergleichbar.

2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Metformin

Bei der Ausnahme handelt es sich um die Studie AVM 100264, in der eine Kombinationstherapie aus Rosiglitazon und Metformin mit einer Therapie aus Sulfonylharnstoffen und Metformin verglichen wurde. In dieser Studie wurden unter Rosiglitazon/Metformin statistisch signifikant weniger Patienten mit schweren Hypoglykämien beobachtet als unter Sulfonylharnstoff/Metformin. Die Rate schwerwiegender Hypoglykämien unterschied sich dagegen in den beiden Behandlungsgruppen nicht.

Innerhalb des Vergleichs der 2-fach-Therapien mit Rosiglitazon/Metformin und Sulfonylharnstoff/Metformin war AVM 100264 wegen der Studiendauer (52 Wochen) und Patientenzahl die aussagekräftigste Studie. Von den beiden anderen Studien dieses Vergleichs wurden in Garber 2006 keine schweren oder schwerwiegenden Hypoglykämien beobachtet. Die Ergebnisse von Bakris 2006 zeigten zu der Studie AVM 10264 gleichgerichtete Ergebnisse, die allerdings keine statistische Signifikanz erreichten.

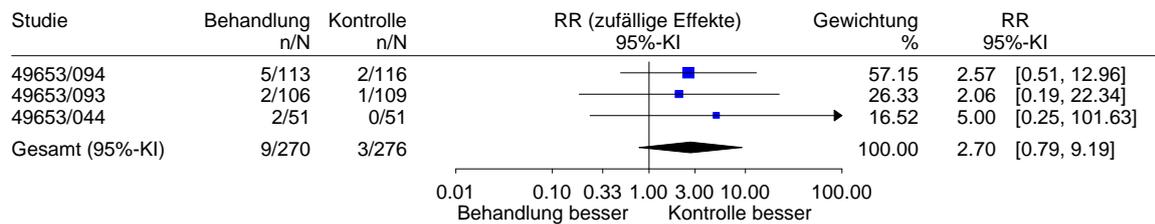
In der Zusammenschau zeigten die Studienergebnisse bezüglich der schweren oder schwerwiegenden Hypoglykämien einen Vorteil für Rosiglitazon im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen in der 2-fach-Therapie mit Metformin. Für die anderen Therapievergleiche ergab sich kein Unterschied bezüglich schwerer oder schwerwiegender Hypoglykämien. Diese Ergebnisse müssen im Zusammenhang mit der erreichten Blutzuckersenkung betrachtet werden (siehe Abschnitt 5.3.4.3).

Hypoglykämien

2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin

Unter der 2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin (AD-4833/EC410 und Umpierrez 2006) war die Rate von Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien statistisch signifikant höher als unter Sulfonylharnstoff und Metformin. Da in diesen Studien Hypoglykämien ausschließlich über die Symptomatik definiert und nicht durch eine Blutzuckermessung bestätigt wurden und darüber hinaus die Studie von Umpierrez 2006 nicht verblindet war, wurden diese Ergebnisse als Hinweis, nicht aber als Beleg für einen Vorteil von Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff gewertet.

Meta-Analyse: Rosiglitazone 8mg + Metformin vs. Placebo + Metformin
Hypoglykämien
Distanzmaß: RR



Heterogenität: $Q=0.22$, $df=2$ ($p=0.898$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.59 ($p=0.111$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 7: Meta-Analyse von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, Rosiglitazon 8 mg + Metformin versus Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einer Hypoglykämie; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: Relatives Risiko

Der Vergleich der Kombinationstherapie aus Rosiglitazon und Metformin mit der Kombination aus Sulfonylharnstoff und Metformin ergab durchgängig in allen Studien (Garber 2006, Bakris 2006, AVM 100264) und über alle Operationalisierungen von Hypoglykämien hinweg eine statistisch signifikant geringere Rate an Hypoglykämien unter Rosiglitazon und damit einen Vorteil für Rosiglitazon im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen.

3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff

Die Rate an symptomatischen Hypoglykämien und an bestätigten Hypoglykämien war unter einer 3-Fach-Therapie mit Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff statistisch signifikant höher als unter Placebo/Metformin/Sulfonylharnstoff (Dailey 2004, 49653/134). Die Tatsache, dass in der Studie 49653/134 für eine der Operationalisierungen (symptomatische Hypoglykämie einschließlich Blutzuckermessung) kein statistisch signifikanter Unterschied erreicht wurde, erscheint angesichts der geringen Zahl der beobachteten Ereignisse und der statistisch signifikanten Unterschiede für 2 weitere Operationalisierungen nicht relevant. Die Ergebnisse zeigten damit einen Nachteil für Rosiglitazon im Vergleich zu Placebo.

In den Studien, die die 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon mit einer 3-fach-Therapie mit Insulin Glargin (Rosenstock 2006, Reynolds 2007) bzw. NPH-Insulin (Ko 2006) verglichen, waren die Ergebnisse wegen des offenen Studiendesigns mit einer hohen Unsicherheit behaftet und deshalb nicht abschließend interpretierbar. In einer Studie traten statistisch signifikant höhere Hypoglykämieraten unter Insulin Glargin auf, während in einer anderen Studie sich zwischen Rosiglitazon und Insulin Glargin keine Unterschiede in der Rate hypoglykämischer Ereignisse pro Patient über 6 Monate zeigten. Im Vergleich zwischen Rosiglitazon und NPH-Insulin wurden mehr leichte Hypoglykämien unter NPH-Insulin festgestellt, der Unterschied zwischen den Gruppen erreichte aber keine statistische Signifikanz.

5.3.4.3 Gemeinsame Betrachtung von langfristiger Blutzuckersenkung und Hypoglykämien

Wie bereits in Abschnitt 5.3.4 dargestellt, lässt sich das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung sinnvoll beurteilen. Deshalb wird in der folgenden Tabelle 30 eine Bewertung der Glitazone bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Senkung des HbA1c vorgenommen.

Die Beurteilung der Ergebnisse wurde dabei aus Sicht des Auftretens von Hypoglykämien vorgenommen, da die Hypoglykämien die patientenrelevante Komponente darstellen.

Ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beim Auftreten von Hypoglykämien bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung wurde als gewichtiger angesehen als ein Unterschied in der langfristigen Blutzuckersenkung bei vergleichbarem Auftreten von Hypoglykämien. Der erste Fall führte zu einem Hinweis auf die Über- oder Unterlegenheit einer Therapieoption. Der zweite Fall wurde lediglich als eingeschränkter Hinweis gewertet, da sich aus diesem Ergebnis nicht zwangsläufig folgern lässt, dass es bei gleicher langfristiger Blutzuckersenkung (z. B. durch eine erhöhte Dosis des Wirkstoffs, der im vorliegenden Vergleich die geringere Blutzuckersenkung erreichte) zu einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien kommt. War eine stärkere Blutzuckersenkung mit vermehrten Hypoglykämien verbunden, wurde dies nicht als Vor- oder Nachteil einer Therapieoption gewertet.

Bei der Beurteilung wurden zuerst Unterschiede in der Rate schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien berücksichtigt. Da Angaben zu Hypoglykämien in offenen Studien eine hohe Ergebnisunsicherheit aufweisen, soweit es sich nicht um schwere oder schwerwiegende Hypoglykämien handelt, wurde für offene Studien ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Bewertung der Hypoglykämien als nicht ausreichend eingestuft, um eine abschließende Beurteilung hinsichtlich eines Vor- oder Nachteils des untersuchten Medikamentes vorzunehmen.

Da das Ziel der Bewertung eine Aussage zum Nutzen (im Vergleich zu Placebo) bzw. zum Zusatznutzen (im Vergleich zu aktiven Therapiealternativen) ist, wurde die folgende Tabelle entsprechend strukturiert und besprochen. Ergänzend zeigt die Tabelle Informationen zum Therapieregime (2-fach- bzw. 3-fach-Therapie).

Tabelle 30: Gemeinsame Betrachtung von langfristiger Blutzuckersenkung und Hypoglykämien (nur Studien mit Daten)

Therapieschema	Studien	Blutzucker-senkung	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien (Ereignisse)	Hypoglykämien (Ereignisse)	Gesamt-beurteilung
Pio vs. Plac 3-fach-Therapie	F-PIO-100	Pio > Plac	(Pio ~ Plac)	Pio > Plac	↔
Pio vs. SH 2-fach-Therapie	Matthews & Charbonnel (2005) Umpierrez (2006)	Pio ~ SH	(Pio ~ SH)	Pio < SH ^a	(Pio +)
Therapieoptimierung mit Pio vs. Therapieoptimierung ohne Pio	Dormandy (2005) PROactive	Pio > Therapie-optimierung ohne Pio	Pio ~ Therapie-optimierung ohne Pio	Pio > Therapie-optimierung ohne Pio	↔
Rosi vs. Plac 2-fach-Therapie	49653/136 Fonseca (2000) 49653/093 49653/044	Rosi > Plac	(Rosi ~ Plac)	Rosi ~ Plac	((Rosi +))
3-fach-Therapie	Dailey (2004) 49653/134	Rosi > Plac	(Rosi ~ Plac)	Rosi > Plac	↔
Rosi vs. SH 2-fach-Therapie	Garber (2006) AVM 100264 Bakris (2006)	Rosi ~ SH	Rosi < SH ^b	Rosi < SH	Rosi +
Rosi vs. Insulin Glargin ^c 3-fach-Therapie	Rosenstock (2006) Reynolds (2007)	Rosi ~ Insulin Glargin	Rosi ~ Insulin Glargin	Rosi < Insulin Glargin	?
Rosi vs. NPH-Insulin 3-fach-Therapie	Ko (2006)	Rosi ~ NPH-Insulin	(Rosi ~ NPH-Insulin)	Rosi ~ NPH-Insulin	?
<p>Pio/Rosi ~ Komparator: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Pio/Rosi ~ Komparator): Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei sehr unpräziser Schätzung (geringe Patientenzahl und/oder geringe Ereignisraten) Pio/Rosi > oder < Komparator: Statistisch signifikanter Unterschied ↔: Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen (Pio +): Hinweis auf einen Vorteil von Pioglitazon ((Rosi +)): Eingeschränkter Hinweis auf einen Vorteil von Rosiglitazon Rosi +: Beleg eines Vorteils für Rosiglitazon ?: Ergebnisse unklar aufgrund unzureichender Datenlage [Met]: Metformin [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff</p>					

^a Ergebnis von eingeschränkter Aussagekraft, da die Studie von Umpierrez nicht verblindet war.^b Statistisch signifikanter Vorteil für Rosiglitazon in der AVM-Studie (längste und größte Studie), Ergebnisse in Bakris gleichgerichtet, in Garber 2006 keine Ereignisse^c Ausschließlich offene Studien, Hypoglykämieraten deshalb anfällig für Verzerrung.

Pioglitazon

Der Vergleich von Pioglitazon und Placebo in der 3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff ergab unter Pioglitazon eine erhöhte Hypoglykämierate bei stärkerer Blutzuckersenkung. Die Ergebnisse zeigten damit, dass die blutzuckersenkende Wirkung von Pioglitazon mit einem Risiko für Hypoglykämien einhergeht. Aus diesen Ergebnissen lässt sich kein Hinweis auf eine Unter- oder Überlegenheit der 3-fach-Therapie mit Pioglitazon im Vergleich zur 2-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff ableiten.

Im Vergleich zu Sulfonylharnstoff (in der 2-fach-Therapie mit Metformin) traten unter Pioglitazon weniger Hypoglykämien auf. Das Ausmaß der Blutzuckersenkung unterschied sich nicht zwischen den beiden Behandlungsoptionen. Da die Ergebnissicherheit der Resultate zu Hypoglykämien wegen des offenen Designs der Studie von Umpierrez 2006 eingeschränkt ist, wurde zusammenfassend aus den Daten kein Beleg, sondern ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pioglitazon gegenüber Sulfonylharnstoffen in der 2-fach-Therapie mit Metformin abgeleitet.

Die PROactive-Studie, die eine Therapieoptimierung mit Pioglitazon mit einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon vergleicht, zeigte in der Behandlungsgruppe mit Pioglitazon ein verstärktes Auftreten von Hypoglykämien. Da gleichzeitig unter Pioglitazon eine stärkere Blutzuckersenkung erreicht wurde, ergaben die Daten keinen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen.

Rosiglitazon

Der Vergleich von Rosiglitazon und Placebo in der 2-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff bzw. Metformin zeigte bei vergleichbar niedrigen Hypoglykämieraten eine stärkere Blutzuckersenkung unter Rosiglitazon. Dieses Ergebnis wurde als eingeschränkter Hinweis auf einen Vorteil der 2-fach-Therapie mit Rosiglitazon im Vergleich zur Monotherapie mit Sulfonylharnstoff oder Metformin gewertet.

Die Hypoglykämieraten unter einer 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff waren im Vergleich mit Placebo/Metformin/Sulfonylharnstoff erhöht, gleichzeitig wurde unter der 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon der Blutzucker stärker gesenkt. Aus diesen Ergebnissen lässt sich kein Hinweis auf eine Unter- oder Überlegenheit einer der beiden Therapieoptionen ableiten.

Im Vergleich zu Sulfonylharnstoff/Metformin war die Hypoglykämierate unter Rosiglitazon/Metformin bei vergleichbarer Blutzuckersenkung geringer, d. h. in der 2-fach-Therapie mit Metformin ist ein Zusatznutzen von Rosiglitazon versus Sulfonylharnstoffe belegt.

Aus den Studien zur 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff versus Insulin Glargin bzw. NPH-Insulin/Metformin/Sulfonylharnstoff lagen wegen des offenen Studiendesigns und der damit verbundenen hohen Ergebnisunsicherheit keine Belege für einen Zusatznutzen einer der Therapieoptionen vor.

5.3.5 Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Bewertung der über die Hypoglykämien hinausgehenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfolgte auf Basis der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen. In den Publikationen der Studien lagen keine Definitionen (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse vor. Es wird deshalb davon ausgegangen, dass die international gebräuchliche Nomenklatur gemäß ICH E2 verwendet wurde.

Zunächst werden die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die Rate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und die Rate der Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse beschrieben (5.3.5.1). Es folgt eine Betrachtung der Ödembildung und Gewichtszunahme als unerwünschtes Ereignis sowie von kardialen Ereignissen (inkl. Herzinsuffizienz). Da im März 2007 in einem „Rote-Hand-Brief“ der Hersteller von Glitazonen auf die Gefahr von Frakturen unter einer Behandlung mit einem Glitazon hingewiesen wurde, wurde auch dieses unerwünschte Ereignis berücksichtigt. Für die PROactive-Studie stand im Studienbericht keine spezifische Auswertung zu Frakturen zur Verfügung, sodass die Angaben zu Frakturen aus dem „Rote-Hand-Brief“ entnommen wurden.

5.3.5.1 Generelle unerwünschte Ereignisse

Tabelle 31: Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
Studien mit Pioglitazon			
2-fach-Therapie			
Pio + Met vs. SH + Met			
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>			
Pio	207 (65,3); 800	36 (11,4); 43	22 (6,9)
Glic	214 (68,4); 933 p= 0,413 ^a	35 (11,2); 53 p= 0,945 ^a	21 (6,7) p= 0,909 ^a
Umpierrez (2006)			
Pio	k. A.	7 ^b (6,5)	4 (3,7)
Glim	k. A.	7 ^b (7,1) p= 0,866	1 (1,0) p= 0,371 ^c
3-fach-Therapie			
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met			
<i>F-PIO-100</i>			
Pio	101 (69,7); k. A.	7 (4,8); 12	4 (2,8)
Plac	91 (59,1); k. A. p= 0,057	5 (3,2); 5 p= 0,486	7 (4,5) p= 0,412
Kombination mit Insulin			
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30			
Jin (2007) ^d	k. A.	k. A.	k. A.
Verschiedene Therapieansätze			
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung			
Dormandy (2005) PROactive <i>AD-4833/EC444</i>			
Pio	2127 (81,7); 12264	1204 (46,2); 2720	235 (9,0)
Plac	2121 (80,6); 11212 p=0,311 (χ^2 -Test)	1275 (48,4); 2978 p=0,110	202 (7,7) p= 0,077

(Fortsetzung)

Tabelle 31 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
Studien mit Rosiglitazon			
2-fach-Therapie			
Rosi + SH vs. Plac + SH			
49653/136			
Rosi	26 (72,2); k. A.	5 (13,9); 7	1 (2,8)
Plac	23 (67,6); k. A.	0 (0); 0	0 (0)
	p= 0,676	p= 0,054	p= 1
Rosi + Met vs. Plac + Met			
Fonseca (2000)			
49653/094			
Rosi 4 mg	93 (78,2); k. A.	6 (5,0); 10	6 (5,0)
Rosi 8 mg	85 (75,2); k. A.	5 (4,4); 7	5 (4,4)
Plac	89 (76,7); k. A.	5 (4,3); 5	4 (3,4)
	4 mg; p= 0,794	4 mg; p= 0,791	4 mg; p= 0,749
	8 mg; p= 0,790	8 mg; p= 0,966	8 mg; p= 0,746
49653/093			
Rosi	88 (83,0); k. A.	2 (1,9); 4	5 (4,7)
Plac	82 (75,2); k. A.	3 (2,8); 4	8 (7,3)
	p= 0,160	p= 1	p= 0,420
49653/044			
Rosi 4 mg	42 (84,0); k. A.	1 (2,0); 1	2 (4,0)
Rosi 8 mg	37 (72,5); k. A.	1 (2,0); 1	3 (5,9)
Plac	37 (72,5); k. A.	0 (0); 0	4 (7,8)
	4 mg; p= 0,163	4 mg; p= 0,495	4 mg; p= 0,678
	8 mg; p= 1	8 mg; p= 1	8 mg; p= 1
Negro (2005)			
Rosi	k. A.	k. A.	0 (0)
Plac	k. A.	k. A.	0 (0)
Rosi + Met vs. SH + Met			
Garber (2006) ^c			
BMS-CV1380-61			
Rosi	98 (63,2); 233	9 (5,8); k. A.	2 (1,3)
Glib	108 (67,9); 252	7 (4,4); k. A.	9 (5,7)
	p= 0,381	p= 0,572	p= 0,035

(Fortsetzung)

Tabelle 31 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
Bakris (2006) 49653/137			
Rosi	133 (65,2); k. A.	13 (6,4); k. A.	13 (6,4)
Glib	124 (67,0); k. A.	18 (9,7); k. A.	15 (8,1)
	p= 0,703	p= 0,222	p= 0,508
AVM 100264			
Rosi	165 (56,1); k. A.	18 (6,1); 20	10 (3,4)
Glib / Glic	175 (58,1); k. A.	13 (4,3); 16	11 (3,7)
	p= 0,619	p= 0,322	p= 0,867 ^a
3-fach-Therapie			
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met			
Dailey (2004)			
Rosi	k. A.	3 (1,7); k. A.	10 (5,5)
Plac	k. A.	8 (4,3); k. A.	5 (2,7)
		p= 0,133	p= 0,177
49653/134			
Rosi 4 mg	225 (80,1); k. A.	15 (5,3); 22	12 (4,3)
Rosi 8 mg	233 (83,2); k. A.	12 (4,3); 15	13 (4,6)
Plac	218 (79,0); k. A.	11 (4,0); 13	12 (4,3)
	4 mg; p= 0,751	4 mg; p= 0,449	4 mg; p= 0,964
	8 mg; p= 0,203	8 mg; p= 0,859	8 mg; p= 0,867
Rosi + SH + Met vs. SH + Met (mit/ohne sportliche Übungen)			
Kadoglou (2007)			
Rosi	k. A.	k. A.	0 (0,0)
K	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met			
Rosenstock (2006)			
Rosi	k. A.	11 (9,8); k. A.	9 (8,0)
Insulin Glargin	k. A.	5 (4,8); k. A.	2 (1,9)
		p= 0,154	p= 0,040
Reynolds (2007)			
Rosi	k. A.	k. A.	3 (15,0)
Insulin Glargin	k. A.	k. A.	0 (0,0)
			p= 0,231

(Fortsetzung)

Tabelle 31 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met			
Ko (2006)			
Rosi	4 (7,1); k. A.	k. A.	4 (7,1)
NPH-Insulin	6 (10,7); k. A. p= 0,508	k. A.	0 (0,0) p= 0,118
[Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimpirid [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [SUE]: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [UE]: unerwünschtes Ereignis <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht			

^a Eigene Berechnung mittels Chi²-Test.

^b Eigene Berechnung auf Grundlage der *Safety*-Population.

^c Eigene Berechnung mit Fischers exaktem Test.

^d Es werden nur einige ausgewählte UE beschrieben und Angaben über Studienabbrecher fehlen.

^e In der Anzahl der schwerwiegenden UEs sind Hypoglykämien und Hyperglykämien enthalten, in der Anzahl aller UEs und der UEs, die zum Studienabbruch führten, jedoch nicht.

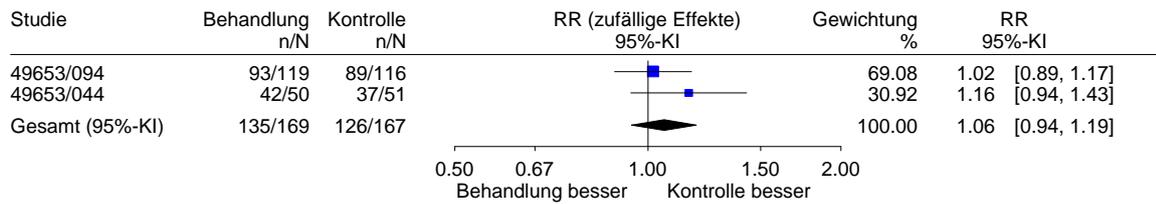
In den Studien zu Pioglitazon wurde für keines der untersuchten Therapieschemata hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt.

Die Auswertung der Daten zu Rosiglitazon ergab für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Therapieoptionen, sofern die entsprechenden Daten zur Verfügung standen.

2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Metformin

Für die 2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Metformin im Vergleich zu Placebo und Metformin zeigte eine Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Abbildung 8 bis Abbildung 13).

Meta-Analyse: Rosiglitazone 4mg + Metformin vs. Placebo + Metformin
 UEs
 Distanzmaß: RR

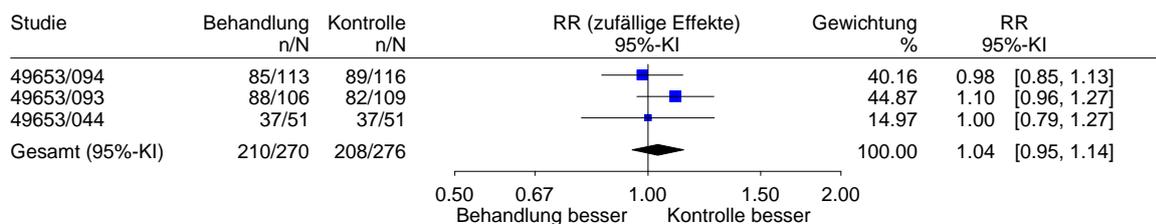


Heterogenität: $Q=1.01$, $df=1$ ($p=0.314$), $I^2=1.4\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.98 ($p=0.327$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 8: Meta-Analyse von Patienten mit unerwünschten Ereignissen, Rosiglitazon 4 mg + Metformin versus Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: Relatives Risiko

Meta-Analyse: Rosiglitazone 8mg + Metformin vs. Placebo + Metformin
 UEs
 Distanzmaß: RR

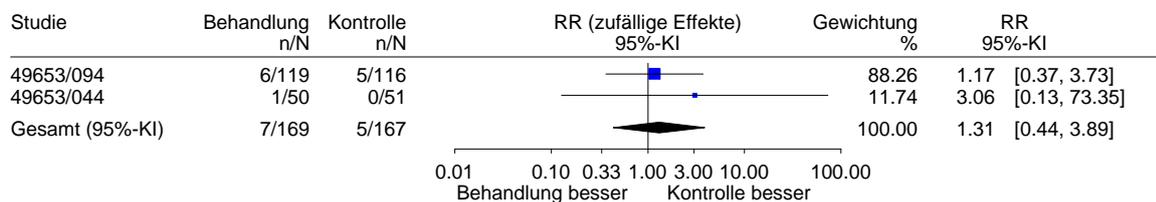


Heterogenität: $Q=1.45$, $df=2$ ($p=0.485$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.77 ($p=0.442$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 9: Meta-Analyse von Patienten mit unerwünschten Ereignissen, Rosiglitazon 8 mg + Metformin versus Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: Relatives Risiko

Meta-Analyse: Rosiglitazone 4mg + Metformin vs. Placebo + Metformin
 SUEs
 Distanzmaß: RR

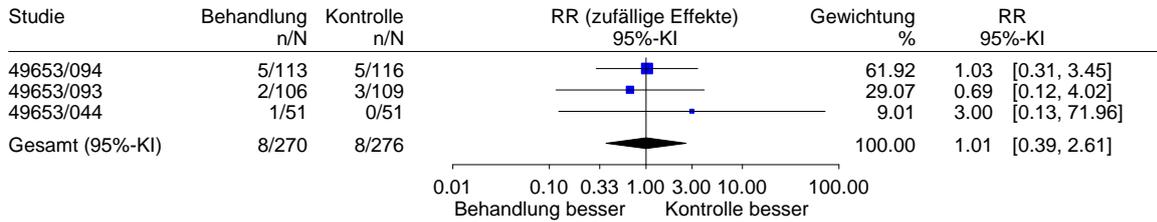


Heterogenität: $Q=0.31$, $df=1$ ($p=0.577$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.49 ($p=0.627$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 10: Meta-Analyse von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Rosiglitazon 4 mg + Metformin versus Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: Relatives Risiko

Meta-Analyse: Rosiglitazone 8mg + Metformin vs. Placebo + Metformin
SUEs
Distanzmaß: RR

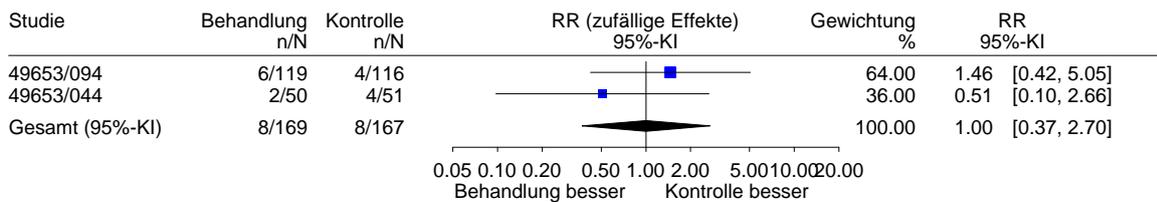


Heterogenität: $Q=0.64$, $df=2$ ($p=0.727$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.01 ($p=0.991$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 11: Meta-Analyse von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Rosiglitazon 8 mg + Metformin versus Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: Relatives Risiko

Meta-Analyse: Rosiglitazone 4mg + Metformin vs. Placebo + Metformin
Studienabbrüche wegen UE
Distanzmaß: RR

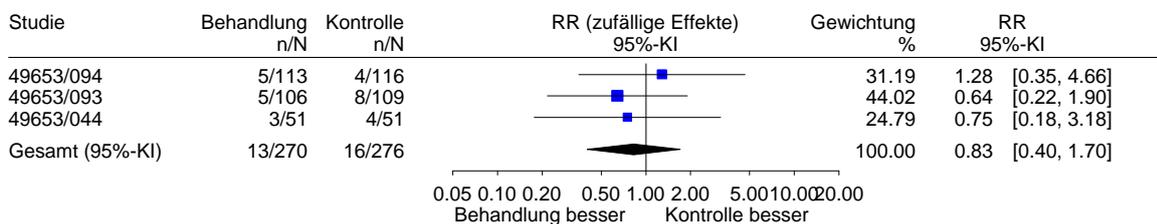


Heterogenität: $Q=1$, $df=1$ ($p=0.317$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0 ($p=0.999$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 12: Meta-Analyse von Patienten mit Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses, Rosiglitazon 4 mg + Metformin versus Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit Studienabbruch; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: Relatives Risiko

Meta-Analyse: Rosiglitazone 8mg + Metformin vs. Placebo + Metformin
Studienabbrüche wegen UE
Distanzmaß: RR



Heterogenität: $Q=0.67$, $df=2$ ($p=0.715$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.51 ($p=0.608$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 13: Meta-Analyse von Patienten mit Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses, Rosiglitazon 8 mg + Metformin versus Placebo + Metformin

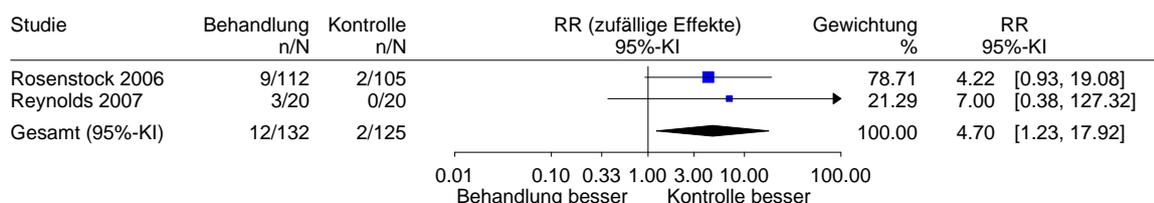
KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit Studienabbruch; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: Relatives Risiko

In den 3 aktiv kontrollierten Studien zur 2-fach-Therapie, in denen Rosiglitazon/Metformin mit Sulfonylharnstoff/Metformin verglichen wurde, waren die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse vergleichbar. Die Rate von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse war in einer Studie (Garber 2006) in der Sulfonylharnstoff-/Metformin-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Rosiglitazon-/Metformin-Gruppe (9 [5,7 %] vs. 2 [1,3 %] Patienten); dieses Ergebnis bestätigte sich aber in den beiden anderen Studien nicht (Bakris 2006 und AVM 100264).

3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff

In den placebokontrollierten Studien zur 3-fach-Therapie waren die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse vergleichbar. In den aktiv kontrollierten Studien zur 3-fach-Therapie zeigte eine Meta-Analyse 2 Studien für den Vergleich Rosiglitazon versus Insulin Glargin eine statistisch signifikant erhöhte Rate von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse unter Rosiglitazon (Abbildung 14). Für den Vergleich Rosiglitazon versus NPH-Insulin wurden in der Publikation von Ko 2006 mehr Patienten mit einem Studienabbruch wegen eines UE in der Rosiglitazon-Gruppe erfasst, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant. Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen standen nur für eine Studie zur Verfügung. In dieser Studie war auch die Rate schwerwiegender Ereignisse unter Rosiglitazon höher als unter Insulin Glargin, der Unterschied erreichte allerdings keine statistische Signifikanz.

Meta-Analyse: Rosiglitazone + SH + Metf. vs. Insulin Glargin + SH + Metf.
Studienabbrüche wegen UE
Distanzmaß: RR



Heterogenität: $Q=0.09$, $df=1$ ($p=0.761$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score= 2.27 ($p=0.023$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 14: Meta-Analyse von Patienten mit Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses in der 3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff – Rosiglitazon versus Insulin Glargin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: Relatives Risiko

5.3.5.2 Ödeme

Ödeme sind häufig Symptome einer zugrunde liegenden Erkrankung wie einer Herz- oder Niereninsuffizienz oder können durch Medikamente wie Kortison verursacht werden. Die Körperflüssigkeit wird dabei nicht mehr ausreichend aus dem Gewebe abtransportiert und es kommt zu Schwellungen. Diese Einlagerung von Flüssigkeit kann in verschiedenen Körperteilen und Organen erfolgen, z. B. seltener in der Lunge (Lungenödem) und dem Auge (Makulaödem), aber besonders häufig in der Peripherie. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden Ödeme als unerwünschte Ereignisse, das Auftreten von schwerwiegenden Ödemen und die Studienabbrüche wegen Ödemen innerhalb der verschiedenen Therapieoptionen erfasst (Tabelle 32).

Tabelle 32: Ödeme

Studie	UE: Ödeme ^a n (%)	Schwerwiegende UE: Ödeme n (%)	Studienabbruch wegen Ödemen n (%)
Studie mit Pio			
2-fach-Therapie			
Pio + Met vs. SH + Met			
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>			
Pio	24 (7,6)	2 (0,6)	2 (0,6) ^d
Glic	11 (3,5)	1 (0,3)	0 (0,0) ^d
	p= 0,026^b	p= 1 ^c	p= 0,499
Umpierrez (2006)			
	<i>periphere Ödeme^e</i>		
Pio	4 (3,7)	k. A.	k. A.
Glim	1 (1,0)	k. A.	k. A.
	p= 0,371		
3-fach-Therapie			
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met			
<i>F-PIO-100</i>			
	<i>periphere Ödeme^f</i>		
Pio	5 (3,4)	2 (1,4)	1 (0,7)
Plac	5 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	p= 1	p= 0,234	p= 0,485
Kombination mit Insulin			
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30			
Jin (2007) ^g			
	<i>periphere Ödeme</i>		
Pio	19 (63,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Insulin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	p <0,001		
Verschiedene Therapieansätze			
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung			
Dormandy (2005) PROactive <i>AD-4833/EC444</i>			
Pio	712 (27,3)	5 (0,2)	70 (2,7)
Plac	419 (15,9)	3 (0,1)	22 (0,8)
	p <0,001 (χ^2-Test)	p= 0,505	p <0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 32 (Fortsetzung): Ödeme (unerwünschte Ereignisse)

Studie	UE: Ödeme ^a n (%)	Schwerwiegende UE: Ödeme n (%)	Studienabbruch wegen Ödemen n (%)
Studien mit Rosi			
2-fach-Therapie			
Rosi + SH vs. Plac + SH			
49653/136			
Rosi	3 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plac	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	p= 0,615		
Rosi + Met vs. Plac + Met			
<i>Fonseca (2000)</i>			
49653/094			
Rosi 4 mg	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rosi 8 mg	4 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plac	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	4 mg; p= 0,622		
	8 mg; p= 0,209		
49653/093			
Rosi	8 (7,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plac	4 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	p= 0,216		
49653/044			
Rosi 4 mg	2 ^h (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rosi 8 mg	7 ^h (13,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	4 mg; p= 0,243		
	8 mg; p= 0,013		
Negro (2005)			
Rosi	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Plac	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Rosi + Met vs. SH + Met			
Garber (2006)			
BMS-CV1380-61			
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.
Glib	k. A.	k. A.	k. A.
Bakris (2006)			
49653/137			
	<i>periphere Ödemeⁱ</i>		
Rosi	12 (5,9)	1(0,5)	2 (1,0)
Glib	4 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,5)
	p= 0,065	p= 1	p= 1

(Fortsetzung)

Tabelle 32 (Fortsetzung): Ödeme (unerwünschte Ereignisse)

Studie	UE: Ödeme ^a n (%)	Schwerwiegende UE: Ödeme n (%)	Studienabbruch wegen Ödemen n (%)
<i>AVM 100264</i>			
Rosi	12 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Glib / Glic	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	p= 0,016		
3-fach-Therapie			
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met			
<i>Dailey (2004)</i>			
Rosi	14 (7,7)	k. A.	0 (0,0)
Plac	4 (2,2)	k. A.	0 (0,0)
	p= 0,014		
<i>49653/134</i>			
Rosi 4 mg	28 ^h (10,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Rosi 8 mg	40 ^h (14,3)	0 (0,0)	2 (0,7)
Plac	11 ^h (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	4 mg; p= 0,006		4 mg; p= 1
	8 mg; p <0,001		8 mg; p= 0,499
Rosi + SH + Met vs. SH + Met (mit/ohne sportliche Übungen)			
<i>Kadoglou (2007)</i>			
Rosi mit/ohne Sport	k. A.	k. A.	0 (0,0)
K mit/ohne Sport	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met			
<i>Rosenstock (2006) & Vinik (2007)</i>			
	<i>periphere Ödeme</i>		
Rosi	14 ^h (12,5)	k. A.	unklar ^j
Insulin Glargin	0 (0,0)	k. A.	0 (0,0)
	p <0,001		
<i>Reynolds (2007)</i>			
Rosi	k. A.	k. A.	2 (10,0)
Insulin Glargin	k. A.	k. A.	0 (0,0)
			p= 0,487
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met			
<i>Ko (2006)</i>			
	<i>periphere Ödeme</i>		
Rosi	2 (3,6)	k. A.	k. A.
NPH-Insulin	0 (0,0)	k. A.	0 (0,0)
	p= 0,496		

(Fortsetzung)

Tabelle 32 (Fortsetzung): Ödeme (unerwünschte Ereignisse)

[Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [n]: Patienten mit Ereignis [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [UE]: unerwünschtes Ereignis
Kursiv: Angaben laut Studienbericht

^a Gepoolte Analysen über verschiedene Vorzugsbenennungen, wenn nicht anders vermerkt.

^b Eigene Berechnung mittels Chi²-Test.

^c Eigene Berechnung mit Fischers exaktem Test.

^d So ist es in der gepoolten Analyse beschrieben, dabei handelte es sich um 2 periphere Ödeme. Allerdings fanden sich in den Fallbeschreibungen der schwerwiegenden UEs 2 weitere Ödeme in der Pioglitazongruppe, die zum Studienabbruch führten: 1 Patient hatte nach ca. 1-jähriger Studienmedikation ein akutes pulmonares Ödem, auf das etwa 3,5 Monate später ein zum Tode führender Herzinfarkt folgte. Ein weiterer Patient hatte nach ca. 5-monatiger Studienmedikation ein pulmonares Ödem in Verbindung mit einem Herzinfarkt, der zwar nicht zum Tode, aber zum Studienabbruch führte.

^e Es wurde nur das Auftreten von Ödemen dieser Art beschrieben.

^f In der UE-Tabelle des Studienberichts wurden nur die häufigsten UEs (System Organ Class $\geq 5\%$ und Vorzugsbenennung $\geq 1\%$) dargestellt. Daher können seltener vorkommende Ödemarten hier nicht mit einbezogen werden.

^g Für Ödeme erfolgt keine Darstellung nach dem Schweregrad der chronischen Nierenerkrankung.

^h Eigene Berechnung auf Grundlage der *Safety*-Population.

ⁱ Zusätzlich trat ein Pittingödem auf.

^j Aus den Angaben in der Publikation nicht klar ersichtlich, mindestens aber 1 Abbruch wegen Ödem.

2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin

In der 2-Jahres-Studie von Matthews & Charbonell (2005) traten unter Pioglitazon statistisch signifikant häufiger Ödeme auf als unter Gliclazid. Bei den schwerwiegenden Ödemen und den Studienabbrüchen wegen Ödemen fand sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und die Ereignisrate war gering. In einer offenen Studie wurde über 6 Monate, ebenfalls unter Pioglitazon, im Vergleich zu Glimepirid eine höhere Rate an peripheren Ödemen ermittelt, die aber nicht statistisch signifikant war.

3-fach-Therapie mit Pioglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff

In der Studie F-PIO-100 fand sich kein Unterschied in den Ereignisraten von peripheren Ödemen. Die vereinzelt aufgetretenen schwerwiegenden Ödeme und ein Studienabbruch wegen Ödem wurden jedoch ausschließlich in der Pioglitazongruppe beobachtet.

Pioglitazon in Kombination mit Humaninsulin

Periphere Ödeme traten bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung unter Pioglitazon statistisch signifikant häufiger auf als unter der Monotherapie mit Humaninsulin (63 % vs. 0 %). Eine Stratifizierung nach dem Schweregrad der Nierenerkrankung wurde nicht durchgeführt. Schwerwiegende Ödeme und Studienabbrüche wegen Ödemen wurden allerdings nicht berichtet.

Verabreichung von Pioglitazon im Rahmen verschiedener Therapieansätze (PROactive)

Innerhalb der Pioglitazongruppe traten im Vergleich zur Placebogruppe vermehrt Ödeme auf (27 % versus 16 % der Patienten). Schwerwiegende Ödeme wurden deutlich seltener beobachtet und waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen verteilt. Allerdings brachen statistisch signifikant mehr Patienten in der Pioglitazongruppe aufgrund von Ödemen die Studie ab (2,7 % versus 0,8 % der Patienten).

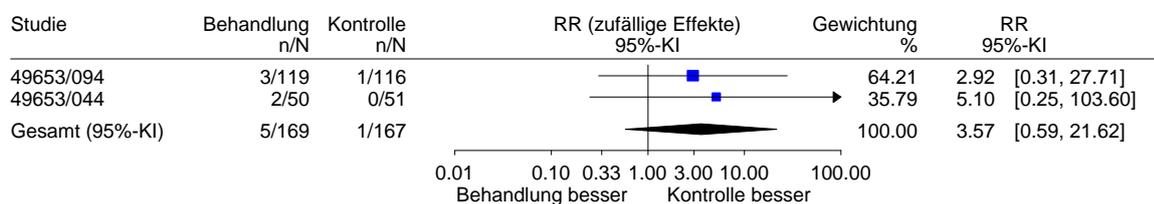
2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von Ödemen zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie 49653/136 identifiziert. Schwerwiegende Ödeme und Studienabbrüche wegen Ödem traten nicht auf.

2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Metformin

Für die placebokontrollierten Studien ergab eine Meta-Analyse bei einer Dosierung von 4 mg Rosiglitazon keinen signifikanten Unterschied gegenüber einer Behandlung mit Placebo. Bei einer Rosiglitazondosis von 8 mg war der Unterschied zu Placebo statistisch signifikant mit einem etwa 3-fach erhöhten Risiko. Schwerwiegende Ödeme oder Studienabbrüche wegen Ödemen wurden in den 3 Studien nicht beobachtet.

Meta-Analyse: Rosiglitazone 4mg + Metformin vs. Placebo + Metformin
Ödeme
Distanzmaß: RR

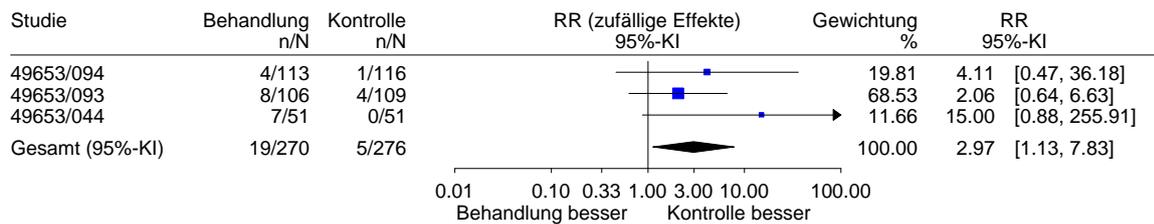


Heterogenität: $Q=0.08$, $df=1$ ($p=0.771$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.38 ($p=0.166$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 15: Meta-Analyse von Patienten mit Ödem, Rosiglitazon 4 mg + Metformin versus Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit Ödem; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: Relatives Risiko

Meta-Analyse: Rosiglitazone 8mg + Metformin vs. Placebo + Metformin
 Ödeme
 Distanzmaß: RR



Heterogenität: $Q=1.87$, $df=2$ ($p=0.392$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=2.21$ ($p=0.027$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 16: Meta-Analyse von Patienten mit Ödem, Rosiglitazon 8 mg + Metformin versus Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit Ödem; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: Relatives Risiko

In den aktiv kontrollierten Studien wurde in der 32-Wochen-Studie (Bakris 2006) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt. Unter Rosiglitazon wurden aber für mehr Patienten periphere Ödeme dokumentiert als unter Sulfonylharnstoff. In der 1-Jahres-Studie AVM 100264 traten Ödeme unter Rosiglitazon im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Glibenclamid/Gliclazid statistisch signifikant häufiger auf (4,1 % vs. 1,0 % der Patienten). Es wurden in dieser Studie keine schwerwiegenden Ödeme oder Studienabbrüche aufgrund von Ödemen registriert.

3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff

Unter der 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon traten in der Studie 49653/134 über 6 Monate statistisch signifikant häufiger Ödeme auf als unter Placebo/Metformin/Sulfonylharnstoff. Dabei nahm die Rate an Ödemen mit der Rosiglitazondosierung gegenüber Placebo zu. In der Studie von Dailey 2006 fand sich ebenfalls eine statistisch signifikant höhere Rate an Ödemen unter Rosiglitazon. Schwerwiegende Ödeme wurden in den beiden Studien nicht identifiziert bzw. nicht berichtet und bei den Studienabbrüchen traten keine signifikanten Unterschiede auf.

Auch in der aktiv kontrollierten Studie von Rosenstock 2006 wurde in der Rosiglitazongruppe über eine erhöhte Rate an peripheren Ödemen berichtet, während unter Insulin Glargin/Metformin/Sulfonylharnstoff keine Ödeme auftraten. Der Gruppenunterschied war statistisch signifikant. Über schwerwiegende Ödeme und Studienabbrüche wegen Ödemen wurde nicht berichtet. In Reynolds 2007, einer weiteren Studie mit Insulin Glargin, lagen keine Angaben zur Gesamtrate der Ödeme oder zu schwerwiegenden Ödemen vor, es wurde nur über den Studienabbruch 2 Patienten aus der Rosiglitazongruppe aufgrund von Ödemen berichtet. Im Vergleich Rosiglitazon mit NPH-Insulin wurden 2 periphere Ödeme bei Patienten unter Rosiglitazontherapie identifiziert. Angaben zu schwerwiegenden Ödemen wurden nicht gemacht; ob Studienabbrüche aufgrund von Ödemen auftraten, ist unklar.

Zusammenfassend belegen die Studien ein erhöhtes Risiko von (peripheren) Ödemen unter einer Behandlung mit Pioglitazon oder mit Rosiglitazon. In allen Studien, in denen schwerwiegende Ödeme und Studienabbrüche wegen Ödemen beobachtet bzw. berichtet wurden, lagen die Raten dieser Ereignisse unter der Glitazonbehandlung höher als unter der Kontrolltherapie, auch wenn die Gruppenunterschiede nur in Ausnahmefällen statistische Signifikanz erreichten.

5.3.5.3 Körpergewicht und BMI

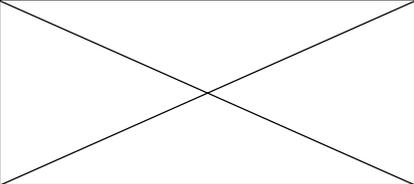
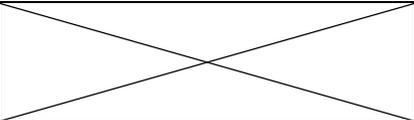
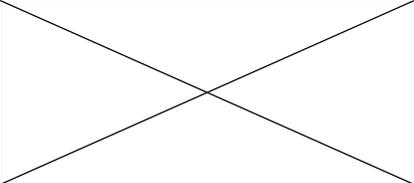
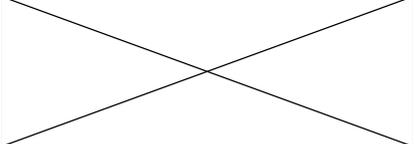
Veränderungen im Körpergewicht bzw. BMI treten häufig bei einer Behandlung mit blutzuckersenkenden Medikamenten auf und werden als unerwünschtes Ereignis eingestuft. In den folgenden Tabelle 33 und Tabelle 34 sind die Ergebnisse zu den unterschiedlichen Therapieoptionen für das Körpergewicht bzw. den BMI aufgeführt.

Tabelle 33: Körpergewicht (kg)

Studie ^a	Beginn [MW (SD)]	24-26 Wochen (Endpunkt) [MW (SD)]	52 Wochen (Endpunkt) [MW (SD)]	104 Wochen (Endpunkt) [MW (SD)]	Änderung (Beginn bis Ende) [MW (SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) p-Wert
Studien mit Pio						
2-fach-Therapie						
Pio + Met vs. SH + Met						
Matthews & Charbonnel (2005) AD-4833/EC410 ^b					104 W [MW (SE)]	
Pio	91,8 (16,2)		k. A.	k. A.	2,5 (0,3 ^c)	p < 0,001 ^d
Glic	92,7 (17,4)		k. A.	k. A.	1,2 (0,2)	
Umpierrez (2006) ^c					[MW (SE)]	
Pio	k. A.	k. A.			1,9 (0,4)	p = 0,838
Glim	k. A.	k. A.			1,7 (0,4)	
3-fach-Therapie						
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met						
F-PIO-100 ^f		30 W				
Pio	81,9 (11,8)	k. A.			3,9 (3,0)	p < 0,001
Plac	82,4 (13,1)	k. A.			-0,2 (2,2)	
Kombination mit Insulin						
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30						
Jin (2007) ^g						
<u>Pio</u>						
Stadium 3	64,1 (9,1)		64,7 (8,5)		0,6 (1,4)	Stadium 3 p = 0,89
Stadium 4	60,9 (8,0)		61,2 (7,8)		0,3 (1,4)	
<u>K</u>						
Stadium 3	63,1 (6,4)		64,3 (7,0)		0,5 (3,1)	Stadium 4 p = 0,33
Stadium 4	61,9 (6,2)		61,7 (6,9)		-0,2 (1,6)	

(Fortsetzung)

Tabelle 33 (Fortsetzung): Körpergewicht (kg)

Studie ^a	Beginn [MW (SD)]	24-26 Wochen (Endpunkt) [MW (SD)]	52 Wochen (Endpunkt) [MW (SD)]	104 Wochen (Endpunkt) [MW (SD)]	Änderung (Beginn bis Ende) [MW (SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) p-Wert
Verschiedene Therapieansätze						
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung						
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444 ^h				34,5 Monate		
Pio	87,6 (15,5)			91,2 (16,9)	3,8 (6,4)	p <0,001
Plac	88,5 (15,6)			88,1 (16,1)	-0,6 (5,6)	
Studien mit Rosi						
2-fach-Therapie						
Rosi + SH vs. Plac + SH						
49653/136 ⁱ						
Rosi	84,4 (11,7)	86,6 (13,1)			2,8 (2,8)	p <0,001
Plac	78,5 (12,3)	78,9 (12,6)			0,2 (2,0)	
Rosi + Met vs. Plac + Met						
Fonseca (2000) 49653/094 ^j						
Rosi 4 mg	89,4 (15,7)	90,1 (16,7)			0,7 (2,8)	8 mg; p <0,001
Rosi 8 mg	87,6 (13,7)	89,4 (14,8)			1,9 (3,7)	
Plac	90,5 (17,9)	89,4 (17,8)			-1,2 (2,4)	
49653/093						
Rosi	88,1 (15,1)	90,4 (15,9)			2,3 (3,6)	p <0,001
Plac	90,3 (16,9)	89,0 (17,2)			-1,3 (2,9)	

(Fortsetzung)

Tabelle 33 (Fortsetzung): Körpergewicht (kg)

Studie ^a	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	p-Wert
49653/044						
Rosi 4 mg	75,6 (14,7)	75,9 (15,0)			0,3 (3,1)	4 mg; p= 0,090 8 mg; p <0,001
Rosi 8 mg	68,7 (12,0)	71,0 (13,1)			2,3 (3,3)	
Plac	71,8 (14,7)	71,0 (15,5)			-0,9 (2,5)	
Negro (2005)						
Rosi	84,1 (4,6)		86,8 (4,6)		2,7 (k. A.) ^k	k. A.
Plac	83,6 (4,4)		83,9 (4,5)		0,3 (k. A.)	
Rosi + Met vs. SH + Met						
Garber (2006) BMS-CV1380-61 ^l						
Rosi	94,2 (18,0)	k. A.			1,4 (k. A.)	p <0,001
Glib	92,5 (17,1)	k. A.			2,9 (k. A.)	
Bakris (2006) 49653/137						
Rosi	88,3 (19,0)	32 W 90,3 (20,4)			1,9 (4,6)	p= 0,33
Glib	90,8 (18,9)	92,3 (19,2)			1,5 (3,5)	
AVM 100264 ^m						
Rosi	91,4 (17,1)		94,7 (18,2)		[MW (SE)] 2,7 (0,3) ⁿ	p= 0,002 ⁿ
Glib / Glic	88,9 (16,6)		91,2 (17,0)		1,6 (0,3)	
3-fach-Therapie						
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met						
Dailey (2004) ^o						
Rosi	93 (18)	k. A.			3 (k. A.)	k. A.
Plac	93 (18)	k. A.			0,03 (k. A.)	

(Fortsetzung)

Tabelle 33 (Fortsetzung): Körpergewicht (kg)

Studie ^a	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	p-Wert
49653/134			X			
Rosi 4 mg	97,1 (22,0)	100,2 (22,5)	X		3,1 (3,2)	4 + 8 mg p < 0,001 ^d
Rosi 8 mg	97,8 (21,7)	102,8 (22,9)	X		5,1 (3,9)	
Plac	93,8 (19,8)	93,9 (19,6)	X		0,1 (3,9)	
Rosi + SH + Met vs. SH + Met (mit/ohne sportliche Übungen)						
Kadoglou (2007) ^p		35 W	X			
Rosi	k. A.	k. A.	X		k. A.	k. A.
Rosi + Sport	k. A.	k. A.	X		k. A.	
K	k. A.	k. A.	X		k. A.	
K + Sport	k. A.	k. A.	X		k. A.	
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met						
Rosenstock (2006)			X		[MW (SE)]	
Rosi	k. A.	k. A.	X		3,0 (0,4)	p = 0,02
Insulin Glargin	k. A.	k. A.	X		1,7 (0,4)	
Reynolds (2007) ^q			X			
Rosi	k. A.	k. A.	X		3,2 (2,2)	k. A.
Insulin Glargin	k. A.	k. A.	X		n. s.	
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met						
Ko (2006)						
Rosi	k. A.	X	k. A.	X	k. A.	k. A.
NPH-Insulin	k. A.	X	k. A.	X	k. A.	
[ANCOVA]: Analyse der Kovarianz [BMI]: Body-Mass-Index [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [ITT]: <i>Intention-to-Treat</i> [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [KI]: Konfidenzintervall [LOCF]: <i>Last Observation Carried Forward</i> [Met]: Metformin [MW]: Mittelwert [NPH]: Nentrales Protamin Hagedorn [n. s.]: nicht signifikant [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>Standard Deviation</i> , Standardabweichung [SE]: <i>Standard Error</i> , Standardfehler [SH]: Sulfonylharnstoff [UE]: unerwünschtes Ereignis [W]: Wochen <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht						

^a Angaben beruhen auf der Auswertung der ITT-Population, ggf. mit ersetzten Werten für fehlende Daten, sofern nicht anders angegeben.

^b Werte aus der *Safety*-Population. Es ist unklar, ob es sich um eine ITT- oder *Complete-Case*-Analyse handelt.

^c Angaben der Abbildung im Studienbericht entnommen.

^d Eigene Berechnung mittels t-Test.

^e ITT-Analyse – analysiert mit ANCOVA ohne Angabe der Imputationsmethode für fehlende Daten.

^f Die Angaben der Basiswerte beruhen auf einer Auswertung des *Full-Analysis*-Sets (mindestens einmalige Aufnahme der Studienmedikation, mit HbA1c-Basiswert und einem Wert unter der Therapie). Für die 30-Wochen-Daten wurde eine *Complete-Case*-Analyse durchgeführt.

^g Es ist unklar, ob eine adäquate ITT-Analyse durchgeführt wurde. Angaben zu Studienabbrechern fehlen.

^h Für die Auswertung wurde das *Full-Analysis*-Set (alle randomisierten Patienten nach mindestens einmaliger Aufnahme der Studienmedikation) verwendet (= ITT-Population) ohne LOCF.

ⁱ Nur vorhandene Daten in Woche 26 berücksichtigt. Keine Imputation fehlender Werte wie z. B. LOCF.

^j Beschränkung auf die Patienten, die sowohl eine Messung zum Basis- als auch zum Endzeitpunkt hatten.

^k Eigene Berechnung.

^l Werte aus der randomisierten Population.

^m Basisdaten aus der *Safety*-Population. In Woche 52 nur vorhandene Daten berücksichtigt. Keine Imputation fehlender Werte (*Complete-Case*-Analyse).

ⁿ ANCOVA mit den Einflussgrößen Basiswert, Behandlung, Land, Geschlecht, BMI und Geschlecht-BMI-Interaktion.

^o Werte aus der randomisierten Population. Es ist unklar, ob es sich um eine ITT- oder *Complete-Case*-Analyse handelt.

^p Keine Auswertung des Körpergewichtes.

^q *Complete-Case*-Analyse.

Tabelle 34: BMI (kg/m²)

Studie ^a	Beginn [MW (SD)]	24-26 Wochen (Endpunkt) [MW (SD)]	52 Wochen (Endpunkt) [MW (SD)]	104 Wochen (Endpunkt) [MW (SD)]	Änderung (Beginn bis Ende) [MW (SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) p-Wert
Studien mit Pio						
2-fach-Therapie						
Pio + Met vs. SH + Met						
Matthews & Charbonnel (2005) ^b AD-4833/EC410						
Pio	32,6 (5,0)		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Glic	32,6 (5,8)		k. A.	k. A.	k. A.	
Umpierrez (2006) ^c					[MW (SE)]	
Pio	33,8 (6,6)	k. A.			0,7 (0,1)	p= 0,550
Glim	34,5 (6,7)	k. A.			0,6 (0,1)	
3-fach-Therapie						
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met						
<i>F-PIO-100</i> ^d		30 W				
Pio	29,2 (3,1)	k. A.			1,4 (1,1)	p <0,001 ^e
Plac	29,1 (3,3)	k. A.			-0,1 (0,7)	
Kombination mit Insulin						
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30						
Jin (2007) ^f						
<u>P</u> io	Median (Range)					
Stadium 3	26,5 (16,1; 37,7)		k. A.		k. A.	Stadium 3
Stadium 4	29,0 (14,2; 35,7)		k. A.		k. A.	n. s.
<u>K</u>						
Stadium 3	28,9 (16,1; 35,0)		k. A.		k. A.	Stadium 4
Stadium 4	30,6 (16,5; 35,2)		k. A.		k. A.	n. s.

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): BMI (kg/m²)

Studie	Beginn [MW (SD)]	24-26 Wochen (Endpunkt) [MW (SD)]	52 Wochen (Endpunkt) [MW (SD)]	104 Wochen (Endpunkt) [MW (SD)]	Änderung (Beginn bis Ende) [MW (SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) p-Wert
Verschiedene Therapieansätze						
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung						
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444 ^s		X		34,5 Monate		
Pio	30,7 (4,7)			32,0 (5,4)	1,3 (2,3)	p <0,001
Plac	31,0 (4,8)			30,9 (4,9)	-0,2 (2,0)	
Studien mit Rosi						
2-fach-Therapie						
Rosi + SH vs. Plac + SH						
49653/136			X			
Rosi	k. A.	k. A.			k. A.	k. A.
Plac	k. A.	k. A.			k. A.	
Rosi + Met vs. Plac + Met						
Fonseca (2000) 49653/094			X			
Rosi 4 mg	30,2 (4,2)	k. A.			k. A.	k. A.
Rosi 8 mg	29,8 (3,9)	k. A.			k. A.	
Plac	30,3 (4,4)	k. A.			k. A.	
49653/093 ^b			X			
Rosi	30,3 (4,5)	k. A.			k. A.	k. A.
Plac	31,1 (4,4)	k. A.			k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): BMI (kg/m²)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) p-Wert
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	
49653/044						
Rosi 4 mg	28,4 (3,9)	k. A.			k. A.	k. A.
Rosi 8 mg	28,0 (3,4)	k. A.			k. A.	
Plac	28,9 (3,7)	k. A.			k. A.	
Negro (2005)						
Rosi	28,3 (1,7)		29,2 (1,7)		0,9 (k. A.) ^h	k. A.
Plac	28,7 (1,9)		28,8 (1,9)		0,1 (k. A.)	
Rosi + Met vs. SH + Met						
Garber (2006) BMS-CV1380-61						
Rosi	31,8 (5,0)	k. A.			k. A.	k. A.
Glib	31,8 (5,0)	k. A.			k. A.	
Bakris (2006) 49653/137						
Rosi	31,6 (5,6)	32 W k. A.			k. A.	k. A.
Glib	31,8 (6,0)	k. A.			k.A	
AVM 100264 ⁱ						
Rosi	33,0 (5,9)		33,8 (6,5)		1,0 (1,6)	p <0,001
Glib / Glic	32,2 (4,9)		32,7 (5,1)		0,5 (1,3)	
3-fach-Therapie						
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met						
Dailey (2004)						
Rosi	32 (5)	k. A.			k. A.	k. A.
Plac	32 (5)	k. A.			k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): BMI (kg/m²)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) p-Wert		
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]			
49653/134			X					
Rosi 4 mg	33,3 (6,7)	k. A.			k. A.	k. A.		
Rosi 8 mg	33,2 (6,9)	k. A.			k. A.	k. A.		
Plac	32,0 (5,8)	k. A.			k. A.	k. A.		
Rosi + SH + Met vs. SH + Met (mit/ohne sportliche Übungen)								
Kadoglou (2007) ^{j k}		35 W	X					
Rosi	30,0 (3,0)	k. A.			0,9 (0,8)	Rosi vs. K + Sport p= 0,044		
Rosi + Sport	29,9 (1,8)	k. A.			0,01 (0,7)			
K	29,0 (1,0)	k. A.			0,2 (0,9)			
K + Sport	31,1 (3,6)	k. A.			-0,2 (0,8)			
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met								
Rosenstock (2006)			X					
Rosi	33,6 (6,3)	k. A.			k. A.	k. A.		
Insulin Glargin	34,6 (7,0)	k. A.			k. A.			
Reynolds (2007)			X					
Rosi	30,7 (5,1)	k. A.			k. A.	k. A.		
Insulin Glargin	32,4 (5,3)	k. A.			k. A.			
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met								
Ko (2006) ^l								
Rosi	25,3 (3,8)	X		26,5 (3,7)	X		0,9 (1,3)	p= 0,637
NPH-Insulin	24,0 (2,7)			24,9 (2,4)			0,8 (0,9)	
[ANCOVA]: Analyse der Kovarianz [BMI]: Body-Mass-Index [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [ITT]: <i>Intention-to-Treat</i> [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [KI]: Konfidenzintervall [LOCF]: <i>Last Observation Carried Forward</i> [Met]: Metformin [MW]: Mittelwert [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [n. s.]: nicht signifikant [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>Standard Deviation</i> , Standardabweichung [SE]: <i>Standard Error</i> , Standardfehler [SH]: Sulfonylharnstoff [UE]: unerwünschtes Ereignis [W]: Wochen <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht								

^a Angaben beruhen auf der Auswertung der ITT-Population, ggf. mit ersetzten Werten für fehlende Daten, sofern nicht anders angegeben.

^b Keine Auswertung des BMI.

^c ITT-Analyse – analysiert mit ANCOVA ohne Angabe der Imputationsmethode für fehlende Daten.

^d Die Angaben der Basiswerte beruhen auf einer Auswertung des *Full-Analysis*-Sets (mindestens einmalige Aufnahme der Studienmedikation, mit HbA1c-Basiswert und einem Wert unter der Therapie). Für die 30-Wochen-Daten wurde eine *Complete-Case-Analyse* durchgeführt.

^e Eigene Berechnung mittels t-Test.

^f Es ist unklar, ob eine adäquate ITT-Analyse durchgeführt wurde. Angaben zu Studienabbrechern fehlen.

^g Für die Auswertung wurde das *Full-Analysis*-Set (alle randomisierten Patienten nach mindestens einmaliger Aufnahme der Studienmedikation) verwendet (= ITT-Population) ohne LOCF.

^h Eigene Berechnung.

ⁱ Basisdaten aus der *Safety*-Population. In Woche 52 nur vorhandene Daten berücksichtigt. Keine Imputation fehlender Werte (*Complete-Case-Analyse*).

^j *Complete-Case-Analyse*.

^k In der Publikation wurde für den BMI ein SEM angegeben, was jedoch aufgrund der Zahlenwerte nicht plausibel ist, daher vermutlich SD.

^l Es ist unklar, ob eine LOCF-Auswertung vorgenommen wurde.

2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin

In der 2-Jahres-Studie von Matthews & Charbonnel (2005) wurde in der Pioglitazon-/Metformin-Gruppe im Vergleich zur Gliclazid-/Metformin-Gruppe ein statistisch signifikant größerer Gewichtsanstieg gemessen. In einer offenen 6-Monats-Studie (Umpierrez 2006) stieg das mittlere Gewicht (BMI) unter Pioglitazon/Metformin im Vergleich zu Glimepirid/Metformin ebenfalls an, die Unterschiede zwischen den Gruppen waren aber nicht signifikant. Die Zunahme im Körpergewicht über 2 Jahre wurde als Hinweis auf eine Unterlegenheit der Behandlung mit Pioglitazon/Metformin im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff/Metformin bewertet. Bei der Bewertung wurde primär das Ergebnis der doppelblinden Studie berücksichtigt, da diese Studie eine höhere Ergebnissicherheit aufweist und eine Aussage über den längerfristigen Therapieeffekt ermöglicht.

3-fach-Therapie mit Pioglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff

Innerhalb von 30 Wochen nahm das Gewicht (BMI) unter Pioglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff in der Studie F-Pio-100 zu und in der Placebo-/Metformin-/Sulfonylharnstoffgruppe ab. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant. Dieses Ergebnis wird als ein Hinweis auf einen Nachteil von Pioglitazon bewertet.

Pioglitazon in Kombination mit Humaninsulin

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung wurde unter Pioglitazon in Kombination mit Insulin im Vergleich zur Insulinmonotherapie in der Publikation von Jin (2007) keine höhere Gewichtszunahme beobachtet. Ein Vor- oder Nachteil einer Pioglitazon-/Humaninsulintherapie im Vergleich zur Humaninsulinmonotherapie ergab sich somit aus diesen Ergebnissen nicht.

Verabreichung von Pioglitazon im Rahmen verschiedener Therapieansätze (PROactive)

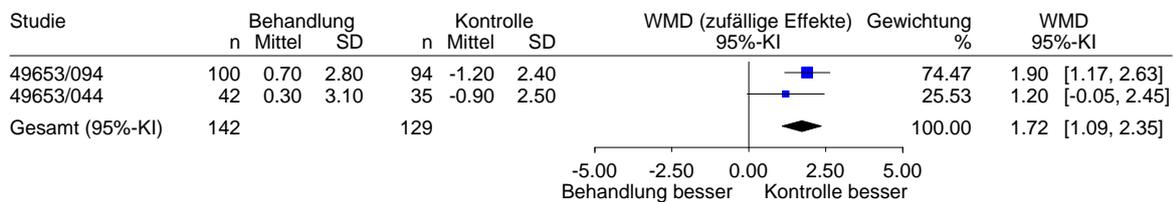
Die Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zur Therapieoptimierung ohne Pioglitazon ergab eine statistisch signifikant größere Gewichtszunahme unter der Behandlung mit Pioglitazon. Damit liegt ein Hinweis auf einen Nachteil der *Add-on* Behandlung mit Pioglitazon vor.

2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff bzw. Rosiglitazon und Metformin

Im Vergleich von Rosiglitazon/Metformin bzw. Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff gegenüber Placebo/Metformin bzw. Placebo/Sulfonylharnstoff nahmen die Patienten unter Rosiglitazon statistisch signifikant stärker im Körpergewicht zu als unter Placebo. Eine Meta-Analyse der Studien zur 2-fach-Therapie mit Metformin bestätigte diese Ergebnisse (Abbildung 17 und Abbildung 18). Da diese Ergebnisse nur auf *Complete-Case-Analysen* mit einer hohen Anzahl fehlender Werte beruhen, wurde dieses als Hinweis und nicht als Beleg auf einen Nachteil

einer Behandlung mit Rosiglitazon im Vergleich zu Placebo bewertet. Für die Studie von Negro (2005), in der der Unterschied in die gleiche Richtung ging, lag keine statistische Auswertung vor.

Meta-Analyse: Rosiglitazone 4mg + Metformin vs. Placebo + Metformin
Gewicht (kg) nach 6 Monaten, Differenzen zum Basiswert
Distanzmaß: WMD

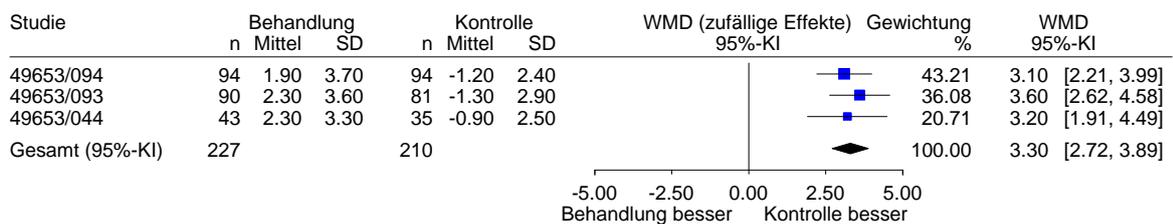


Heterogenität: $Q=0.9$, $df=1$ ($p=0.344$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=5.34 ($p=0.000$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 17: Meta-Analyse Gewicht (kg), Differenz zum Ausgangswert, Rosiglitazon 4 mg + Metformin versus Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; WMD: gewichtete Mittelwertdifferenz

Meta-Analyse: Rosiglitazone 8mg + Metformin vs. Placebo + Metformin
Gewicht (kg) nach 6 Monaten, Differenzen zum Basiswert
Distanzmaß: WMD



Heterogenität: $Q=0.58$, $df=2$ ($p=0.748$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=11.04 ($p=0.000$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 18: Meta-Analyse Gewicht (kg), Differenz zum Ausgangswert, Rosiglitazon 8 mg + Metformin versus Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; WMD: gewichtete Mittelwertdifferenz

In den aktiv kontrollierten Studien waren die Ergebnisse inkonsistent. Eine Studie (AVM 100264) zeigte eine statistisch signifikant größere Gewichtszunahme unter Rosiglitazon, eine andere unter Sulfonylharnstoff (Garber 2006), eine dritte ergab keinen Unterschied (Bakris 2006). Eine Über- oder Unterlegenheit von Rosiglitazon/Metformin versus Sulfonylharnstoff/Metformin blieb damit unklar.

3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff

In der 6-Monats-Studie 49653/134 stieg unter Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff das Körpergewicht dosisabhängig an, während sich das Gewicht unter Placebo/Metformin/Sulfonylharnstoff nicht veränderte. Der Unterschied zwischen Rosiglitazon und Placebo war statistisch signifikant. In der Publikation von Dailey 2004 wurde ebenfalls ein Anstieg unter Rosiglitazon gemessen, während sich das Gewicht in der Placebogruppe nicht veränderte. Ein statistischer Gruppenvergleich lag nicht vor. Die Ergebnisse ergeben zusammenfassend einen Hinweis auf einen Nachteil einer 3-fach-Kombination mit Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff hinsichtlich Veränderungen im Körpergewicht gegenüber Placebo/Metformin/Sulfonylharnstoff.

In einer offenen Studie (Kadoglou 2007) wurden in einer 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff bzw. einer 2-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff ergänzend auch sportliche Übungen durchgeführt. In der Rosiglitazongruppe ohne sportliche Übungen stieg der BMI nach 35 Wochen an, während sich der BMI mit ergänzenden sportlichen Übungen nicht veränderte. In der 2-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff stieg der BMI an während er mit ergänzenden sportlichen Übungen abnahm. Ein signifikanter Unterschied wurde zwischen der 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff ohne sportliche Übungen und der Gruppe gemessen, die ergänzend zur 2-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff sportliche Übungen durchführte. Hieraus ergibt sich der Hinweis auf einen Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff hinsichtlich Veränderungen im Körpergewicht im Vergleich zu einer Therapie, die ergänzend zur 2-fach-Kombination aus Metformin/Sulfonylharnstoff sportliche Übungen beinhaltet.

In einer aktiv kontrollierten Studie (Rosenstock 2006) wurde innerhalb von 6 Monaten unter Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Insulin Glargin/Metformin/Sulfonylharnstoff eine statistisch signifikant höhere Gewichtszunahme gemessen. Dieses Ergebnis liefert einen Hinweis auf einen Nachteil von Rosiglitazon versus Insulin Glargin. In einer Studie, die Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff versus NPH-Insulin/Metformin/Sulfonylharnstoff testete (Ko 2006), war die Zunahme im BMI vergleichbar. Damit gibt es keinen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit von Rosiglitazon versus NPH-Insulin.

5.3.5.4 Kardiale unerwünschte Ereignisse

Obwohl nur die PROactive-Studie darauf ausgelegt war, makrovaskuläre Folgeerkrankungen als Studienendpunkt zu untersuchen, wurden ergänzend aus den eingeschlossenen Studien Informationen zu kardialen unerwünschten Ereignissen extrahiert. Für Pioglitazon und Rosiglitazon wurden, soweit vorhanden, die Angaben unter „*cardiac disorders*“ nach dem MedDRA-System verwendet (Tabelle 35). Nicht ausgewertet wurden die Angaben zu kardialen unerwünschten Ereignissen, die sich innerhalb der verwendeten Kodierungssysteme

über verschiedene „*body systems*“ verteilt, da die Summe der Patienten mit kardialen Ereignissen nicht ermittelt werden konnte. Zusätzlich wurden auch Informationen für das unerwünschte Ereignis Herzinsuffizienz dargestellt.

Tabelle 35: Kardiale unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Kodierung

Studien	Kardiale Ereignisse ^a	
	UE [n (%)]	SUE [n (%)]
Studien mit Pio		
2-fach-Therapie		
Pio + Met vs. SH + Met		
Matthews (2005) & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>		
Pio	25 (7,9)	12 ^c (3,8)
Glic	12 (3,8)	4 (1,3)
	p= 0,031 ^b	p= 0,045
Umpierrez (2006)		
Pio	2 (1,9)	k. A. ^c
Glim	3 (3,0)	k. A.
	p= 0,672 ^d	
3-fach-Therapie		
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met		
<i>F-PIO-100</i>		
Pio	k. A.	1 (0,7)
Plac	k. A.	1 (0,6)
Verschiedene Therapieansätze		
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung		
Dormandy (2005) <i>AD-4833/EC444 (PROactive)</i>		
Pio	684 (26,3)	470 (18,0)
Plac	691 (26,2)	515 (19,6)
	p= 0,991 χ^2 -Test	p= 0,160 χ^2 -Test
Studien mit Rosi		
2-fach-Therapie		
Rosi + Met vs. SH + Met		
<i>AVM 100264</i>		
Rosi	8 (3)	4 (1)
Glib / Glic	4 (1)	3 (< 1)
	p= 0,227	p= 0,722
Bakris (2006) <i>49653/137</i>		
Rosi	10 (4,9)	4 (2,0)
Glib	10 (5,4)	9 (4,3) ^f
	p= 0,822	p= 0,111
[Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [k. A.]: keine Angaben [MedDRA]: Medical Dictionary for Regulatory Activities [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [UE]: unerwünschtes Ereignis [SUE]: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis <i>Kursiv: Angaben laut Studienbericht</i>		

^a Angaben entsprechend dem *MedDRA system organ class level (cardiac disorders)*.

^b Eigene Berechnung mittels Chi²-Test.

^c Die Zahl der Patienten wurde berechnet anhand der im Studienbericht angegebenen Prozentzahl der Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignis und der Anzahl randomisierter und behandelter Patienten (*Safety*-Population).

^d Eigene Berechnung mit Fishers exaktem Test.

^e In der Publikation wird nur angegeben, dass bei < 1 % der Patienten in der Pioglitazongruppe und 1% der Patienten in der Glimepiridgruppe ein häufigeres schwerwiegendes Ereignis auftrat (u.a. Myokardinfarkte).

^f Inklusive eines Todesfalles (Myokardinfarkt).

Für Pioglitazon lassen sich die Ergebnisse zu kardialen (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen für die untersuchten Therapieoptionen wie folgt zusammenfassen:

2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin

Über 2 Jahre traten in der Studie AD-4833/EC410 unter Pioglitazon/Metformin mit 7,9 % der Patienten im Vergleich zu Gliclazid/Metformin mit 3,8 % der Patienten statistisch signifikant häufiger kardiale unerwünschte Ereignisse auf. Eine Angina pectoris wurde dabei als häufigstes kardiales Ereignis berichtet und trat bei 7 mit Pioglitazon behandelten Patienten (2,2 %) und bei keinem der mit Gliclazid behandelten Patienten auf.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen war die Anzahl der Ereignisse in der Pioglitazongruppe mit 3,8 % ebenfalls höher als in der Gliclazidgruppe (1,3 %) und der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant. Das häufigste schwerwiegende Ereignis war der Myokardinfarkt, der bei 5 Patienten (1,6 %) unter Pioglitazon und bei 1 Patienten (0,3 %) unter Gliclazidbehandlung auftrat.

Die Häufigkeit einer Herzinsuffizienz³ wurde in der Pioglitazongruppe mit 1,6 % (5 Patienten) und unter Gliclazid mit 0,6 % (2 Patienten) angegeben (p= 0,451, Fishers exakter Test, eigene Berechnung IQWiG).

In einer weiteren offenen Studie über 6 Monate (Umpierrez 2006) wurden bei geringen Ereignisraten keine Unterschiede in der Rate kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse im Vergleich zwischen Pioglitazon/Metformin und Glimepirid/Metformin festgestellt.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse ergab sich ein Hinweis auf einen Nachteil von Pioglitazon/Metformin bezüglich kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff/Metformin. Bei der Bewertung wird

³ Eingeschlossene Vorzugsbenennungen: cardiac failure NOS, cardiac failure acute, cardiac failure aggravated, left ventricular failure, cardiac failure congestive, congestive cardiac failure aggravated, cardiac failure chronic, pulmonary oedema NOS, acute pulmonary oedema, pulmonary oedema aggravated.

primär das Ergebnis der doppelblinden Studie berücksichtigt, da diese Studie eine höhere Ergebnissicherheit aufweist und eine Aussage über den längerfristigen Therapieeffekt ermöglicht.

3-fach-Therapie mit Pioglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff

Zur Rate der kardialen unerwünschten Ereignisse wurden in der Studie F-PIO-100 keine Angaben gemacht, bei den schwerwiegenden kardialen unerwünschten Ereignissen war aus jeder Behandlungsgruppe ein Patient betroffen. Herzinsuffizienzen traten in dieser Studie nicht auf. Eine Unterlegenheit oder Überlegenheit der beiden untersuchten Therapieoptionen kann aufgrund der geringen Ereignisraten aus dem Ergebnis nicht abgeleitet werden.

Pioglitazon in Kombination mit Humaninsulin

In der Publikation von Jin 2007 wird erwähnt, dass im Rahmen der Studie keine Herzinsuffizienzen auftraten. Eine Unterlegenheit oder Überlegenheit der beiden untersuchten Therapieoptionen kann aus diesem Ergebnis nicht abgeleitet werden.

Verabreichung von Pioglitazon im Rahmen verschiedener Therapieansätze (PROactive)

In der PROactive-tudie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Rate kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse identifiziert. Für das Auftreten einer Herzinsuffizienz als unerwünschtes Ereignis wurde eine zusätzliche Auswertung vorgenommen (Tabelle 36). Dabei ergab sich für die Patienten unter Pioglitazontherapie gegenüber Placebo eine statistisch signifikant höhere Rate von schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Herzinsuffizienzen. Die Rate der tödlichen Herzinsuffizienzen war zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Tabelle 36: Herzinsuffizienz

Studien	Herzinsuffizienz ^a		
	Tödliche [n (%)]	SUE [n (%)]	Nicht SUE [n (%)]
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444			
Pio	25 (1,0)	149 (5,7)	168 (6,4)
Plac	22 (0,8)	108 (4,1)	114 (4,3)
	p= 0,634 ^b	p= 0,007	p <0,001
[Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [SUE]: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht			

^a Eingeschlossene Vorzugsbenennungen: *Acute left ventricular failure, cardiac asthma, cardiac failure, cardiac failure acute, cardiac failure chronic, cardiac failure congestive, cardiopulmonary failure, congestive*

cardiomyopathy, left ventricular failure, low cardiac output syndrome, pulmonary oedema, right ventricular failure, ventricular dysfunction.

^b Eigene Berechnung mittels Chi²-Test

Die PROactive-Studie zeigte keine Unter- oder Überlegenheit der Pioglitazonbehandlung bezüglich der Gesamtheit kardialer unerwünschter Ereignisse; bezüglich des Auftretens nicht schwerwiegender und schwerwiegender Herzinsuffizienzen ergab sich aus der Studie aber ein Hinweis auf eine Unterlegenheit der Pioglitazonbehandlung.

Für Rosiglitazon lagen Angaben zu kardialen (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen basierend auf der MedDRA-Kodierung „*cardiac disorders*“ nur für den Vergleich einer Behandlung mit Rosiglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin vor. In der Studie von Bakris 2006 und der Studie AVM 100264 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse zwischen den Therapieoptionen. Allerdings traten kardiale schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie von Bakris 2006 über 32 Wochen numerisch häufiger unter Sulfonylharnstoff/Metformin (9 Patienten mit Ereignissen) als unter Rosiglitazon/Metformin (4 Patienten mit Ereignissen) auf. Solch ein numerischer Unterschied bei den kardialen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurde in der Studie AVM 100264 über 52 Wochen aber nicht bestätigt.

Die Raten für das unerwünschte Ereignis Herzinsuffizienz waren in den Studien Bakris 2006 und AVM 100264 sehr gering, sodass keine Aussage über den Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin hinsichtlich des Auftretens einer Herzinsuffizienz getroffen werden konnte.

5.3.5.5 Frakturen

Die Hersteller von Pioglitazon und Rosiglitazon hatten im März 2007 in einem sogenannten „Rote-Hand Brief“ vor Frakturen gewarnt, die bei einer Behandlung mit einem Glitazon auftreten könnten. Die Daten aus der PROactive-Studie (Tabelle 37) zeigten, dass bei 5,1 % der Frauen unter Behandlung mit Pioglitazon und 2,5 % der Frauen in der Placebogruppe Frakturen auftraten. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant. Angaben zur Häufigkeit von Frakturen bei Männern waren in der Auswertung im „Rote-Hand-Brief“ nicht enthalten. Für Pioglitazon gibt es damit einen Hinweis auf einen Nachteil durch erhöhte Frakturnraten bei Frauen. Ob Rosiglitazon im Rahmen der bestehenden Zulassung zu Frakturen führt, ist unklar, da der Warnhinweis der Behörden auf Ergebnissen der ADOPT-Studie beruhte. In dieser Studie wurden Patienten nicht entsprechend der aktuellen Zulassung von Rosiglitazon behandelt. Die Ergebnisse zur ADOPT-Studie finden sich in Anhang I.

Tabelle 37: Frakturen bei Frauen in der PROactive Studie

Frakturen [n/N (%)]		
Pioglitazon	Placebo	p-Wert
44/870 (5,1)	23/905 (2,5)	0,005 ^a
[n]: Zahl der Frauen mit Fraktur [N]: Zahl der Frauen in der Behandlungsgruppe		

^a Eigene Berechnung mittels Chi²-Test

5.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in 2 offenen Studien zum Vergleich einer Behandlung von Pioglitazon und Metformin gegenüber Glimepirid und Metformin (Umpierrez 2006) und einem Vergleich von Rosiglitazon gegenüber Insulin Glargin in einer Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (Rosenstock 2006 & Vinik 2007) erhoben.

Tabelle 38 und Tabelle 39 geben einen Überblick über die allgemeinen Informationen zu den in den Studien verwendeten Instrumenten zur Erhebung der Lebensqualität. Tabelle 40 beschreibt die Anwendung der Fragebögen in den Studien, die in die Bewertung eingegangen sind.

Tabelle 38: Allgemeine Beschreibung des Instrumentes HUI 3 zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Health Utility Index Mark 3 (HUI 3) ^a	
Dimensionen (Subskalen)	Vision (6 levels) Hearing (6 levels) Speech (5 levels) Ambulation (6 levels) Dexterity (6 levels) Emotion (5 levels) Cognition (6 levels) Pain (5 levels)
Instrument ist validiert	ja [124]
Antwortmöglichkeiten	Deskriptive Sätze aus dem HUI-Gesundheitsstatus Klassifizierungssystem
Verfügbare Scores	Gesamtscores; Scores für Dimensionen
Minimum Score (Nutzwert)	-0,36. Dem Tod wurde der Wert 0,00 zugeordnet, sodass negative Werte einem Gesundheitszustand entsprechen, der schlechter als der Tod empfunden wird [125].
Maximum Score (Nutzwert)	1,00 [125]
Gewichtung für Scores	ja
Richtung der Skalen	Höhere Werte bedeuten eine Verbesserung.
Minimal Important Difference (MID)	Wert: 0,03 für den Gesamtscore [126,127] Wert: 0,05 für einzelne Attribute [125]

^a Quelle: Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database (<http://www.proqolid.org/>)

Tabelle 39: Allgemeine Beschreibung des Instrumentes HRQOL 40-Items zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Health-related quality of life (HRQOL) 40-Items^a	
Dimensionen (Subskalen)	<p><i>Hyperglycaemic symptoms</i> (4 items) <i>Hypoglycaemic symptoms</i> (3 items) <i>Cardiovascular symptoms</i> (4 items) <i>Polyneuropathic sensory symptoms</i> (6 items) <i>Polyneuropathic pain symptoms</i> (4 items) <i>Psychology fatigue symptoms</i> (4 items) <i>Psychology cognitive symptoms</i> (4 items) <i>Ophthalmology symptoms</i> (5 items) <i>Mental health</i> (5 items) <i>General health perception</i> (1item)</p>
Instrument ist validiert	ja ^b
Antwortmöglichkeiten	<p>Fragen zu den Symptomen werden in Abhängigkeit davon, ob ein Symptom auftritt, mit Ja oder Nein beantwortet. Beim Auftreten eines Symptoms wird nachfolgend gefragt, inwieweit der Patient sich gestört fühlt. Diese Frage kann auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beantwortet werden („not at all bothered“ bis „extremely bothered“). In der Auswertung wird dies als <i>distress</i> bezeichnet.</p> <p>Die Antwortmöglichkeiten zu den Fragen <i>mental health</i> und <i>general health perception</i> sind nicht beschrieben.</p>
Verfügbare Scores	<p>Scores für Dimensionen Gesamtscores für <i>symptoms</i> und <i>distress</i></p>
Minimum Score	0 (Angabe für <i>distress</i>)
Maximum Score	100 (Angabe für <i>distress</i>)
Gewichtung für Scores	ja
Richtung der Skalen	Höhere Werte bedeuten größeren <i>distress</i> bzw. bessere <i>general health perception</i> . Keine Angaben für <i>symptoms</i> und <i>mental health</i> .
Minimal Important Difference (MID)	k. A.
[k. A.]: keine Angaben [DSC-R]: Diabetes Symptom Checklist revised [SF36]: Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey	

^a Der Fragebogen setzt sich zusammen aus 34 Items der DSC-R und 6 Items aus dem SF36^b Die Validierung erfolgte im Rahmen der für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie von Vinik (2007).

Tabelle 40: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studien	Umpierrez (2006)	Rosenstock (2006) & Vinik (2007)
Kriterium		
Instrumente	HUI 3	HRQOL 40-Items
Instrument valide für Studienpopulation	ja	ja
Gruppen zu Studienbeginn vergleichbar	ja	nein; höhere Scores in der Insulin-Glargin-Gruppe für <i>symptoms</i> und <i>distress</i> (<i>fatigue distress</i> signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen)
Richtung der Skalen laut Studie	gleiche Angaben wie in Tabelle 38	gleiche Angaben wie in Tabelle 39
Standardscoring	ja	gleiche Angaben wie in Tabelle 39
Standardskalierung	ja	gleiche Angaben wie in Tabelle 39
Umgang mit fehlenden Werten	k. A.	k. A.
Erhebung in gesamter Studienpopulation	unklar	ja
Fallzahlplanung für PROs	k. A.	k. A.
MID / klinische Relevanz	k. A.	k. A.
[HRQOL]: Health-related quality of life [HUI 3]: <i>Health Utility Index Mark 3</i> [k. A.]: keine Angabe [MID]: <i>Minimal Important Difference</i>		

Tabelle 41 und Tabelle 42 zeigen die Ergebnisse der Studien. Nach Angaben der Autoren traten in der Studie von Umpierrez 2006 keine Unterschiede zwischen Pioglitazon/Metformin und Glimperid/Metformin am Beginn der Studie, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten für die einzelnen Attribute des HUI 3 und den Gesamtscore auf. Beide Gruppen wiesen über den gesamten Verlauf der Studie nach den Angaben aus dem HUI 3 eine relativ gute Lebensqualität auf, da die Werte aller Attribute um den Wert 1 lagen. Insgesamt sind die Angaben in der Publikation wenig detailliert; so liegen keine Angaben zu den individuellen Attributen und zum Gesamtscore zu den einzelnen Messzeitpunkten vor, es werden lediglich Spannweiten von Mittelwerten angegeben und generelle Aussagen zur Vergleichbarkeit der Gruppen gemacht.

In der Publikation von Vinik (2007) wurden in der Insulin-Glargin-Gruppe zu Studienbeginn für *symptoms* und *distress* höhere Scores als in der Rosiglitazongruppe ermittelt. Statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen waren die Werte zum *fatigue distress*. Insgesamt weist dies auf eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität innerhalb der Insulin-Glargin-Gruppe zu Studienbeginn hin. Die Veränderungen im Vergleich zum Studienbeginn für *mood symptoms*, *fatigue distress*, *ophthalmologic symptoms* und *distress*, *total symptoms*, *total distress* und *perception of general health* waren statistisch signifikant

unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass im Verlauf der Studie unter Insulin-Glargin-Therapie bei schlechteren Ausgangswerten eine größere Zunahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erzielt wurde als unter Rosiglitazon. Für alle anderen *symptoms*- und *distress*-Parameter wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden. Ergebnisse zu Veränderungen im *emotional well-being* wurden nicht angegeben, obwohl diese Daten im Rahmen der Untersuchung erhoben wurden. Die Aussagekraft dieser Studie ist allerdings limitiert, da a.) teilweise signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen am Studienbeginn vorlagen (*fatigue distress*), b.) Angaben zur Anzahl der Patienten, die den Fragebogen am Studienende ausfüllten, fehlen und der Umgang mit fehlenden Daten unklar ist, c.) es unklar ist, wie anhand einer Ja / Nein Antwort für *symptoms* die dargestellten Scores errechnet wurden, d.) selektiv nur signifikante Ergebnisse dargestellt wurden und es sich e.) um eine Studie mit offenem Design und damit hohem Verzerrungspotenzial für subjektive Endpunkte wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität handelt. Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten ein Nutzen oder Schaden für eine der Behandlungsoptionen nicht ableiten.

Tabelle 41: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HUI 3)

Studie	Instrument	Analysen	Studienbeginn MW Bereich für die individuellen Attribute des HUI3	Studienende MW Bereich für die individuellen Attribute des HUI3	Veränderung zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
Pioglitazon						
2-fach-Therapie						
Pio + Met vs. SH + Met						
Umpierrez (2006)	HUI 3	Veränderungen der HUI-3-Scores wurden relativ zum Studienbeginn berechnet und zusammenfassend mithilfe der deskriptiven Statistik dargestellt. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem t-Test oder mit ANCOVA analysiert. Die Angaben in der Publikation hierzu sind nicht eindeutig.	Pio: 0,95-0,99 Glimepirid: 0,96-1,00 Gesamtscore: k. A.	Pio: 0,96-1,00 Glimepirid: 0,95-1,00 Gesamtscore: k. A.	k. A.	n. s. für die individuellen Attribute und den Gesamtscore
[HUI 3]: Health Utility Index Mark 3 [MW]: Mittelwerte [n. s.]: nicht signifikant [Pio]: Pioglitazon						

Tabelle 42: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL 40-Items)

Studie	Analysen	Studienbeginn MW (SD), N [Behandlung]	Studienende MW (SD)	Veränderung zu Studienbeginn MW (SD)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle); MWD; p-Wert
Rosiglitazon					
3-fach-Therapie					
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met					
Rosenstock (2006) & Vinik (2007)	Vergleich der Scores zwischen den Behandlungsgruppen am Studienende. Veränderungen im Vergleich zum Studienbeginn zwischen den und innerhalb der Gruppen wurden mit einer <i>Repeated-Measure-Analyse</i> mit gemischten Effekten untersucht.	<i>Hyperglycemia symptoms</i>			
		35,7 (34,4), N= 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.
		42,8 (36,1), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.	
		<i>Hyperglycemia distress</i>			
		32,2 (16,1), N= 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.
		33,8 (16,3), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.	
		<i>Mood symptoms</i>			
		27,4 (35,9), N= 112 [Rosi]	k. A.	6,72 (19,7)	k. A.; p= 0,007
		34,3 (38,2), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	-6,14 (17,9)	
		<i>Mood distress</i>			
		28,8 (14,2), N= 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.
		30,6 (14,2), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.	
		<i>Cardiovascular symptoms</i>			
		19,5 (24,8), N= 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.
23,1 (29,8), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.			
<i>Cardiovascular distress</i>					
26,0 (8,9), N= 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.		
27,5 (10,9), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.			
<i>Neuropathic sensory symptoms</i>					
29,5 (32,1), N= 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.		
30,9 (31,2), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 42 (Fortsetzung): Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL 40-Items)

Studie	Analysen	Studienbeginn MW (SD), N [Behandlung]	Studienende MW (SD)	Veränderung zu Studienbeginn MW (SD)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle); MWD; p-Wert
		<i>Neuropathic sensory distress</i>			
		29,2 (12,3), N= 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.
		29,7 (12,1), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.	
		<i>Neuropathic pain symptoms</i>			
		15,6 (24,1), N= 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.
		19,3 (31,1), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.	
		<i>Neuropathic pain distress</i>			
		25,2 (8,8), N= 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.
		27,1 (14,0), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.	
		<i>Fatigue symptoms</i>			
		47,8 (37,0), N= 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.
		55,5 (39,9), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.	
		<i>Fatigue distress</i>			
		36,2 (17,1), N= 112 [Rosi]	k. A.	-2,04 (5,7)	k. A.; p= 0,033
		42,5 (21,2), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	-7,02 (16,5)	
		p= 0,017 zwischen den Gruppen			
		<i>Cognitive symptoms</i>			
		30,8 (32,9), N= 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.
		35,8 (35,9), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.	
		<i>Cognitive distress</i>			
		29,4 (12,5), N= 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.
		32,5 (15,7), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.	
		<i>Ophthalmologic symptoms</i>			
		21,9 (27,8), N= 112 [Rosi]	k. A.	0,63 (2,8)	k. A.; p= 0,007
		26,9 (31,0), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	-9,4 (34,9)	

(Fortsetzung)

Tabelle 42 (Fortsetzung): Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL 40-Items)

<i>Ophthalmologic distress</i>				
25,6 (7,9), N= 112 [Rosi]	k. A.	0,7 (2,7)	k. A.; p= 0,013	
27,9 (11,6), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	-2,44 (8,8)		
<i>Total symptoms</i>				
28,4 (21,4), N= 112 [Rosi]	k. A.	-1,15 (4,1)	7,59; p= 0,005	
33,3 (23,8), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	-5,67 (17,0)	(adjustiert)	
<i>Total distress</i>				
29,0 (8,7), N= 112 [Rosi]	k. A.	-1,06 (3,7)	1,92; p= 0,03	
31,3 (10,5), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	-2,81 (9,0)	(adjustiert)	
<i>Perception of general health</i>				
50,5 (21,0), N= 112 [Rosi]	52,7 (k. A.)	k. A.	-5,38; p= 0,047	
46,3 (21,6), N= 104 [Insulin Glargin]	53,1 (k. A.)	k. A.	(adjustiert)	
<i>Emotional well-being</i>				
76,7 (18,4), N= 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.	
74,1 (18,4), N= 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.		
[HRQOL]: <i>Health related quality of life</i> [k. A.]: keine Angaben [M]: Metformin [MW]: Mittelwerte [MWD]: Differenz des Mittelwertes [n. s.]: nicht signifikant [Rosi]: Rosi [SD]: <i>standard deviation</i> , Standardabweichung [SH]: Sulfonylharnstoff				

5.3.7 Therapiezufriedenheit

Daten zur Therapiezufriedenheit wurden in der Studie AVM 100264 zum Vergleich einer Therapie mit dem Kombipräparat Rosiglitazon/Metformin gegenüber einer Sulfonylharnstoff (Gliclazid/Glibenclamid)–Metformin-Therapie erhoben. Die Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie wurde mithilfe des *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire – Status Version* (DTSQs) und der Veränderungsversion (DTSQc) untersucht.

Tabelle 43 beschreibt die Charakteristika der Fragebögen, Tabelle 44 fasst die wichtigsten Kriterien zur Validität der verwendeten Fragebögen für die ausgewerteten Studien zusammen und Tabelle 45 zeigt die Studienergebnisse.

Tabelle 43: Allgemeine Beschreibung der in der Studie verwendeten Instrumente zur Behandlungszufriedenheit

Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Statusversion (DTSQs) ^a	
Dimensionen (Subskalen)	Behandlungszufriedenheit (6 Items) Hyperglykämieempfindung (1 Item) Hypoglykämieempfindung (1 Item)
Instrument ist validiert	ja [128]
Antwortmöglichkeiten	7-Punkte-Likert-Skala
Verfügbare Scores	Gesamt Scores für die Behandlungszufriedenheit; Item Scores für die Hyper- und Hypoglykämieempfindung
Minimum Score	Behandlungszufriedenheit: 0 Hyperglykämieempfindung: 0 Hypoglykämieempfindung: 0
Maximum Score	Behandlungszufriedenheit: 36 Hyperglykämieempfindung: 6 Hypoglykämieempfindung: 6
Gewichtung für Scores	nein
Richtung der Skalen	Behandlungszufriedenheit: höhere Werte bedeuten Verbesserung Hyper- und Hypoglykämieempfindung: niedrigere Werte bedeuten Verbesserung
Minimal Important Difference (MID)	nicht evaluiert
Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Veränderungsversion (DTSQc)	
Dimensionen (Subskalen)	Behandlungszufriedenheit (6 Items) Hyperglykämieempfindung (1 Item) Hypoglykämieempfindung (1 Item)
Instrument ist validiert	ja
Antwortmöglichkeiten	7-Punkte-Likert-Skala
Verfügbare Scores	Gesamtscores für die Behandlungszufriedenheit; Item Scores für die Hyper- und Hypoglykämieempfindung
Minimum Score	Behandlungszufriedenheit: -18 Hyperglykämieempfindung: -3 Hypoglykämieempfindung: -3
Maximum Score	Behandlungszufriedenheit: 18 Hyperglykämieempfindung: 3 Hypoglykämieempfindung: 3
Gewichtung für Scores	nein
Richtung der Skalen	Behandlungszufriedenheit: positive Werte bedeuten Verbesserung, negative Werte bedeuten Verschlechterung, null keine Veränderung Hyper- und Hypoglykämieempfindung: negative Werte bedeuten Verbesserung, positive Werte bedeuten eine Verschlechterung, null keine Veränderung
Minimal Important Difference (MID)	nicht evaluiert

^a Quelle: Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database (<http://www.proqolid.org/>)

Tabelle 44: Übersicht über die für die Bewertung der Studie wichtigen Kriterien zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit mittels DTSQ_{s+c}

Studien Kriterium	AVM 100264
Instrumente	DTSQs DTSQc
Instrument valide für Studienpopulation	ja
Gruppen zu Studienbeginn vergleichbar	ja
Richtung der Skalen laut Studie	Gleiche Angaben wie in Tabelle 45.
Standardscoring	Gleiche Angaben wie in Tabelle 45.
Standardskalierung	k. A.
Umgang mit fehlenden Werten	Es wurde kein ITT mit LOCF-Auswertung vorgenommen, was möglich gewesen wäre.
Erhebung in gesamter Studienpopulation	DTSQs: Ja, aber es wurden nur Patienten mit einem Basiswert und einem Wert aus der 52 Studienwoche in die Auswertung aufgenommen. DTSQc: Ja
Fallzahlplanung für PROs	k. A.
MID / klinische Relevanz	DTSQs: Eine statistisch signifikante Veränderung eines Scores wird als klinisch relevant betrachtet.
<p>[DTSQ]: <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i> [DTSQs]: Statusversion des DTSQ [DTSQc]: Veränderungsversion des DTSQ [k. A.]: keine Angabe [LOCF]: <i>last observation carried forward</i> [MID]: <i>Minimal Important Difference</i></p>	

Tabelle 45: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit

Studie	Instrument	Analysen	Werte vor Behandlungsbeginn MW (SD), N [Behandlung]	Ergebnisse zum Studienende MW (SD), N [Behandlung]	Veränderung zu Studienbeginn MW (SE), N [Behandlung]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) MWD, KI, p-Wert
Studien mit Rosi						
2-fach-Therapie						
Rosi + Met vs. SH + Met						
AVM 100264	DTSQs	ANCOVA adjustiert für Behandlung, Geschlecht, BMI, Land, Geschlecht- BMI- Interaktion und Baselinewerte.	Behandlungszufriedenheit	Behandlungszufriedenheit	Behandlungszufriedenheit	Behandlungszufriedenheit
			27,3 (6,9), N = 198 [Rosi/M] 28,1 (6,6), N = 198 [M/SH]	29,6 (5,7), N = 198 [Rosi/M] 29,8 (5,7), N = 198 [M/SH]	2,1 (0,5), N = 198 [Rosi/M] 2,1 (0,4), N = 198 [M/SH]	0,04; [-1,01; 1,09] p = 0,937
			Hyperglykämieempfindung	Hyperglykämieempfindung	Hyperglykämieempfindung	Hyperglykämieempfindung
			2,5 (2,0), N = 198 [Rosi/M] 2,6 (1,9), N = 197 [M/SH]	1,7 (1,8), N = 198 [Rosi/M] 1,8 (1,7), N = 197 [M/SH]	-0,7 (0,1), N = 198 [Rosi/M] -0,6 (0,1), N = 197 [M/SH]	-0,1; [-0,4; 0,2] p = 0,523
			Hypoglykämieempfindung	Hypoglykämieempfindung	Hypoglykämieempfindung	Hypoglykämieempfindung
			0,9 (1,4), N = 198 [Rosi/M] 1,1 (1,6), N = 198 [M/SH]	0,8 (1,4), N = 198 [Rosi/M] 1,5 (1,7), N = 198 [M/SH]	-0,2 (0,1), N = 198 [Rosi/M] 0,4 (0,1), N = 198 [M/SH]	-0,6; [-0,9; -0,3] p < 0,001
	DTSQc	ANCOVA adjustiert für Behandlung, Geschlecht, BMI, Geschlecht- BMI- Interaktion und Land.		MW (SE), N [Behandlung] Behandlungszufriedenheit 12,0 (0,4), N = 221 [Rosi/M] 12,8 (0,4), N = 210 [M/SH] Hyperglykämieempfindung -0,6 (0,1), N = 222 [Rosi/M] -0,6 (0,1), N = 209 [M/SH] Hypoglykämieempfindung -0,8 (0,1), N = 222 [Rosi/M] -0,5 (0,1), N = 208 [M/SH]		Behandlungszufriedenheit -0,7; [-1,8; 0,3] p = 0,160 Hyperglykämieempfindung 0,05; [-0,30; 0,40] p = 0,767 Hypoglykämieempfindung -0,30; [-0,62; 0,02] p = 0,063
[ANCOVA]: Analyse der Kovarianz [BMI]: Body-Mass-Index [DTSQ]: <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i> [DTSQs]: Statusversion des DTSQ [DTSQc]: Veränderungsversion des DTSQ [KI]: Konfidenzintervall [M]: Metformin [MW]: Mittelwert [MWD]: Differenz der Mittelwerte [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>standard deviation</i> , Standardabweichung [SE]: <i>standard error</i> , Standardfehler [SH]: Sulfonylharnstoff <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht						

Für die Auswertung der Therapiezufriedenheit mit dem DTSQs wurden nur Patienten eingeschlossen, die einen Wert vor Behandlungsbeginn und einen Wert am Ende der Studie (52. Woche) aufwiesen. Dies entsprach ca. 85 % aller Patienten am Studienende (die damit in die Auswertung mit dem DTSQc eingegangen sind). Da allerdings im Verlauf der Studie für den DTSQs nach 4, 8, 12 und 18 Wochen eine Analyse vorgenommen wurde, hätte auch eine ITT-Analyse mit LOCF durchgeführt werden können. Da die Abbruchquote in beiden Gruppen ungefähr gleich groß war und keine Unterschiede zwischen den unerwünschten Ereignissen, die zu einem Abbruch führten, bestanden, ist wahrscheinlich nur von einer geringen Verzerrung zwischen den Behandlungsgruppen auszugehen. Ein Einfluss der Studienabbrüche auf die Ergebnisse innerhalb der Gruppen ist jedoch nicht auszuschließen.

Die Ergebnisse der Studie zeigten für den DTSQs, dass zu Studienbeginn die Zufriedenheit der Patienten mit der bis dahin erhaltenen Therapie und die Hypo- bzw. Hyperglykämieempfindung vergleichbar waren. Im Laufe der Studie nahm die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung in beiden Gruppen in vergleichbarem Ausmaß zu und die Empfindung, dass die Blutzuckerspiegel unannehmbar hoch waren, nahm in beiden Behandlungsgruppen ab. Unter Rosiglitazon hatten weniger Patienten das Empfinden, dass ihr Blutzuckerspiegel unannehmbar niedrig war, während unter Sulfonylharnstoff die Empfindung unannehmbar niedriger Blutzuckerspiegel zunahm. Der Unterschied zwischen den Gruppen war bezüglich der Hypoglykämieempfindung statistisch signifikant. Damit spiegeln die Ergebnisse des DTSQs die der direkten Erhebung der Hypoglykämien wider (siehe Abschnitt 5.3.4.2).

Für den DTSQc, der auf einer einmaligen Befragung am Ende der Studie zur Behandlungszufriedenheit und der Hyper- und Hypoglykämieempfindung beruht, war das Risiko einer Verzerrung zwischen den Gruppen und innerhalb der Gruppen am geringsten, da von den Patienten, die bis zum Ende in der Studie verblieben, mit 95,3 % der Patienten unter Rosiglitazon und 90,4 % unter Sulfonylharnstoff ein hoher Anteil in die Auswertung des DTSQc einfluss. Die Patienten berichteten mit diesem Fragebogen ebenfalls über eine steigende Zufriedenheit mit der Behandlung im Vergleich zur Vorbehandlung, ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wurde nicht ermittelt. Die negativen Scores für die Hyper- und Hypoglykämieempfindung in beiden Behandlungsgruppen weisen darauf hin, dass die Hypo- und Hyperglykämieempfindung abnahm. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wurde dabei nicht gefunden. Allerdings war die Abnahme in der Hypoglykämieempfindung auch in dieser Auswertung innerhalb der Rosiglitazongruppe tendenziell größer als in der Sulfonylharnstoffgruppe. Die Unterschiede zwischen den beiden Testverfahren für die Hypoglykämieempfindung könnten u. a. auf der höheren Anzahl an ausgewerteten Personen im DTSQc beruhen. Insgesamt zeigen die abweichenden Ergebnisse bezüglich der statistischen Signifikanz des Gruppenunterschieds, dass das Ergebnis nicht robust ist.

Zusammenfassend ergab die Studie keinen Hinweis auf einen Unterschied bezüglich der Behandlungszufriedenheit zwischen Rosiglitazon/Metformin und Sulfonylharnstoff/Metformin.

5.4 Sensitivitätsanalysen

In den durchgeführten Meta-Analysen wurden bei einer sehr geringen Anzahl an eingeschlossenen Studien keine auffälligen Heterogenitäten (I^2 -Wert $\geq 50\%$) festgestellt. Entsprechend wurden keine weiteren Analysen durchgeführt.

5.5 Subgruppenanalysen

Eigene Subgruppenanalysen bezüglich der in der Projektskizze vorgesehenen Merkmale wurden nicht vorgenommen, da keine entsprechenden Daten zur Verfügung standen. In der PROactive-Studie wurden prospektiv geplante Subgruppenanalysen durchgeführt, die im Ergebnisteil zu makrovaskulären Folgeerkrankungen ausführlich dargestellt wurden (siehe Abschnitt 5.3.1).

5.6 Zusammenfassung

Insgesamt wurden 5 Studien für die Bewertung von Pioglitazon und 14 Studien für die Bewertung von Rosiglitazon identifiziert. In den eingeschlossenen Studien wurden die folgenden Therapieoptionen für Pioglitazon bzw. Rosiglitazon untersucht:

Pioglitazon	Rosiglitazon
<ul style="list-style-type: none"> • 2-fach-Therapie mit Metformin - vs. Metformin u. Sulfonylharnstoff • 3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff - vs. Placebo, Metformin u. Sulfonylharnstoff • Kombination mit Humaninsulin - vs. Humaninsulin in der Monotherapie • Verabreichung im Rahmen verschiedener Therapieansätze (PROactive) - vs. Placebo mit verschiedenen Therapieansätzen (z. B. Metformin, Sulfonylharnstoff, Insulin, Diät) 	<ul style="list-style-type: none"> • 2-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff - vs. Placebo u. Sulfonylharnstoff • 2-fach-Therapie mit Metformin - vs. Placebo u. Metformin - vs. Sulfonylharnstoff u. Metformin • 3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff - vs. Placebo, Metformin u. Sulfonylharnstoff - vs. Metformin, Sulfonylharnstoff u. sportliche Übungen - vs. Insulin Glargin, Metformin u. Sulfonylharnstoff - vs. NPH-Insulin, Metformin u. Sulfonylharnstoff

Zu den Endpunkten Dialysenotwendigkeit und hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik standen in den

eingeschlossenen Studien keine relevanten Daten zur Verfügung. Eine zusammenfassende Übersicht über die Beleglage für die im Bericht verwendeten Zielgrößen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus ist in Tabelle 46 dargestellt.

Makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität

In der PROactive-Studie, die eine Therapieoptimierung mit und ohne Pioglitazon vergleicht (Pioglitazon vs. Placebo bei Optimierung der blutzuckersenkenden Therapie in beiden Gruppen), konnte kein Vorteil einer Behandlung mit Pioglitazon gegenüber Placebo bei Patienten mit makrovaskulärer Vorschädigung in Bezug auf Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt (inkl. stiller Myokardinfarkt), Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention (inkl. koronare Bypassoperation oder PCI), größere Beinamputationen oder eine Bypassoperation bzw. Revaskularisierung im Bein identifiziert werden (als kombinierter Endpunkt und für die Einzelkomponenten).

Für einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zur Therapie ohne Pioglitazon. Die Effektrichtung zugunsten von Pioglitazon zeigte sich auch für 3 von 4 weiteren Endpunkten, die Teilaspekte des kombinierten Endpunktes aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall abbildeten⁴. Für 2 dieser Endpunkte erreichte die Gruppendifferenz statistische Signifikanz. Für einen weiteren Teilaspekt, die kardiovaskuläre Mortalität, wurde dagegen ein *Hazard Ratio* von 0,94 [95 %-KI 0,74; 1,20] und damit kein Effekt beobachtet.

Für transiente ischämische Attacken und Todesursachen wie Myokardinfarkt, andere kardiale (z. B. Herzrhythmusstörungen), kardiovaskuläre (z. B. pulmonare Embolie), zerebrovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Todesursachen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

In einer Subgruppenanalyse fand sich für Patienten, die bereits einen Schlaganfall vor Beginn der Studie erlitten hatten, ein statistisch signifikanter Vorteil von Pioglitazon gegenüber Placebo für den Endpunkt Häufigkeit des Schlaganfalls. Hinsichtlich kombinierter Endpunkte aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall bzw. kardiovaskulärer Mortalität und Schlaganfall wurde dieser Vorteil für Pioglitazon in dieser Subgruppe nicht nachgewiesen. Kein Vorteil für eine Behandlung mit Pioglitazon bezüglich unterschiedlich kombinierter Endpunkte sowie bezüglich des Auftretens von Myokardinfarkten konnte für Personen gezeigt werden, die bereits einen Myokardinfarkt in ihrer Krankengeschichte aufwiesen.

⁴ A.) Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI) + Schlaganfall; statistisch signifikanter Gruppenunterschied, B.) Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI) und C.) Tödlicher oder nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI); statistisch signifikanter Gruppenunterschied.

Hinsichtlich einer Behandlung mittels Fotokoagulation zur Vermeidung von mikrovaskulären Folgeschäden (Erblindungen) durch eine diabetische Retinopathie oder eines diabetischen Makulaödems wurde zwischen der Pioglitazongruppe und Placebo kein Unterschied gefunden.

Zum Einfluss einer Behandlung mit Glitazonen auf die Mortalität und auf mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen lassen sich mit Ausnahme der PROactive-Studie keine Aussagen anhand der eingeschlossenen Studien treffen.

Zusammenfassend ergab sich somit ein Hinweis auf einen Vorteil einer Behandlung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Behandlung ohne Pioglitazon (bei Optimierung der blutzuckersenkenden Therapie in beiden Gruppen) bezüglich des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall sowie bezüglich des erneuten Auftretens eines Schlaganfalls für Patienten, die bereits einen Schlaganfall in der Anamnese aufwiesen. Diesem Hinweis auf einen Vorteil von Pioglitazon ist insbesondere der Hinweis auf einen größeren Schaden unter Pioglitazon bezüglich der Herzinsuffizienzen gegenüberzustellen.

Krankenhausaufenthalte

In keiner der eingeschlossenen Studien mit Pioglitazon und Rosiglitazon wurde für den patientenrelevanten Endpunkt Krankenhausaufenthalte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapieoptionen identifiziert, soweit die entsprechenden Informationen aus den Studienberichten bzw. Publikationen entnommen werden konnten.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Informationen kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil einer Glitazonbehandlung im Vergleich zu anderen Therapieoptionen hinsichtlich des Endpunktes Krankenhausaufenthalte.

Ausmaß der Blutzuckersenkung

Pioglitazon

Eine Behandlung mit Pioglitazon in der 3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff führte im Vergleich zu Placebo/Metformin/Sulfonylharnstoff im Mittel zu einem um 1,2 % statistisch signifikant niedrigeren HbA1c.

Patienten mit chronischem Nierenversagen und einer GFR von 30 ~ 59 ml/min/1,73 m² zeigten unter einer Kombinationsbehandlung mit Pioglitazon und Humaninsulin im Vergleich zu Humaninsulin 70/30 in der Monotherapie eine statistisch signifikant stärkere Senkung des HbA1c. Bei Patienten mit einer GFR von 15 ~ 29 ml/min/1,73 m² wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Senkung des HbA1c zwischen den Behandlungsgruppen gemessen.

Bei den aktiv kontrollierten Studien zeigte sich in der 2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin gegenüber einer Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin kein statistisch signifikanter Unterschied im Ausmaß der HbA1c-Senkung.

Eine Therapieoptimierung mit Pioglitazon zeigte im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon eine statistisch signifikant stärkere Senkung des HbA1c (mittlerer Gruppenunterschied 0,53 %).

Rosiglitazon

Im Vergleich zu Placebo zeigten die Ergebnisse einer Meta-Analyse für Rosiglitazon eine statistisch signifikant stärkere Absenkung des HbA1c in der 2-fach-Therapie mit Metformin. Der Gruppenunterschied des HbA1c unter Rosiglitazon 4 mg betrug im Laufe einer 6-monatigen Behandlung im Mittel 1 %, unter Rosiglitazon 8 mg 1,1 %.

Auch in der 2-fach-Kombination mit Sulfonylharnstoff bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz führte eine Behandlung mit Rosiglitazon (4 mg bis 8 mg) im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikant stärkeren Abnahme des HbA1c (mittlerer Gruppenunterschied 0,74 %).

Bei einer 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Sulfonylharnstoff und Metformin wurde im Vergleich zu Placebo/Sulfonylharnstoff/Metformin ebenfalls eine statistisch signifikant stärkere Absenkung des HbA1c gemessen. Unter Rosiglitazon 4 mg betrug der Gruppenunterschied über 6 Monate im Mittel 0,6 %, unter Rosiglitazon 8 mg 1,1 %.

Wurden ergänzend zu einer Therapie mit Rosiglitazon, Sulfonylharnstoff und Metformin sportliche Übungen durchgeführt, war diese Behandlung im Vergleich zu einer 3-fach-Therapie ohne sportliche Übungen und einer 2-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin (+/- sportliche Übungen) mit einer statistisch signifikant höheren HbA1c-Senkung verbunden. Im Vergleich der 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Sulfonylharnstoff und Metformin und der 2-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin (beide Gruppen ohne sportliche Übungen) wurde eine statistisch signifikant stärkere Absenkung des HbA1c unter der 3-fach-Therapie gemessen. Wurde die 2-fach-Therapie durch sportliche Übungen ergänzt, ergab sich im Vergleich zur 2-fach-Therapie ohne sportliche Übungen ebenfalls eine statistisch signifikant stärkere Absenkung des HbA1c. Kein statistisch signifikanter Unterschied fand sich im Vergleich der 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Sulfonylharnstoff und Metformin ohne sportliche Übungen und einer 2-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff, die durch sportliche Übungen ergänzt wurde.

In den aktiv kontrollierten Studien wurde unter Rosiglitazon und Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff und Metformin für 2 von 3 bewerteten Studien ein statistisch signifikanter Unterschied von 0,2 % bzw. 0,4 % im HbA1c gemessen. Da die 95 %-Konfidenzintervalle den international akzeptierten Irrelevanzbereich von 0,4 % einschlossen bzw. vollständig

unterschieden, wurden die beobachteten Gruppenunterschiede als klinisch nicht relevant eingestuft. Insgesamt werden die beiden Behandlungsoptionen hinsichtlich der Senkung des HbA1c als vergleichbar eingestuft. Diese Einschätzung wurde auch durch das Ergebnis der dritten Studie bekräftigt, in der kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Ausmaß der HbA1c-Senkung auftrat.

Im Vergleich einer 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Sulfonylharnstoff und Metformin mit Insulin Glargin bzw. NPH-Insulin und Sulfonylharnstoff und Metformin wurde über 6 Monate zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied im Ausmaß der HbA1c-Reduktion festgestellt.

Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien

In der PROactive-Studie wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Rate schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien zwischen einer Behandlung mit Pioglitazon und einer mit Placebo bei einer Adjustierung der begleitenden antidiabetischen Therapie auf einen Ziel HbA1c-Zielwert von < 6,5 % ermittelt.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rosiglitazon fand sich in der 2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff und Metformin (AVM 100264). Über 52 Wochen wurden unter der Therapie mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid und Gliclazid 10 schwere Hypoglykämien registriert, unter Rosiglitazon dagegen nur 1 schwere Hypoglykämie. Zusätzlich trat in der Sulfonylharnstoffgruppe eine schwerwiegende Hypoglykämie auf.

Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien traten in den weiteren eingeschlossenen Studien ansonsten relativ selten auf oder es wurden keine Ereignisse registriert.

Unerwünschte Ereignisse

In den Studien mit Pioglitazon wurde für keine der untersuchten Therapieoptionen hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt.

Die Auswertung für Rosiglitazon ergab für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse keinen signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Therapieoptionen.

In den placebokontrollierten Studien mit Rosiglitazon in der 2-fach- oder 3-fach-Therapie wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse beobachtet.

In den aktiv kontrollierten Studien zur 2-fach Therapie mit Rosiglitazon/Metformin versus Sulfonylharnstoff/Metformin wurde in einer Studie eine statistisch signifikant höhere Rate an Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse in der Rosiglitazon-/Metformingruppe beobachtet. In 2 längeren Studien mit höheren Patientenzahlen trat jedoch kein Unterschied bezüglich der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf, sodass insgesamt von vergleichbaren Raten dieser Ereignisse unter Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff – jeweils in Kombination mit Metformin – ausgegangen wird.

In der Meta-Analyse 2 Studien mit dem Vergleich einer 3-fach-Therapie aus Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff mit Insulin Glargin, Metformin und Sulfonylharnstoff wurde ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko eines Studienabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unter Rosiglitazon identifiziert (RR: 4,7; 95 %-KI 1,23; 17,92). Auch im Vergleich zu NPH-Insulin war die Abbruchrate innerhalb eines Jahres unter Rosiglitazon höher, erreichte aber keine statistische Signifikanz (4 Patienten [7 %] vs. 0 Patienten). Die Aussagekraft dieser Daten ist durch das offene Design der Studien eingeschränkt.

Zusammenfassend ergab sich aus diesen Informationen kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon im Vergleich zu anderen Therapieoptionen hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Diese Aussage ist auch für Rosiglitazon gültig mit der Ausnahme, dass für Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ein Hinweis auf einen Nachteil für Rosiglitazon in der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zu einer Behandlung mit Insulin Glargin/Metformin/Sulfonylharnstoff vorliegt.

Ödeme

Ödeme traten als unerwünschtes Ereignis unter Pioglitazon in der 2-fach-Kombination mit Metformin im Vergleich zu Metformin/Sulfonylharnstoff, in der Kombination mit Humaninsulin 70/30 im Vergleich zu einer Monotherapie mit Humaninsulin 70/30 und in der PROactive-Studie unter einer optimierten antidiabetischen Therapie im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon statistisch signifikant häufiger auf als in den Kontrollgruppen. Im Vergleich einer Behandlung von Pioglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Metformin/Sulfonylharnstoff wurden in beiden Gruppen gleich viele Ödeme registriert, wobei die Anzahl insgesamt nur sehr klein war. In der PROactive Studie wurden außerdem Studienabbrüche aufgrund von Ödemen unter Therapieoptimierung mit Pioglitazon statistisch signifikant häufiger beobachtet als unter Therapieoptimierung ohne Pioglitazon. In den anderen Studien wurden nur vereinzelt Studienabbrüche aufgrund von Ödemen registriert. Weiterhin war in den eingeschlossenen Studien die Rate schwerwiegender Ödeme relativ niedrig und in keiner der Studien zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant unterschiedlich.

In den Studien mit Rosiglitazon war in allen placebokontrollierten Studien die Rate an Ödemen in der 2-fach-Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff und in der 3-fach-Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff unter Rosiglitazon höher als unter Placebo. Die Anzahl der Ödeme stieg dabei mit der Rosiglitazondosis an. Der Unterschied zwischen den Gruppen erreichte in 1 von 4 Studien zur 2-fach-Therapie sowie in einer Meta-Analyse der Studien zu Rosiglitazon/Metformin (8 mg) im Vergleich zu Placebo/Metformin und in beiden Studien zur 3-fach-Therapie statistische Signifikanz. Auch in den aktiv kontrollierten Studien war die Rate an Ödemen unter Rosiglitazon in der 2-fach-Kombination mit Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff und Metformin und in der 3-fach-Kombination mit Sulfonylharnstoff und Metformin gegenüber Insulin Glargin bzw. NPH-Insulin (in Kombination mit Sulfonylharnstoff und Metformin) höher. Der Gruppenunterschied war für die 2-fach-Therapie und für die 3-fach-Therapie jeweils in 1 von 2 Studien, für die Daten zu Ödemen zur Verfügung standen, statistisch signifikant. Mit Ausnahme der Studie 49653/137, mit einem schwerwiegenden Ödem unter Rosiglitazonbehandlung, traten unter Rosiglitazon keine schwerwiegenden Ödeme auf bzw. wurden nicht berichtet. Studienabbrüche aufgrund von Ödemen wurden in der 2-fach-Therapie mit Metformin, in der 3-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin berichtet, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied zu den jeweiligen Vergleichsgruppen bestand.

Zusammenfassend ergab sich aus diesen Ergebnissen ein Hinweis auf einen Nachteil für eine Behandlung mit Pioglitazon A.) in Kombination mit Metformin versus Sulfonylharnstoff/Metformin, B.) in Kombination mit Humaninsulin 70/30 versus Humaninsulin 70/30 und C.) im Rahmen einer Therapieoptimierung im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für Ödeme als unerwünschte Ereignisse. Für eine Behandlung in der 3-fach-Therapie mit Pioglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Metformin/Sulfonylharnstoff konnte für das unerwünschte Ereignis periphere Ödeme bei sehr kleinen Ereignisraten keine abschließende Bewertung hinsichtlich eines Vor- oder Nachteils einer der Therapieoptionen getroffen werden. Zusätzlich ergab sich aus den vorliegenden Informationen ein Hinweis auf einen Nachteil für eine Behandlung mit Pioglitazon im Rahmen einer Therapieoptimierung im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon bezüglich eines Studienabbruches aufgrund von Ödemen. Für die Rate schwerwiegender unerwünschter Ödeme ergab sich für diesen Therapievergleich kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil. Für alle weiteren Therapieansätze mit Pioglitazon ließ sich aufgrund der geringen Ereignisraten keine abschließende Aussage über eine Über- oder Unterlegenheit einer der Therapieoptionen hinsichtlich der Häufigkeit von durch Ödeme verursachten Studienabbrüchen oder der Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ödeme treffen.

Für eine Behandlung mit Rosiglitazon 8 mg in der 2-fach-Therapie mit Metformin im Vergleich zu Placebo/Metformin und in der 3-fach-Therapie mit Metformin/Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Placebo/Metformin/Sulfonylharnstoff ist ein Nachteil hinsichtlich der Gesamtrate von Ödemen als unerwünschtes Ereignis belegt. Für den Vergleich von

Rosiglitazon/Metformin versus Sulfonylharnstoff/Metformin und den Vergleich von Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff versus Insulin Glargin/Metformin/Sulfonylharnstoff lag ein entsprechender Hinweis auf einen Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon vor. Keine Aussage über einen Vor- oder Nachteil bezüglich der Häufigkeit von Ödemen ließ sich aufgrund der geringen Ereignisraten für den Vergleich von Rosiglitazon mit NPH-Insulin jeweils in Kombination mit Metformin/Sulfonylharnstoff treffen. Zum Auftreten von schwerwiegenden Ödemen und Studienabbrüchen aufgrund von Ödemen konnte aufgrund der geringen Ereignisraten keine Aussage über Vor- oder Nachteile einer Behandlung mit Rosiglitazon getroffen werden.

Körpergewicht und BMI

Pioglitazon

Eine Behandlung mit Pioglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff war im Vergleich zu Placebo/Metformin/Sulfonylharnstoff mit einem statistisch signifikant höheren Gewichts- bzw. BMI-Anstieg verbunden. Der Gruppenunterschied betrug im Mittel 4,1 kg ($1,5 \text{ kg/m}^2$). Für die Kombination von Pioglitazon mit Humaninsulin 70/30 wurde im Vergleich mit der Insulinmonotherapie kein Unterschied in der Gewichts- bzw. BMI-Zunahme ermittelt. In einer aktiv kontrollierten Studie wurde über 2 Jahre unter Pioglitazon/Metformin im Vergleich zu Gliclazid/Metformin ein statistisch signifikanter Gewichtsanstieg mit einem mittleren Gruppenunterschied von 1,3 kg gemessen. Für den Vergleich von Pioglitazon/Metformin versus Glimepirid/Metformin über 6 Monate bei einem offenen Studiendesign wurde hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gewichtszunahme ermittelt. Unter einer optimierten antidiabetischen Therapie mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon wurde über 34,5 Monate ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied beobachtet, unter Pioglitazon war die Gewichtszunahme bzw. der BMI um 4,4 kg bzw. $1,5 \text{ kg/m}^2$ höher.

Rosiglitazon

Unter der 2-fach-Therapie mit Rosiglitazon/Metformin bzw. Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff und in der 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff stieg das Körpergewicht innerhalb von 6 Monaten im Vergleich zu den Placebogruppen statistisch signifikant an. In der Meta-Analyse wurde für den Vergleich Rosiglitazon/Metformin ein dosisabhängiger mittlerer Gruppenunterschied von 1,7 kg (4 mg Rosiglitazon) bzw. 3,3 kg (8 mg Rosiglitazon) ermittelt. Für Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff (Dosierung 4 bis 8 mg Rosiglitazon) betrug der Gruppenunterschied 2,6 kg und in der 3-fach-Therapie 3 kg (4 mg Rosiglitazon) bzw. 5 kg (8 mg Rosiglitazon).

Im Vergleich einer 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff/Metformin versus eine 2-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff/Metformin jeweils mit und ohne sportliche Übungen wurde ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied im BMI nur für den Vergleich

Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff/Metformin ohne sportliche Übungen versus Sulfonylharnstoff/Metformin mit sportlichen Übungen identifiziert (mittlerer Gruppenunterschied 1,1 kg²).

In den aktiv kontrollierten Studien zum Vergleich Rosiglitazon/Metformin versus Sulfonylharnstoff/Metformin waren die Ergebnisse inkonsistent. Über 26 Wochen (Garber 2006) nahmen die Patienten unter Glibenclamid im Vergleich zu Rosiglitazon statistisch signifikant stärker an Gewicht zu (Gruppenunterschied 1,5 kg), während in einer 32-Wochen-Studie (Bakris 2006) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gemessen wurde. Im Gegensatz dazu war die Gewichtszunahme nach 52 Wochen (AVM 100264) statistisch signifikant höher unter Rosiglitazon im Vergleich zu einer Behandlung mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid/Gliclazid (im Mittel 1,1 kg bzw. 0,5 kg/m²).

Für die 3-fach-Kombination von Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff wurde im Vergleich zu Insulin Glargin, Metformin und Sulfonylharnstoff in einer Studie über 6 Monate ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied von 1,3 kg ermittelt. Für eine weitere Studie wurde keine adäquate Auswertung durchgeführt, die eine Beurteilung erlaubt. Für den Vergleich gegenüber NPH-Insulin wurde in der 3-fach-Kombination über 52 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied im BMI zwischen den Gruppen ermittelt.

Zusammenfassend ergab sich für Pioglitazon aus den Ergebnissen ein Hinweis auf einen Nachteil für das unerwünschte Ereignis Gewichtszunahme für die folgenden Therapieoptionen: a.) Pioglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Metformin/Sulfonylharnstoff, b.) Pioglitazon/Metformin versus Sulfonylharnstoff/Metformin und c.) für eine Therapieoptimierung mit Pioglitazon versus eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon. Für den Vergleich Pioglitazon/Humaninsulin 70/30 gegenüber einer Monotherapie mit Humaninsulin 70/30 ergab sich kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil einer der Behandlungsgruppen.

Für Rosiglitazon ergab sich für das unerwünschte Ereignis Gewichtszunahme ein Hinweis auf einen Nachteil für die folgenden Therapieoptionen: a.) Rosiglitazon/Metformin bzw. Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Metformin bzw. Placebo/Sulfonylharnstoff, b.) Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Metformin/Sulfonylharnstoff und c.) Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff versus Insulin Glargin/Metformin/Sulfonylharnstoff. Für den Vergleich Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff versus NPH-Insulin/Metformin/Sulfonylharnstoff ergaben die Ergebnisse keinen Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil einer der Behandlungsoptionen. Keine Aussage aufgrund der inkonsistenten Studienergebnisse hinsichtlich eines Vor- oder Nachteils für das unerwünschte Ereignis Gewichtszunahme ließ sich für den Vergleich Rosiglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin treffen.

Kardiale Ereignisse

Unter einer 2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin (AD-4833/EC410) traten über eine Studiendauer von 2 Jahren im Vergleich zur Kontrolle mit Gliclazid und Metformin statistisch signifikant häufiger kardiale unerwünschte Ereignisse auf (bei 7,9 % vs. 3,8 % der Patienten). Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war die Rate der Patienten mit Ereignissen in der Pioglitazongruppe mit 3,8 % ebenfalls höher als in der Gliclazidgruppe (1,3 %) und statistisch signifikant unterschiedlich. Eine Herzinsuffizienz trat bei 1,6 % der Patienten unter Pioglitazon- und 0,6 % der Patienten unter Gliclazidbehandlung auf, der Unterschied zwischen den Gruppen war bei geringen Ereignisraten aber nicht statistisch signifikant. In einer offenen Studie über 6 Monate (Umpierrez 2006) wurden dagegen bei geringen Ereignisraten keine Unterschiede in der Rate kardialer (schwerwiegender) Ereignisse im Vergleich zwischen Pioglitazon und Glimепirid festgestellt. Für eine Bewertung sind hier die Ergebnisse der doppelblinden Studie mit einer längeren Laufzeit und höheren Ereignisraten relevant.

In der PROactive-Studie wurde für den Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon versus eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Rate kardialer (schwerwiegender) Ereignisse identifiziert. Für das Auftreten einer Herzinsuffizienz als unerwünschtes Ereignis ergab sich für die Patienten unter Pioglitazontherapie eine statistisch signifikant höhere Rate an schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Herzinsuffizienzen. Die Rate der tödlichen Herzinsuffizienzen war zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Für die weiteren eingeschlossenen Pioglitazonstudien war eine Bewertung aufgrund fehlender Daten bzw. sehr kleiner Ereignisraten nicht möglich.

Unter der Kombinationstherapie von Rosiglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin (Bakris 2006 und AVM 100264) wurde hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Eine numerisch höhere Anzahl von kardialen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Behandlung mit Sulfonylharnstoff/Metformin in der Studie von Bakris 2006 wurde in der Studie AVM 100264 nicht bestätigt. Die Rate an Herzinsuffizienzen war in beiden Studien zu gering, um eine Bewertung durchzuführen.

Da für alle weiteren eingeschlossenen Rosiglitazonstudien keine Daten zu kardialen (schwerwiegenden) Ereignissen, basierend auf einer MedDRA-Kodierung („*cardiac disorders*“), vorlagen, konnte für diese Studien keine Bewertung vorgenommen werden.

Zusammenfassend ergab sich ein Hinweis auf einen Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon/Metformin im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff/Metformin

für unerwünschte (schwerwiegende) kardiale Ereignisse. Für das unerwünschte Ereignis Herzinsuffizienz können aufgrund der geringen Ereignisraten keine Aussagen zu einem Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon/Metformin oder Sulfonylharnstoff/Metformin getroffen werden. Für den Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon versus eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon ergaben sich keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil einer der Behandlungsoptionen hinsichtlich unerwünschter kardialer (schwerwiegender) Ereignisse. Für das unerwünschte Ereignis (schwerwiegende) Herzinsuffizienz ergab sich für diese Therapieoption ein Hinweis auf einen Nachteil. Kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon versus eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon ergab sich für tödliche Herzinsuffizienzen.

Für den Vergleich einer Behandlung mit Rosiglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin ergab sich kein Hinweis auf den Vor- oder Nachteil einer Behandlung hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) Ereignisse. Für das unerwünschte Ereignis Herzinsuffizienz können aufgrund der geringen Ereignisraten keine Aussagen zu einem Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon/Metformin oder Sulfonylharnstoff/Metformin getroffen werden.

Für alle übrigen Therapieoptionen mit Pioglitazon und Rosiglitazon kann aufgrund fehlender Daten oder geringer Ereignisraten keine Aussage über einen Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Glitazonen hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) Ereignisse und Herzinsuffizienzen getroffen werden.

Frakturen

In der PROactive-Studie traten bei Frauen unter einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon statistisch signifikant häufiger Frakturen auf als unter einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon. Eine Auswertung zur Häufigkeit von Frakturen bei Männern lag nicht vor. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nachteil für eine Behandlung mit Pioglitazon hinsichtlich des unerwünschten Ereignisses Frakturen bei Frauen im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Über 6 Monate traten in der Behandlung mit Pioglitazon und Metformin im Vergleich zu Glimperid und Metformin keine Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Gruppen bereits zu Beginn der Studie als relativ gut eingestuft.

Im Vergleich zwischen einer Therapie mit Rosiglitazon und einer mit Insulin Glargin, jeweils in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff, wiesen die Patienten der Insulin-Glargin-Gruppe zu Studienbeginn eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität auf (statistisch signifikant für *fatigue distress*). Im Verlauf der 6-Monats-Studie wurde unter

Insulin Glargin eine höhere Zunahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei schlechteren Ausgangswerten erzielt als unter Rosiglitazon.

Aufgrund des offenen Studiendesigns und des damit hohen Verzerrungspotenzials für subjektive Endpunkte wie gesundheitsbezogene Lebensqualität und der mangelhaften Darstellung der Ergebnisse in den Publikationen lässt sich zusammenfassend aus den Ergebnissen keine Aussage über den Vor- oder Nachteil einer der Therapieoptionen ableiten.

Therapiezufriedenheit

Für die Behandlung mit einem Kombinationspräparat aus Rosiglitazon und Metformin über 52 Wochen im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff/Metformin wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Therapiezufriedenheit festgestellt. Aus diesem Ergebnis ergibt sich somit kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon/Metformin als Kombinationspräparat gegenüber einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff/Metformin hinsichtlich der Therapiezufriedenheit.

Die folgende Tabelle 46 gibt einen Überblick über die Schlussfolgerungen, die aus den vorliegenden Daten gezogen wurden.

Tabelle 46: Landkarte der Beleglage für Glitazone bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

Zielgröße		Therapieschema								
		Pio vs. Plac 3-fach-Therapie	Pio vs. SH 2-fach-Therapie	Pio + Humaninsulin vs. Humaninsulin ^a	Therapieoptimierung mit Pio vs. Therapieoptimierung ohne Pio	Rosi vs. Plac 2-fach-Therapie	3-fach-Therapie	Rosi vs. SH 2-fach-Therapie	Rosi vs. Insulin Glargin 3-fach-Therapie	Rosi vs. NPH-Insulin 3-fach-Therapie
Gesamtmortalität		?	?	-	↔	?	?	?	-	-
Kardiale	Morbidität (Endpunkt)	-	-	-	↔ ^b	-	-	-	-	-
	Mortalität	?	?	-	↔	?	?	?	-	-
Zerebrale	Morbidität (Endpunkt)	-	-	-	↔ (Pio +) ^c	-	-	-	-	-
	Mortalität	?	?	-	↔	?	?	?	-	-
Gefäßbedingte nichtkardiale / nichtzerebrale	Morbidität (Endpunkt) Revaskularisierung oder Bypassoperation im Bein	-	-	-	↔	-	-	-	-	-
	Mortalität	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 46 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für Glitazone bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

Therapieschema Zielgröße	Pio vs. Plac 3-fach-Therapie	Pio vs. SH 2-fach-Therapie	Pio + Humaninsulin vs. Humaninsulin	Therapieoptimierung mit Pio vs. Therapieoptimierung ohne Pio	Rosi vs. Plac 2-fach-Therapie	3-fach-Therapie	Rosi vs. SH 2-fach-Therapie	Rosi vs. Insulin Glargin 3-fach-Therapie	Rosi vs. NPH-Insulin 3-fach-Therapie
Kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität , nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall	-	-	-	(Pio +)	-	-	-	-	-
Erblindung (Retinale Fotokoagulation)	-	-	-	↔	-	-	-	-	-
Dialysenotwendigkeit	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amputationen (Majoramputationen)	-	-	-	↔	-	-	-	-	-
Krankenhausaufenthalte, generell	?	?	-	↔	?	?	?	-	?
Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 46 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für Glitazone bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

Therapieschema		Zielgröße								
		Pio vs. Plac 3-fach-Therapie	Pio vs. SH 2-fach-Therapie	Pio + Humaninsulin vs. Humaninsulin	Therapieoptimierung mit Pio vs. Therapieoptimierung ohne Pio	Rosi vs. Plac 2-fach-Therapie	3-fach-Therapie	Rosi vs. SH 2-fach-Therapie	Rosi vs. Insulin Glargin 3-fach-Therapie	Rosi vs. NPH-Insulin 3-fach-Therapie
Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien unter Berücksichtigung des BZ		↔	(Pio +)	-	↔	((Rosi +))	↔	Rosi +	?	?
Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	↔	↔	-	↔	↔	↔	↔	-	?
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	↔	↔	-	↔	↔	↔	↔	↔	-
	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	↔	↔	-	↔	↔	↔	↔	(Rosi -) ^d	?
	Gesamtrate Ödeme	? ^e	(Pio -)	(Pio -)	(Pio -)	Rosi - 8 mg	Rosi -	(Rosi -)	(Rosi -)	?
	Schwerwiegende Ödeme	?	?	?	↔	?	?	?	?	?
	Studienabbruch wegen Ödemen	?	?	?	(Pio -)	?	?	?	?	?

(Fortsetzung)

Tabelle 46 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für Glitazone bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

Therapieschema		Zielgröße								
		Pio vs. Plac 3-fach-Therapie	Pio vs. SH 2-fach-Therapie	Pio + Humaninsulin vs. Humaninsulin	Therapieoptimierung mit Pio vs. Therapieoptimierung ohne Pio	Rosi vs. Plac 2-fach-Therapie	3-fach-Therapie	Rosi vs. SH 2-fach-Therapie	Rosi vs. Insulin Glargin 3-fach-Therapie	Rosi vs. NPH-Insulin 3-fach-Therapie
Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Körpergewicht / BMI	(Pio -)	(Pio -)	↔	(Pio -)	(Rosi -)	(Rosi -)	?	(Rosi -)	↔
	Kardiale Ereignisse	-	(Pio -)	-	↔	-	-	↔	-	-
	Schwerwiegende kardiale Ereignisse	?	(Pio -)	-	↔	-	-	↔	-	?
	Herzinsuffizienz									
	tödliche	?	?	?	↔	-	-	?	-	-
	schwerwiegende	?	?	?	(Pio -)	-	-	?	-	-
	nicht schwerwiegende	?	?	?	(Pio -)	-	-	?	-	-
Frakturen	-	-	-	(Pio -) Frauen	-	-	-	-	-	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	-	?	-	-	-	-	-	?	-	
Therapiezufriedenheit	-	-	-	-	-	-	↔	-	-	

(Fortsetzung)

Tabelle 46 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für Glitazone bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

- : Keine Daten vorhanden

↔: Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen
((Pio/Rosi +): Eingeschränkter Hinweis auf einen Vorteil von Pioglitazon bzw. Rosiglitazon

(Pio/Rosi +): Hinweis auf einen Vorteil von Pioglitazon bzw. Rosiglitazon

(Pio/Rosi -): Hinweis auf einen Nachteil von Pioglitazon bzw. Rosiglitazon

Pio/Rosi +: Beleg eines Vorteils für Pioglitazon bzw. Rosiglitazon

Pio/Rosi -: Beleg eines Nachteils für Pioglitazon bzw. Rosiglitazon

?: Ergebnisse unklar aufgrund unzureichender Datenlage: 1. Studie nicht angelegt, um Ergebnisse zu der entsprechenden Zielgröße zu ermitteln, daher zu geringe Ereignisraten, 2. unzureichende Auswertung/Darstellung der Studienergebnisse, 3. inkonsistente Studienergebnisse

[BMI]: Body-Mass-Index [BZ]: Blutzucker [Met]: Metformin [MI]: Myokardinfarkt [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff

^a Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

^b Primärer Endpunkt: Kein statistisch signifikanter Unterschied; statistisch signifikante Unterschiede in 3 von 5 weiteren kombinierten Endpunkten

^c Patienten, die bereits einen Schlaganfall in ihrer Krankengeschichte aufwiesen, profitieren von einer Behandlung mit Pioglitazon hinsichtlich des Ereignisses Schlaganfall

^d Nur als Hinweis bewertet, da es sich um das Ergebnis einer Meta-Analyse offener Studien mit groben Mängeln handelt

^e Periphere Ödeme

5.6.1 Interpretation der Landkarte der Beleglage für Glitazone

Für die patientenrelevanten Endpunkte Dialysenotwendigkeit, hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik lagen keine Daten vor, sodass bezüglich dieser Endpunkte keine Aussage über den Nutzen, Zusatznutzen oder Schaden einer Therapie mit Glitazonen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen möglich ist.

Makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität

Von den in der Recherche identifizierten Studien war nur die PROactive-Studie geeignet, Aussagen zu makro- und mikrovaskulären Folgekomplikationen und zur Mortalität zu machen. In der PROactive-Studie wurde eine Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon untersucht. Ein genereller Zusatznutzen von Pioglitazon hinsichtlich makro- und mikrovaskulärer Folgekomplikationen und der Mortalität ist aus der Studie nicht belegt. Für einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall sowie für den Endpunkt Häufigkeit eines Schlaganfalls bei Patienten, die bereits einen Schlaganfall in der Krankengeschichte aufwiesen, ergab sich allerdings ein Hinweis auf einen Zusatznutzen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zur Therapieoptimierung ohne Pioglitazon. Diesem Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pioglitazon muss insbesondere der Hinweis auf einen größeren Schaden einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon bezüglich des Auftretens von Herzinsuffizienzen gegenübergestellt werden.

Krankenhausaufenthalte

Für die meisten Therapievergleiche war die Datenlage für eine Bewertung des Effekts bezüglich Krankenhausaufenthalte unzureichend. Für den Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon zeigte sich kein Vorteil einer der Therapieoptionen. Es gab deshalb keinen Hinweis auf oder Beleg für einen diesbezüglichen Zusatznutzen von Pioglitazon.

Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung

Für den Vergleich einer Behandlung mit Pioglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Metformin/Sulfonylharnstoff und den Vergleich einer Behandlung mit/ohne Pioglitazon bei einer gleichzeitigen Therapieoptimierung zeigte sich kein Vorteil einer der Therapieoptionen. Ein Hinweis auf einen Nutzen (Zusatznutzen) oder Schaden einer der Behandlungsoptionen ergab sich somit nicht.

Im Vergleich einer Behandlung mit Pioglitazon/Metformin versus Sulfonylharnstoff/Metformin zeigt sich ein Vorteil für Pioglitazon. Hieraus ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für eine Behandlung mit Pioglitazon/Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff/Metformin hinsichtlich der Häufigkeit von Hypoglykämien.

Für Rosiglitazon/Metformin bzw. Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff vs. Placebo/Metformin bzw. Placebo/Sulfonylharnstoff wurde bei statistisch signifikant niedrigeren HbA1c-Werten unter Rosiglitazon keine erhöhte Rate an Hypoglykämien im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt. Aus diesem Ergebnis ließ sich ein eingeschränkter Hinweis auf einen Nutzen von Rosiglitazon/Metformin (Sulfonylharnstoff) im Vergleich zu Placebo/Metformin (Sulfonylharnstoff) ableiten.

Im Vergleich einer 3-fach-Therapie aus Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff versus Placebo//Metformin/Sulfonylharnstoff zeigte sich kein Vor- oder Nachteil für eine der Therapiearme bezüglich der Häufigkeit von Hypoglykämien. Ein Hinweis auf einen Nutzen einer der untersuchten Therapieoptionen ist damit nicht vorhanden.

Für den Vergleich von Rosiglitazon/Metformin versus Sulfonylharnstoff/Metformin wurde ein Vorteil für Rosiglitazon identifiziert. Hieraus ergab sich der Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Häufigkeit von Hypoglykämien für eine Behandlung mit Rosiglitazon/Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff/Metformin.

In den Studien mit einem Vergleich von Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff versus Insulin Glargin (bzw. NPH-Insulin)/Metformin/Sulfonylharnstoff waren die Ergebnisse zu Hypoglykämien teilweise inkonsistent und wegen des offenen Studiendesigns mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet. Schwere oder schwerwiegende Hypoglykämien traten nicht oder nur sehr selten auf. Ein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil bezüglich Hypoglykämien konnte aus diesen Ergebnissen nicht bestimmt werden. Es blieb somit unklar, ob ein Zusatznutzen oder größerer Schaden durch eine Behandlung mit Rosiglitazon oder Insulin Glargin (bzw. NPH-Insulin), jeweils in Kombination mit Metformin/Sulfonylharnstoff, vorliegt.

Unerwünschte Ereignisse

Für Pioglitazon zeigte sich hinsichtlich der Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kein Vor- oder Nachteil einer der untersuchten Therapieoptionen bzw. es lagen keine entsprechenden Daten vor. Ein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden einer Behandlung mit Pioglitazon ergab sich somit nicht.

Auch für Rosiglitazon lag kein entsprechender Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden einer Behandlung mit Rosiglitazon im Vergleich zu anderen Therapieoptionen vor. Einzige Ausnahme war der Vergleich von Rosiglitazon in Kombination mit Metformin/

Sulfonylharnstoff versus Insulin Glargin/Metformin/Sulfonylharnstoff. Hier zeigte sich ein Nachteil in der Behandlung mit Rosiglitazon bei den Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Da es sich um das Ergebnis einer Meta-Analyse von Studien mit offenem Studiendesign handelte, wurde dieser Befund aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials nur als Hinweis auf einen größeren Schaden durch eine Behandlung mit Rosiglitazon im Vergleich zu Insulin Glargin gewertet.

Ödeme

Die Gesamtrate von peripheren Ödemen war im Vergleich von Pioglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Metformin/Sulfonylharnstoff nur sehr gering, ein Vor- oder Nachteil einer Therapieoption konnte hieraus nicht abgeleitet werden. Ein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden einer Behandlung ergab sich somit nicht.

In den Studien mit Pioglitazon/Metformin versus Sulfonylharnstoff/Metformin bzw. mit einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon versus eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon wurde ein Nachteil für Pioglitazon für die Gesamtrate von Ödemen festgestellt. Aus diesen Studien ergab sich somit ein Hinweis auf einen Schaden durch eine Therapie mit Pioglitazon. Für die Behandlung mit Pioglitazon und Humaninsulin 70/30 versus Humaninsulin 70/30 beschränkt sich dieser Hinweis auf einen Schaden auf die Häufigkeit peripherer Ödeme.

Für schwerwiegende Ödeme und Studienabbrüche aufgrund von Ödemen war wegen der geringen Ereignisraten für die meisten der betrachteten Therapievergleiche keine Aussage möglich. Eine Aussage zum Vor- oder Nachteil von Pioglitazon bezüglich derartiger Ödeme konnte nur für den Vergleich einer Therapieoptimierung mit und ohne Pioglitazon getroffen werden. Für schwerwiegende Ödeme ergab sich kein Vor- oder Nachteil von Pioglitazon. Es gab deshalb bezüglich dieses Endpunkts keinen Hinweis auf Unterschiede im Schadenpotenzial. Hingegen wurde ein Nachteil von Pioglitazon bei den Studienabbrüchen aufgrund von Ödemen festgestellt; somit ergab sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Schaden durch eine Behandlung mit Pioglitazon.

Für den Vergleich Rosiglitazon 8 mg/Metformin versus Placebo/Metformin wurde ein Nachteil für Rosiglitazon in dieser Dosierung in der Häufigkeit von Ödemen festgestellt und damit ein höheres Schadenpotenzial für die Behandlung mit Rosiglitazon 8 mg belegt. Ein Beleg für einen Schaden durch Rosiglitazon wurde auch für die Therapie mit Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Placebo/Metformin/Sulfonylharnstoff identifiziert. Der Vergleich von Rosiglitazon/Metformin und Sulfonylharnstoff/Metformin ergab einen Hinweis auf einen größeren Schaden unter Rosiglitazon. Ein entsprechender Hinweis auf einen Schaden mit der Einschränkung auf periphere Ödeme ergab sich weiterhin für den Vergleich von Rosiglitazon versus Insulin Glargin jeweils in Kombination mit Metformin/Sulfonylharnstoff. Für die Rate schwerwiegender Ödeme und von Studienabbrüchen aufgrund von Ödemen war aufgrund der geringen Ereignisraten für Rosiglitazon keine abschließende Bewertung möglich.

Körpergewicht und BMI

Für eine Behandlung a.) mit Pioglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Metformin/Sulfonylharnstoff, b.) Pioglitazon/Metformin versus Sulfonylharnstoff/Metformin und c.) für eine Therapieoptimierung mit Pioglitazon versus eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon wurde jeweils ein Nachteil durch eine Zunahme des Körpergewichts unter Pioglitazon ermittelt. Hieraus ergab sich ein Hinweis auf einen Schaden durch Pioglitazon. Für die Behandlung mit Pioglitazon/Humaninsulin 70/30 versus Humaninsulin 70/30 wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Zunahme von Körpergewicht festgestellt. Ein Hinweis auf einen Schaden für die Behandlung mit Pioglitazon bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung lag entsprechend nicht vor.

Eine Behandlung mit Rosiglitazon/Metformin bzw. Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Metformin bzw. Placebo/Sulfonylharnstoff zeigte einen Nachteil für Rosiglitazon hinsichtlich der Zunahme von Körpergewicht. Ein Hinweis auf einen Schaden durch Rosiglitazon für diese Behandlung lag somit vor. Ein entsprechender Hinweis auf einen Schaden wurde zusätzlich im Vergleich von Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Metformin/Sulfonylharnstoff ermittelt und lag auch für die Therapie mit Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff versus Insulin Glargin/Metformin/Sulfonylharnstoff vor. Für den Vergleich von Rosiglitazon versus NPH-Insulin jeweils in Kombination mit Metformin/Sulfonylharnstoff konnte kein Vor- oder Nachteil bei der Gewichtszunahme ermittelt werden. Ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch eine der beiden Therapieoptionen lag entsprechend nicht vor. Für den Vergleich von Rosiglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin waren die Ergebnisse inkonsistent; eine Aussage über einen Vor- oder Nachteil hinsichtlich Körpergewicht für eine der Therapieoptionen war somit nicht möglich.

Kardiale Ereignisse

Eine Behandlung mit Pioglitazon/Metformin versus Sulfonylharnstoff/Metformin zeigte einen Nachteil für Pioglitazon in der Rate kardialer Ereignisse. Ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch Pioglitazon für diese Behandlung lag somit vor. Dieser Hinweis gilt auch für die Häufigkeit schwerwiegender kardialer Ereignisse. Im Gegensatz dazu wurde für die Therapieoptimierung mit Pioglitazon versus eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon kein Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) Ereignisse festgestellt. Ein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder größeren Schaden durch Pioglitazon lag somit für diesen Therapievergleich nicht vor. Allerdings zeigte sich für diesen Therapievergleich ein Nachteil in der Rate schwerwiegender und nichtschwerwiegender Herzinsuffizienzen unter Pioglitazon. Hieraus ergab sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch eine Behandlung mit Pioglitazon und begleitender Therapieoptimierung im Vergleich zur Therapieoptimierung ohne Pioglitazon. Für tödliche

Herzinsuffizienzen konnte kein höheres Schadenspotenzial für eine Behandlung mit Pioglitazon festgestellt werden.

Für den Vergleich einer Behandlung mit Rosiglitazon/Metformin versus Sulfonylharnstoff/Metformin wurde kein Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) Ereignisse festgestellt. Ein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder größeren Schaden durch Rosiglitazon lag somit für diesen Therapievergleich nicht vor. Die Rate an Herzinsuffizienzen war zu gering, um eine Bewertung für den Vergleich einer Behandlung mit Rosiglitazon/Metformin versus Sulfonylharnstoff/Metformin vorzunehmen.

Für alle weiteren Therapieoptionen konnten aufgrund fehlender Daten oder sehr kleiner Ereignisraten keine Aussagen zu schwerwiegenden kardialen Ereignissen oder Herzinsuffizienzen getroffen werden.

Frakturen

Daten zum Risiko von Frakturen fanden sich nur für den Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon versus eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon. Hierbei wurde für die Pioglitazongruppe ein Nachteil bezüglich der Häufigkeit von Frakturen bei Frauen festgestellt. Somit lag ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch eine Behandlung mit Pioglitazon bei Frauen vor. Eine Auswertung für Männer lag nicht vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte für den Vergleich von Pioglitazon/Metformin versus Sulfonylharnstoff/Metformin und den Vergleich Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff versus Insulin Glargin/Metformin/Sulfonylharnstoff anhand der vorliegenden Daten keine Aussage über einen Vor- oder Nachteil einer der Therapieoptionen getroffen werden. Entsprechend ergab sich kein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden einer Behandlung mit Pioglitazon bzw. Rosiglitazon bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Therapiezufriedenheit

Zur Therapiezufriedenheit lagen nur Informationen aus dem Vergleich Rosiglitazon/Metformin versus Sulfonylharnstoff/Metformin vor. Die Daten zeigten keinen Unterschied für die Therapiezufriedenheit zwischen den Behandlungsoptionen. Ein Hinweis auf einen Schaden oder Nutzen einer Behandlung mit Rosiglitazon lag entsprechend nicht vor.

6 Diskussion

Ziel des vorliegenden Berichtes war die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon oder Rosiglitazon als alleinige Behandlung oder in Kombination mit einer sonstigen blutzuckersenkenden Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Dieses Ziel lässt sich in 3 Teilziele gliedern:

1. die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon oder Rosiglitazon vs. Placebo
2. die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon oder Rosiglitazon vs. eine andere blutzuckersenkende medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung
3. die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon und Rosiglitazon untereinander

Die Nutzenbewertung berücksichtigte den seit März 2008 in Deutschland für die beiden Glitazone gültigen Zulassungsstatus. Zusätzlich wurden die Ergebnisse aus publizierten Studien (mit aktiven Kontrollgruppen), deren Anwendbarkeit auf eindeutig gemäß der Zulassung behandelte Patienten unklar ist, dargestellt (siehe 4.5 und Anhang I). Dies betraf z. B. die Behandlung von Patienten in der Monotherapie mit einem Glitazon, auch wenn keine Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation vorlag.

6.1 Relevante Studien und deren (Publikations-)Qualität

Insgesamt wurden 5 Studien (4 davon publiziert) mit einer Studiendauer von 6 bis 34,5 Monaten in die Nutzenbewertung von Pioglitazon und 14 Studien (9 davon publiziert) mit einer Studiendauer von 6 bis 12 Monaten in die Nutzenbewertung von Rosiglitazon eingeschlossen. Als mängelfrei wurden 4 Studien eingestuft (1 Pioglitazon, 3 Rosiglitazon), leichte Mängel wurden bei 9 Studien gesehen (2 Pioglitazon, 7 Rosiglitazon) und grobe Mängel wiesen 6 Studien auf (2 Pioglitazon, 4 Rosiglitazon). Leichte Mängel führten bei den betroffenen Studien nicht zu einer verminderten Ergebnissicherheit. Alle mit groben Mängeln behafteten Studien wiesen ein offenes Studiendesign auf und die Zuteilungsverdeckung war unklar, was bezüglich der Ergebnisse dieser Studien zu einer hohen Unsicherheit führte. Besonders betroffen hiervon waren Studien, in denen die Glitazone mit einer Insulinbehandlung verglichen wurden. Für diese Studien wäre ein offenes Studiendesign akzeptabel, wenn die Zuteilungsverdeckung adäquat durchgeführt würde, da die Verblindung in diesem Falle nur äußerst schwierig durchgeführt werden kann. In den Publikationen dieser Studien wurden jedoch keine Angaben zur Zuteilungsverdeckung gemacht.

Versuche, die Unklarheiten bezüglich der Randomisierung und Zuteilungsverdeckung der Studien, die als grob mangelhaft bewertet wurden, zu beseitigen, führten nicht zu einer

Änderung der Bewertung. Eine Anfrage bei der Firma Sanofi-Aventis, dem Sponsor 2 der betroffenen Studien, nach dem Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen wurde mit dem Hinweis abgelehnt, dass es sich bei der vom IQWiG durchgeführten Nutzenbewertung der Glitazone um eine Bewertung von Arzneimitteln handle, die nicht von Sanofi Aventis vertrieben werden (siehe 5.1.6). Eine Anfrage bei den Autoren der 4 weiteren Studien führte ebenfalls nicht zu einer Revision der Bewertung (siehe 5.1.7).

Für die Bewertung von Pioglitazon lag eine Langzeitstudie (PROactive) mit patientenrelevanten Endpunkten vor, während für Rosiglitazon keine entsprechenden Studien abgeschlossen waren, die primär den Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens innerhalb des Zulassungsstatus zum Ziel hatten. Die ADOPT-Studie [18] mit einer Laufzeit von 4 Jahren (Median) verglich zwar eine Behandlung mit Rosiglitazon vs. Metformin oder vs. Sulfonylharnstoff, in dieser Studie wurden die Patienten jedoch entgegen der Zulassung in der Monotherapie mit einem Rosiglitazon behandelt, obwohl eine vorherige Behandlung mit Metformin möglich gewesen wäre. Der primäre Endpunkt der ADOPT-Studie (Zeit bis zum Versagen der Monotherapie) entspricht keinem der im Berichtsplan der vorliegenden Nutzenbewertung definierten patientenrelevanten Endpunkte. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte der ADOPT-Studie wurden im Rahmen dieses Berichtes dokumentiert – die Bedeutung von Studien außerhalb des Zulassungsstatus wird weiter unten diskutiert.

6.2 Ergebnisse der PROactive-Studie

Die Ergebnisse der PROactive-Studie lieferten für makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und die Mortalität keinen generellen Beleg für einen Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Behandlung ohne Pioglitazon (jeweils unter Therapieoptimierung mit dem Ziel einer HbA1c-Senkung < 6,5 %). Aus der Studie gab es allerdings einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Therapieoptimierung mit Pioglitazon bezüglich des Risikos für einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall. Darüber hinaus gab es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer Behandlung mit Pioglitazon für Patienten, die bereits einen Schlaganfall hatten, hinsichtlich des erneuten Auftretens eines Schlaganfalls. Diesem Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pioglitazon standen Hinweise auf einen größeren Schaden einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon bezüglich (schwerwiegender) Herzinsuffizienzen, Ödemen, Gewichtszunahme und Frakturen bei Frauen gegenüber.

Bei der Bewertung der Ergebnisse der PROactive-Studie wurden folgende Aspekte berücksichtigt:

Für den primären Endpunkt wurde eine Mischung aus Krankheitsendpunkten und Interventionsendpunkten ausgewählt, um die statistische Macht der Studie zu erhöhen. Hingegen wurden für die unterschiedlichen kombinierten sekundären Endpunkte

ausschließlich Krankheitsendpunkte ausgewählt. So betrachtete ein kombinierter sekundärer Endpunkt die Gesamtmortalität, nicht tödliche Myokardinfarkte (exkl. stille Myokardinfarkte) und Schlaganfälle. Weitere sekundäre Endpunkte untersuchten jeweils Teilaspekte dieses kombinierten Endpunkts. Bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse kann dies problematisch werden, wenn, wie in der PROactive-Studie geschehen, die Ereignisraten der Einzelkomponenten des primären Endpunktes nicht in die gleiche Richtung weisen und in der Konsequenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufgezeigt wird. Entsprechend wäre es eventuell sinnvoll gewesen, z. B. nur den Aspekt makrovaskuläre Krankheitsendpunkte und der Gesamtmortalität in einem primären kombinierten Endpunkt zu analysieren und damit die Wahrscheinlichkeit einer gleichgerichteten Auswirkung einer Therapie mit Pioglitazon auf den kombinierten Endpunkt zu erhöhen.

Die 4 kombinierten sekundären Endpunkte, bestehend aus der Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall bzw. Teilaspekten dieses Endpunktes und die kardiovaskuläre Mortalität wurden in ihrer Gesamtheit betrachtet. Mit Ausnahme der kardiovaskulären Mortalität zeigten die Endpunkte vergleichbare Effektgrößen (*Hazard Ratio* zwischen 0,77 und 0,86), die Effekte erreichten in 3 von 4 Fällen statistische Signifikanz. Diese Ergebnisse wurden dahingehend interpretiert, dass PROactive einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zur Therapieoptimierung ohne Pioglitazon bezüglich des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall liefert. Das Ergebnis wird nicht als Beleg gewertet, da es innerhalb der PROactive Studie hypothesengenerierenden Charakter hat (sekundärer Endpunkt, fehlende Adjustierung für multiples Testen) und nicht in einer weiteren Studie bestätigt wurde.

Dem potenziellen Zusatznutzen einer Therapie mit Pioglitazon ist der potenziell größere Schaden gegenüberzustellen. Besonders relevant ist dabei der Hinweis auf eine erhöhte Rate schwerwiegender und nicht schwerwiegender Herzinsuffizienzen. Entsprechend liegt ein Hinweis auf ein Schadenspotenzial für Pioglitazon vor – auch wenn möglicherweise nicht alle berichteten Herzinsuffizienzen entsprechend einwandfrei diagnostiziert wurden. Ein möglicher positiver Effekt von Pioglitazon im Vergleich zu einer Behandlung ohne Pioglitazon, sei es nun auf den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall oder hinsichtlich des Auftretens eines neuen Schlaganfalls (bei Patienten, die bereits einen Schlaganfall in der Anamnese aufwiesen), bedarf folglich einer intensiven Nutzen-Schaden-Abwägung.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Herzinsuffizienz mit 317000 Fällen im Jahr 2006 die häufigste Diagnose in Deutschland war, die zu einer vollstationären Krankenhausbehandlung führte[129]. Eine breite Anwendung von Glitazonen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 könnte diese Zahl möglicherweise noch deutlich erhöhen.

6.3 Kardiale (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

In der PROactive-Studie war die Rate kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse (*cardiac disorders* gemäß MedDRA-Kodierung; enthält u. a. Myokardinfarkte und Herzinsuffizienzen) zwischen den Behandlungsgruppen mit Pioglitazon und ohne Pioglitazon nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Ein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon vs. eine Behandlung ohne Pioglitazon (jeweils mit einer Therapieoptimierung in beiden Gruppen) für kardiale Ereignisse ergab sich somit nicht. Dieses Ergebnis ist ggf. eine Annäherung an eine Nutzen-Schaden-Abwägung bezüglich positiver und negativer Effekte von Pioglitazon innerhalb des Komplexes kardialer Ereignisse. Schlaganfälle als unerwünschtes Ereignis sind in dieser Auswertung nicht enthalten.

In der Studie AD-4833/EC410 mit dem Vergleich von Pioglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin über 2 Jahre wurde sowohl eine statistisch signifikant höhere Rate an kardialen unerwünschten Ereignissen (*cardiac disorders*) als auch an kardialen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei insgesamt geringen Ereignisraten unter Pioglitazon festgestellt. Dabei trat vor allem eine Angina pectoris als unerwünschtes Ereignis häufiger unter Pioglitazon auf (7 Patienten unter Pioglitazon, kein Patient unter Gliclazid). Bei den kardialen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war das häufigste Ereignis der Myokardinfarkt (5 Patienten unter Pioglitazon, 1 Patient unter Gliclazid). Die Patienten in dieser Studie durften 6 Monate vor Studienbeginn keinen Myokardinfarkt, keine transienten ischämischen Attacken oder einen Schlaganfall erlitten haben und keine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen.

Zusammenfassend ergibt sich hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse somit kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil von Pioglitazon gegenüber anderen Therapieoptionen, mit der Einschränkung, dass eine Kombination von Pioglitazon/Metformin vs. Metformin/Sulfonylharnstoff einen größeren Schaden verursachen könnte.

Im Gegensatz dazu fand sich für den Vergleich Rosiglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse. Eine numerisch höhere Anzahl kardialer schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Sulfonylharnstoff/Metformin im Vergleich zu Rosiglitazon/Metformin in einer Studie über 32 Wochen wurde im Rahmen einer 52-Wochen-Studie nicht bestätigt. Für weitere Therapievergleiche im Rahmen der Zulassung von Rosiglitazon lagen keine Ergebnisse vor. Im Rahmen der RECORD-Studie (siehe Abschnitt 6.4) sind relevante Ergebnisse im Sinne des Berichtes eventuell zu erwarten.

6.4 Einfluss von Studien, deren Ergebnisse erst nach Beendigung der Studienselktion vorlagen bzw. die zum Zeitpunkt der Berichtserstellung noch nicht abgeschlossen waren

Für den Bericht relevant sind die Ergebnisse der PERISCOPE-Studie [130], die bei Patienten mit koronarer Arterienkrankung eine Behandlung mit Pioglitazon vs. Glimperid (mit der Möglichkeit einer begleitenden Behandlung mit Metformin oder Insulin) verglich. Die Studie war über 1,5 Jahre angelegt und untersuchte das Voranschreiten einer Atherosklerose in Koronararterien mithilfe eines intravaskulären Ultraschalls (IVUS) bei insgesamt 547 Patienten. Für die Nutzenbewertung relevant sind die Ergebnisse zu den zentral adjudizierten kardiovaskulären Ereignissen, die keinen Unterschied für den Vergleich einer Behandlung mit Pioglitazon vs. Glimperid zeigten. Eine detaillierte Beschreibung und Bewertung der Ergebnisse dieser Studie wird erfolgen, wenn der Studienbericht vorliegt.

Für Rosiglitazon läuft zurzeit die RECORD-Studie [131]. Für die Nutzenbewertung relevant könnte hier die Subgruppe von Patienten sein, die unter Metforminmonotherapie nicht ausreichend eingestellt sind. In dieser Studie werden 2228 Patienten über 6 Jahre mit Rosiglitazon und Metformin vs. Metformin und Sulfonylharnstoff behandelt, wobei bei zu hohen HbA1c-Werten ($> 8,5\%$) eine zusätzliche Therapie mit einem weiteren blutzuckersenkenden Medikament (Rosiglitazongruppe) oder Insulin (Sulfonylharnstoffgruppe) durchgeführt wird. Als patientenrelevanter (primärer) Endpunkt wird die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung oder bis zum Tod (jeweils aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse) erhoben. Während der Erstellung dieses Berichtes wurde eine geplante Interimsanalyse der RECORD-Studie durchgeführt, die nach 18 Monaten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Senkung des HbA1c zwischen einer Behandlung mit Rosiglitazon/Metformin vs. Metformin/Sulfonylharnstoff zeigte, allerdings eine statistisch signifikant höhere Körpergewichtszunahme unter Rosiglitazon (Gruppenunterschied 1,2 kg) [79]. Eine weitere ungeplante Interimsanalyse wurde aufgrund von Sicherheitsbedenken gegenüber Rosiglitazon durchgeführt (erhöhtes Myokardrisiko und kardiovaskuläre Todesfälle) [132]. Die Ergebnisse zeigten hier bei einem mittleren *Follow-up* von 3,75 Jahren keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Rosiglitazongruppe und der Kontrollgruppe (keine Trennung nach Metformin bzw. Sulfonylharnstoff) hinsichtlich Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Mortalität (Gesamtmortalität). Zum Zeitpunkt der Analyse hatten 267 Patienten unter Rosiglitazon und 243 Patienten in der Kontrollgruppe den primären Endpunkt erreicht (*Hazard Ratio* 1,11 bei einem 95 %-KI von 0,93 – 1,32; p-Wert 0,26). Allerdings wies diese Interimsanalyse auf ein statistisch signifikant höheres Risiko einer Herzinsuffizienz unter Rosiglitazontherapie hin (*Hazard Ratio* 2,15 bei einem 95 %-KI von 1,30 – 3,57; p-Wert 0,003).

Die Ergebnisse dieser Studie werden für die Nutzenbewertung von Rosiglitazon als relevant eingestuft, da bislang keine Ergebnisse aus Langzeitstudien für patientenrelevante Endpunkte zu Rosiglitazon vorliegen.

6.5 Hypoglykämien

Eine Bewertung der Hypoglykämien unter Berücksichtigung einer langfristigen Blutzuckersenkung zeigte für Pioglitazon/Metformin und Rosiglitazon/Metformin im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff/Metformin einen geringeren Schaden unter der Glitazontherapie.

6.6 Ödeme, Gewichtszunahme und Frakturen

(Periphere) Ödeme traten unter einer Glitazonbehandlung in fast allen Therapievergleichen statistisch signifikant häufiger auf. Aufgrund geringer Ereignisraten war für den Therapievergleich von Pioglitazon vs. Placebo (jeweils mit Metformin und Sulfonylharnstoff) und den Vergleich von Rosiglitazon vs. NPH-Insulin (jeweils mit Metformin und Sulfonylharnstoff) keine Aussage zu einem Nutzen oder Schaden hinsichtlich Ödemen möglich. Inwiefern Makula- oder Lungenödeme vermehrt unter Glitazonbehandlung auftraten, lässt sich anhand der eingeschlossenen Studien nicht beurteilen.

Auch eine statistisch signifikant höhere Zunahme des Körpergewichts wurde für fast alle Therapievergleiche unter einem Glitazon im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Eine Ausnahme stellten hier die Vergleiche einer Behandlung mit Pioglitazon oder Rosiglitazon gegenüber einer Behandlung mit Insulin dar. Für den Vergleich von Pioglitazon/Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30 und den Vergleich von Rosiglitazon vs. NPH-Insulin (jeweils mit Metformin und Sulfonylharnstoff) wurde kein Unterschied in der Änderung des Körpergewichts zwischen den Gruppen festgestellt. Bei einer Behandlung mit Rosiglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin waren die Ergebnisse widersprüchlich – erst nach einer Behandlungsdauer von 52 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied in der Körpergewichtszunahme zuungunsten von Rosiglitazon. Hingegen zeigten die Ergebnisse einer 26-Wochen-Studie einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied in der Körpergewichtszunahme zuungunsten von Sulfonylharnstoff. In einer 32-Wochen-Studie wurde kein Unterschied zwischen der Rosiglitazon-/Metformin- und der Sulfonylharnstoff-/Metformin-Gruppe festgestellt. Möglicherweise setzt die Körpergewichtszunahme unter Rosiglitazon im Vergleich zu einem Sulfonylharnstoff verzögert ein, was diese teilweise widersprüchlichen Ergebnisse erklären könnte.

Insgesamt wird für die unerwünschten Ereignisse Ödeme und Körpergewichtszunahme von einem Klasseneffekt der Glitazone ausgegangen, der durch die vorhandene Evidenz bestätigt wird.

Frakturen wurden innerhalb der Zulassung nur in der PROactive-Studie ausgewertet und zeigen ein statistisch signifikant höheres Risiko für Frauen unter Pioglitazontherapie, eine Fraktur zu erleiden. Eine Aussage zu Frakturraten bei Männern kann aufgrund der

vorhandenen Daten nicht getroffen werden. Für Rosiglitazon lagen innerhalb der Zulassung keine relevanten Daten vor.

6.7 Ergebnisse von Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Einfluss auf die Nutzenbewertung

Im Vergleich zur Anzahl der Studien, die im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden konnten, wurde eine weitaus größere Anzahl von Studien identifiziert, bei denen die Patienten außerhalb des Zulassungsstatus behandelt wurden bzw. bei denen unklar ist, ob die Patienten entsprechend der Zulassung behandelt wurden. Die Ergebnisse der Studien mit unklarer Anwendbarkeit ergaben für die Langzeitwirkung einer Behandlung mit Glitazonen für mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen und die Gesamtmortalität keine zusätzlichen Hinweise auf einen Nutzen oder Schaden einer Behandlung mit Glitazonen – auch standen die Ergebnisse nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen innerhalb der Zulassung. Im Vergleich zu Sulfonylharnstoff traten unter einer Monotherapie mit Pioglitazon und Rosiglitazon ebenfalls seltener Hypoglykämien auf. Ödeme und eine Zunahme im Körpergewicht waren ebenfalls unter Glitazontherapie häufiger. Frakturen wurden bei Frauen unter Rosiglitazonmonotherapie häufiger beschrieben als unter Metformin- oder Sulfonylharnstoffmonotherapie. Eine entsprechende Auswertung für Rosiglitazon innerhalb des Zulassungsstatus liegt nicht vor. Möglicherweise handelt es sich hierbei aber um einen Klasseneffekt, da Pioglitazon im Rahmen der Zulassung angewendet ebenfalls zu einer erhöhten Frakturrate bei Frauen führte.

Kardiovaskuläre schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inklusive Herzinsuffizienzen traten außerhalb der Zulassung unter Rosiglitazon im Vergleich zu Sulfonylharnstoff häufiger auf (ADOPT-Studie). Das Fehlen einer Langzeitstudie hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte für Rosiglitazon innerhalb der Zulassung ist unter diesem Gesichtspunkt als äußerst kritisch zu bewerten.

7 Fazit

Für die patientenrelevanten Endpunkte **makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität** zeigte sich mit einer Ausnahme kein Nutzen, Zusatznutzen oder Schaden einer Therapie mit Glitazonen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen. Die Ausnahme stellt die Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zur Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für Patienten mit einer Metforminkontraindikation dar. Auch aus diesem Vergleich gab es keinen Beleg für einen generellen Zusatznutzen von Pioglitazon. Es gab vielmehr einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pioglitazon durch ein geringeres Risiko für einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall. Darüber hinaus gab es für Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten, einen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon hinsichtlich des erneuten Auftretens eines Schlaganfalls.

Dem steht gegenüber, dass für die Therapieoptimierung mit Pioglitazon ein Hinweis auf einen größeren Schaden im Vergleich zur Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für **schwerwiegende und nicht schwerwiegende Herzinsuffizienzen** vorliegt.

Für **Erblindungen, die Dialylenotwendigkeit, Amputationen, Krankenhausaufenthalte, hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik** wurde kein Hinweis auf einen Nutzen, Zusatznutzen oder Schaden einer Glitazonbehandlung identifiziert.

Bezüglich der **gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung** zeigte sich ein Hinweis auf einen Nutzen einer Behandlung mit Rosiglitazon/Metformin versus Placebo/Metformin bzw. Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Sulfonylharnstoff. Dieser Hinweis ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass sich der Vorteil lediglich bezogen auf den HbA1c-Wert und nicht bezogen auf das Auftreten von Hypoglykämien (d. h. bessere Blutzuckersenkung unter Rosiglitazon bei vergleichbarer Hypoglykämierate) zeigte. Einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich Hypoglykämien ergab sich für die Behandlung mit Pioglitazon/Metformin versus Sulfonylharnstoff/Metformin. Für den Vergleich von Rosiglitazon/Metformin und Sulfonylharnstoff/Metformin ergab sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Rosiglitazon/Metformin bezüglich des Auftretens von (schwerwiegenden) Hypoglykämien.

Für die **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** zeigte sich kein Nutzen, Zusatznutzen oder Schaden einer Behandlung mit einem Glitazon. Ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch Rosiglitazon im Vergleich zu Insulin Glargin (jeweils mit Sulfonylharnstoff und Metformin) ergab sich für **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**.

Ein Beleg für einen Schaden unter Rosiglitazon liegt für den Vergleich von Rosiglitazon versus Placebo (jeweils mit Metformin bzw. jeweils mit Metformin/Sulfonylharnstoff) hinsichtlich der **Gesamtrate von Ödemen** vor. Für die 2-fach-Therapie ist dieser Schaden in der Gesamtrate von Ödemen nur für eine Dosierung von 8 mg Rosiglitazon belegt.

Ein Hinweis auf einen größeren Schaden unter Glitazontherapie hinsichtlich der Gesamtrate von Ödemen liegt für die folgenden Behandlungsoptionen vor: a.) Pioglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin, b.) Pioglitazon/Humaninsulin vs. Humaninsulin (nur für periphere Ödeme), c.) Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. Therapieoptimierung ohne Pioglitazon, d.) Rosiglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin und e.) Rosiglitazon vs. Insulin Glargin (jeweils mit Sulfonylharnstoff und Metformin). Zusätzlich lag für den Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon ein Hinweis auf eine erhöhte Rate von **Studienabbrüchen aufgrund von Ödemen** unter Pioglitazon vor.

Für eine **Zunahme des Körpergewichts bzw. Body-Mass-Index** lagen Hinweise auf einen Schaden für die Behandlung mit Pioglitazon bzw. Rosiglitazon im Rahmen einer 3-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin gegenüber einer Behandlung mit Placebo vor. Weiterhin lag ein Hinweis auf einen Schaden durch eine Zunahme an Körpergewicht für Rosiglitazon in Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff im Vergleich zur Metformin- oder Sulfonylharnstoffmonotherapie vor. Ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch eine Zunahme im Körpergewicht ergab sich weiterhin für eine Behandlung mit Pioglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin, eine Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon und eine Behandlung mit Rosiglitazon/Metformin/Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin/Metformin/Sulfonylharnstoff.

Hinsichtlich **kardialer (schwerwiegender) Ereignisse** fand sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden unter einer Behandlung mit Pioglitazon/Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff/Metformin.

Ein Hinweis auf einen größeren Schaden ergab sich auch für **Frakturen** bei Frauen unter Pioglitazon im Rahmen einer Therapieoptimierung im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon.

Abschließender Kommentar

Der Langzeitnutzen und -schaden der Glitazone im Vergleich zu anderen blutzuckersenkenden Therapien im Rahmen der Zulassung ist generell nicht ausreichend untersucht. Aus einer einzigen größeren Langzeitstudie, der PROactive-Studie, liegen Ergebnisse einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon vor. Auch für dieses untersuchte Therapieschema sind allerdings weitere Studien notwendig.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

8.1 Pioglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin

Studie AD-4833/EC410

Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(2): 167-174.

Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(6): 1093-1104.

Takeda Europe Research & Development Centre Ltd. Long-term efficacy and safety of pioglitazone plus metformin versus gliclazide plus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a multi-centre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison trial; a clinical phase III study; clinical trial report AD-4833/EC410 [unveröffentlicht]. London: Takeda; 2002.

Takeda Europe Research & Development Centre Ltd. Long-term efficacy and safety of pioglitazone plus metformin versus gliclazide plus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a multi-centre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison trial; a clinical phase III study; clinical trial report AD-4833/EC410 [unveröffentlicht]. London: Takeda; 2003.

Studie Umpierrez 2006

Umpierrez G, Issa M, Vlajnic A. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(4): 751-759.

8.2 Pioglitazon/Metformin/ Sulfonylharnstoff vs. Placebo/Sulfonylharnstoff/Metformin

Studie F-PIO-100

Laboratoires Takeda. Evaluation of the efficacy and safety of pioglitazone vs. placebo in combination with metformin and a sulfonylurea in type 2 diabetes mellitus patients: clinical trial report F-PIO-100 [unveröffentlicht]. Puteaux: Takeda; 2006.

8.3 Pioglitazon/Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30

Studie Jin 2007

Jin HM, Pan Y. Renoprotection provided by losartan in combination with pioglitazone is superior to renoprotection provided by losartan alone in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30(4): 203-211.

8.4 Pioglitazon mit Therapieoptimierung vs. Placebo mit Therapieoptimierung

Studie PROactive (AD-4833/EC444)

Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1647-1653.

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279-1289.

Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(17): 1772-1780.

Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38(3): 865-873.

Takeda Europe Research & Development Centre Ltd. PROactive: PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events; a macrovascular outcome study in type 2 diabetic patients comparing pioglitazone with placebo in addition to existing therapy; AD-4833/EC444; statistical analysis plan; version 1.3 (final). London: Takeda; 2005.

Takeda Europe Research & Development Centre Ltd. PROactive: PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events; a macrovascular outcome study in type 2 diabetic patients comparing pioglitazone with placebo in addition to existing therapy; AD-4833/EC444; clinical trial protocol incorporating amendments 1, 2 and 3; version 1.2. London: Takeda; 2003.

Takeda Europe Research & Development Centre Ltd. PROactive: PROspective pioglitAzone Clinical Trial IN macroVascular Events; a macrovascular outcome study in type 2 diabetic patients comparing pioglitazone with placebo in addition to existing therapy; AD-4833/EC444; clinical trial report [unveröffentlicht]. London: Takeda; 2005.

8.5 Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff vs. Placebo/Sulfonylharnstoff

Studie 49653/136

GlaxoSmithKline. A 26-week randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone with concurrent insulin therapy and/or a sulphonylurea in type 2 diabetic patients with chronic renal failure (not on dialysis): study 49653/136 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 02.11.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_136.pdf.

SmithKline Beecham. A 26-week randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone with concurrent insulin therapy and/or a sulphonylurea in type 2 diabetic patients with chronic renal failure (not on dialysis): study 49653/136; final clinical report [unveröffentlicht]. [s.l.]: SmithKline Beecham; 2002.

8.6 Rosiglitazon/Metformin vs. Placebo/Metformin

Studie 49653/094

Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 283(13): 1695-1702.

GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, double-dummy, multicenter study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone when administered once daily to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5 mg/day) of metformin: study 49653/094 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 22.09.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_094.pdf.

SmithKline Beecham. A 26-week randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone when administered once daily to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5 mg/day) of metformin: study 49653/094; final clinical report [unveröffentlicht]. [s.l.]: SmithKline Beecham; 1998.

Studie 49653/093

GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, double-dummy, multicenter study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone 4mg twice daily when administered to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5mg/day) of metformin: study 49653/093 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 13.09.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_093.pdf.

SmithKline Beecham. A 26-week randomized, double-blind, double-dummy, multicenter study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone 4mg bd when administered to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5mg/day) of metformin: study 49653/093; final clinical report [unveröffentlicht]. [s.l.]: SmithKline Beecham; 1998.

Studie 49653/044

Gomez-Perez FJ, Fanghanel-Salmon G, Antonio BJ, Montes-Villarreal J, Berry RA, Warsi G et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18(2): 127-134.

GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of BRL 49653C when administered twice daily to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5g/day) of metformin "twice daily add-on to metformin": study 49653/044 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 13.09.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_044.pdf.

SmithKline Beecham. A 26-week randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of BRL 49653C when administered twice daily to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5g/day) of metformin "twice daily add-on to metformin": study 49653/044; final clinical report [unveröffentlicht]. [s.l.]: SmithKline Beecham; 2000.

Studie Negro 2005

Negro R, Mangieri T, Dazzi D, Pezzarossa A, Hassan H. Rosiglitazone effects on blood pressure and metabolic parameters in nondipper diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70(1): 20-25.

8.7 Rosiglitazon/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/Metformin

Studie BMS CV1380-61

Garber A, Klein E, Bruce S, Sankoh S, Mohideen P. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(2): 156-163.

Bristol-Myers Squibb. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial comparing the safety and efficacy of metformin/glyburide tablets to metformin plus rosiglitazone therapy in patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycemic control with metformin monotherapy: clinical study report CV138061 [Online]. 04.02.2003 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/CV138061.pdf>

Studie AVM 100264

GlaxoSmithKline. A randomised, multi-centre, phase IV, double-blind, parallel group study comparing the effects of 52 weeks' administration of AVANDAMET* and metformin plus sulphonylurea on change in HbA1c from baseline in overweight type 2 diabetics poorly controlled on metformin: study AVM100264 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 08.09.2006 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV_AVM100264.pdf.

GlaxoSmithKline. A randomised, multi-centre, phase IV, double-blind, parallel group study comparing the effects of 52 weeks' administration of AVANDAMET and metformin plus sulphonylurea on change in HbA1c from baseline in overweight type 2 diabetics poorly controlled on metformin: study AVM100264; clinical study report [unveröffentlicht]. [s.l.]: GlaxoSmithKline; 2006.

Studie 49653/137

Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, Weston WM, Heise MA, Freed MI et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria.[see comment]. *J Hypertens* 2006; 24(10): 2047-2055.

GlaxoSmithKline. A study to evaluate the efficacy of rosiglitazone (BRL-049653) on reduction of microalbuminuria in subjects with type 2 diabetes mellitus: study BRL-49653/137 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 20.12.2005 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_137.pdf.

GlaxoSmithKline. A study to evaluate the efficacy of rosiglitazone (BRL-049653) on reduction of microalbuminuria in subjects with type 2 diabetes mellitus: study BRL-49653/137; clinical study report [unveröffentlicht]. [s.l.]: GlaxoSmithKline; 2005.

8.8 Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff/Metformin vs. Placebo/Sulfonylharnstoff/ Metformin

Studie BMS CV138-055 ST

Dailey GE,III, Noor MA, Park JS, Bruce S, Fiedorek FT. Glycemic control with glyburide/metformin tablets in combination with rosiglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial. *Am J Med* 2004; 116(4): 223-229.

Studie 49653/134

GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, parallel group study to compare the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone (2 mg BID and 4 mg BID) versus placebo in combination with glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: study 49653/134 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 15.11.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_134.pdf.

SmithKline Beecham. A 26-week randomized, double-blind, parallel group study to compare the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone (2 mg BID and 4 mg BID) versus placebo in combination with glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: study 49653/134 ; final clinical report [unveröffentlicht]. [s.l.]: SmithKline Beecham; 2001.

8.9 Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff/Metformin vs. Sulfonylharnstoff/ Metformin

(mit/ohne sportliche Übungen)

Studie Kadoglou 2007

Kadoglou NPE, Iliadis F, Liapis CD, Perrea D, Angelopoulou N, Alevizos M. Beneficial effects of combined treatment with rosiglitazone and exercise on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(9): 2242-2244.

8.10 Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff/Metformin vs. Insulin Glargin/Sulfonylharnstoff/ Metformin

Studie HOE901/4014

Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care* 2006; 29(3): 554-559.

Vinik AI, Zhang Q. Adding insulin glargine versus rosiglitazone: health-related quality-of-life impact in type 2 diabetes.[erratum appears in *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1684]. *Diabetes Care* 2007; 30(4): 795-800.

Studie Reynolds 2007

Reynolds LR, Kingsley FJ, Karounos DG, Tannock LR. Differential effects of rosiglitazone and insulin glargine on inflammatory markers, glycemic control, and lipids in type 2 diabetes. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2007; 77(2): 180-187.

8.11 Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff/Metformin vs. NPH-Insulin/Sulfonylharnstoff/Metformin**Studie Ko 2006**

Ko GTC, Tsang PCC, Wai HPS, Kan ECY, Chan HCK. Rosiglitazone versus bedtime insulin in the treatment of patients with conventional oral antidiabetic drug failure: a 1-year randomized clinical trial. *Adv Ther* 2006; 23(5): 799-808.

9 Literatur

1. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7): 3452-3456.
2. Ovalle F, Bell DS. Lipoprotein effects of different thiazolidinediones in clinical practice. *Endocr Pract* 2002; 8(6): 406-410.
3. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106(6): 679-684.
4. Freed MI, Ratner R, Marcovina SM, Kreider MM, Biswas N, Cohen BR et al. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90(9): 947-952.
5. Dandona P, Aljada A. A rational approach to pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002; 90(5A): 27G-33G.
6. Satoh N, Ogawa Y, Usui T, Tagami T, Kono S, Uesugi H et al. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 2003; 26(9): 2493-2499.
7. Eschwege E, Richard JL, Thibault N, Ducimetiere P, Warnet JM, Claude JR et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten years later. *Horm Metab Res Suppl* 1985; 15: 41-46.
8. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(7): 1129-1134.
9. Sjöholm A, Nystrom T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet* 2005; 365(9459): 610-612.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405-412.
11. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients

with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(2): 103-117.

12. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 854-865.

13. Abraira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1997; 157(2): 181-188.

14. Overbeck P. Im Gespräch: Studie zeigt Grenzen der antidiabetischen Therapie auf. *Ärzte Zeitung* [Online](08.02.2008). URL: <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/diabetes/?sid=481494>.

15. Berlie HD, Kalus JS, Jaber LA. Thiazolidinediones and the risk of edema: a meta-analysis. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2007; 76(2): 279-289.

16. Rosen CJ. The rosiglitazone story: lessons from an FDA Advisory Committee meeting. *N Engl J Med* 2007; 357(9): 844-846.

17. Center for Drug Evaluation and Research. Joint meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee July 30, 2007: FDA briefing document [Online]. 2007 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/07/briefing/2007-4308b1-02-fda-backgrounder.pdf>.

18. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2427-2443.

19. GlaxoSmithKline. Erhöhte Inzidenz von Frakturen bei Frauen unter Langzeitbehandlung mit Rosiglitazon: Rote-Hand-Brief [Online]. 07.03.2007 [Zugriff am 03.2007]. URL: <http://www.akdae.de/20/40/Archiv/2007/56-20070307.pdf>.

20. Takeda Pharma. Wichtige Sicherheitsinformation zu Frakturen unter Pioglitazon-Einnahme: erhöhte Inzidenz von Frakturen bei Patientinnen, die in klinischen Studien eine Langzeitbehandlung mit Pioglitazon-haltigen Arzneimitteln (ACTOS, COMPETACT und TANDEMACT) erhielten; Rote-Hand-Brief [Online]. 28.03.2007 [Zugriff am 03.2007]. URL: <http://www.akdae.de/20/40/Archiv/2007/54-20070402.pdf>.

21. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes.[see comment]. N Engl J Med 2007; 356(24): 2457-2471.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-05a: Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.[Online]. 31.10.2007 [Zugriff am 11.2007]. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-05A_Dokumentation_und_Wuerdigung_zum_Berichtsplan_V_1_0.pdf.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berichtsplan A05-05A.[Online]. 24.10.2007 [Zugriff am 05.03.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-05A_Berichtsplan_V_2_0_Glitazone_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
24. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation [Online]. [Zugriff am 21 Juni.2007]. URL: http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf.
25. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) - Actos 15 mg Tabletten. Rote Liste Service GmbH - Fachinfo Service - Berlin [Online] August 2007.
26. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) - AVANDIA 4 mg Filmtabletten. Rote Liste Service GmbH - Fachinfo Service - Berlin [Online] März 2008.
27. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus [Online]. 30 Mai [Zugriff am April 27.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf>.
28. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Points to consider on adjustment for baseline covariates [Online]. 22 Mai 2003 [Zugriff am 21 August.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/286399en.pdf>.
29. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use post-authorisation summary of positive opinion for Avandia [Online]. 24.01.2008 [Zugriff am 05.03.2008]. URL: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Avandia_4271208en.pdf.
30. Zietemann V, Schwarzer R. Bewertung des Mehrnutzens der Therapie mit Glitazonen im Vergleich zur Therapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen bei der Behandlung des Typ

2 Diabetes mellitus [Online]. 09.2006 [Zugriff am 18.04.2007]. URL:

http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta150_bericht_de.pdf.

31. GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of BRL 49653C when administered twice daily to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5g/day) of metformin "twice daily add-on to metformin": study 49653/044 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register.

13.09.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL:

http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_044.pdf.

32. Gomez-Perez FJ, Fanghanel-Salmon G, Antonio BJ, Montes-Villarreal J, Berry RA, Warsi G et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18(2): 127-134.

33. GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, double-dummy, multicenter study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone when administered once daily to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5 mg/day) of metformin: study 49653/094 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 22.09.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL:

http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_094.pdf.

34. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283(13): 1695-1702.

35. GlaxoSmithKline. A study to evaluate the efficacy of rosiglitazone (BRL-049653) on reduction of microalbuminuria in subjects with type 2 diabetes mellitus: study BRL-49653/137 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 20.12.2005 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_137.pdf.

36. Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, Weston WM, Heise MA, Freed MI et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria.[see comment]. *J Hypertens* 2006; 24(10): 2047-2055.

37. GlaxoSmithKline. A randomised, multi-centre, phase IV, double-blind, parallel group study comparing the effects of 52 weeks' administration of AVANDAMET* and metformin plus sulphonylurea on change in HbA1c from baseline in overweight type 2 diabetics poorly controlled on metformin: study AVM100264 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 08.09.2006 [Zugriff am 27.11.2007]. URL:

http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV_AVM100264.pdf.

38. GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, double-dummy, multicenter study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone 4mg twice daily when administered to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5mg/day) of metformin: study 49653/093 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 13.09.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_093.pdf.
39. GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, parallel group study to compare the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone (2 mg BID and 4 mg BID) versus placebo in combination with glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: study 49653/134 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 15.11.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_134.pdf.
40. GlaxoSmithKline. A 26-week randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone with concurrent insulin therapy and/or a sulphonylurea in type 2 diabetic patients with chronic renal failure (not on dialysis): study 49653/136 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 02.11.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_136.pdf.
41. Takeda Europe R&D Centre Ltd. The effect of pioglitazone on macrovascular outcome (death, heart attack, acute coronary syndrome, heart bypass surgery, stroke, leg bypass surgery or amputation) in patients with type 2 diabetes; study: AD-4833-EC444-PROactive [Online]. In: Takeda Clinical Trial Register (Protocol Summaries). Letzte Aktualisierung: keine Angabe [Zugriff am 11.2007]. URL: [http://www.takeda.com/pdf/usr/tosp301/AD-4833-EC444-PROactive Pr E 700 21.pdf](http://www.takeda.com/pdf/usr/tosp301/AD-4833-EC444-PROactive_Pr_E_700_21.pdf).
42. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279-1289.
43. Kadoglou NPE, Iliadis F, Liapis CD, Perrea D, Angelopoulou N, Alevizos M. Beneficial effects of combined treatment with rosiglitazone and exercise on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(9): 2242-2244.
44. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care* 2006; 29(3): 554-559.

45. Vinik AI, Zhang Q. Adding insulin glargine versus rosiglitazone: health-related quality-of-life impact in type 2 diabetes.[erratum appears in Diabetes Care. 2007 Jun;30(6):1684]. Diabetes Care 2007; 30(4): 795-800.
46. Jin HM, Pan Y. Renoprotection provided by losartan in combination with pioglitazone is superior to renoprotection provided by losartan alone in patients with type 2 diabetic nephropathy. Kidney Blood Press Res 2007; 30(4): 203-211.
47. Garber A, Klein E, Bruce S, Sankoh S, Mohideen P. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. Diabetes Obes Metab 2006; 8(2): 156-163.
48. Bristol-Myers Squibb. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial comparing the safety and efficacy of metformin/glyburide tablets to metformin plus rosiglitazone therapy in patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycemic control with metformin monotherapy: clinical study report CV138061 [Online]. 04.02.2003 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/CV138061.pdf>.
49. Dailey GE,III, Noor MA, Park JS, Bruce S, Fiedorek FT. Glycemic control with glyburide/metformin tablets in combination with rosiglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial. Am J Med 2004; 116(4): 223-229.
50. Sanofi-Aventis. Insulin glargine [rDNA origin] injection (Lantus) vs. pioglitazone (Actos) as add-on therapy in subjects failing monotherapy with sulfonylurea or metformin (Glucophage): a randomized, open, parallel study; study number HOE901/4020 [Online]. 28.08.2007 [Zugriff am 16.11.2007]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1014_0.pdf.
51. European Medicines Agency. Actos: European public assessment report; scientific discussion; Actos-H-285-II-24 [Online]. 26.10.2006 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Actos/Actos-H-C-285-II-24.pdf>.
52. European Medicines Agency. Actos: European public assessment report; scientific discussion; Actos-H-285-II-25 [Online]. 26.01.2007 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Actos/Actos-H-C-285-II-25.pdf>.
53. European Medicines Agency. Competact: European public assessment report; scientific discussion [Online]. 2006 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/competact/H-655-en6.pdf>.
54. Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to

metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(2): 167-174.

55. Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(6): 1093-1104.

56. European Medicines Agency. Avandia: European public assessment report; scientific discussion [Online]. 01.09.2003 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Avandia/104300en6.pdf>.

57. European Medicines Agency. Avandia: European public assessment report; scientific discussion; Avandia-H-268-II-23 [Online]. 26.05.2005 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Avandia/Avandia-H-268-II-23.pdf>.

58. European Medicines Agency. Avandamet: European public assessment report; scientific discussion; [Online]. 2005 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avandamet/423003en6.pdf>.

59. Center for Drug Evaluation and Research. Avandia: application number 21-071; medical review(s) [Online]. 25.05.1999 [Zugriff am 11.2007]. URL: http://www.fda.gov/Cder/foi/nda/99/21071_Avandia_medr.pdf.

60. Center for Drug Evaluation and Research. Avandia: application number 21-071; statistical review(s) [Online]. 25.05.1999 [Zugriff am 11.2007]. URL: http://www.fda.gov/Cder/foi/nda/99/21071_Avandia_statr.pdf.

61. Center for Drug Evaluation and Research. Avandia: application number NDA 21-071/S-004; approval package [Online]. 27.02.2003 [Zugriff am 11.2007]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/021071_S004_AVANDIA.pdf.

62. Center for Drug Evaluation and Research. Actos: application number 021703; medical review(s) [Online]. 15.07.1999 [Zugriff am 11.2007]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/021073A_Actos.htm.

63. Center for Drug Evaluation and Research. Actos: application number 021073; statistical review(s) [Online]. 15.07.1999 [Zugriff am 11.2007]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/021073A_Actos.htm.

64. Center for Drug Evaluation and Research. Actos: application number NDA 21-073/S-020; approval package

[Online]. 26.11.2003 [Zugriff am 11.2007]. URL:

http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/021073_S020_ACTOS%20TABLETS_AP.pdf.

65. SmithKline Beecham. A 26-week randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of BRL 49653C when administered twice daily to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5g/day) of metformin "twice daily add-on to metformin": study 49653/044; final clinical report [unveröffentlicht]. [s.l.]: SmithKline Beecham; 2000.

66. Leiter LA, Harris SB, Chiasson J-, Edwards L, O'Neill MC, Van DM. Efficacy and safety of Rosiglitazone as monotherapy or in combination with metformin in primary care settings. Canadian Journal of Diabetes 2005; 29(4): 384-392.

67. GlaxoSmithKline. A 24-week randomized, double-blind study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone (RSG) (8mg once daily) in combination with glyburide in African American and Hispanic subjects with type 2 diabetes mellitus who are inadequately controlled on glyburide monotherapy: study 49653/143 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 02.11.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV_49653_143.pdf.

68. GlaxoSmithKline. A 52-week double-blind study of the effect of rosiglitazone on cardiovascular structure and function in subjects with type 2 diabetes mellitus and congestive heart failure (NYHA class I/II): study 49653/211 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 23.12.2005 [Zugriff am 11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV_49653_211.pdf.

69. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GAJ, McMurray JJV, McMorn SO, Roberts JN et al. A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure.[see comment]. J Am Coll Cardiol 2007; 49(16): 1696-1704.

70. GlaxoSmithKline. Rosiglitazone evaluation: advancing canadian treatment of type 2 diabetes (REACT 2); study BRL 49653C/185 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 18.01.2006 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV_49653_185.pdf.

71. GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, double-dummy, multicentered study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone when administered to

patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maximal dose (20 mg/day) of glyburide: study 49653/079 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 13.09.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_079.pdf.

72. GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone when administered once daily to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on at least half-maximal dose (≥ 10 mg/day) of glyburide: study 49653/096 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 23.08.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_096.pdf.

73. GlaxoSmithKline. A 3-year open-label, multicenter, active (glyburide) comparison study, to evaluate the effect of BRL 49653C 8mg od on cardiovascular function in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM): study 49653/097 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 22.09.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_097.pdf.

74. GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind study to compare the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone 8mg/day (4mg bd) versus placebo in combination with glyburide in patients with type 2 diabetes mellitus who are inadequately controlled on maximum dose glyburide: study 49653/127 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 22.09.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_127.pdf.

75. GlaxoSmithKline. A 26-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of rosiglitazone in combination with glimepiride compared to glimepiride alone in patients with type 2 diabetes mellitus: study 49653/234 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 02.11.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_234.pdf.

76. GlaxoSmithKline. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-control, clinical evaluation of rosiglitazone in combination with glimepiride compared to glimepiride plus placebo for 24 weeks in subjects with type 2 diabetes mellitus who are inadequately controlled on non-TZD oral monotherapy: study BRL-049653/325 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 16.09.2005 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_049653_325.pdf.

77. GlaxoSmithKline. A double-blind feasibility study to estimate and compare the effect of rosiglitazone in parallel with glyburide on cognition in patients with type 2 diabetes mellitus: study BRL-049653/282 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 22.12.2005

[Zugriff am 27.11.2007]. URL:

http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV_49653_282.pdf.

78. Ryan CM, Freed MI, Rood JA, Cobitz AR, Waterhouse BR, Strachan MW. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 345-351.

79. Home PD, Jones NP, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M et al. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabetic Med* 2007; 24(6): 626-634.

80. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357(1): 28-38.

81. GlaxoSmithKline. Interest of early combination with rosiglitazone in the optimised management of type 2 diabetic subjects poorly controlled with sulfonylurea or metformin monotherapy. OPTIMA study: study ROSF4002 – Interim Report [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 16.01.2006 [Zugriff am 11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_ROSF4002.pdf.

82. GlaxoSmithKline. A double-blind, multicenter, placebo controlled, parallel group comparative study to evaluate the efficacy and safety of BRL 49653C (avandia) with concurrent sulphonylurea therapy, when administered to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM): study 49653/128 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 15.04.2005 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_128.pdf.

83. GlaxoSmithKline. A single-blind, randomised, positive-controlled, parallel-group multicentre study to compare the effect of glibenclamide plus rosiglitazone vs glibenclamide plus placebo on body fat distribution when administered for 12 months to Korean patients with type 2 diabetes mellitus: study 100684 (SB-49653/454) [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 23.03.2006 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV_49653_454.pdf.

84. GlaxoSmithKline. Rosiglitazone and Plaque Study: A 12 Month Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Magnetic Resonance Imaging Study to Evaluate the Effect of Rosiglitazone on the Structure and Composition of Carotid Atherosclerotic Plaques in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Coexisting Vascular Disease or Hypertension: study 49653/351 – Interim Data [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 22.12.2005 [Zugriff am 11.2007]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV_49653_351.pdf.

85. Takeda Pharmaceuticals North America, Inc. A Randomized, Double-Blind, Comparator-Controlled Study of Pioglitazone HCl vs Glyburide in the Treatment of Patients With Type 2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus and Mild Cardiac Disease (NYHA I); 01-00-TL-OPI-520; clinical trial report [unveröffentlicht]. Lincolnshire, IL 60069, USA: Takeda; 2003. URL: http://www.takeda.com/pdf/usr/tosp301/AD-4833_01-00-TL-OPI-520_Re_E_268_3.pdf.
86. Takeda Global Research & Development Center, Inc. A Randomized, Double-Blind, Comparator-Controlled Study of Pioglitazone HCl vs Glyburide in the Treatment of Subjects With Type 2 (Non-Insulin Dependent) Diabetes Mellitus and Mild to Moderate Congestive Heart Failure; clinical trial report 01-00-TL-OPI-504 [unveröffentlicht]. Lincolnshire, IL 60069, USA: Takeda; 2004. URL: http://www.takeda.com/pdf/usr/tosp301/AD-4833_01-00-TL-OPI-504_Re_E_265_3.pdf.
87. Takeda Euro R&D Centre GmbH. A double-blind, randomised study to compare 30 mg o.d. AD-4833 (Pioglitazone) vs 2.5 mg Glibenclamid and vs diet alone in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus; Pioglitazone AD-4833/EC204 clinical trial report; Volume 1 + 2 [unveröffentlicht]. Frankfurt am Main, Germany: Takeda; 1998.
88. Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Efficacy and safety of Pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus in comparison to Gliclazide; clinical trial report AD 4833/98/I-02 [unveröffentlicht]. Rom, Italien: Takeda; 2003.
89. Perriello G, Pampanelli S, Di PC, Brunetti P. Comparison of glycaemic control over 1 year with pioglitazone or gliclazide in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23(3): 246-252.
90. Takeda Pharmaceuticals North America, Inc. An Open-Label, Long-Term Extension Study of Pioglitazone (AD-4833) in Type II Diabetes Mellitus Patients (Non-Insulin Dependent Diabetes, NIDDM); clinical trial report AD-4833/PNFP-031.2 [unveröffentlicht]. Lincolnshire, IL 60069, USA: Takeda; 2001.
91. Takeda Pharmaceuticals North America, Inc. A Double-Blind, Randomized Comparison Study of the Long Term Safety and Efficacy of Pioglitazone HCl or Glyburide in Subjects Recently Diagnosed With Type 2 Diabetes; clinical trial report 01-00-TL-OPI-501 [unveröffentlicht]. Lincolnshire, IL 60069, USA: Takeda; 2004. URL: http://www.takeda.com/pdf/usr/tosp301/AD-4833_01-00-TL-OPI-501_Re_E_259_3.pdf.
92. Jain AP. Prevention of Diabetes Mellitus. *Journal of Internal Medicine of India* 2001; 4(4): 181-184.

93. Takeda Pharmaceuticals North America, Inc. A Randomized, Comparator Controlled, Double-Blind Study of the Liver Safety of Pioglitazone HCl vs Glyburide with Metformin and Insulin as Part of Step Therapy in Subjects with Type 2 (Non-Insulin Dependent) Diabetes; clinical trial report 01-00-TL-OPI-506 [unveröffentlicht]. Lincolnshire, IL 60069, USA: Takeda; 2006.
94. Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Efficacy and Safety of Pioglitazone in Addition to Sulfonilureas or Metformin vs. Fixed Combination With Metformin + Glibenclamide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus; clinical trial report PIOC/COM06/TIF [unveröffentlicht]. Rom, Italien: Takeda; 2005.
95. Comaschi M, Demicheli A, Di Pietro C, Bellatreccia A, Mariz S, Alessi R et al. Effects of pioglitazone in combination with metformin or a sulfonylurea compared to a fixed-dose combination of metformin and glibenclamide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2007; 9(4): 387-398.
96. Comaschi MA, Dipietro C, Fionda A, Bellatreccia A, Mariz S. Efficacy and safety of pioglitazone in addition to SU or MET vs. FC with MET plus glyburide in T2 diabetes Pts. *Diabetes* 2006; 55: A473-A474.
97. Takeda Pharmaceutical Company Ltd. A study to evaluate the efficacy and safety of a combination of pioglitazone and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus; study AD-4833/CCT-100 [Online]. In: Takeda Clinical Trial Register (Protocol Summaries). 08.02.2007 [Zugriff am 11.2007]. URL: http://www.takeda.com/pdf/usr/tosp301/AD-4833_CCT-100_805_2.pdf.
98. Laboratoires Takeda. Evaluation of the efficacy and safety of pioglitazone vs. placebo in combination with metformin and a sulfonylurea in type 2 diabetes mellitus patients: clinical trial report F-PIO-100 [unveröffentlicht]. Puteaux: Takeda; 2006.
99. Eli Lilly and Company. Clinical Study Report: Pioglitazone Versus Placebo in Combination with Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Who Are Unable to Achieve Adequate Glycemic Control with Insulin Therapy; clinical trial report H6E-MC-GLAT [unveröffentlicht]. keine Angabe: Eli Lilly and Company; 2004.
100. Mattoo V, Eckland D, Widel M, Duran S, Fajardo C, Strand J et al. Metabolic effects of pioglitazone in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus whose disease is not adequately controlled with insulin therapy: results of a six-month, randomized, double-blind, prospective, multicenter, parallel-group study. *Clin Ther* 2005; 27(5): 554-567.
101. Takeda Europe Research & Development Centre Ltd. PROactive: PROspective pioglitAzone Clinical Trial IN macroVascular Events; a macrovascular outcome study in type

2 diabetic patients comparing pioglitazone with placebo in addition to existing therapy; AD-4833/EC444; clinical trial report [unveröffentlicht]. London: Takeda; 2005.

102. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(17): 1772-1780.

103. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38(3): 865-873.

104. Takeda Europe Research & Development Centre Ltd. Long-term efficacy and safety of pioglitazone plus metformin versus gliclazide plus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a multi-centre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison trial; a clinical phase III study; clinical trial report AD-4833/EC410 [unveröffentlicht]. London: Takeda; 2002.

105. Takeda Europe Research & Development Centre Ltd. Long-term efficacy and safety of pioglitazone plus metformin versus gliclazide plus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a multi-centre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison trial; a clinical phase III study; clinical trial report AD-4833/EC410 [unveröffentlicht]. London: Takeda; 2003.

106. Umpierrez G, Issa M, Vlahjic A. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(4): 751-759.

107. Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Metformin-pioglitazone and metformin-rosiglitazone effects on non-conventional cardiovascular risk factors plasma level in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics* 2006; 31(4): 375-383.

108. Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Effects of rosiglitazone and pioglitazone combined with metformin on the prothrombotic state of patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *J Int Med Res* 2006; 34(5): 545-555.

109. Derosa G, Fogari E, Cicero AFG, D'Angelo A, Ciccarelli L, Piccinni MN et al. Blood pressure control and inflammatory markers in type 2 diabetic patients treated with

pioglitazone or rosiglitazone and metformin. *Hypertension Research - Clinical & Experimental* 2007; 30(5): 387-394.

110. Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with metformin. *Intern Med J* 2007; 37(2): 79-86.

111. Reynolds LR, Kingsley FJ, Karounos DG, Tannock LR. Differential effects of rosiglitazone and insulin glargine on inflammatory markers, glycemic control, and lipids in type 2 diabetes. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2007; 77(2): 180-187.

112. Ko GTC, Tsang PCC, Wai HPS, Kan ECY, Chan HCK. Rosiglitazone versus bedtime insulin in the treatment of patients with conventional oral antidiabetic drug failure: a 1-year randomized clinical trial. *Adv Ther* 2006; 23(5): 799-808.

113. SmithKline Beecham. A 26-week randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone when administered once daily to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5 mg/day) of metformin: study 49653/094; final clinical report [unveröffentlicht]. [s.l.]: SmithKline Beecham; 1998.

114. SmithKline Beecham. A 26-week randomized, double-blind, double-dummy, multicenter study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone 4mg bd when administered to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5mg/day) of metformin: study 49653/093; final clinical report [unveröffentlicht]. [s.l.]: SmithKline Beecham; 1998.

115. Negro R, Mangieri T, Dazzi D, Pezzarossa A, Hassan H. Rosiglitazone effects on blood pressure and metabolic parameters in nondipper diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70(1): 20-25.

116. GlaxoSmithKline. A randomised, multi-centre, phase IV, double-blind, parallel group study comparing the effects of 52 weeks' administration of AVANDAMET and metformin plus sulphonylurea on change in HbA1c from baseline in overweight type 2 diabetics poorly controlled on metformin: study AVM100264; clinical study report [unveröffentlicht]. [s.l.]: GlaxoSmithKline; 2006.

117. GlaxoSmithKline. A study to evaluate the efficacy of rosiglitazone (BRL-049653) on reduction of microalbuminuria in subjects with type 2 diabetes mellitus: study BRL-49653/137; clinical study report [unveröffentlicht]. [s.l.]: GlaxoSmithKline; 2005.

118. SmithKline Beecham. A 26-week randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone with concurrent insulin therapy and/or a sulphonylurea in type 2 diabetic patients with chronic renal failure (not on dialysis): study 49653/136; final clinical report [unveröffentlicht]. [s.l.]: SmithKline Beecham; 2002.
119. SmithKline Beecham. A 26-week randomized, double-blind, parallel group study to compare the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone (2 mg BID and 4 mg BID) versus placebo in combination with glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: study 49653/134 ; final clinical report [unveröffentlicht]. [s.l.]: SmithKline Beecham; 2001.
120. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979; 35(3): 549-556.
121. Takeda Europe Research & Development Centre Ltd. PROactive: PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events; a macrovascular outcome study in type 2 diabetic patients comparing pioglitazone with placebo in addition to existing therapy; AD-4833/EC444; clinical trial protocol incorporating amendments 1, 2 and 3; version 1.2. London: Takeda; 2003.
122. Takeda Europe Research & Development Centre Ltd. PROactive: PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events; a macrovascular outcome study in type 2 diabetic patients comparing pioglitazone with placebo in addition to existing therapy; AD-4833/EC444; statistical analysis plan; version 1.3 (final). London: Takeda; 2005.
123. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003; 20(10): 863-866.
124. Maddigan SL, Feeny DH, Majumdar SR, Farris KB, Johnson JA. Health Utilities Index mark 3 demonstrated construct validity in a population-based sample with type 2 diabetes. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(5): 472-477.
125. Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 54.
126. Grootendorst P, Feeny D, Furlong W. Health Utilities Index Mark 3: evidence of construct validity for stroke and arthritis in a population health survey. *Med Care* 2000; 38(3): 290-299.

127. Drummond M. Introducing economic and quality of life measurements into clinical studies. *Ann Med* 2001; 33(5): 344-349.
128. Bradley C, Lewis KS. Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet-treated diabetes. *Diabet Med* 1990; 7(5): 445-451.
129. Statistisches Bundesamt (Ed). Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) - 2006. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2008. (Fachserie 12; Vol Reihe 6.2.1).
130. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(13): 1561-1573.
131. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Dargie H et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. *Diabetologia* 2005; 48(9): 1726-1735.
132. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357(1): 28-38.
133. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; (4): CD006060.
134. Bristol-Myers Squibb. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Trial Comparing the Safety and Efficacy of Metformin/Glyburide to Pioglitazone as First Line Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control with Diet and Exercise: clinical study report CV138056 [Online]. In: IFPMA Clinical Trials Register. 20.11.2002 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf//CV138056.pdf>.
135. European Medicines Agency. Actos: European public assessment report; scientific discussion [Online]. 01.10.2003 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Actos/201400en6.pdf>.
136. European Medicines Agency. Tandemact: European public assessment report; scientific discussion [Online]. 2007 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tandemact/H-680-en6.pdf>.

137. European Medicines Agency. Avandamet: European public assessment report; scientific discussion; Avandamet-II/17-AR [Online]. 15.11.2005 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avandamet/Avandamet-II-17-AR.pdf>.
138. European Medicines Agency. Avaglim: European public assessment report; scientific discussion [Online]. 2006 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avaglim/067506en6.pdf>.
139. Center for Drug Evaluation and Research. Avandia: application number 21-071/001; medical review(s) [Online]. 27.03.2000 [Zugriff am 11.2007]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21-071S001_Avandia_medr.pdf.
140. Center for Drug Evaluation and Research. Avandia: application number 21-071/001; statistical review(s) [Online]. 27.03.2000 [Zugriff am 11.2007]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21-071S001_Avandia_statr.pdf.
141. Center for Drug Evaluation and Research. Avandaryl: application number 21-700; medical review(s) [Online]. 23.11.2005 [Zugriff am 11.2007]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021700s000_MedR.pdf.
142. Center for Drug Evaluation and Research. Avandaryl: application number 21-700; statistical review(s) [Online]. 23.11.2005 [Zugriff am 11.2007]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021700s000_StatR.pdf.
143. Lingvay I, Kaloyanova PF, Adams-Huet B, Salinas K, Raskin P. Insulin as initial therapy in type 2 diabetes: effective, safe, and well accepted. *J Investig Med* 2007; 55(2): 62-68.
144. Hubacek J, Verma S, Shewchuk L, Ross SJ, Edwards A, Anderson TJ. Rationale and design of the Glitazones and the Endothelium (GATE) study: evaluation of rosiglitazone on endothelial function in patients with diabetes. *Can J Cardiol* 2004; 20(14): 1449-1453.
145. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med* 2007; 26(1): 53-77.
146. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report A05-23. Köln: IQWiG [Online]. 20.08.2007 [Zugriff am 11.2007]. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf.
147. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) - Metformin AbZ 1000 mg Filmtabletten. Rote Liste Service GmbH - Fachinfo Service - Berlin 2006

148. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357(9263): 1191-1194.

149. Committee for proprietary medicinal products (CPMP), International Conference on Harmonization (ICH). ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice [Online]. Juli 2002 [Zugriff am 16. August.2007]. URL:
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>

Anhang A: Suchstrategien**a) The Cochrane Library (Wiley)**

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- The Cochrane Database of Methodology Reviews (CDMR)
- Health Technology Assessment Database (INAHTA-Datenbank, HTA)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

#	Suchtext
#1	(glitazon* or rosiglitazon* or pioglitazon* or thiazolidinedion* or troglitazon*):ti,ab,kw
#2	Thiazolidinediones explode all trees
#3	#1 OR #2
#4	Diabetes Mellitus, this term only
#5	Diabetes Mellitus, Type 2 explode all trees
#6	diabet* OR MODY OR NIDDM OR T2DM
#7	#4 OR #5 OR #6
#8	#3 AND #7 CDSR: 4 DARE: 6 CENTRAL: 350 HTA: 10 CDMR: 0 NHS EED: 10

b) MEDLINE, EMBASE, BIOSIS (OVID)

#	Suchtext
1	diabetes mellitus/ or non insulin dependent diabetes mellitus/
2	diabetes mellitus, type 2/
3	(diabet\$ or mody or niddm or t2dm).m_titl.
4	1 or 2 or 3
5	exp Glitazone Derivative/
6	exp Thiazolidinediones/
7	(troglitazon\$ or pioglitazon\$ or netoglitazon\$ or englitazon\$ or darglitazon\$ or ciglitazon\$ or balaglitazon\$ or rosiglitazon\$ or rivoglitazon\$ or glitazon\$ or Thiazolidinedion\$).m_titl.
8	peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist\$.m_titl.
9	ppar gamma agonist\$.m_titl.
10	("troglitazone" or "pioglitazone" or "netoglitazone" or "englitazone" or "darglitazone" or "ciglitazone" or "balaglitazone" or "rosiglitazone").rn.
11	(97322-87-7 or 122320-73-4 or 111025-46-8 or 161600-01-7 or 122228-35-7 or 141200-24-0 or 74772-77-3).rn.
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
13	4 and 12
14	meta-analysis/ or technology assessment, biomedical/
15	meta-analysis.pt.
16	*evidence based medicine/ or "systematic review"/ or biomedical technology assessment/
17	"Review Literature"/
18	(meta-analysis or meta analysis or systematic review).ab,ot,ti.

19	(metaanaly\$ or meta analy\$ or meta-analy\$ or systemati\$ review\$ or systemati\$ literatur\$ review\$).m_titl.
20	(Health technology assess\$ or health care technology assess\$ or health care technology evaluat\$ or health technology evaluat\$ or biomedical technology assess\$ or HTA or medical technology assess\$).ab,ot,ti.
21	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20
22	13 and 21
23	randomized controlled trial/ or Double Blind Procedure/ or Single Blind Procedure/ or Multicenter Study/ or follow up/ or *comparative study/
24	(random\$ controlled trial\$ or Controlled Clinical Trial\$ or Controlled Clinical Stud\$ or (random\$ adj3 stud\$) or (random\$ adj3 trial\$)).ab,ot,ti.
25	("Controlled Clinical Trial" or "Randomized Controlled Trial" or "Multicenter Study" or "Clinical Trial, Phase III" or "Clinical Trial, Phase IV").pt.
26	("Multicenter Studies" or "Randomized Controlled Trials" or "Random Allocation" or "Controlled Clinical Trials" or "Follow-Up Studies" or "Clinical Trials, Phase III" or "Clinical Trials, Phase IV" or "Single-Blind Method" or "Double-Blind Method").ec,xs,fs,hw,kf,sh,mc.
27	*clinical trials/ and random\$.ab,ot,ti.
28	(random\$ or prospectiv\$ or evidence\$ or effectiveness or efficacy or RCT).m_titl.
29	23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28
30	13 and 29
31	22 or 30
32	remove duplicates from 31
33	limit 32 to human BIOSIS: 68 EMBASE: 588 MEDLINE: 447

c) MEDLINE (PubMed)

#	Suchtext
#1	"Thiazolidinediones"[MeSH]
#2	peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist* [ti] OR ppar gamma agonist* [ti] OR pioglitazone* [ti] OR rosiglitazone* [ti] OR glitazone* [ti] OR Thiazolidinedione* [ti]
#3	#1 OR #2
#4	#3 AND systematic [sb]

d) CCMed (DIMDI)

#	Suchtext
1	FT=(GLITAZONES ; ROSIGLITAZONE ; GLITAZONEN ; PIOGLITAZONE ; TROGLITAZONE ; GLITAZONE)
2	FT=THIAZOLIDINEDIONES
3	1 OR 2

e) Verlagsdatenbanken [Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer, Thieme (DIMDI)]

#	Suchtext
1	FT=(THIAZOLIDINEDIONES ; THIAZOLIDINEDIONE)
2	FT=(GLITAZONES ; ROSIGLITAZONEAND ; GLITAZONEN ; ROSIGLITAZONE ; GLITAZONE ; TROGLITAZONE ; PIOGLITAZONE ; DESMETHYLRSIGLITAZONE ; WITHTROGLITAZONE)
3	1 OR 2
4	FT=diabet?
5	3 AND 4

Anhang B: Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen**Ausschlussgrund: Glitazone wurden außerhalb ihres Anwendungsgebietes eingesetzt (E2)**

1. Aguilar D, Bozkurt B, Pritchett A, Petersen NJ, Deswal A. The impact of thiazolidinedione use on outcomes in ambulatory patients with diabetes mellitus and heart failure.[see comment]. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50(1): 32-36.
2. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL et al. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: A 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. *Diabetes Care* 2000; 23(11): 1605-1611.
3. Bailey CJ, Bagdonas A, Rubes J, McMorn SO, Donaldson J, Biswas N et al. Rosiglitazone/metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther* 2005; 27(10): 1548-1561.
4. Bakris G, Viberti G, Weston WM, Heise M, Porter LE, Freed MI. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2003; 17(1): 7-12.
5. Baksi A, James RE, Zhou B, Nolan JJ. Comparison of uptitration of gliclazide with the addition of rosiglitazone to gliclazide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on half-maximal doses of a sulphonylurea. *Acta Diabetol* 2004; 41(2): 63-69.
6. Barnett AH, Grant PJ, Hitman GA, Mather H, Pawa M, Robertson L et al. Rosiglitazone in Type 2 diabetes mellitus: An evaluation in British Indo-Asian patients. *Diabetic Medicine* 2003; 20(5): 387-393.
7. Bluher M, Lubben G, Paschke R. Analysis of the relationship between the Pro12Ala variant in the PPAR-gamma2 gene and the response rate to therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 825-831.
8. Borchert M, Pfutzner A, Breidenbach M, Forst T, Lubben G, Hohberg C et al. Relaxin expression correlates with changes of fibrinogen levels in female diabetes patients treated with oral anti-diabetic therapy. [German]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2007; 67(4): 348-351.
9. Catrina SB, Virtanen K, Hallsten K, Lonnqvist F, Nuutila P, Brismar K. Effect of rosiglitazone on early-morning plasma cortisol levels. *Neuroendocrinol Lett* 2005; 26(6): 763-764.

10. Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthaner G, Hanefeld M, Brunetti P, QUARTET Study Group. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med* 2005; 22(4): 399-405.
11. Choi D, Kim SK, Choi SH, Ko YG, Ahn CW, Jang Y et al. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2654-2660.
12. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GAJ, McMurray JJV, McMorn SO, Roberts JN et al. A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure.[see comment]. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49(16): 1696-1704.
13. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Ragonesi PD, Piccinni MN, Fogari E et al. A comparison of the effects of pioglitazone and rosiglitazone combined with glimepiride on prothrombotic state in type 2 diabetic patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69(1): 5-13.
14. Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN, Ciccarelli L, Salvadeo S, Peros E et al. Antithrombotic effects of rosiglitazone-metformin versus glimepiride-metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Pharmacotherapy* 2005; 25(5): 637-645.
15. Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN, Salvadeo S, Ciccarelli L, Fogari E et al. Differential effect of glimepiride and rosiglitazone on metabolic control of type 2 diabetic patients treated with metformin: a randomized, double-blind, clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(2): 197-205.
16. Derosa G, Cicero AFG, D'Angelo A, Gaddi A, Ciccarelli L, Piccinni MN et al. Effects of 1 Year of Treatment with Pioglitazone or Rosiglitazone Added to Glimepiride on Lipoprotein (a) and Homocysteine Concentrations in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *Clinical Therapeutics* 2006; 28(5): 679-688.
17. Derosa G, Dangelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Effects of rosiglitazone and pioglitazone combined with metformin on the prothrombotic state of patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Journal of International Medical Research* 2006; 34(5): 545-555.
18. Derosa G, Gaddi AV, Ciccarelli L, Fogari E, Ghelfi M, Ferrari I et al. Long-term effect of glimepiride and rosiglitazone on non-conventional cardiovascular risk factors in metformin-

treated patients affected by metabolic syndrome: A randomized, double-blind clinical trial. *Journal of International Medical Research* 2005; 33(3): 284-294.

19. Derosa G, Cicero AFG, Gaddi AV, Ciccarelli L, Piccinni MN, Salvadeo S et al. Long-term effects of glimepiride or rosiglitazone in combination with metformin on blood pressure control in type 2 diabetic patients affected by the metabolic syndrome: A 12-month, double-blind, randomized clinical trial. *Clinical Therapeutics* 2005; 27(9): 1383-1391.

20. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Ragonesi PD, Fogari E, Bertone G et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve-month, multicenter, double-blind, randomized, controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2004; 26(5): 744-754.

21. Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with metformin. *Internal Medicine Journal* 2007; 37(2): 79-86.

22. Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Metformin-pioglitazone and metformin-rosiglitazone effects on non-conventional cardiovascular risk factors plasma level in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics* 2006; 31(4): 375-383.

23. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, Gaddi A, Ragonesi PD, Piccinni MN et al. Thiazolidinedione effects on blood pressure in diabetic patients with metabolic syndrome treated with glimepiride. *Hypertens Res* 2005; 28(11): 917-924.

24. Derosa G, Fogari E, Cicero AFG, D'Angelo A, Ciccarelli L, Piccinni MN et al. Blood pressure control and inflammatory markers in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone or rosiglitazone and metformin. *Hypertension Research - Clinical & Experimental* 2007; 30(5): 387-394.

25. Ebeling P, Teppo AM, Koistinen HA, Koivisto VA. Concentration of the complement activation product, acylation-stimulating protein, is related to C-reactive protein in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2001; 50(3): 283-287.

26. Forst T, Lubben G, Hohberg C, Kann P, Sachara C, Gottschall V et al. Influence of glucose control and improvement of insulin resistance on microvascular blood flow and endothelial function in patients with diabetes mellitus type 2. *Microcirculation* 2005; 12(7): 543-550.

27. Forst T, Hohberg C, Fuellert SD, Lubben G, Konrad T, Lobig M et al. Pharmacological PPARgamma stimulation in contrast to beta cell stimulation results in an improvement in adiponectin and proinsulin intact levels and reduces intima media thickness in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2005; 37(8): 521-527.

28. Garg R, Gopal J, Jones GR. Rosiglitazone: safety and efficacy in combination with insulin in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients treated with insulin alone. *Journal of Diabetes & its Complications* 2007; 21(1): 1-6.
29. Goke B, Lubben G, Bates PC. Coefficient of beta-cell failure in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone or acarbose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112(2): 115-117.
30. Goke B, German Pioglitazone Study Group. Improved glycemic control and lipid profile in a randomized study of pioglitazone compared with acarbose in patients with type 2 diabetes mellitus. *Treat 2002; endocrinol.*(5): 329-336.
31. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1547-1554.
32. Goldstein BJ, Weissman PN, Wooddell MJ, Waterhouse BR, Cobitz AR. Reductions in biomarkers of cardiovascular risk in type 2 diabetes with rosiglitazone added to metformin compared with dose escalation of metformin: an EMPIRE trial sub-study. *Current Medical Research & Opinion* 2006; 22(9): 1715-1723.
33. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106(6): 679-684.
34. Hallsten K, Virtanen KA, Lonnqvist F, Janatuinen T, Turiceanu M, Ronnema T et al. Enhancement of insulin-stimulated myocardial glucose uptake in patients with Type 2 diabetes treated with rosiglitazone. *Diabet Med* 2004; 21(12): 1280-1287.
35. Hallsten K, Virtanen KA, Lonnqvist F, Sipila H, Oksanen A, Viljanen T et al. Rosiglitazone but not metformin enhances insulin- and exercise-stimulated skeletal muscle glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(12): 3479-3485.
36. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, Matthews DR, Charbonnel BH. One-Year Glycemic Control with A Sulfonylurea Plus Pioglitazone Versus A Sulfonylurea Plus Metformin in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 141-147.
37. Hanefeld M, Patwardhan R, Jones NP, Rosiglitazone Clinical Trials Study G. A one-year study comparing the efficacy and safety of rosiglitazone and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetes. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2007; 17(1): 13-23.

38. Hayashi Y, Miyachi N, Takeuchi T, Takeuchi Y, Kamiya F, Kato T et al. Clinical evaluation of pioglitazone in patients with type 2 diabetes using alpha-glucosidase inhibitor and examination of its efficacy profile. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5(1): 58-65.
39. Hedblad B, Zambanini A, Nilsson P, Janzon L, Berglund G. Rosiglitazone and carotid IMT progression rate in a mixed cohort of patients with type 2 diabetes and the insulin resistance syndrome: main results from the Rosiglitazone Atherosclerosis Study. *Journal of Internal Medicine* 2007; 261(3): 293-305.
40. Heliovaara MK, Herz M, Teppo AM, Leinonen E, Ebeling P. Pioglitazone has anti-inflammatory effects in patients with Type 2 diabetes. *Journal of Endocrinological Investigation* 2007; 30(4): 292-297.
41. Herman WH, Dirani RG, Horblyuk R, O'Neill MC, Kravitz B, Heise MA et al. Reduction in use of healthcare services with combination sulfonylurea and rosiglitazone: findings from the Rosiglitazone Early vs SULfonylurea Titration (RESULT) study. *Am J Manag Care* 2005; 11(4): 273-278.
42. Hollander P, Yu D, Chou HS. Low-dose rosiglitazone in patients with insulin-requiring type 2 diabetes. *Archives of Internal Medicine* 2007; 167(12): 1284-1290.
43. Home PD, Bailey CJ, Donaldson J, Chen H, Stewart MW. A double-blind randomized study comparing the effects of continuing or not continuing rosiglitazone + metformin therapy when starting insulin therapy in people with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2007; 24(6): 618-625.
44. Hung Y-J, Pei D, Kuo S-W, Hsieh C-H, He C-T, Shen D-C et al. Pioglitazone monotherapy improves daily plasma glucose and insulin concentrations in type 2 diabetic subjects: A double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Medical Sciences* 2006; 26(1): 19-24.
45. Jacob AN, Salinas K, dams-Huet B, Raskin P. Weight gain in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2007; 9(3): 386-393.
46. Jain R, Osei K, Kupfer S, Perez AT, Zhang J. Long-term safety of pioglitazone versus glyburide in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2006; 26(10): 1388-1395.
47. Jovanovic L, Hassman DR, Gooch B, Jain R, Greco S, Khutoryansky N et al. Treatment of type 2 diabetes with a combination regimen of repaglinide plus pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63(2): 127-134.

48. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy.[see comment]. *New England Journal of Medicine* 2006; 355(23): 2427-2443.
49. Karlsson HK, Hallsten K, Bjornholm M, Tsuchida H, Chibalin AV, Virtanen KA et al. Effects of metformin and rosiglitazone treatment on insulin signaling and glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Diabetes* 2005; 54(5): 1459-1467.
50. Kerenyi Z, Samer H, James R, Yan Y, Stewart M. Combination therapy with rosiglitazone and glibenclamide compared with upward titration of glibenclamide alone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63(3): 213-223.
51. Khan M, Murray FT, Karunaratne M, Perez A. Pioglitazone and reductions in post-challenge glucose levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(1): 31-38.
52. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7): 3452-3456.
53. Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, Kann P, Lubben G, Konrad T et al. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation* 2005; 111(19): 2525-2531.
54. Lawrence JM, Reid J, Taylor GJ, Stirling C, Reckless JP. Favorable effects of pioglitazone and metformin compared with gliclazide on lipoprotein subfractions in overweight patients with early type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 41-46.
55. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(1): 280-288.
56. Leiter LA, Harris SB, Chiasson J-L, Edwards L, O'Neill MC, Van DM. Efficacy and safety of Rosiglitazone as monotherapy or in combination with metformin in primary care settings. *Canadian Journal of Diabetes* 2005; 29(4): 384-392.
57. Mattoo V, Eckland D, Widel M, Duran S, Fajardo C, Strand J et al. Metabolic effects of pioglitazone in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus whose disease is not adequately controlled with insulin therapy: results of a six-month, randomized, double-blind, prospective, multicenter, parallel-group study. *Clin Ther* 2005; 27(5): 554-567.

58. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB, Sr. et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296(21): 2572-2581.
59. Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Dose-response effect of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(3): 517-523.
60. Morton AP, McIntyre HD. Effectiveness and side effects of thiazolidinediones for type 2 diabetes. *Med J Aust* 2005; 182(9): 492-493.
61. Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, Hara M, Shimada N, Koide H. Pioglitazone reduces urinary podocyte excretion in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *Metabolism* 2001; 50(10): 1193-1196.
62. Nakamura T, Matsuda T, Kawagoe Y, Ogawa H, Takahashi Y, Sekizuka K et al. Effect of pioglitazone on carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 2 diabetic nephropathy patients. *Metabolism* 2004; 53(10): 1382-1386.
63. Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, Ueda Y, Koide H. Effect of pioglitazone on urinary liver-type fatty acid-binding protein concentrations in diabetes patients with microalbuminuria. *Diabetes/Metabolism Research Reviews* 2006; 22(5): 385-389.
64. Nishio K, Sakurai M, Kusuyama T, Shigemitsu M, Fukui T, Kawamura K et al. A randomized comparison of pioglitazone to inhibit restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(1): 101-106.
65. Osman A, Otero J, Brizolaro A, Waxman S, Stouffer G, Fitzgerald P et al. Effect of rosiglitazone on restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *American Heart Journal* 2004; 147(5): J1-J5.
66. Parhofer KG, Otto C, Geiss HC, Laubach E, Göke B. Effect of Pioglitazone on Lipids in Well Controlled Patients with Diabetes Mellitus Type 2 - Results of a Pilot Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1920; 113(1): 49-52.
67. Pavo I, Jermendy G, Varkonyi TT, Kerényi Z, Gyimesi A, Shoustov S et al. Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indicators of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4): 1637-1645.
68. Perriello G, Pampanelli S, Di PC, Brunetti P, Italian Pioglitazone Study Group. Comparison of glycaemic control over 1 year with pioglitazone or gliclazide in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23(3): 246-252.

69. Pfutzner A, Marx N, Lubben G, Langenfeld M, Walcher D, Konrad T et al. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(12): 1925-1931.
70. Phillips LS, Grunberger G, Miller E, Patwardhan R, Rappaport EB, Salzman A et al. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(2): 308-315.
71. Poulsen MK, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Beck-Nielsen H. The combined effect of triple therapy with rosiglitazone, metformin, and insulin aspart in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3273-3279.
72. Rahman S, Ismail AAS, Ismail SB, Naing NN, bdul Rahman AR. Effect of rosiglitazone/ramipril on preclinical vasculopathy in newly diagnosed, untreated diabetes and IGT patients: 1-Year randomised, double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2007; 63(8): 733-741.
73. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J et al. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(7): 1226-1232.
74. Raskin P, McGill J, Saad MF, Cappleman JM, Kaye W, Khutoryansky N et al. Combination therapy for type 2 diabetes: repaglinide plus rosiglitazone. *Diabet Med* 2004; 21(4): 329-335.
75. Reynolds LR, Konz EC, Frederich RC, Anderson JW. Rosiglitazone amplifies the benefits of lifestyle intervention measures in long-standing type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4(4): 270-275.
76. Rizvi AA, Bowman MA. Thiazolidinedione therapy in a patient with diabetes after cardiac transplantation. *Endocrine Practice* 2002; 8(4): 287-291.
77. Rosenstock J, Goldstein BJ, Vinik AI, O'Neill MC, Porter LE, Heise MA et al. Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (>60 years): the Rosiglitazone Early vs. SULphonylurea Titration (RESULT) study. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(1): 49-57.
78. Rosenstock J, Baron MA, Camisasca RP, Cressier F, Couturier A, Dejager S. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007; 9(2): 175-185.
79. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, Biswas N, Chou H, Garber A. Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with

either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006; 8(6): 650-660.

80. Ryan CM, Freed MI, Rood JA, Cobitz AR, Waterhouse BR, Strachan MW. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 345-351.

81. Scherbaum WA, Goke B, German Pioglitazone Study Group. Metabolic efficacy and safety of once-daily pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled study. *Horm Metab Res* 2002; 34(10): 589-595.

82. Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P, QUARTET Study Group. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12): 6068-6076.

83. Schondorf T, Forst T, Hohberg C, Lubben G, Armbruster FP, Roth W et al. Relaxin expression correlates significantly with serum changes in VEGF in response to antidiabetic treatment in male patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Laboratory* 2007; 53(3-4): 193-198.

84. Schondorf T, Lubben G, Hoopmann M, Borchert M, Forst T, Hohberg C et al. Relaxin expression correlates significantly with serum fibrinogen variation in response to antidiabetic treatment in women with type 2 diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology* 2007; 23(6): 356-360.

85. Seber S, Ucak S, Basat O, Altuntas Y. The effect of dual PPAR alpha/gamma stimulation with combination of rosiglitazone and fenofibrate on metabolic parameters in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 71(1): 52-58.

86. Smith SA, Porter LE, Biswas N, Freed MI. Rosiglitazone, but not glyburide, reduces circulating proinsulin and the proinsulin:insulin ratio in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12): 6048-6053.

87. Smith SR, De JL, Volaufova J, Li Y, Xie H, Bray GA. Effect of pioglitazone on body composition and energy expenditure: a randomized controlled trial. *Metabolism* 2005; 54(1): 24-32.

88. St John SM, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(11): 2058-2064.

89. Stewart MW, Cirkel DT, Furuseth K, Donaldson J, Biswas N, Starkie MG et al. Effect of metformin plus rosiglitazone compared with metformin alone on glycaemic control in well-controlled Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2006; 23(10): 1069-1078.

90. Stocker DJ, Taylor AJ, Langley RW, Jezior MR, Vigersky RA. A randomized trial of the effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *American Heart Journal* 2007; 153(3): 445.
91. Takagi T, Yamamuro A, Tamita K, Yamabe K, Katayama M, Mizoguchi S et al. Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: an intravascular ultrasound scanning study. *Am Heart J* 2003; 146(2): E5.
92. Takagi T, Yamamuro A, Tamita K, Katayama M, Morioka S. Thiazolidinedione treatment attenuates diffuse neointimal hyperplasia in restenotic lesions after coronary stent implantation in type 2 diabetic patients: An intravascular ultrasound study. *Journal of Cardiology* 2005; 45(4): 139-147.
93. Tan GD, Debard C, Funahashi T, Humphreys SM, Matsuzawa Y, Frayn KN et al. Changes in adiponectin receptor expression in muscle and adipose tissue of type 2 diabetic patients during rosiglitazone therapy. *Diabetologia* 2005; 48(8): 1585-1589.
94. Tan GD, Olivecrona G, Vidal H, Frayn KN, Karpe F. Insulin sensitisation affects lipoprotein lipase transport in type 2 diabetes: role of adipose tissue and skeletal muscle in response to rosiglitazone. *Diabetologia* 2006; 49(10): 2412-2418.
95. Tan GD, Fielding BA, Currie JM, Humphreys SM, Desage M, Frayn KN et al. The effects of rosiglitazone on fatty acid and triglyceride metabolism in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(1): 83-95.
96. Tan KCB, Chow WS, Tso AWK, Xu A, Tse HF, Hoo RLC et al. Thiazolidinedione increases serum soluble receptor for advanced glycation end-products in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50(9): 1819-1825.
97. Tan M, Johns D, Gonzalez GG, Antunez O, Fabian G, Flores-Lozano F et al. Effects of pioglitazone and glimepiride on glycemic control and insulin sensitivity in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Clin Ther* 2004; 26(5): 680-693.
98. Tan MH, Baksi A, Krahulec B, Kubalski P, Stankiewicz A, Urquhart R et al. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 544-550.
99. Tan MH, Glazer NB, Johns D, Widel M, Gilmore KJ. Pioglitazone as monotherapy or in combination with sulfonylurea or metformin enhances insulin sensitivity (HOMA-S or QUICKI) in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(5): 723-728.

100. Tan MH, Johns D, Glazer NB. Pioglitazone reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes. *Clin Chem* 2004; 50(7): 1184-1188.
101. Tan MH, Johns D, Strand J, Halse J, Madsbad S, Eriksson JW et al. Sustained effects of pioglitazone vs. glibenclamide on insulin sensitivity, glycaemic control, and lipid profiles in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21(8): 859-866.
102. Teramoto T, Yamada N, Shirai K, Saito Y. Effects of pioglitazone hydrochloride on Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Atherosclerosis & Thrombosis* 2007; 14(2): 86-93.
103. Türkmen KYG. Effects of rosiglitazone on plasma brain natriuretic peptide levels and myocardial performance index in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica* 2007; 44(3): 149-156.
104. Viberti G, Lachin J, Holman R, Zinman B, Haffner S, Kravitz B et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): baseline characteristics of Type 2 diabetic patients in North America and Europe. *Diabetic Medicine* 2006; 23(12): 1289-1294.
105. Viljanen AP, Virtanen KA, Jarvisalo MJ, Hallsten K, Parkkola R, Ronnema T et al. Rosiglitazone treatment increases subcutaneous adipose tissue glucose uptake in parallel with perfusion in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized study with metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(12): 6523-6528.
106. Virtanen KA, Hallsten K, Parkkola R, Janatuinen T, Lonnqvist F, Viljanen T et al. Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2003; 52(2): 283-290.
107. Vongthavaravat V, Wajchenberg BL, Waitman JN, Quimpo JA, Menon PS, Ben KF et al. An international study of the effects of rosiglitazone plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2002; 18(8): 456-461.
108. Wajcberg E, Sriwijitkamol A, Musi N, Defronzo RA, Cersosimo E. Relationship between vascular reactivity and lipids in Mexican-Americans with type 2 diabetes treated with pioglitazone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92(4): 1256-1262.
109. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. An increase in insulin sensitivity and basal beta-cell function in diabetic subjects treated with pioglitazone in a placebo-controlled randomized study. *Diabet Med* 2004; 21(6): 568-576.
110. Wang G, Wei J, Guan Y, Jin N, Mao J, Wang X. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone reduces clinical inflammatory responses in type 2 diabetes with coronary artery disease after coronary angioplasty. *Metabolism* 2005; 54(5): 590-597.

111. Watanabe I, Tani S, Anazawa T, Kushiro T, Kanmatsuse K. Effect of pioglitazone on arteriosclerosis in comparison with that of glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68(2): 104-110.
112. Weissman P, Goldstein BJ, Rosenstock J, Waterhouse B, Cobitz AR, Wooddell MJ et al. Effects of rosiglitazone added to submaximal doses of metformin compared with dose escalation of metformin in type 2 diabetes: the EMPIRE Study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(12): 2029-2035.
113. Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000; 17(1): 40-47.
114. Wong TY, Szeto CC, Chow KM, Leung CB, Lam CW, Li PK. Rosiglitazone reduces insulin requirement and C-reactive protein levels in type 2 diabetic patients receiving peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(4): 713-719.
115. Yamanouchi T, Sakai T, Igarashi K, Ichiyangi K, Watanabe H, Kawasaki T. Comparison of metabolic effects of pioglitazone, metformin, and glimepiride over 1 year in Japanese patients with newly diagnosed Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22(8): 980-985.
116. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25(2): 376-380.
117. Yilmaz HG. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and rosiglitazone or insulin and acarbose in type 2 diabetes. *Acta Diabetologica* 2007
118. Zhu XX, Pan CY, Li GW, Shi HL, Tian H, Yang WY et al. Addition of rosiglitazone to existing sulfonylurea treatment in chinese patients with type 2 diabetes and exposure to hepatitis B or C. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5(1): 33-42.

Ausschlussgrund: Keine oder nicht zugelassene Vergleichsbehandlung (E3)

1. Bell DS, Ovalle F. Long-term efficacy of triple oral therapy for type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2002; 8(4): 271-275.
2. Bell DS, Ovalle F. Long-term glycaemic efficacy and weight changes associated with thiazolidinediones when added at an advanced stage of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(1): 110-115.
3. Berhanu P, Kipnes MS, Khan MA, Perez AT, Kupfer SF, Spanheimer RC et al. Effects of pioglitazone on lipid and lipoprotein profiles in patients with type 2 diabetes and

dyslipidaemia after treatment conversion from rosiglitazone while continuing stable statin therapy. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3(1): 39-44.

4. Boden G, Homko C, Mozzoli M, Showe LC, Nichols C, Cheung P. Thiazolidinediones upregulate fatty acid uptake and oxidation in adipose tissue of diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54(3): 880-885.

5. Byrne J, Garg S, Vaidya A, Rajbhandari SM, Wallis SC. Efficacy of triple combination oral hypoglycaemic therapy using rosiglitazone, metformin and sulphonylurea in lowering HbA_{1c}. *Practical Diabetes International* 2003; 20(2): 58-60.

6. Chalasani N, Teal E, Hall SD. Effect of rosiglitazone on serum liver biochemistries in diabetic patients with normal and elevated baseline liver enzymes. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(6): 1317-1321.

7. Chase MP, Yarze JC. Pioglitazone-associated fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(2): 502-503.

8. Chiang CK, Ho T, Peng YS, Hsu SP, Pai MF, Yang SY et al. Rosiglitazone in diabetes control in hemodialysis patients with and without viral hepatitis infection: effectiveness and side effects. *Diabetes Care* 2007; 30(1): 3-7.

9. Comaschi M, Demicheli A, Di Pietro C, Bellatreccia A, Mariz S, Alessi R et al. Effects of pioglitazone in combination with metformin or a sulfonylurea compared to a fixed-dose combination of metformin and glibenclamide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2007; 9(4): 387-398.

10. Cox PJ, Ryan DA, Hollis FJ, Harris AM, Miller AK, Vousden M et al. Absorption, disposition, and metabolism of rosiglitazone, a potent thiazolidinedione insulin sensitizer, in humans. *Drug Metab Dispos* 2000; 28(7): 772-780.

11. Davidson JA, Perez A, Zhang J, The P. Addition of pioglitazone to stable insulin therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes: results of a double-blind, multicentre, randomized study. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(2): 164-174.

12. de Rivas B, Luque M, Martell N, Fernandez C, Fernandez-Cruz A. Pioglitazone decreases ambulatory blood pressure in type 2 diabetics with difficult-to-control hypertension. *Journal of Clinical Hypertension* 2007; 9(7): 530-537.

13. Demissie YN, Fiad TM, Klemm K, Twfeeg A, Al-Amoudi A, Meer L et al. Spontaneous singleton and twin pregnancy in two patients with polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes following treatment with metformin combined with rosiglitazone. *Ann Saudi Med* 2006; 26(4): 296-299.

14. Dorkhan M, Magnusson M, Frid A, Grubb A, Groop L, Jovinge S. Glycaemic and nonglycaemic effects of pioglitazone in triple oral therapy of patients with type 2 diabetes. *J Intern Med* 2006; 260(2): 125-133.
15. Dorkhan M, Lantz M, Frid A, Groop L, Hallengren B. Treatment with a thiazolidinedione increases eye protrusion in a subgroup of patients with type 2 diabetes. *Clinical Endocrinology* 2006; 65(1): 35-39.
16. Gradiser M, Matovinovic M, Vrkljan M. Decrease in growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 release and amelioration of acromegaly features after rosiglitazone treatment of type 2 diabetes mellitus a patient with acromegaly. *Croatian Medical Journal* 2007; 48(1): 87-91.
17. Guldiken S, Turgut B, Demir M, Arikan E, Kara M, Vural O et al. The effects of rosiglitazone treatment on the fibrinolytic system in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12(1): 55-60.
18. Hachey DM, O'Neil MP, Force RW. Isolated elevation of alkaline phosphatase level associated with Rosiglitazone. *Annals of Internal Medicine* 2000; 133(9): 752.
19. Hiramatsu S, Tajiri Y, Karashima T. Lower plasma adiponectin concentration predicts the efficacy of pioglitazone in diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6(3): 231-233.
20. Johansen OE, Jorgensen AP. Glitazone treatment of type 2 diabetes mellitus. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006; 126(15): 1928-1930.
21. Kang ES, Cha BS, Kim HJ, Kim HJ, Kim SH, Hur KY et al. The 11482G >A polymorphism in the perilipin gene is associated with weight gain with rosiglitazone treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1320-1324.
22. Kendall DM, Rubin CJ, Mohideen P, Ledezine J-M, Belder R, Gross J et al. Improvement of glycemic control, triglycerides, and HDL cholesterol levels with muraglitazar, a dual (alpha/gamma) peroxisome proliferator-activated receptor activator, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: A double-blind, randomized, pioglitazone-comparative study. *Diabetes Care* 2006; 29(5): 1016-1023.
23. King AB, Armstrong DU. Lipid response to pioglitazone in diabetic patients: clinical observations from a retrospective chart review. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4(2): 145-151.
24. Kisch E, Ayalon D, Korin D, Cohen Y. Effectiveness of rosiglitazone as adjunctive treatment in secondary oral drug failure. *Practical Diabetes International* 2004; 21(6): 235.

25. Lee JK, Chu CH, Chuang MJ, Lin SC, Wang MC, Lu CC et al. Two-year effect of rosiglitazone in Chinese poorly controlled type 2 diabetic patients. *Chang Gung Medical Journal* 2006; 29(5): 486-492.
26. Maaravi Y, Stessman J. Mild, reversible pancytopenia induced by rosiglitazone. *Diabetes Care* 2005; 28(6): 1536.
27. Majima T, Komatsu Y, Doi K, Shigemoto M, Takagi C, Fukao A et al. Safety and efficacy of low-dose pioglitazone (7.5 mg/day) vs. standard-dose pioglitazone (15 mg/day) in Japanese women with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Journal* 2006; 53(3): 325-330.
28. Meshram DM, Langade DG, Kinagi SB, Naikwadi AA, Morye V, Chopra D. Evaluation of efficacy and safety of fixed dose combination of glimepiride 2 mg plus pioglitazone 15 mg plus metformin SR 500 mg in the management of patients with type-2 diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc* 2005; 103(8): 447-450.
29. Nagashima K, Lopez C, Donovan D, Ngai C, Fontanez N, Bensadoun A et al. Effects of the PPARgamma agonist pioglitazone on lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation* 2005; 115(5): 1323-1332.
30. Orbay E, Sargin M, Sargin H, Gozu H, Bayramicli OU, Yayla A. Addition of rosiglitazone to glimepirid and metformin combination therapy in type 2 diabetes. *Endocrine Journal* 2004; 51(6): 521-527.
31. Pendsey SP, Dhanvijay VP, Joshi PP. Efficacy of pioglitazone as an add on drug with insulin, glibenclamide and metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia Croatica* 2002; 31(1): 51-57.
32. Perez A, Khan M, Johnson T, Karunaratne M. Pioglitazone plus a sulphonylurea or metformin is associated with increased lipoprotein particle size in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2004; 1(1): 44-50.
33. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, Huang C, Garber A. Improvement in glycaemic control with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy in patients with type 2 diabetes with very poor glycaemic control. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006; 8(6): 643-649.
34. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial.[see comment][erratum appears in *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1330]. *Diabetes Care* 2007; 30(2): 217-223.
35. Roy R, Navar M, Palomeno G, Davidson MB. Real world effectiveness of rosiglitazone added to maximal (tolerated) doses of metformin and a sulfonylurea agent: a systematic

evaluation of triple oral therapy in a minority population. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1741-1742.

36. Saad MF, Greco S, Osei K, Lewin AJ, Edwards C, Nunez M et al. Ragaglitazar improves glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic subjects: a 12-week, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study with an open pioglitazone arm. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1324-1329.

37. Sambanis CT. Effect of pioglitazone on heart function and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels of patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetologica* 2007

38. Schmidt FP. Rosiglitazone Long-term Treatment of Patients with Alström-Hallgren-Syndrom Rosiglitazon-Langzeittherapie bei Patienten mit Alström-Hallgren-Syndrom. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2006; 1(3): 168-172.

39. Schofl C, Luebben G. Pioglitazone improves diabetic dyslipidaemia in patients with type 2 diabetes mellitus with or without lipid-lowering therapy. *Clinical Drug Investigation* 2005; 25(5): 341-345.

40. Schofl C, Lubben G. Postmarketing Surveillance Study of the Efficacy and Tolerability of Pioglitazone in Insulin-Resistant Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in General Practice. *Clinical Drug Investigation* 2003; 23(11): 725-734.

41. Schondorf T, Forst T, Hohberg C, Pahler S, Link C, Roth W et al. The IRIS III study: pioglitazone improves metabolic control and blood pressure in patients with type 2 diabetes without increasing body weight. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2007; 9(1): 132-133.

42. Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: Efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2238-2243.

43. Shah M, Kolandaivelu A, Fearon WF. Pioglitazone-induced heart failure despite normal left ventricular function. *American Journal of Medicine* 2004; 117(12): 973-974.

44. Shand B, Scott S, Connolly S, Clarke R, Baker J, Elder P et al. Comparative study on the efficacy of pioglitazone in Caucasian and Maori-Polynesian patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007; 9(4): 540-547.

45. Shenolikar RA, Balkrishnan R, Camacho FT, Whitmire JT, Anderson RT. Comparison of medication adherence and associated health care costs after introduction of pioglitazone treatment in African Americans versus all other races in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective data analysis. *Clinical Therapeutics* 2006; 28(8): 1199-1207.

46. Shimizu H, Oh I, Tsuchiya T, Ohtani KI, Okada S, Mori M. Pioglitazone increases circulating adiponectin levels and subsequently reduces TNF-alpha levels in Type 2 diabetic patients: a randomized study. *Diabet Med* 2006; 23(3): 253-257.
47. Tahiri Y, Karpe F, Tan GD, Cianflone K. Rosiglitazone decreases postprandial production of acylation stimulating protein in type 2 diabetics. *Nutrition and Metabolism* 2007: 11.
48. Tajiri Y, Takei R, Mimura K, Umeda F. Indicators for the efficacy of pioglitazone before and during treatment in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2007; 9(5): 429-437.
49. Vinik AI, Ullal J, Parson HK, Barlow PM, Casellini CM. Pioglitazone treatment improves nitrosative stress in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(4): 869-876.
50. Wang CH, Leung CH, Liu SC, Chung CH. Safety and effectiveness of rosiglitazone in type 2 diabetes patients with nonalcoholic Fatty liver disease. *J Formos Med Assoc* 2006; 105(9): 743-752.
51. Yamasaki Y, Kawamori R, Wasada T, Sato A, Omori Y, Eguchi H et al. Pioglitazone (AD-4833) ameliorates insulin resistance in patients with NIDDM. AD-4833 Glucose Clamp Study Group, Japan. *Tohoku J Exp Med* 1997; 183(3): 173-183.
52. Yilmaz MI, Sonmez A, Caglar K, Gok DE, Eyiletan T, Yenicesu M et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma) agonist increases plasma adiponectin levels in type 2 diabetic patients with proteinuria. *Endocrine* 2004; 25(3): 207-214.

Ausschlussgrund: Keine patientenrelevanten Endpunkte (E4)

1. Jung HS, Youn BS, Cho YM, Yu KY, Park HJ, Shin CS et al. The effects of rosiglitazone and metformin on the plasma concentrations of resistin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2005; 54(3): 314-320.
2. Ovalle F, Bell DS. Effect of rosiglitazone versus insulin on the pancreatic beta-cell function of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2585-2589.

Ausschlussgrund: Keine RCT (E5)

1. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Shenolikar RA, Camacho FT, Whitmire JT, Anderson RT. Healthcare costs and prescription adherence with introduction of thiazolidinedione therapy in Medicaid type 2 diabetic patients: A retrospective data analysis. *Current Medical Research & Opinion* 2004; 20(10): 1633-1640.
2. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Shenolikar RA, Camacho FT, Anderson RT. Outcomes associated with introduction of thiazolidinedione therapy in Medicaid enrolled patients with

type 2 diabetes: An updated and expanded retrospective analysis. *Current Medical Research & Opinion* 2006; 22(3): 551-559.

3. Beale S, Bagust A, Shearer AT, Martin A, Hulme L. Cost-effectiveness of rosiglitazone combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the UK.

Pharmacoeconomics 2006; 24: Suppl-34.

4. Biesenbach G, Grafinger P, Raml A. Improvement of glyceamic control after a 3-5 day insulin infusion in type 2-diabetic patients with insulin resistance can be maintained with glitazone therapy. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2006; 118(17-18): 543-548.

5. Boyle PJ, King AB, Olansky L, Marchetti A, Lau H, Magar R et al. Effects of pioglitazone and rosiglitazone on blood lipid levels and glyceamic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective review of randomly selected medical records. *Clin Ther* 2002; 24(3): 378-396.

6. Cadoudal TB. Acute and selective regulation of glyceroneogenesis and cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase in adipose tissue by thiazolidinediones in type 2 diabetes. *Diabetologia - Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism* 2007; 50(3): 666-675.

7. Chalmers J, Hunter JE, Robertson SJ, Baird J, Martin M, Franks CI et al. Effects of early use of pioglitazone in combination with metformin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Current Medical Research & Opinion* 2007; 23(8): 1775-1781.

8. Cho L, Lewis BE, Steen LH, Leya FS. Thiazolidinediones do not reduce target vessel revascularization in diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiology* 2005; 104(2): 97-100.

9. Goyal A, Crook ED. Thiazolidinediones and progression of renal disease in patients with diabetes. *Journal of Investigative Medicine* 2006; 54(2): 56-61.

10. Hanefeld M, Pfutzner A, Forst T, Lubben G. Glyceamic control and treatment failure with pioglitazone versus glibenclamide in type 2 diabetes mellitus: a 42-month, open-label, observational, primary care study. *Current Medical Research & Opinion* 2006; 22(6): 1211-1215.

11. Hussein Z, Wentworth JM, Nankervis AJ, Proietto J, Colman PG. Effectiveness and side effects of thiazolidinediones for type 2 diabetes: real-life experience from a tertiary hospital. *Med J Aust* 2004; 181(10): 536-539.

12. Jung CH, Rhee EJ, Kim ER, Kim SY, Shin HS, Lee WY et al. Comparison of the alteration of the concentration of C-peptide in 24-h urine according to the combination

patterns of hypoglycemic agents in type 2 diabetes patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007; 77(3 SUPPL.): S208-S212.

13. Kalsekar I, Iyer S, Mody R, Rajagopalan R, Kavookjian J. Utilization and costs for compliant patients initiating therapy with pioglitazone or rosiglitazone versus insulin in a Medicaid fee-for-service population. *J Manag Care Pharm* 2006; 12(2): 121-129.

14. Karter AJ, Ahmed AT, Liu J, Moffet HH, Parker MM. Pioglitazone initiation and subsequent hospitalization for congestive heart failure. *Diabetic Medicine* 2005; 22(8): 986-993.

15. Kientsch U, Good M. Evolution de l'HbA_{1c} sous rosiglitazone. Rapport d'expérience pratique sur une année de traitement de 640 diabétiques de type 2. *Ars medici* ; 93(3): 147.

16. King AB. A comparison in a clinical setting of the efficacy and side effects of three thiazolidinediones. *Diabetes Care* 2000; 23(4): 557.

17. Konrad T, Lubben G, Franzen C. Pioglitazone lowers blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: An open, multicentre, observational study. *Clinical Drug Investigation* 2005; 25(5): 337-340.

18. Koro C, Barrett S, Qizilbash N. Cancer risks in thiazolidinedione users compared to other anti-diabetic agents. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2007; 16(5): 485-492.

19. Lee JR. Effects of Thiazolidinediones on Stroke Recovery: A Case-Matched Controlled Study. *Neurochemical Research* 2007; 32(4-5): 635-638.

20. Lucioni C, Mazzi S, Neeser K. Cost-effectiveness analysis of pioglitazone therapy in DMT2. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2004; 6(2): 81-93.

21. Manley HJ, Allcock NM. Thiazolidinedione safety and efficacy in ambulatory patients receiving hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2003; 23(7): 861-865.

22. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005; 111(5): 583-590.

23. Munscher C, Potthoff F, Lubben G, Weidenhammer J, Golbach U, Niemann F-M et al. Pioglitazone and insulin for treatment of patients with type-2-diabetes mellitus - A medical and pharmacoeconomic analysis. *Diabetes und Stoffwechsel* 2004; 13(3): 121-130.

24. Neeser K, Lubben G, Siebert U, Schramm W. Cost effectiveness of combination therapy with pioglitazone for type 2 diabetes mellitus from a german statutory healthcare perspective. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(5): 321-341.

25. Nichols GA, Gomez-Camirero A. Weight changes following the initiation of new anti-hyperglycaemic therapies. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2007; 9(1): 96-102.
26. Olansky L, Marchetti A, Lau H. Multicenter retrospective assessment of thiazolidinedione monotherapy and combination therapy in patients with type 2 diabetes: comparative subgroup analyses of glycemic control and blood lipid levels. *Clin Ther* 2003; 25: Suppl-80.
27. Peters Harmel AL, Kendall DM, Buse JB, Boyle PJ, Marchetti A, Lau H. Impact of adjunctive thiazolidinedione therapy on blood lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(2): 215-223.
28. Rajagopalan R, Rosenson RS, Fernandes AW, Khan M, Murray FT. Association between congestive heart failure and hospitalization in patients with type 2 diabetes mellitus receiving treatment with insulin or pioglitazone: A retrospective data analysis. *Clinical Therapeutics* 2004; 26(9): 1400-1410.
29. Rajagopalan R, Iyer S, Perez A. Comparison of pioglitazone with other antidiabetic drugs for associated incidence of liver failure: No evidence of increased risk of liver failure with pioglitazone. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2005; 7(2): 161-169.
30. Ramsdell JW, Braunstein SN, Stephens JM, Bell CE, Botteman MF, Devine ST. Economic model of first-line drug strategies to achieve recommended glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (Structured abstract) 40. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 819-837.
31. Riedel AA, Heien H, Wogen J, Plauschinat CA. Loss of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus who were receiving initial metformin, sulfonylurea, or thiazolidinedione monotherapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27(8): 1102-1110.
32. Rosak C, Standl E, Reblin T, Stammer H, Seidel DK. Rosiglitazone is effective and well-tolerated in a range of therapeutic regimens during daily practice in patients with type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice* 2006; 60(9): 1040-1047.
33. Rosak C, Petzoldt R, Wolf R, Reblin T, Dehmel B, Seidel D. Rosiglitazone plus metformin is effective and well tolerated in clinical practice: results from large observational studies in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2005; 59(10): 1131-1136.
34. Ryan Jr EH, Han DP, Ramsay RC, Cantrill HL, Bennett SR, Dev S et al. Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina* 2006; 26(5): 562-570.
35. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Mouslech TF, Hitoglou-Makedou AD, Stafylas PC et al. The effect of rosiglitazone on novel atherosclerotic risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. An open-label observational study. *Metabolism* 2005; 54(9): 1236-1242.

36. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): 3349-3354.
37. Shearer AT, Bagust A, Liebl A, Schoeffski O, Goertz A. Cost-effectiveness of rosiglitazone oral combination for the treatment of type 2 diabetes in Germany. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: Suppl-48.
38. Shearer AT, Bagust A, mpudia-Blasco FJ, Martinez-Lage AB, Perez E, I, Paris G. Lifetime health consequences and cost-effectiveness of rosiglitazone in combination with metformin for the treatment of type 2 diabetes in Spain. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: Suppl-59.
39. Tran MT, Navar MD, Davidson MB. Comparison of the glycemic effects of rosiglitazone and pioglitazone in triple oral therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1395-1396.
40. Winter WD, DeJongh J, Post T, Ploeger B, Urquhart R, Moules I et al. A mechanism-based disease progression model for comparison of long-term effects of pioglitazone, metformin and gliclazide on disease processes underlying Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Pharmacokinetics & Pharmacodynamics* 2006; 33(3): 313-343.
41. Yokoyama J, Sutoh N, Higuma T, Horiuchi D, Katoh C, Yokota T et al. Efficacy and safety of low-dose pioglitazone after primary coronary angioplasty with the use of bare metal stent in patients with acute myocardial infarction and with type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Heart & Vessels* 2007; 22(3): 146-151.

Ausschlussgrund: Studiendauer < 24 Wochen (E6)

1. Agarwal R, Saha C, Battiwala M, Vasavada N, Curley T, Chase SD et al. A pilot randomized controlled trial of renal protection with pioglitazone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68(1): 285-292.
2. Agarwal R. Anti-inflammatory effects of short-term pioglitazone therapy in men with advanced diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290(3): F600-F605.
3. Al MK, Cooper MB, Staels B, Luc G, Taskinen M-R, Betteridge DJ. The effect of sensitisation to insulin with pioglitazone on fasting and postprandial lipid metabolism, lipoprotein modification by lipases, and lipid transfer activities in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2006; 49(3): 527-537.
4. Aljabri K, Kozak SE, Thompson DM. Addition of pioglitazone or bedtime insulin to maximal doses of sulfonylurea and metformin in type 2 diabetes patients with poor glucose control: a prospective, randomized trial. *Am J Med* 2004; 116(4): 230-235.

5. Asnani S, Kunhiraman B, Jawa A, Akers D, Lumpkin D, Fonseca V. Pioglitazone restores endothelial function patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2006; 4(3): 179-184.
6. Baba T, Shimada K, Neugebauer S, Yamada D, Hashimoto S, Watanabe T. The oral insulin sensitizer, thiazolidinedione, increases plasma vascular endothelial growth factor in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24(5): 953-954.
7. Ballary C, Desai A. Efficacy and safety of a combination of metformin and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus - A postmarketing study. *Journal of the Indian Medical Association* 2003; 101(2): 113-114+123.
8. Basu A, Jensen MD, McCann F, Mukhopadhyay D, Joyner MJ, Rizza RA. Effects of pioglitazone versus glipizide on body fat distribution, body water content, and hemodynamics in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(3): 510-514.
9. Basu A, Jensen MD, McCann F, Nandy D, Mukhopadhyay D, McConnell JP et al. Lack of an effect of pioglitazone or glipizide on lipoprotein-associated phospholipase A2 in type 2 diabetes. *Endocrine Practice* 2007; 13(2): 147-152.
10. Berberoglu Z, GURSOY A, Bayraktar N, Yazici AC, Tutuncu NB, Demirag NG. Rosiglitazone decreases serum bone-specific alkaline phosphatase activity in postmenopausal diabetic women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(9): 3523-3530.
11. Berhanu P, Perez A, Yu S, Spanheimer R. Effect of pioglitazone in combination with insulin therapy on glycaemic control, insulin dose requirement and lipid profile in patients with type 2 diabetes previously poorly controlled with combination therapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007; 9(4): 512-520.
12. Bogacka I, Xie H, Bray GA, Smith SR. The effect of pioglitazone on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma target genes related to lipid storage in vivo. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1660-1667.
13. Carey DG, Cowin GJ, Galloway GJ, Jones NP, Richards JC, Biswas N et al. Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients [corrected]. *Obes Res* 2002; 10(10): 1008-1015.
14. Chappuis B, Braun M, Stettler C, Allemann S, Diem P, Lumb PJ et al. Differential effect of pioglitazone (PGZ) and rosiglitazone (RGZ) on postprandial glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective, randomized crossover study. *Diabetes/Metabolism Research Reviews* 2007; 23(5): 392-399.

15. DeFronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT, Pullman J, Lerman S, Bode BW et al. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise: a 12-week, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005; 28(8): 1922-1928.
16. Di Ciccio RA, Allen A, Carr A, Fowles S, Jorkasky DK, Freed MI. Rosiglitazone does not alter the pharmacokinetics of metformin. *Journal of Clinical Pharmacology* 2000; 40(11): 1280-1285.
17. Di Ciccio RA, Miller AK, Patterson S, Freed MI. Rosiglitazone does not affect the steady-state pharmacokinetics of digoxin. *Journal of Clinical Pharmacology* 2000; 40(12 II): 1516-1521.
18. Eguchi K, Tomizawa H, Ishikawa J, Hoshide S, Numao T, Fukuda T et al. Comparison of the effects of pioglitazone and metformin on insulin resistance and hormonal markers in patients with impaired glucose tolerance and early diabetes. *Hypertension Research - Clinical & Experimental* 2007; 30(1): 23-30.
19. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A randomized, placebo-controlled study. *Clinical Therapeutics* 2000; 22(12): 1395-1409.
20. Fonseca VA, Theuma P, Mudaliar S, Leissinger CA, Clejan S, Henry RR. Diabetes treatments have differential effects on nontraditional cardiovascular risk factors. *J Diabetes Complications* 2006; 20(1): 14-20.
21. Gastaldelli A, Casolaro A, Pettiti M, Nannipieri M, Ciociaro D, Frascerra S et al. Effect of pioglitazone on the metabolic and hormonal response to a mixed meal in type II diabetes. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2007; 81(2): 205-212.
22. Gastaldelli A, Miyazaki Y, Pettiti M, Santini E, Ciociaro D, DeFronzo RA et al. The effect of rosiglitazone on the liver: decreased gluconeogenesis in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 806-812.
23. Gastaldelli A, Miyazaki Y, Mahankali A, Berria R, Pettiti M, Buzzigoli E et al. The effect of pioglitazone on the liver: role of adiponectin. *Diabetes Care* 2006; 29(10): 2275-2281.
24. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Thiazolidinediones improve beta-cell function in type 2 diabetic patients. *American Journal of Physiology - Endocrinology & Metabolism* 2007; 292(3): E871-E883.
25. Gerber P, Lubben G, Heusler S, Dodo A. Effects of pioglitazone on metabolic control and blood pressure: a randomised study in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(6): 532-539.

26. Herz M, Johns D, Reviriego J, Grossman LD, Godin C, Duran S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of the effects of pioglitazone on glycemic control and dyslipidemia in oral antihyperglycemic medication-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2003; 25(4): 1074-1095.
27. Honisett SY, Stojanovska L, Sudhir K, Kingwell BA, Dawood T, Komesaroff PA. Rosiglitazone lowers blood pressure and increases arterial compliance in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3194-3195.
28. Juhl CB, Hollingdal M, Porksen N, Prange A, Lonnqvist F, Schmitz O. Influence of rosiglitazone treatment on beta-cell function in type 2 diabetes: evidence of an increased ability of glucose to entrain high-frequency insulin pulsatility. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8): 3794-3800.
29. Karalliedde J, Buckingham R, Starkie M, Lorand D, Stewart M, Viberti G et al. Effect of various diuretic treatments on rosiglitazone-induced fluid retention. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006; 17(12): 3482-3490.
30. Katavetin P, Eiam-Ong S, Suwanwalaikorn S. Pioglitazone reduces urinary protein and urinary transforming growth factor-beta excretion in patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *J Med Assoc Thai* 2006; 89(2): 170-177.
31. Kautzky-Willer A, Tura A, Winzer C, Wagner OF, Ludvik B, Hanusch-Enserer U et al. Insulin sensitivity during oral glucose tolerance test and its relations to parameters of glucose metabolism and endothelial function in type 2 diabetic subjects under metformin and thiazolidinedione. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006; 8(5): 561-567.
32. Kawamori R, Matsuhisa M, Kinoshita J, Mochizuki K, Niwa M, Arisaka T et al. Pioglitazone enhances splanchnic glucose uptake as well as peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. AD-4833 Clamp-UGL Study Group. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 41(1): 35-43.
33. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002; 25(4): 708-711.
34. Kim HJ, Kang ES, Kim DJ, Kim SH, Ahn CW, Cha BS et al. Effects of rosiglitazone and metformin on inflammatory markers and adipokines: decrease in interleukin-18 is an independent factor for the improvement of homeostasis model assessment-beta in type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* 2007; 66(2): 282-289.
35. Kim YM, Cha BS, Kim DJ, Choi SH, Kim SK, Ahn CW et al. Predictive clinical parameters for therapeutic efficacy of rosiglitazone in Korean type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67(1): 43-52.

36. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001; 111(1): 10-17.
37. Ko SH, Song KH, Ahn YB, Yoo SJ, Son HS, Yoon KH et al. The effect of rosiglitazone on serum lipoprotein(a) levels in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2003; 52(6): 731-734.
38. Kolak M, Yki-Jarvinen H, Kannisto K, Tiikkainen M, Hamsten A, Eriksson P et al. Effects of chronic rosiglitazone therapy on gene expression in human adipose tissue in vivo in patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92(2): 720-724.
39. Kulenovic I. Impact of rosiglitazone on glycaemic control, insulin levels and blood pressure values in patients with type 2 diabetes. *Med Arh* 2006; 60(3): 179-181.
40. Lautamaki R, Airaksinen KE, Seppanen M, Toikka J, Luotolahti M, Ball E et al. Rosiglitazone improves myocardial glucose uptake in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes* 2005; 54(9): 2787-2794.
41. Marfella R, D'Amico M, Esposito K, Baldi A, Di FC, Siniscalchi M et al. The ubiquitin-proteasome system and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: effects of rosiglitazone treatment. *Diabetes* 2006; 55(3): 622-632.
42. Martens FM, Visseren FL, de Koning EJ, Rabelink TJ. Short-term pioglitazone treatment improves vascular function irrespective of metabolic changes in patients with type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46(6): 773-778.
43. Martens FMAC, Rabelink TJ, Op 't RJ, De Koning EJP, Visseren FLJ. TNF- α induces endothelial dysfunction in diabetic adults, an effect reversible by the PPAR- γ agonist pioglitazone. *European Heart Journal* 2006; 27(13): 1605-1609.
44. Marx N, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, Schmidt A et al. Antidiabetic PPAR γ -activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology* 2003; 23(2): 283-288.
45. Marx N, Imhof A, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G et al. Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107(15): 1954-1957.

46. McMahon GT, Plutzky J, Daher E, Bhattacharyya T, Grunberger G, DiCarli MF. Effect of a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist on myocardial blood flow in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1145-1150.
47. Md Isa SH, Najihah I, Nazaimoon WMW, Kamarudin NA, Umar NA, Mat NH et al. Improvement in C-reactive protein and advanced glycosylation end-products in poorly controlled diabetics is independent of glucose control. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2006; 72(1): 48-52.
48. Miyazaki Y, Mahankali A, Wajcberg E, Bajaj M, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9): 4312-4319.
49. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Matsuda M, Cusi K, Mahankali A et al. Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44(12): 2210-2219.
50. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Glass L, Mahankali S, Ferrannini E et al. Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. *Diabetes Care* 2001; 24(4): 710-719.
51. Nagasaka S, Aiso Y, Yoshizawa K, Ishibashi S. Comparison of pioglitazone and metformin efficacy using homeostasis model assessment. *Diabet Med* 2004; 21(2): 136-141.
52. Nakamura T, Ushiyama C, Shimada N, Hayashi K, Ebihara I, Koide H. Comparative effects of pioglitazone, glibenclamide, and voglibose on urinary endothelin-1 and albumin excretion in diabetes patients. *J Diabetes Complications* 2000; 14(5): 250-254.
53. Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, Shimada N, Ebihara I, Koide H. Effect of pioglitazone on dyslipidemia in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Ren Fail* 2001; 23(6): 863-864.
54. Natali A, Baldeweg S, Toschi E, Capaldo B, Barbaro D, Gastaldelli A et al. Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1349-1357.
55. Negro R, Dazzi D, Hassan H, Pezzarossa A. Pioglitazone reduces blood pressure in non-dipping diabetic patients. *Minerva Endocrinol* 2004; 29(1): 11-17.
56. Nolan JJ, Jones NP, Patwardhan R, Deacon LF. Rosiglitazone taken once daily provides effective glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17(4): 287-294.

57. Ogawa S, Takeuchi K, Ito S. Plasma BNP levels in the treatment of type 2 diabetes with pioglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8): 3993-3996.
58. Pan C, Gao Y, Gao X, Li G, Luo B, Shi H et al. The efficacy and safety of pioglitazone hydrochloride in combination with sulphonylureas and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus a 12-week randomized multi-centres placebo-controlled parallel study. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 2002; 41(6): 388-392.
59. Patel J, Anderson RJ, Rappaport EB. Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1(3): 165-172.
60. Pfutzner A, Schondorf T, Seidel D, Winkler K, Matthaei S, Hamann A et al. Impact of rosiglitazone on beta-cell function, insulin resistance, and adiponectin concentrations: results from a double-blind oral combination study with glimepiride. *Metabolism* 2006; 55(1): 20-25.
61. Pistrosch F, Passauer J, Fischer S, Fuecker K, Hanefeld M, Gross P. In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 484-490.
62. Pistrosch F, Herbrig K, Kindel B, Passauer J, Fischer S, Gross P. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes* 2005; 54(7): 2206-2211.
63. Ramachandran A, Snehalatha C, Salini J, Vijay V. Use of glimepiride and insulin sensitizers in the treatment of type 2 diabetes--a study in Indians. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 459-463.
64. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, Yan Y, Patwardhan R, Freed MI. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43(3): 278-284.
65. Raz I, Stranks S, Filipeczak R, Joshi P, Lertoft B, Rastam J et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 30 combined with pioglitazone in type 2 diabetes poorly controlled on glibenclamide (glyburide) monotherapy or combination therapy: An 18-week, randomized, open-label study. *Clinical Therapeutics* 2005; 27(9): 1432-1443.
66. Regensteiner JG, Bauer TA, Reusch JE. Rosiglitazone improves exercise capacity in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(12): 2877-2883.
67. Rendell MS, Glazer NB, Ye Z. Combination therapy with pioglitazone plus metformin or sulphonylurea in patients with Type 2 diabetes: influence of prior antidiabetic drug regimen. *J Diabetes Complications* 2003; 17(4): 211-217.

68. Riserus U, Tan GD, Fielding BA, Neville MJ, Currie J, Savage DB et al. Rosiglitazone increases indexes of stearyl-CoA desaturase activity in humans: link to insulin sensitization and the role of dominant-negative mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes* 2005; 54(5): 1379-1384.
69. Rosenblatt S, Miskin B, Glazer NB, Prince MJ, Robertson KE, Study Group. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 2001; 12(5): 413-423.
70. Rosenstock J, Einhorn D, Hershon K, Glazer NB, Yu S, Study Group. Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2002; 56(4): 251-257.
71. Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, Clement SC, Moore P, Bowering CK et al. Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes: A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 2005; 143(8): 549-558+I28.
72. Rudofsky Jr G, Reismann P, Grafe IA, Konrade I, Djuric Z, Tafel J et al. Improved vascular function upon pioglitazone treatment in type 2 diabetes is not associated with changes in mononuclear NF-kappaB binding activity. *Hormone and Metabolic Research* 2007; 39(9): 665-671.
73. Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, Tanaci N, Guvener ND. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & its Complications* 2007; 21(2): 118-123.
74. Satoh N, Ogawa Y, Usui T, Tagami T, Kono S, Uesugi H et al. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 2003; 26(9): 2493-2499.
75. Sharma PK, Bhansali A, Sialy R, Malhotra S, Pandhi P. Effects of pioglitazone and metformin on plasma adiponectin in newly detected type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* 2006; 65(6): 722-728.
76. Sourij H, Zweiker R, Wascher TC. Effects of pioglitazone on endothelial function, insulin sensitivity, and glucose control in subjects with coronary artery disease and new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(5): 1039-1045.
77. Stuart CA, Howell MEA, Yin D. Overexpression of GLUT5 in diabetic muscle is reversed by pioglitazone. *Diabetes Care* 2007; 30(4): 925-931.
78. Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korshennikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance,

insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(8): 2169-2176.

79. Tonelli J, Li W, Kishore P, Pajvani UB, Kwon E, Weaver C et al. Mechanisms of early insulin-sensitizing effects of thiazolidinediones in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(6): 1621-1629.

80. Tooke JE, Elston LM, Gooding KM, Ball CI, Mawson DM, Piper J et al. The insulin sensitiser pioglitazone does not influence skin microcirculatory function in patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabetologia* 2006; 49(5): 1064-1070.

81. Tseng CH, Huang TS. Pioglitazone with sulfonylurea: glycemic and lipid effects in Taiwanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70(2): 193-194.

82. van Doorn M, Vogels J, Tas A, van Hoogdalem EJ, Burggraaf J, Cohen A et al. Evaluation of metabolite profiles as biomarkers for the pharmacological effects of thiazolidinediones in Type 2 diabetes mellitus patients and healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2007; 63(5): 562-574.

83. van Doorn M, Kemme M, Ouwens M, van Hoogdalem EJ, Jones R, Romijn H et al. Evaluation of proinflammatory cytokines and inflammation markers as biomarkers for the action of thiazolidinediones in Type 2 diabetes mellitus patients and healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2006; 62(4): 391-402.

84. van Wijk JP, Cabezas MC, Coll B, Joven J, Rabelink TJ, de Koning EJ. Effects of rosiglitazone on postprandial leukocytes and cytokines in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2006; 186(1): 152-159.

85. van Wijk JP, de Koning EJ, Castro CM, Rabelink TJ. Rosiglitazone improves postprandial triglyceride and free fatty acid metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 844-849.

86. van Wijk J, Coll B, Cabezas MC, Koning E, Camps J, Mackness B et al. Rosiglitazone modulates fasting and post-prandial paraoxonase 1 activity in type 2 diabetic patients. *Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology* 2006; 33(12): 1134-1137.

87. Vinik AI, Stansberry KB, Barlow PM. Rosiglitazone treatment increases nitric oxide production in human peripheral skin: a controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2003; 17(5): 279-285.

88. Wake DJ, Stimson RH, Tan GD, Homer NZM, Andrew R, Karpe F et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -gamma agonists on 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in subcutaneous adipose tissue in men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92(5): 1848-1856.

89. Wang CH, Ting MK, Verma S, Kuo LT, Yang N, Hsieh IC et al. Pioglitazone increases the numbers and improves the functional capacity of endothelial progenitor cells in patients with diabetes mellitus. *American Heart Journal* 2006; 152(6): 1051.
90. Wang H-Y, Zou D-J, Lin Z-S. Effects of different dosages of pioglitazone hydrochloride on insulin sensitivity of patients with diabetes. *Pharmaceutical Care & Research (Yaouxue Fuwu Yu Yanjiu)* 2004; 4(2): 142-144.
91. Wang Q, Rong R, Bi Y, Zhao Y, Luo B, Liu C et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Zhongguo Xinyao yu Linchuang Zazhi* 2003; 22(9): 529-533.
92. Wang Y, Zhao W, Yan S, Yuan Y, Fu Z, Yang J et al. Pioglitazone in treatment of type 2 diabetes: a phase II clinical trial. *Zhongguo Xinyao yu Linchuang Zazhi* 2004; 23(12): 839-842.
93. Xue Q, Xie Dh, Wei L, Wang Xx, Liang Y. Levels of adipocytokines in patients with type 2 diabetes and interfering treatment of rosiglitazone. *Zhongguo Xinyao yu Linchuang Zazhi* 2006; 25(12): 924-927.
94. Yanagawa T, Araki A, Sasamoto K, Shirabe S, Yamanouchi T. Effect of antidiabetic medications on microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2004; 53(3): 353-357.
95. Yang J, Di F, He R, Zhu X, Wang D, Yang M et al. Effect of addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients. *Chin Med J* 2003; 116(5): 785-787.
96. Yosefy C, Magen E, Kiselevich A, Priluk R, London D, Volchek L et al. Rosiglitazone improves, while Glibenclamide worsens blood pressure control in treated hypertensive diabetic and dyslipidemic subjects via modulation of insulin resistance and sympathetic activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44(2): 215-222.
97. Yu D, Murdoch SJ, Parikh SJ, Marcovina SM, Cobitz A, Chen H et al. Rosiglitazone increases LDL particle size and buoyancy and decreases C-reactive protein in patients with type 2 diabetes on statin therapy. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2006; 3(3): 189-196.
98. Zander M, Christiansen A, Madsbad S, Holst JJ. Additive effects of glucagon-like peptide 1 and pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(8): 1910-1914.
99. Zhu XX, Avandia Phase IV Study Group. The safety and efficacy of rosiglitazone maleate in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in China. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 2003; 42(9): 636-639.

Ausschlussgrund: Publikationssprache (E7)

1. Hari J. Combination therapy of insulin sensitizer and sulfonylurea. *Nippon Rinsho* 1997; 55: Suppl-203.
2. Kaneko T, Baba S. Clinical efficacy of Pioglitazone (AD-4833). *Nippon Rinsho* 1997; 55: Suppl-6.
3. Kitamura R, Tanaka Y. Clinical usefulness of combination treatment with thiazolidinedione and insulin. *Nippon Rinsho* 2001; 59(11): 2233-2238.
4. Zhang Y-N, Cui C, Fan Y, Chang M-L, Wu W, Yu W-G et al. Interventional effects of rosiglitazone in type 2 diabetes elderly male patients combined with atherosclerosis. *Zhongguo Linchuang Kangfu* 2005; 9(39): 58-61.

Ausschlussgrund: Mehrfachpublikationen (A2)

1. Improved risk profile with pioglitazone. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2003; 3(6): 446.
2. Barranco C. Early use of combination therapy improves outcome of patients with type 2 diabetes. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2006; 2(4): 186-187.
3. Hiralal R, Koo KK, Gerstein HC. Does pioglitazone prevent macrovascular events in patients with type 2 diabetes? *CMAJ* 2006; 174(8): 1090-1091.
4. Jaderholm PL. Thiazolidinediones and heart failure. *Cleve Clin J Med* 2006; 73(6): 587-588.

Laufende Studien (Studiendesgin, Interimsanalysen)

1. Abaira C, Duckworth W, McCarren M, Emanuele N, Arca D, Reda D et al. Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. *Journal of Diabetes & its Complications* 2003; 17(6): 314-322.
2. Buse JB. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial: Design and Methods. *American Journal of Cardiology* 2007; 99(12 SUPPL.): S21-S33.
3. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Dargie H et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. *Diabetologia* 2005; 48(9): 1726-1735.
4. Home PD, Jones NP, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M et al. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabetic Medicine* 2007; 24(6): 626-634.
5. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis.[see comment]. *New England Journal of Medicine* 2007; 357(1): 28-38.

6. Hubacek J, Verma S, Shewchuk L, Ross SJ, Edwards A, Anderson TJ. Rationale and design of the Glitazones and the Endothelium (GATE) study: evaluation of rosiglitazone on endothelial function in patients with diabetes. *Can J Cardiol* 2004; 20(14): 1449-1453.

7. The TSG, Zeitler P, Epstein L, Grey M, Hirst K, Kaufman F et al. Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2007; 8(2): 74-87.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Richter et al. zu Pioglitazon [133] fand sich ein Hinweis auf eine weitere noch laufende Studie:

Sobel BE, Frye R, Detre KM. Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: rationale for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Circulation* 2003; 107(4): 636-642.

Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten

1. National-Institute-for-Clinical-Excellence. Guidance on the use of glitazones for the treatment of type 2 diabetes (Structured abstract) 31. London: (NICE); 2003.
2. Berlie HD, Kalus JS, Jaber LA. Thiazolidinediones and the risk of edema: a meta-analysis. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2007; 76(2): 279-289.
3. Boucher M, McAuley L, Brown A, Keely E, Skidmore B. Comparative clinical and budget evaluations of rosiglitazone and pioglitazone with other anti-diabetic agents (Provisional record) 25. Ottawa, ON, Canada: CCOHTA; 2003.
4. Boucher M, McAuley L, Brown A, Keely E, Skidmore B. Efficacy of rosiglitazone and pioglitazone compared to other anti-diabetic agents: systematic review and budget impact analysis (Structured abstract) 22. Ottawa, ON, Canada: (CCOHTA); 2002.
5. Chilcott J, Tappenden P, Jones ML, Wight JP. A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2001; 23(11): 1792-1823.
6. Chilcott J, Wight J, Lloyd JM, Tappenden P. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone for type 2 diabetes mellitus: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5(19): 1-61.
7. Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004; 164(19): 2097-2104.
8. Czoski-Murray C, Warren E, Chilcott J, Beverley C, Psyllaki MA, Cowan J. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2004; 8(13): iii-81.
9. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002; 287(3): 360-372.
10. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials.[see comment]. *Lancet* 2007; 370(9593): 1129-1136.
11. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials.[see comment]. *JAMA* 2007; 298(10): 1180-1188.

12. Malinowski JM, Bolesta S. Rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a critical review. *Clin Ther* 2000; 22(10): 1151-1168.
13. Meriden T. Progress with thiazolidinediones in the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004; 26(2): 177-190.
14. Murphy CE, Rodgers PT. Effects of Thiazolidinediones on Bone Loss and Fracture (December). *Ann Pharmacother* 2007
15. Natali A, Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetologia* 2006; 49(3): 434-441.
16. NHS Quality Improvement Scotland. The use of glitazones for the treatment of type 2 diabetes (Brief record) 35. Glasgow: (NHS QIS); 2003.
17. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes.[see comment]. *New England Journal of Medicine* 2007; 356(24): 2457-2471.
18. Noble J, Baerlocher MO, Silverberg J. Management of type 2 diabetes mellitus. Role of thiazolidinediones. *Can Fam Physician* 2005; 51: 683-687.
19. Norris SL, Carson S, Roberts C. Comparative effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in type 2 diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome: A meta-analysis. *Current Diabetes Reviews* 2007; 3(2): 127-140.
20. Palmer AJ, Valentine WJ, Ray JA. Thiazolidinediones for diabetes mellitus: Considerations for reimbursements by third-party payers. *Disease Management & Health Outcomes* 2004; 12(6): 363-375.
21. Phatak HM, Yin DD. Factors associated with the effect-size of thiazolidinedione (TZD) therapy on HbA(1c): a meta-analysis of published randomized clinical trials. *Current Medical Research & Opinion* 2006; 22(11): 2267-2278.
22. Qayyum R, Adomaityte J. A meta-analysis of the effect of thiazolidinediones on blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8(1): 19-28.
23. Qayyum R, Adomaityte J. Meta-analysis of the effect of thiazolidinediones on serum C-reactive protein levels. *Am J Cardiol* 2006; 97(5): 655-658.
24. Riche DM, Valderrama R, Henyan NN. Thiazolidinediones and risk of repeat target vessel revascularization following percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2007; 30(2): 384-388.

25. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; (4): CD006060.
26. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (3): CD006063.
27. Riera-Guardia N, Rothenbacher D. The effect of thiazolidinediones on adiponectin serum level: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2007
28. Rosmarakis ES, Falagas ME. Effect of thiazolidinedione therapy on restenosis after coronary stent implantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2007; 154(1): 144-150.
29. Sarafidis PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels - a systematic review. *Blood Press* 2006; 15(3): 135-150.
30. Seufert J. A fixed-dose combination of pioglitazone and metformin: A promising alternative in metabolic control. *Current Medical Research & Opinion* 2006; 22 Suppl 2: S39-S48.
31. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis.[see comment]. *JAMA* 2007; 298(10): 1189-1195.
32. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care* 2007; 30(8): 2148-2153.
33. van Wijk JP, de Koning EJ, Martens EP, Rabelink TJ. Thiazolidinediones and blood lipids in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(10): 1744-1749.
34. Zietemann V, Schwarzer R. Bewertung des Mehrnutzens der Therapie mit Glitazonen im Vergleich zur Therapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus [Online]. 09.2006 [Zugriff am 18.04.2007]. URL: http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta150_bericht_de.pdf.

Anhang D: Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen*Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlichter Studien***Kurzbeschreibung der Studie F-PIO-100**

Die Studie F-PIO-100 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Pioglitazon 30 mg/Tag oder 45 mg/Tag in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff mit einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff bei Patienten mit Typ-2-Diabetes verglichen wurde. Die Metformin-Sulfonylharnstoff-Gruppe erhielt zusätzlich ein Pioglitazonplacebo. Die Dosierung von Metformin ($\geq 1,7\text{g/Tag}$) und Sulfonylharnstoff (max. verträgliche Dosierung) entsprach der Verabreichung vor Studienbeginn, unter der die Blutzuckerkonzentration nicht ausreichend eingestellt war. Zusätzlich wurden nach einem Protokollamendment auch Personen eingeschlossen, die vorab mit einem Glinid (max. verträgliche Dosierung) behandelt wurden. Dies war bei 0,7 % der eingeschlossenen Patienten der Fall.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HbA1c-Wert nach 7 Monaten Behandlung im Vergleich zu Placebo. Sekundäre Ziele waren u. a. das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von insgesamt 330 Patienten mit 165 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigt eine klinisch relevante HbA1c-Differenz von 0,6 % mit einer Standardabweichung von 1,4 % und einer Drop-out-Rate von 18 % während der Run-in-Phase und 14 % während der 7-monatigen Behandlungsphase.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vor der Studie erstellten Randomisierungsliste zugeteilt. Die Liste war nur für autorisierte Personen zugänglich. Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden die Behandlungsnummern (und damit die Behandlung) fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer, für das entsprechende Studienzentrum zugewiesen. Weder Patient noch Prüfarzt wussten, welcher Patient welche Behandlung erhielt. Die Testmedikation und das Placebo sahen in beiden Gruppen identisch aus.

Die Studie bestand aus einer 3- bis 4-wöchigen Run-in-Phase, in der die Patienten die Diabetesmedikation, die sie vor der Studie erhalten hatten, fortsetzten, und einer 7-monatigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde zu Beginn der Behandlungsphase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Run-in-Phase, sowie 3 und 7 Monate nach Randomisierung statt. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten für die ersten 3 Monate 30 mg Pioglitazon oder Placebo mit der Möglichkeit, die Dosierung für die restlichen 4 Monate auf 45 mg Pioglitazon zu erhöhen, wenn der HbA1c $> 6,5\%$ war. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Ein-/Ausschlusskriterien der Studie waren: Typ-2-Diabetes-Diagnose ≥ 2 Jahre, Behandlung mit einer Metformin ($\geq 1,7$ g) Sulfonylharnstoff-Kombination bzw. Glinidkombination (beide in max. verträglicher Dosierung) über mehr als 3 Monate, HbA1c $\geq 7\%$ und $\leq 9,5\%$ in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn, BMI ≥ 24 und ≤ 35 kg/m².

Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: Typ-1-Diabetes, Ketoazidose, Behandlung mit nur 1 oder mehr als 2 oralen Antidiabetika, Behandlung mit Insulin, Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz (NYHA I-IV), Dialysepatienten, andere schwere oder maligne Erkrankungen.

Die Auswertung wurde auf Basis des *Full-Analysis-Sets* (FAS), *Per-Protocol-Sets* (PP) und der *Safety-Set*-Populationen durchgeführt. Die FAS-Population war definiert als: alle randomisierte Patienten, die mindestens eine Behandlungsdosis erhielten und für die der HbA1c beim Einschluss und mindestens ein Wert unter Behandlung erhoben wurde. Die FAS wurde zum Nachweis der Wirksamkeit der Behandlung analysiert. Die PP-Population war definiert als: alle Patienten des FAS, die mindestens 3 Monate behandelt wurden und keine schwerwiegenden Protokollabweichungen aufwiesen. Die *Safety*-Population beinhaltete alle Patienten, die mindestens eine Behandlungsdosis erhielten.

Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (HbA1c-Änderung nach 7 Monaten) zwischen den Behandlungsgruppen wurde eine ANCOVA mit der Variation des HbA1c als abhängige Variable, der Behandlungsgruppe als fixer Effekt und des Basislinien-HbA1c als Kovariate verwendet. Für Gruppenvergleiche wurde bei normal verteiltem Parameter der Student's T-Test verwendet, andernfalls der Wilcoxon-Rangsummentest. Für quantitative Variablen wurden folgende statistische Maßzahlen berechnet: Anzahl der vorhandenen Werte (n), Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum. Für qualitative Variablen wurden die Anzahl der Werte, die Stichprobengröße und die Prozentangaben für jede Modalität dargestellt. Für nicht geordnete qualitative Variablen wurden die Behandlungsgruppen mit einem Chi-Quadrat- oder Fischers exaktem Test verglichen.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 49653/044

Die Studie 49653/044 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, parallele Phase-III-Studie, in der die Kombination Rosiglitazon (4 mg/Tag bzw. 8 mg/Tag) plus Metformin (2,5 g/Tag) mit Metformin (2,5 g/Tag) bei Patienten mit Diabetes Typ 2 verglichen wurde, deren Blutzucker unter Metformin in der Monotherapie nicht ausreichend eingestellt werden konnte. Die Metformingruppe erhielt zusätzlich ein Rosiglitazonplacebo.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testintervention in Kombination mit Metformin auf den HbA1c-Wert nach 26 Wochen Behandlung im Vergleich zu Placebo und Metformin. Sekundäre Ziele waren u. a. das Auftreten von unerwünschten Ereignissen und die Bestimmung des Körpergewichts.

Die geplante Fallzahl von 50 Patienten in jedem Behandlungsarm berücksichtigt eine klinisch relevante HbA1c-Differenz von 1,4 % mit einer Standardabweichung von 1,2 % und einer Drop-out-Rate von 40 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vor der Studie erstellten Randomisierungsliste zugeteilt. Die Blockrandomisation mit fixer Länge war computergeneriert. Die Patienten wurden in einem 1:1:1-Verhältnis den Behandlungsarmen zugewiesen. Die Testmedikation und Placebo sahen gleich aus. Weder Patient noch Prüfarzt wussten, welcher Patient welche Behandlung erhielt. Die Metformintabletten waren nicht verblindet.

Die Studie bestand aus einer 1- bis 6-wöchigen Titrationsphase (um eine 2,5 g/Tag Metformindosis zu erreichen), einer 4-wöchigen Erhaltungsphase, in der die Patienten Metformin plus Placebo erhielten, einer 26-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen bzw. Vergleichsintervention erhielten, und einer 2-wöchigen *Follow-up*-Phase. Die Randomisierung wurde am Ende der Erhaltungsphase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Erhaltungsphase sowie 4, 8, 12, 18 und 26 Wochen nach der Randomisierung und in der *Follow-up*-Phase statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Einschlusskriterien für die Patienten sowie die Methodik der statistischen Analyse können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_044.pdf).

Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: Schwangerschaft, Gebrauch eines Studienmedikaments innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn, Unverträglichkeit gegenüber einem der Studienwirkstoffe, Laktat- oder Ketoazidose, Leber- oder Nierenerkrankungen, Anämie, Hämoglobinopathien, Angina pectoris, Koronar- oder Herzinsuffizienz (NYHA III-IV), ventrikuläre Hypertrophie, Bluthochdruck, Behandlung mit

Insulin, diabetische Neuropathie, BMI < 22 und > 38 kg/m², Alkohol- oder Drogenmissbrauch, Warfaringebrauch, Gebrauch von Medikamenten gegen Adipositas.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 49653/093

Die Studie 49653/093 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, *double-dummy*, kontrollierte, parallele Phase-III-Studie, in der die Kombination Rosiglitazon plus Metformin (8 mg/Tag + 2,5 g/Tag) mit einer Rosiglitazonmonotherapie (8 mg/Tag) und Metforminmonotherapie (2,5 g/Tag) bei Patienten mit Diabetes Typ 2 verglichen wurde, deren Blutzucker unter Metformin in der Monotherapie nicht ausreichend eingestellt werden konnte. Die Rosiglitazon- und Metformingruppen erhielten zusätzlich Placebo.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testintervention in der Kombinationstherapie auf den HbA1c-Wert nach 26 Wochen Behandlung im Vergleich zu den beiden Monotherapien. Sekundäre Ziele waren u. a. das Auftreten von unerwünschten Ereignissen und Änderungen im Körpergewicht.

Die geplante Fallzahl mit 65 auswertbaren Patienten in jedem Behandlungsarm berücksichtigt eine klinisch relevante HbA1c-Differenz von 0,75 % mit einer Standardabweichung von 1,2 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vor der Studie erstellten Randomisierungsliste zugeteilt. Die Blockrandomisation mit fixer Länge war computergeneriert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 den Behandlungsarmen zugewiesen. Weder Patient noch Prüfarzt wussten, welcher Patient welche Behandlung erhielt. Die Testmedikation und die Vergleichsmedikationen sahen in beiden Gruppen identisch aus.

Die Studie bestand aus einer 1- bis 6-wöchigen Titrationsphase (für diejenigen Patienten, die vor der Studie kein Metformin oder eine submaximale Dosis bekamen), einer 4-wöchigen Run-in-Phase, in der die Patienten Metformin 2,5 g/Tag plus Rosiglitazonplacebo erhielten, einer 26-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testintervention bzw. Vergleichsinterventionen erhielten, und einer 7- bis 10-tägigen *Follow-up*-Phase (für diejenigen Patienten, die nicht an einer *Open-Label*-Folgestudie teilnahmen). Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Run-in-Phase, sowie 4, 8, 12, 18, 26 und 27 Wochen nach der Randomisierung statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Einschlusskriterien für die Patienten sowie die Methodik der statistischen Analyse können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_093.pdf).

Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: Schwangerschaft oder Stillzeit, Gebrauch eines Studienmedikaments innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn, Unverträglichkeit gegenüber einem der Studienwirkstoffe, Laktat- oder Ketoazidose, Leber- oder Nierenerkrankungen, Anämie, Hämoglobinopathien, Angina pectoris, Koronar- oder Herzinsuffizienz (NYHA III-IV), ventrikuläre Hypertrophie, Bluthochdruck, Insulinbehandlung, diabetische Neuropathie, BMI < 22 und > 38 kg/m², Alkohol- oder Drogenmissbrauch, Gebrauch von Warfarin oder Anorektika.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 049653/134

Die Studie 049653/134 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase-III-Studie, in der Rosiglitazon 4 mg/Tag bzw. 8 mg/Tag in Kombination mit Glibenclamid 20 mg/Tag und Metformin 2 g/Tag mit der Kombination Glibenclamid 20 mg/Tag und Metformin 2 g/Tag bei Patienten mit Diabetes Typ 2 verglichen wurde. Die Patienten in der Metformin-Glibenclamid-Gruppe erhielten zusätzlich ein Rosiglitazonplacebo.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HbA_{1c}-Wert nach 26 Wochen Behandlung im Vergleich zur Kontrollintervention. Sekundäre Ziele waren u. a. das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Die geplante Fallzahl mit insgesamt 840 Patienten (280 Patienten per Behandlungsarm) berücksichtigt eine klinisch relevante HbA_{1c}-Differenz von 0,5 % mit einer Standardabweichung von 1,4 % und einer *Drop-out*-Rate von 30 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vor der Studie erstellten Randomisierungsliste zugeteilt. Die Blockrandomisation mit fixer Länge war computergeneriert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 den Behandlungsarmen zugewiesen. Weder Patient noch Prüfarzt wussten, welcher Patient welche Behandlung erhielt. Die Testmedikation und das Placebo sahen in beiden Gruppen identisch aus. Die Metformintabletten waren nicht verblindet.

Die Studie bestand aus einer 1- bis 4-wöchigen Titrationsphase (um die Metformin- und Glibenclamidstudiodosen zu erreichen), einer 4-wöchigen Erhaltungsphase, in der die Patienten Glibenclamid und Metformin erhielten, und einer 26-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen bzw. Vergleichsintervention erhielten. Die

Randomisierung wurde zum Beginn der Behandlungsphase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Erhaltungsphase, sowie nach 4, 8, 12, 18 und 26 Wochen nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Einschlusskriterien für die Patienten sowie die Methodik der statistischen Analyse können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_134.pdf).

Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: Schwangerschaft oder Stillzeit, Unverträglichkeit gegenüber einem der Studienwirkstoffe, Metformin- oder Glibenclamidkontraindikation, klinisch signifikante Nieren- oder Lebererkrankungen, Laktat- oder Ketoazidose, Insulingebrauch innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn, Anämie, Angina pectoris, Koronar- oder Herzinsuffizienz (NYHA I-IV), Bluthochdruck, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, Gebrauch von Anorektika.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie 49653/136

Die Studie 49653/136 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase-III-Studie, in der Rosiglitazon 4 mg/Tag (bzw. 8 mg/Tag, wenn nach 8 oder 12 Wochen die Blutzuckerkonzentration nicht ausreichend eingestellt war) mit Placebo bei Patienten mit Diabetes Typ 2 und chronischer, nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (stratifiziert nach dem Schweregrad der Niereninsuffizienz: leicht- Kreatinin-clearance (CrCl): 60-79 mL/min; moderat- CrCl: 30-59 mL/min; schwer- CrCl: \leq 29 mL/min) verglichen wurde. Parallel mit der Studienmedikation erhielten die Patienten weiter ihre Insulin- und/oder Sulfonylharnstofftherapie, die mindestens 3 Monate vor Studienbeginn begonnen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf dem HbA1c-Wert nach 26 Wochen Behandlung im Vergleich zu Placebo. Sekundäre Ziele waren u. a. das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Die geplante Fallzahl mit insgesamt 350 randomisierten Patienten (175 Patienten pro Behandlungsarm) berücksichtigt eine Drop-out-Rate von 30 %, um eine HbA1c-Differenz von 0,5 % mit einer Standardabweichung von 1,2 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 im t-Test nachzuweisen (entspricht einer HbA1c Differenz von 0,4 % mit einer Standardabweichung von 1,2 % in einer ITT-Population mit 350 Patienten).

Die Patienten wurden nach dem Schweregrad des Nierenversagens stratifiziert und innerhalb jedes Stratums in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsgruppen randomisiert. Die

Blockrandomisation mit fixer Länge war computergeneriert. Weder Patient noch Prüfarzt wussten, welcher Patient welche Behandlung erhielt. Die Testmedikation und das Placebo sahen in beiden Gruppen identisch aus.

Die Studie bestand aus einer 4-wöchigen Run-in-Phase, in der die Patienten die Diabetesmedikation, die sie vor der Studie erhalten hatten, fortsetzten und zusätzlich eine einfachblinde Placebobehandlung erhielten. Nach Selektion der geeigneten Patienten wurde eine 26-wöchige Behandlung mit der Testintervention durchgeführt. Die Randomisierung wurde zum Beginn der Behandlungsphase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase, sowie 4, 8, 12, 16 und 26 Wochen nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Einschlusskriterien für die Patienten sowie die Methodik der statistischen Analyse können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_136.pdf).

Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: Schwangerschaft oder Stillzeit, klinisch signifikante Lebererkrankungen, andere klinische signifikante Abnormalitäten, Bluthochdruck (systolisch > 160 mmHg oder diastolisch > 105 mmHg), koronare Herzinsuffizienz (NYHA I-IV) oder instabile/schwere Angina pectoris, Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten 6 Monaten, Behandlung mit Metformin in den letzten 4 oder Acarbose in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn, Ketonurie, Patienten mit einem um 1 bis 1,25 g/dL reduzierten Hämoglobinwert, Aufnahme einer der Studienmedikationen in den letzten 30 Tagen vor Studienbeginn oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie AVM 100264

Die Studie AVM 100264 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, parallele Phase-IV-Studie, in der das Kombipräparat Rosiglitazon/Metformin (4 mg/2g/Tag mit der Möglichkeit einer Dosiserhöhung bis zur 12. Behandlungswoche auf 8 mg/2g/Tag) mit einer Kombination Metformin plus Glibenclamid (2 g + 5 mg/Tag mit der Möglichkeit einer Dosiserhöhung von Glibenclamid bis zur 12. Behandlungswoche auf 15 mg/Tag) und einer Kombination Metformin plus Gliclazid (2 g + 80 mg/Tag mit der Möglichkeit einer Dosiserhöhung von Gliclazid bis zur 12. Behandlungswoche auf 320 mg/Tag) bei übergewichtigen Patienten mit unkontrolliertem Diabetes Typ 2 verglichen wurde. Die 2 Metforminarme wurden kombiniert als Kontrollgruppe analysiert.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testintervention auf den HbA1c-Wert nach 52 Wochen Behandlung im Vergleich zu den Kontrollinterventionen. Sekundäre Ziele waren u. a. die Bestimmung der Gesamtzahl hypoglykämischer Ereignisse und der Anzahl von Patienten mit mindestens einem hypoglykämischen Ereignis, das Auftreten von unerwünschten Ereignissen und die Patientenzufriedenheit mit der Behandlung (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*; DTSQs/DTSQc).

Die geplante Fallzahl von 544 Patienten insgesamt (190 auswertbare Patienten in der Interventionsgruppe und je 95 auswertbare Patienten in den Kontrollgruppen) berücksichtigt eine klinisch relevante HbA1c-Differenz von 0,4 % mit einer Standardabweichung von 1,2 % und einer Drop-out-Rate von 30 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vor der Studie erstellten Randomisierungsliste zugeteilt. Die Blockrandomisation mit fixer Länge war computergeneriert und die Patientenzuteilung wurde mithilfe eines interaktiven telefonischen Systems durchgeführt. Die Patienten wurden in einem 2:1:1-Verhältnis, nach BMI und Geschlecht stratifiziert, den Behandlungsarmen zugewiesen. Weder Patient noch Prüfarzt wussten, welcher Patient welche Behandlung erhielt. Die Testmedikation und die Vergleichsmedikationen sahen in beiden Gruppen identisch aus. Placebotabletten wurden benutzt, um die Tablettenzahl auszugleichen.

Die Studie bestand aus einer Titrationswoche (um diejenigen Patienten, die vor der Studie < 1,5 g Metformin einnahmen, auf die innerhalb der Studie verwendete Metformindosierung von 2 g/Tag einzustellen), einer 4-wöchigen Run-in-Phase, in der die Patienten 2 g/Tag Metformin erhielten, und einer 52-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testintervention bzw. Vergleichsinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie 4, 8, 12, 18, 26, 34, 42 und 52 Wochen nach Randomisierung statt. Nach 4, 8 und 12 Wochen wurde bei den Patienten, die die bisherige Medikationsdosis tolerierten (keine häufigen oder schwerwiegenden Hypoglykämien und mittlere tägliche Glukosekonzentration nicht < 6,1 mmol/L) jeweils eine Dosiserhöhung vorgenommen (nicht für Metformin). Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Einschlusskriterien für die Patienten sowie die Methodik der statistischen Analyse können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden (http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV_AVM100264.pdf).

Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: Behandlung mit anderen oralen Antidiabetika vor Studienbeginn, Unverträglichkeit gegenüber einem der Studienwirkstoffe, Insulinabhängigkeit, metabolische Azidose, Ödeme, schwere Hypoglykämie, Anämie, Leber- oder Nierenerkrankungen, Angina pectoris oder

Herzinsuffizienz (NYHA I-IV), Bluthochdruck, chronische Erkrankungen, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, Schwangerschaft.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Anhang E: Liste der Studien, bei denen die Patienten außerhalb des Zulassungsstatus behandelt wurden bzw. bei denen unklar ist, ob die Patienten entsprechend der Zulassung behandelt wurden

Identifiziert in Studienregistern, öffentlich zugängliche Unterlagen der Zulassungsbehörden und zur Verfügung gestellten Unterlagen der Hersteller. Die Zitate zu den Vollpublikationen finden sich in Anhang B (Ausschlussgrund E2).

Pioglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
http://www.clinicaltrials.gov	
NCT00494312 (01-00-TL-OPI-506)	Keine Publikation genannt
NCT00269061 (ADG104148)	Keine Publikation genannt
http://www.ifpma.org/clinicaltrials.html	
HOE901/4020	Keine Publikation genannt. Synopse beigefügt [50]
BMS-207150 (CV138056)	Keine Publikation genannt. Synopse beigefügt [134]
http://www.takeda.com/c-t	
H6E-US-GLAI	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Goldberg (2005)
01-00-TL-OPI-501	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Jain (2006)
01-02-TL-OPI-518 (CHICAGO)	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Mazzone (2006)
http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm	
Scientific Discussion zu Actos von 2003 [135]	
EC201	Scherbaum (2002)
PNFP-001	Aronoff (2000)
PNFP-012	Rajagopalan (2004)
EC204	Nicht publiziert.
Scientific Discussion zu Actos von 2007 [52]	
H6E-MC GLAT (FTC-202)	Mattoo (2005)

(Fortsetzung)

Fortsetzung: Studienliste Anhang E - Pioglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
Scientific Discussion zu Tandemact von 2007 [136]	
EC409	1-Jahres-Analyse publiziert in Hanefeld (2004)
http://www.fda.gov	
Medical Reviews und Statistical Reviews zum Zulassungsantrag 021073 (Actos) vom 15. Juli 1999 [62,63]	
PNFP-001	Aronoff (2000)
PNFP-012	Rajagopalan (2004)
Aus den von Takeda zur Verfügung gestellten Unterlagen	
PNFP-001	Aronoff (2000)
PNFP-012	Rajagopalan (2004)
054-00	Miyazaki (2002)
EC201	Scherbaum (2002)
EC204	Ebeling (2001) – Subgruppe ^a
H6E-MC-GLAE	Pavo (2003)
EC404	Schernthaler (2004)
EC405	Charbonnel (2005)
Extension study EC405 (= EC415 oder H6E-MC-GLAL)	Tan (2005)
PIOc/SU04/TIF	Perriello (2006)
H6E-MC-GLAC	Tan (2004), Heliövaara (2007) - Subgruppe
CCT901	Watanabe (2005)
ATS K012/EC503	Langenfeld (2005)
H6E-MC-GLAD	Tan (2004)

(Fortsetzung)

Fortsetzung: Studienliste Anhang E - Pioglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
01-02-TL-OPI-518 (CHICAGO)	Mazzone (2006)
01-00-TL-OPI-501	Jain (2006)
ATS K001/EC 501	Göke (2002 & 2004)
01-00-TL-OPI-506	Keine Vollpublikation
H6E-MC GLAT	Mattoo (2005)
H6E-MC-GLAP (EC409)	Hanefeld (2004)
H6E-US-GLAI	Goldberg (2005)

Rosiglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
http://www.clinicaltrials.gov	
NCT00300911 (KA04/164)	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Türkmén (2007).
NCT00297063 (AVD104742)	Keine Publikation genannt
NCT00549874 (SKB 276)	Keine Publikation genannt
NCT00123643 (GSK2002-2)	Keine Publikation genannt
NCT00150410 (A2171017)	Keine Publikation genannt
NCT00373178 (020401975)	Keine Publikation genannt
http://ctr.gsk.co.uk/Summary/rosiglitazone/studylist.asp	
49653/011	Lebovitz (2004)
49653/015	Wolffenbittel (2000)

(Fortsetzung)

Fortsetzung: Studienliste Anhang E - Rosiglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
49653/020	Nur Abstractpublikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Hanefeld (2007)
49653/024	Phillips (2001)
49653/048 (ADOPT)	Khan (2006)
49653/079	Keine Publikation genannt
49653/080	St John Sutton (2002)
49653/096	Keine Publikation genannt
49653/097	Keine Publikation genannt
49653/109	Nur Abstractpublikation genannt
49653/125	Vongthavaravat (2002)
49653/127	Nur Abstractpublikation genannt
49653/128	Keine Publikation genannt
49653/132	Zhu (2003)
49653/135	Nur Abstractpublikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Rosenstock (2006)
49653/143	Nur Abstractpublikation genannt
49653/145	Baksi (2004)
49653/147	Barnett (2003)
49653/162	Kerenyi (2004)
49653C/185	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Leiter (2005)
49653/207	Nur Abstractpublikation genannt
49653/234	Nur Abstractpublikation genannt

(Fortsetzung)

Fortsetzung: Studienliste Anhang E - Rosiglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
49653/282	Ryan (2006)
49653/284	Nur Abstractpublikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Weissman (2005)
49653/325	Nur Abstractpublikation genannt
49653/334	Hedblad (2007)
49653/369	Keine Publikation genannt
49653/390	Keine Publikation genannt
SB-712753/002	Bailey (2005)
SB-712753/003	Stewart (2006)
SB-712753/007	Nur Abstractpublikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Rosenstock (2006)
712753/008	Keine Publikation genannt
100684 (SB-49653/454)	Keine Publikation genannt
SB-797620/004	Keine Publikation genannt
http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm	
Scientific Discussion zu Avandia von 2003 [56]	
49653/011	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Lebovitz (2001)
49653/015	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Wolffenbuttel (2000)
49653/020	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Hanefeld (2007)
49653/024	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Phillips (2001)
49653/079	Nicht publiziert
49653/096	Nicht publiziert

(Fortsetzung)

Fortsetzung: Studienliste Anhang E - Rosiglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
Scientific Discussion zu Avandamet von 2005 [137]	
SB-712753/002	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Bailey (2005)
49653/284	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Weissman (2005)
Scientific Discussion zu Avaglim von 2006 [138]	
49653/234	Nicht publiziert
49653/231 (RECORD)	Interim-Analysen bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Home (2007). Subgruppe mit Rosi + SH für die Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Metforminkontraindikation oder – unverträglichkeit aufgezeigt
49653/325	Nicht publiziert
SB-797620/004	Nicht publiziert
http://www.fda.gov	
Medical Reviews und Statistical Reviews zum Zulassungsantrag 021071 vom 25. Mai 1999 [59,60] und 21-071/001 vom 27. März 2000 [139,140] für Avandia	
49653/011	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Lebovitz (2001)
49653/015	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Wolffenbuttel (2000)
49653/020	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Hanefeld (2007)
49653/024	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Phillips (2001)
49653/079	Nicht publiziert
49653/096	Nicht publiziert
Medical Review und Statistical Review zum Zulassungsantrag 21-700 vom 23. November 2005 [141,142] für Avandaryl	
49653/135 (RESULT)	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Rosenstock (2006)
49653/234	nicht publiziert

^a Nur Subgruppenergebnisse einer größeren Studie, die Ergebnisse wurden nicht bei der im Anhang I durchgeführten Auswertung berücksichtigt.

Anhang F: Informationen zu laufenden Studien**Pioglitazon**

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
http://www.clinicaltrials.gov	
NCT00237237 (CLAF237A2354)	Keine Publikation genannt
NCT00232583 (1003-623)	Lingvay (2007) -Interimsanalyse 3 Monate [143]
NCT00212004 (PPAR study)	Keine Publikation genannt
http://www.takeda.com/c-t	
AD-4833MET	Keine Publikation genannt
01-01-TL-OPI-516 (PERISCOPE)	Keine Publikation genannt
AD4833/CCT-100	Keine Publikation genannt

Rosiglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
http://www.clinicaltrials.gov	
NCT00169832 (49653/416, ISRCTN54136716)	Keine Publikation genannt
NCT00424762 (GSK 102610)	Keine Publikation genannt
NCT00379769 (49653/231)	Home (2007) – Interimsanalyse [79,132]
NCT00123227 (02-210)	Keine Publikation genannt
NCT00131664 (AVM103436)	Keine Publikation genannt
NCT00282945 (A9001289)	Keine Publikation genannt
NCT00367055 (101765, AVAF4001)	Keine Publikation genannt
NCT00399711 (NN4440-1794)	Keine Publikation genannt

(Fortsetzung)

Fortsetzung: Studienliste Anhang F - Rosiglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
NCT00116792 (2003P-001717)	Keine Publikation genannt
NCT00241605 (712753/008)	Keine Publikation genannt
http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm	
Scientific Discussion Avandamet 2005 [137] und Avaglim 2006 [138]	
49653/231 (RECORD)	Keine Publikation genannt. Aus der Literaturrecherche liegen aber die Ergebnisse einer 12- und 18- Monats-Interimsanalyse von Home (2007) vor [79,132].

Anhang G: Informationen zu abgebrochenen Studien**Pioglitazon**

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
http://www.clinicaltrials.gov	
NCT00159211 (P031006)	Keine Publikation genannt. Die Studie wurde nach Beendigung des Patienteneinschlusses abgebrochen.

Rosiglitazon

Protokollnummer	Publikationsstatus
http://www.clinicaltrials.gov	
NCT00203632 (TPD 084385)	Das Studiendesign wurde publiziert von Hubacek (2004) [144]. Die Studie wurde laut Studienregister aufgrund von Sicherheitsbedenken gegenüber Rosiglitazon abgebrochen.
http://ctr.gsk.co.uk/Summary/rosiglitazone/studylist.asp	
49653/154	Keine Publikation genannt. Studie wurde abgebrochen wg. fehlender Rekrutierung
49653/157	Keine Publikation genannt. Studie wurde abgebrochen, da Rosiglitazon nicht als Monotherapie durch das Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) der EMEA zugelassen wurde
49653/393	Keine Publikation genannt. Studie wurde abgebrochen wg. fehlender Rekrutierung
ROSF4002	Keine Publikation genannt. Interimreport: Studie wurde abgebrochen wg. fehlender Rekrutierung
http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm	
Scientific Discussion zu Avaglim von 2006 [138]	
HOE490/4034	Keine Publikation genannt. Studie wurde abgebrochen wg. fehlender Rekrutierung

Anhang H: Weitere Daten zur Mortalität (Gesamt, kardial und zerebral)

Studie	Mortalität		
	Gesamt [n (%)]	kardial [n (%)]	zerebral [n (%)]
Studien mit Pio			
2-fach-Therapie			
Pio + Met vs. SH + Met			
Matthews & Charbonnel (2005) AD-4833/EC410			
Pio	2 (0,6)	1 (0,3) Akuter MI	0 (0)
Glic	2 (0,6)	1 (0,3) Plötzlicher Herztod	0 (0)
	p= 1 ^a	p= 1	
Umpierrez (2006) ^b	k. A.	k. A.	k. A.
3-fach-Therapie			
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met			
F-PIO-100			
Pio	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7) Hämorrh. Schlaganfall
Plac	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)
	p= 0,485		p= 0,485
Kombination mit Insulin			
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30			
Jin (2007)	k. A.	k. A.	k. A.
Verschiedene Therapieansätze			
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung			
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444			
Pio	177 (6,8)	66 (2,5) ^c	24 (0,9) ^e
Plac	186 (7,1)	71 (2,7) ^c	25 (0,9) ^e
	p= 0,678	p= 0,712 ^d	p= 0,916
Studien mit Rosi			
2-fach-Therapie			
Rosi + SH vs. Plac + SH			
49653/136			
Rosi	1 (2,8)	1 (2,8) MI	0 (0)
Plac	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)
	p= 1	p= 1	
Rosi + Met vs. Plac + Met			
Fonseca (2000) 49653/094			
Rosi 4 mg	1 (0,8)	1 (0,8) Akuter MI	0 (0)
Rosi 8 mg	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)
Plac	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)
	4 mg; p= 1	4 mg; p= 1	
49653/093			
Rosi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

(Fortsetzung)

Fortsetzung: Anhang H - Weitere Daten zur Mortalität (Gesamt, kardial und zerebral)

Studie	Mortalität		
	Gesamt [n (%)]	kardial [n (%)]	zerebral [n (%)]
<i>49653/044</i>			
Rosi 4 mg	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)
Rosi 8 mg	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)
Plac	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)
Negro (2005)			
Rosi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rosi + Met vs. SH + Met			
Garber (2006)			
BMS-CV1380-61			
Rosi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Glib	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>AVM 100264</i>			
Rosi	2 (0,7)	1 (0,3) <i>Plötzlicher Herztod</i>	1 (0,3) <i>Hirnschlag</i>
Glib /Glic	2 (0,7)	1 (0,3) <i>MI</i>	0 (0,0)
	p= 1	p= 1	p= 0,494
Bakris (2006) ^f			
<i>49653/137</i>			
Rosi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Glib	1 (0,5)	1 (0,5) <i>MI</i>	0 (0,0)
	p= 0,476	p= 0,476	
3-fach-Therapie			
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met			
Dailey (2004)			
Rosi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plac	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
	p= 1		
<i>49653/134</i>			
Rosi 4 mg	1 (0,4)	1 (0,4) <i>Herzstillstand</i>	0 (0)
Rosi 8 mg	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)
Plac	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)
	4 mg; p= 1	p= 1	
Rosi + SH + Met vs. SH + Met (mit/ohne sportliche Übungen)			
Kadoglou (2007)			
Rosi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
K	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met			
Rosenstock (2006) & Vinik (2007)	k. A.	k. A.	k. A.
Reynolds (2007)	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met			
Ko (2006)	k. A.	k. A.	k. A.
[Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [MI]: Myokardinfarkt [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht			

^a Eigene Berechnung mit Fishers exaktem Test.

^b Aus den Angaben in der Publikation ist nicht ersichtlich, ob Todesfälle auftraten oder nicht.

^c Angaben entsprechend dem *MedDRA system organ class level (cardiac disorders)*.

^d Eigene Berechnung Chi²-Test

^e Angaben entsprechend dem *MedDRA system organ class level (nervous system disorders)*.

^f In der Publikation wird der Todesfall in die Rosiglitazongruppe aufgenommen. Laut Studienbericht ist der Todesfall aber unter Glibenclamid aufgetreten.

Anhang I: Charakteristika und Ergebnisse von Studien, deren Anwendbarkeit auf eindeutig gemäß der Zulassung behandelte Patienten unklar ist

I 1: Identifizierung und Charakterisierung von Studien mit unklarer Anwendbarkeit

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden 118 Dokumente zum Thema identifiziert, die für die Nutzenbewertung nicht relevant waren, da die Glitazone außerhalb ihres Anwendungsgebietes eingesetzt wurden bzw. bei diesen unklar war, ob sie innerhalb des Zulassungsstatus verabreicht wurden (siehe Anhang B). Für diese Studien wurde überprüft, ob die Ergebnisse A.) auf Patienten, die gemäß Zulassung behandelt werden, „anwendbar“ sind (die Ergebnisse fließen in das Fazit der Nutzenbewertung ein), B.) eine „Anwendbarkeit unklar“ ist (die Ergebnisse werden unabhängig vom Fazit zusätzlich gewürdigt) oder C.) die Ergebnisse „nicht anwendbar“ sind (es erfolgt keine Bewertung) (siehe Abbildung 19).

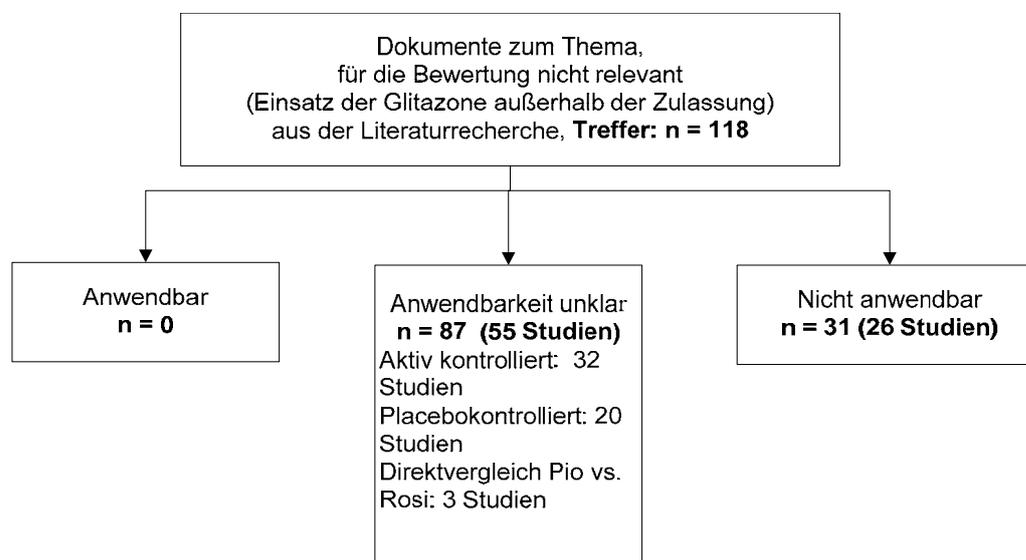


Abbildung 19: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Identifizierung der Studien

Als anwendbar wurde keine der Studien eingestuft, da keine adäquaten Belege vorlagen, die eine Anwendbarkeit der Ergebnisse nachwiesen (siehe Abschnitt 4.5). Als „nicht anwendbar“ wurden 26 Studien (31 Publikationen) eingestuft (z. B. nicht zugelassene Medikamentenkombinationen, Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz oder instabiler Angina).

Insgesamt wurden 87 Publikationen zu 55 Studien identifiziert, deren „Anwendbarkeit unklar“ war. Die Studiencharakteristika dieser Studien werden in Tabelle 47 und Tabelle 48 dargestellt.

Die Qualitätsbewertung und die Ergebnisse von allen aktiv kontrollierten Studien sind in Tabelle 50 bis Tabelle 65 aufgeführt. Die Ergebnisse aus nicht aktiv kontrollierten Studien wurden nur gezeigt, wenn patientenrelevante Endpunkte untersucht wurden, die nicht in den aktiv kontrollierten Studien untersucht wurden oder das Design der Studie (Größe und

Studiendauer) wesentliche zusätzliche Informationen erwarten ließ. Dieses Kriterium traf für die RESULT-Studie von Rosenstock 2006 und die Publikation von Leiter 2005 zu. Zitate zu den 37 bewerteten Studien mit insgesamt 55 Publikationen sind in Anhang I 4 aufgeführt.

Zusätzlich wurden weitere 23 nicht publizierte Studien in Studienregistern und Unterlagen der Hersteller identifiziert, deren Anwendbarkeit unklar war (11 nicht aktiv kontrollierte und 12 aktiv kontrollierte Studien; siehe Tabelle 49). Von den nicht publizierten Studien wurden, wie für die nicht aktiv kontrollierten Studien, nur die wesentlichen Studiencharakteristika dargestellt.

Im Folgenden werden zuerst tabellarisch die wesentlichen Studiencharakteristika aller identifizierten Studien mit unklarer Anwendbarkeit dargestellt. Die Tabellen wurden getrennt nach A.) publizierten Studien mit aktiven Kontrollen (Tabelle 47), B.) publizierten nicht aktiv kontrollierten Studien (Tabelle 48) und C.) nicht publizierten Studien (Tabelle 49). Für die publizierten Studien mit aktiven Kontrollen wurde eine Qualitätsbeurteilung durchgeführt (Tabelle 50) und alle patientenrelevanten Ergebnisse (Tabelle 51 bis Tabelle 65) wurden ausgewertet. Zusätzlich wurden die Ergebnisse der nicht aktiv kontrollierten RESULT-Studie von Rosenstock 2006 und der Publikation von Leiter 2005 analysiert, da in diesen Studien wesentliche zusätzliche Informationen enthalten waren (u. a. zu Krankenhausaufenthalten, zur Therapiezufriedenheit und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität). Abschließend erfolgt eine Bewertung der analysierten Evidenz (Tabelle 66 bis Tabelle 68), die analog zur Bewertung der Studien für die Nutzenbewertung im Hauptteil dieses Berichtes durchgeführt wurde.

Tabelle 47: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktiv kontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten ^a	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien ^b
Studien mit Pio					
Monotherapie					
Pio vs. Met					
Yamanouchi (2005)	- RCT - Verblindung unklar - parallel - aktiv kontrolliert	52 W	38 [Pio] 39 [Met]	Ohne vorherige OAD-Einnahme. <i>Run-in</i> -Phase: 1 Monat Diät und Sport Intervention: Pio (30 – 45 mg/d) oder Met (0,75 g/d).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Ödeme, Hypoglykämien, kardiale UE, Mortalität)
Lawrence (2004)	- RCT - offen - parallel - aktiv kontrolliert	26 W	21 [Pio] 21 [Met]	Mit und ohne OAD-Vorbehandlung. <i>Run-in</i> -Phase: 3 Monate Diät Intervention: 3 Monate Dosisanpassung Pio (30 – 45 mg/d) oder Met (1 – 3 g/d), danach 3 Monate fixe Dosis	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, UE, Mortalität
Pavo (2003) <i>H6E-MC-GLAE</i>	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	32 W	105 [Pio] 100 [Met]	Ohne vorherige OAD-Einnahme. <i>Run-in</i> -Phase: 3-5 W Plac Intervention: 8 W Dosisanpassung: Pio (30 – 45 mg/d) oder Met (0,85 – 2,55 g/d), danach 24 W fixe Dosis	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht, UE (Ödeme)

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktiv kontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien ^b
Scherthaner (2004) <i>EC404</i>	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	52 W	597 [Pio] ^c 597 [Met]	Ohne vorherige OAD-Einnahme. Intervention: 12 W Dosisanpassung: Pio (30 – 45 mg/d) oder Met (bis 2,55 g/d), danach 40 W fixe Medikation.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Ödeme, kardiovaskuläre Ereignisse, Mortalität)
Pio vs. SH					
Yamanouchi (2005)	- RCT - Verblindung unklar - parallel - aktiv kontrolliert	52 W	38 [Pio] 37 [Glim]	Ohne vorherige OAD-Einnahme. <i>Run-in</i> -Phase: 1 Monat Diät und Sport. Intervention: Pio (30-45 mg/d) oder Glim (1-2 mg/d).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Ödeme, Hypoglykämien, kardiale UE, Mortalität)
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAD</i>	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	52 W	121 [Pio] 123 [Glim]	Mit und ohne vorherige OAD-Monotherapie. <i>Run-in</i> -Phase: 1 – 3 W bisherige Behandlung Intervention: 12 W Dosisanpassung: Pio (15 – 45 mg/d) oder Glim (2 – 8 mg/d), danach fixe Dosis für 40 Wochen.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, UE (Ödeme, Hypoglykämien, Gewicht)
Lawrence (2004)	- RCT - offen - parallel - aktiv kontrolliert	26 W	21 [Pio] 22 [Glic]	Mit und ohne OAD-Vorbehandlung. <i>Run-in</i> -Phase: 3 Monate Diät Intervention: 3 Monate Dosisanpassung: Pio (30 – 45 mg/d) oder Glic (80 – 320 mg/d), danach 3 Monate fixe Dosis.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, UE, Mortalität

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktiv kontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien ^b
Charbonnel (2005) <i>EC405</i> (1. Jahr)	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	52 W	1270 Größe der Studienarme unklar [Pio] vs. [Glic]	Ohne vorherige OAD-Einnahme. Intervention: 16 W Dosisanpassung: Pio (bis 45 mg/d) oder Glic (bis 320 mg/d), danach 32 W fixe Dosis.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Hypoglykämie, Ödeme)
Tan (2005) <i>EC405</i> (2. Jahr)	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	104 W	270 [Pio] 297 [Glic]	Weiterführung der Studie von Charbonnel (2004, siehe dort) über ein zweites Jahr in 98 der 208 Studienzentren.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE
Perriello (2006) <i>PIOc/SU04/TIF</i>	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	52 W	146 [Pio] 137 [Glic]	Mit und ohne vorherige antidiabetische Monotherapie. <i>Run-in-Phase</i> : 2 W Plac. Intervention: mit Dosisanpassung: Pio (30 mg/d – 45 mg/d) oder Glic (80 – 320 mg/d).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Hypoglykämie, Ödeme, kardiovaskuläre Ereignisse)
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAC</i>	- RCT - Verblindung unklar - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	52 W	91 [Pio] 109 [Glib]	Mit und ohne OAD-Vorbehandlung (submaximal). <i>Wash-out-Phase</i> : 1-3 W. Intervention: 12 W Dosisanpassung: Pio (30 – 45 mg/d) oder Glib (1,75 – 10,5 mg/d), danach 40 W fixe Dosis.	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, UE (Gewicht, Ödeme, Hypoglykämie)

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktiv kontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien ^b
Watanabe (2005) <i>CCT901</i>	- RCT - offen - parallel - aktiv kontrolliert	26 W	13 [Pio] 14 [Glib]	Ohne Vorbehandlung. Intervention: mit Dosisanpassung: Pio (15 mg/d; mittlere Dosis 17,3 mg/d) oder Glib (1,25 – 2,5 mg/d; mittlere Dosis 1,56 mg/d).	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, BMI, UE
Jain (2006) <i>01-00-TL-OPI-501</i>	- RCT - doppelblind - double-dummy - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	56 W	251 [Pio] 251 [Glib]	Ohne vorherige OAD- Einnahme (vorbehandelt mit Sport und Diät). Screening: 2 W. Intervention: 16 W Dosisanpassung: Pio (15 mg/d bis 45 mg/d) oder Glib (5 mg/d bis 15 mg/d), danach 40 W fixe Dosis.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE (Hypoglykämie, Ödeme, kardiale UE, Mortalität, Herzinsuffizienz)
Teramoto (2007)	- RCT - offen - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	24 W	46 [Pio] 46 [Glib]	Ohne antidiabetische Vorbehandlung. Intervention: 8 W Pio 15 mg/d oder Glib 1,25 mg/d; 9-24 W Dosisanpassung Pio 30 mg/d oder Glib 2,5 mg/d.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, UE
Pio vs. Repaglinid					
Jovanovic (2004) ^d	- RCT - offen - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	24 W	62 [Pio] 61 [Repaglinid]	Unzureichende BZ-Einstellung in der Monotherapie mit Met oder SH. <i>Wash-out</i> -Phase: 2 W. Intervention: 12 W Dosisanpassung: Repaglinid (0,5 – 4 mg/Mahlzeit) beziehungsweise Pio (fixe 30 mg/d), danach 12 W fixe Dosis.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Hypoglykämie, Ödeme)

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktiv kontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien ^b
Pio vs. Acarbose					
Göke (2002 & 2004) <i>ATS K001/EC 501</i>	- RCT - offen - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	26 W	129 [Pio] 136 [Acarbose]	Neu diagnostizierte Patienten oder mit vorheriger OAD- Einnahme (Medikation 2 Monate vor Studienbeginn abgesetzt). <i>Run-in-Phase:</i> 1 W Diätberatung. Intervention: Pio (45 mg/d) oder Acarbose (in 3 W von 50 auf 300 mg/d titriert).	<u>primär:</u> unklar <u>weitere:</u> HbA1c, Gewicht, UE
2-fach Therapie					
Pio + SH vs. Met + SH					
Hanefeld (2004) <i>H6E-MC-GLAP (EC409)</i>	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	52 W	319 [Pio + SH] 320 [Met + SH] SH= Glib, Glic oder Glim	SH-Vorbehandlung. Intervention: Beibehaltung der bisherigen SH-Behandlung, 12 W Dosisanpassung: Pio (15 – 45 mg/d) oder Met (0,85 – 2,55 g/d) danach 40 W fixe Dosis.	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> UE (Hypoglykämie, Ödeme, Herzerkrankungen, Mortalität)

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktiv kontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien ^b
Kombination mit Insulin					
Pio + Insulin vs. Met + Insulin					
Jacob (2007)	- RCT - offen - kontrolliert - parallel	24 W	18 [Pio + Insulin] 18 [Met + Insulin]	Vorbehandlung mit Insulin, OAD oder keine Medikation. OAD-Behandlung vor Studienbeginn abgesetzt. Intervention: 1 W Pio 15 mg/d, dann 30 mg/d + 2-mal täglich Insulin (Insulin Glargin mit Insulin Lispro o. Insulin Aspart o. Normalinsulin als Alternative: NPH-Insulin und Normalinsulin o. Insulin 70/30) oder Met (0,5 g/d mit Dosiserhöhung 0,5 g pro W bis max. 2 g/d) + Insulin (siehe oben).	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, UE (Hypoglykämie, Ödeme)

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktiv kontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien ^b
Verschiedene Therapieansätze					
Pio vs. Glim (mit/ohne Met oder Insulin)					
Mazzone (2006) <i>01-02-TL-OPI-518</i>	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	72 W	232 [Pio] 230 [Glim]	Vorbehandlung mit Diät, SH oder Met-Monotherapie oder als Kombination (+/- Insulin) Intervention: mit Dosisanpassung: Pio (15 – 45 mg/d) oder Glim (1 – 4 mg/d). Zusätzlich konnte Met oder Insulin verabreicht werden, um einen Nüchternblutglukosewert von 140 mg/dL zu erreichen.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : Kombinerter Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI oder Schlaganfall; kombinierter Endpunkt: zusätzlich zum ersten kombinierten Endpunkt + koronare Revaskularisierung + Karotisendarterektomie +/- stenting + Hospitalisierung wg. instabiler Angina oder Herzinsuffizienz; HbA1c, BMI, UE (Hypoglykämie, Ödeme, Gewicht, Mortalität)

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktiv kontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien ^b
Studien mit Rosi					
Monotherapie					
Rosi vs. Met					
Kahn (2006) (ADOPT) 49653/048	- RCT - doppelblind - aktiv kontrolliert - parallel - multizentrisch	4 Jahre (Median) Maximum 6,1 Jahre	1458 [Rosi] 1455 [Met]	Ohne antidiabetische Vorbehandlung. Intervention: mit Dosisanpassung: Rosi (4 – 8 mg/d) oder Met (0,5 – 2 g/d).	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht, UE (Ödeme, Hypoglykämie, kardiovaskuläre Ereignisse, Frakturen), Mortalität, Hospitalisierungen, <i>Lebensqualität (SF36)</i> , <i>Therapiezufriedenheit (DTSQ)</i>
Rosenstock (2006) SB-712753/007 ^e	- RCT - doppelblind - aktiv kontrolliert - parallel - multizentrisch	32 W	159 [Rosi] 154 [Met]	OAD- oder Insulingabe nicht länger als 15 Tage in den letzten 12 W vor Studienbeginn. <i>Wash-out</i> -Phase: 2 W für Patienten mit kurzzeitiger antidiabetischer Vorbehandlung. Intervention: Rosi (4 – 8 mg/d) oder Met (0,5 – 2 g/d).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE (Hypoglykämien, Ödeme, Mortalität, kardiale UE)
Hällsten (2002) ^f	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert	26 W	15 [Rosi] 16 [Met]	Ohne antidiabetische Vorbehandlung. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W mit Diät. Intervention mit Dosiserhöhung nach 2 W: Rosi (4 – 8 mg/d) oder Met (1 – 2 g/d).	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktiv kontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien ^b
Rosi vs. SH					
Kahn (2006) (ADOPT) 49653/048	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	4 Jahre [Rosi] 3,3 Jahre [Glib] (Median)	1458 [Rosi] 1447 [Glib]	Ohne OAD-Vorbehandlung Intervention: mit Dosisanpassung: Rosi (4 – 8 mg/d) oder Glib (2,5 – 15 mg/d).	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht UE (Ödeme, Hypoglykämie, kardiovaskuläre Ereignisse, Frakturen), Mortalität, Hospitalisierungen, <i>Lebensqualität (SF36)</i> , <i>Therapiezufriedenheit (DTSQ)</i>
St. John Sutton (2002) 49653/080	- RCT - offen - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	52 W	104 [Rosi] 99 [Glib]	OAD-Vorbehandlung. Screening: 2 W Absetzung der OAD. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W einfachblind Plac und Diät. Intervention: Rosi (8 mg/d) oder Glib (mit Dosisanpassung bis 20 mg/d).	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, UE (Hypoglykämie, kardiale UE, Ödeme)
Smith (2004) & Hanefeld (2007) 49653/020	- RCT - doppelblind - double-dummy - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	52 W	200 [§] [Rosi 4 mg] 191 [§] [Rosi 8 mg] 207 [Glib]	Mit und ohne OAD-Vorbehandlung (Medikation 2 W vor <i>Run-in</i> -Phase abgesetzt). <i>Run-In</i> -Phase: 4 W einfachblind Plac. Intervention: Rosi (4 mg/d) oder Rosi (8 mg/d) oder Glib (2,5 – 15 mg/d Dosisanpassung in den ersten 12 W, danach fixe Dosis).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Gewicht, Ödeme, Hypoglykämie)

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktiv kontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien ^b
Rosi vs. Repaglinid					
Raskin (2004) ^h	- RCT - offen - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	24 W	62 [Rosi] 63 [Repaglinid]	Mit Met- oder SH-Vorbehandlung ($\geq 50\%$ der max. Dosis). <i>Wash-out</i> -Phase: 2 W. Intervention mit Dosisanpassung innerhalb von 12 W: Repaglinid (bis 4 mg/Mahlzeit) oder Rosi (bis 8 mg/d).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Ödeme, Hypoglykämie)
2-fach-Therapie					
Rosi + Met vs. Met (Titration) ⁱ					
Leiter (2005) 49653C/185	- RCT - offen - parallel - multizentrisch	32 W	158 [Rosi + Met] 78 [Met]	Met-Vorbehandlung ($\leq 1,7$ g/d). Intervention: Rosi 4 mg/d und Met $\leq 1,5$ g/d. Nach 8 W Dosisanpassung: Met bis 2,5 g/d, Rosi + Met bis 8 mg/d Rosi, keine Änderung bei Met.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Therapiezufriedenheit (DTSQ), Lebensqualität (SF-36), UE (kardiale UE, Ödeme, Mortalität)
Weissman (2005) 49653/284 EMPIRE	- RCT - doppelblind - double-dummy - parallel - multizentrisch	24 W	382 [Rosi + Met] 384 [Met]	Mit und ohne OAD-Vorbehandlung. <i>Wash-out</i> -Phase: 2 W. <i>Run-in</i> -Phase: 4-7 W Met (1 g/d, bei Intoleranz 0,5 g/d). Intervention: Rosi 4 mg + Met 1 g/d oder Met 1,5 g/d mit Dosisanpassung nach 8 W: Rosi 8 mg/d + Met 1 g/d oder Met 2 g/d.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, Therapiezufriedenheit (DTSQ), UE (Mortalität, Ödeme, Hypoglykämie, kardiale UE)

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktiv kontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien ^b
Bailey (2005) <i>SB-712753/002</i>	- RCT - doppelblind - parallel - multizentrisch	24 W	289 [Rosi + Met, Avandamet] 280 [Met]	Met (1-2 g/d)-Vorbehandlung alleine oder in Kombination mit SH oder Acarbose. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W einfachblind Met (2 g/d). Intervention: Rosi 4 mg + Met 2 g/d oder Met 2,5 g/d mit Hochtitrierung nach 8 W: Rosi 8 mg/d + Met 2 g/d oder Met 3 g/d.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, Therapiezufriedenheit (DTSQ), UE (Mortalität, Hypoglykämie, Ödeme)
Stewart (2006) <i>SB-712753/003</i>	- RCT - doppelblind - parallel - multizentrisch	32 W	254 [Rosi + Met, Avandamet] 272 [Met]	Ohne oder mit vorheriger antidiabetischer Monotherapie. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W Absetzung der Monotherapie mit Plac. Intervention mit Hochtitrierung: Rosi + Met (4 mg/0,5 g/d bis 8 mg/2 g/d) oder Met (0,5 g/d bis 3 g/d). Bei Medikamentenintoleranz konnte die Dosis reduziert werden.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE (Hypoglykämie, ischämische Ereignisse, Ödeme)
Rosi + SH vs. Plac + SH (Titration) ^j					
Baksi (2004) <i>49653/145</i>	- RCT - doppelblind - parallel - multizentrisch	26 W	231 ^g [Rosi + Glic] 242 ^g [Plac + Glic]	Vorbehandlung mit und ohne SH. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W Placebo + Glic (160 mg/d). Intervention: Rosi (8 mg/d) + Glic (160 mg/d) oder Glic (240 mg/d) mit Hochtitrierung nach 2 W auf 320 mg/d.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Gewicht, Ödeme, Hypoglykämie, Mortalität, Herzinsuffizienz)

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktiv kontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien ^b
Kerenyi (2004) 49653/162	- RCT - doppelblind - parallel - multizentrisch	26 W	168 ^g [Rosi + Glib] 172 ^g [Plac + Glib]	Glib-Vorbehandlung (1/2 max. Dosierung: 7,5 mg/d). <i>Run-in-Phase</i> : 4 W einfachblind Glib (7,5 mg/d) + Plac. Intervention: Rosi (8 mg/d) + Glib (7,5 mg/d) oder Glib (10 mg/d). In W 2 Einstellung der Glib-Dosierung in der Monotherapiegruppe abhängig vom FPG auf 7,5 – 15 mg/d . Ab dann fixe Dosierung bis W 26.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Hypoglykämie, Ödeme, Herzinsuffizienz)
Rosi + Met vs. SH + Met					
Derosa (2005) ^k	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	52 W	50 [Rosi + Met] 49 [Glim + Met]	Vorbehandlung mit Diät und OAD-Monotherapie (bis zur max. tolerierten Dosis). <i>Wash-out-Phase</i> : 1 W. Intervention: Rosi 4 mg/d + Met 1,5 g/d oder Glim 2 mg/d + Met 1,5 g/d.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, UE (Hypoglykämie)
Ryan (2006) 49653/282	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	24 W	70 ^g [Rosi + Met] 75 ^g [Glib + Met]	OAD-Vorbehandlung in Kombination mit Met. <i>Run-in-Phase</i> : 8 W Met (bisherige Dosis), andere OAD abgesetzt. Intervention: Rosi 4 mg/d + Met oder 2,5 mg/d Glib (auf 5 mg/d nach 4 W) + Met. In W 8 oder W 16 Hochtitrierung auf 8 mg/d Rosi oder Glib 10-15 mg/d möglich.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, UE (Hypoglykämie)

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktiv kontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien ^b
Rosi (+ SH) vs. Met (+ SH)					
Stocker (2007)	- RCT - offen - parallel - aktiv kontrolliert - monozentrisch	24 W	45 [Rosi +/- SH] 47 [Met +/- SH] SH: k. A.	Mit und ohne SH-Vorbehandlung. Intervention: Rosi (4 mg/d) oder Met (0,85-1,7 g/d) mit Dosiserhöhung nach 2 W. Beibehaltung der bisherigen Medikationen mit SH.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht, UE (Ödeme, Herzinsuffizienz)
Vergleich Rosi vs. Pio					
Monotherapie					
Pio vs. Rosi					
Goldberg (2005) <i>H6E-US-GLAI</i>	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	24 W	400 ¹ [Pio] 402 ¹ [Rosi]	Ohne oder mit OAD- Monotherapie. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W einfachblind Plac. Intervention: 12 W Pio (30 mg/d) oder Rosi (4 mg/d), anschließend 12 W Pio (45 mg/d) oder Rosi (8 mg/d).	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktiv kontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien ^b
2-fach Therapie					
Pio + SH vs. Rosi + SH					
Derosa (2004) ^m	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	52 W	47 [Pio + Glim] 44 [Rosi + Glim]	Vorbehandlung mit Diät und OAD-Monotherapie. (bis zur max. tolerierten Dosis). Kein <i>wash-out</i> . Intervention: Pio (15 mg/d) + Glim (4 mg/d) oder Rosi (4 mg/d) + Glim (4 mg/d).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE
Rosi + Met vs. Pio + Met					
Derosa (2006) ⁿ	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	52 W	48 ^o [Rosi + Met] 48 [Pio + Met] 103 randomisierte Patienten	Vorbehandlung unklar ^p . Intervention: Rosi (4 mg/d) + Met (1,5-3 g/d) oder Pio (15 mg/d) + Met (1,5-3 g/d).	<u>primär</u> : HbA1c, BMI <u>weitere</u> : UE
[BMI]: Body-Mass-Index [BZ]: Blutzucker [DTSQ]: <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i> [FPG]: <i>Fasting Plasma Glucose</i> (Nüchternplasmaglukose) [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [Met]: Metformin [OAD]: orale Antidiabetika [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [MOS SF-36]: <i>Medical Outcomes Study, Short Form, 36 items</i> [SH]: Sulfonylharnstoff [UE]: unerwünschte Ereignisse [W]: Wochen					

^a Anzahl aller randomisierten Patienten.^b Primäre Zielkriterien sowie Zielkriterien, die den im Berichtsplan spezifizierten Therapiezielen zugeordnet sind.^c Randomisiert und behandelt.^d In einem weiteren Studienarm wird auch eine Kombination von Pioglitazon und Repaglinid untersucht, über die hier nicht weiter berichtet wird, da diese Kombination außerhalb der Zulassung durchgeführt wird und „nicht anwendbar“ ist auf Patienten, die entsprechend der Zulassung behandelt werden.

^e Der Vergleich Rosiglitazon/Metformin (Avandamet) gegenüber Metformin wurde nicht berücksichtigt, da die Dosierungen von Metformin in beiden Gruppen maximal 2 g betragen.

^f Zu dieser Studie gibt es zahlreiche Publikationen mit zusätzlichen Auswertungen und teilweise divergierenden Patientenzahlen (Hällsten, 2004; Karlsson, 2005; Iozzo, 2003; Virtanen, 2003; Viljanen 2005).

^g Angaben laut Studienregisterauszug.

^h In einem weiteren Studienarm wird auch eine Kombination von Rosiglitazon und Repaglinid untersucht, über die hier nicht weiter berichtet wird, da diese Kombination außerhalb der Zulassung durchgeführt wird und „nicht anwendbar“ ist auf Patienten, die entsprechend der Zulassung behandelt werden.

ⁱ Diese Studien wurden unter den aktiv kontrollierten Studien eingeschlossen, da in der Vergleichsgruppe eine Hochtitrierung der Medikation (Metformin) möglich war, die über der Dosierung in der Kombinationsgruppe lag.

^j Diese Studien wurden unter den aktiv kontrollierten Studien eingeschlossen, da in der Vergleichsgruppe eine Hochtitrierung der Medikation (Sulfonylharnstoff) möglich war, die über der Dosierung in der Kombinationsgruppe lag.

^k Die Studie wurde insgesamt 4-mal publiziert mit unterschiedlichen Schwerpunkten: Derosa, 2005; Derosa, 2005; Derosa, 2005; Derosa, 2006.

^l Laut Publikation erhielten letztendlich nur 369 Patienten Pioglitazon und 366 Patienten Rosiglitazon.

^m Die Studie wurde insgesamt 4-mal publiziert mit unterschiedlichen Schwerpunkten: Derosa, 2004; Derosa, 2005; Derosa, 2005; Derosa, 2006.

ⁿ Die Studie wurde insgesamt 4-mal publiziert mit unterschiedlichen Schwerpunkten: Derosa, 2006; Derosa, 2006; Derosa, 2007; Derosa, 2007.

^o *Complete-Case-Population*.

^p Bei den Angaben zur Vorbehandlung widersprechen sich die Publikationen (siehe Anfrage an Autoren in Abschnitt 5.1.7).

Tabelle 48: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktiv kontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten ^a	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien ^b
Studien mit Pio					
Monotherapie					
Pio vs. Plac					
Aronoff (2000) <i>PNFP-001</i>	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	26 W	81 [Pio 7,5 mg] 81 [Pio 15 mg] 87 [Pio 30 mg] 80 [Pio 45 mg] 79 [Plac]	Vorbehandlung mit antidiabetischer Medikation (ohne dauerhafte Insulinanwendung). <i>Wash-out-Phase:</i> 6-8 W einfachblind. Intervention: Pio 7,5 mg/d, 15 mg/d, 30 mg/d, 45 mg/d oder Plac.	<u>primär:</u> unklar <u>weitere:</u> HbA1c, Gewicht, UE (kardiale UE, Hypoglykämie, Ödeme)
Miyazaki (2002) <i>054-00</i>	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	26 W	13 [Pio 7,5 mg] 12 [Pio 15 mg] 11 [Pio 30 mg] 11 [Pio 45 mg] 11 [Plac]	Vorbehandlung mit SH oder Met keine Insulinanwendung. <i>Wash-out-Phase:</i> 6-8 W einfachblind. Intervention: Pio 7,5 mg/d, 15 mg/d, 30 mg/d, 45 mg/d oder Plac.	<u>primär:</u> unklar <u>weitere:</u> HbA1c, BMI, Gewicht
Rajagopalan (2004) <i>PNFP 012</i>	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert	24 W	87 [Pio 7,5/15/30 mg] 89 [Pio 15/30/45 mg] 84 [Plac]	<i>Wash-out-Phase:</i> 6 W Plac. Intervention: Pio 4 W 7,5 mg/d, 4 W 15 mg/d, danach 16 W 30 mg/d oder Pio 4 W 15 mg/d, 4 W 30 mg/d, danach 16 W 45 mg/d oder 24 W Plac.	<u>primär:</u> unklar <u>weitere:</u> HbA1c, Hypoglykämie, UE (kardiovaskuläre, Mortalität, Gewicht)

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktiv kontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten ^a	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien
Scherbaum (2002) <i>EC201</i>	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	26 W	89 [Pio 15 mg] 78 [Pio 30 mg] 84 [Plac]	OAD-Vorbehandlung. <i>Wash-out</i> -Phase: 10 W. Intervention: Pio 15 mg/d, Pio 30 mg/d oder Plac.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE (Ödeme)
Wajcberg (2007)	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - monozentrisch	24 W	16 [Pio] 15 [Plac]	Keine antidiabetische Vorbehandlung. Intervention: Pio (15 mg/d mit Dosiserhöhung nach jeweils 4 W auf 30 und 45 mg/d) oder Plac. Nüchternblutglukose > 150 mg/dL an ≥ 3 aufeinanderfolgenden Tagen + Glip 5 mg zusätzlich in beiden Gruppen.	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht
Kombination mit Insulin					
Pio + Insulin vs. Insulin					
Jacob (2007)	- RCT - offen - kontrolliert - parallel	24 W	18 [Pio + Insulin] 21 [Insulin]	Vorbehandlung mit Insulin, OAD oder keine Medikation. OAD-Behandlung vor Studienbeginn abgesetzt. Intervention: 1 W Pio 15 mg/d, dann 30 mg/d + 2 mal täglich Insulin (Insulin Glargin mit Insulin Lispro o. Insulin Aspart o. Normalinsulin als Alternative: NPH-Insulin und Normalinsulin o. Insulin 70/30) oder Insulin alleine wie beschrieben.	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht, UE (Hypoglykämien, Ödeme)

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktiv kontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten ^a	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien
Pio + Insulin vs. Plac + Insulin					
Mattoo (2005) <i>H6E-MC GLAT</i>	- RCT - parallel - doppelblind - placebokontrolliert - multizentrisch	26 W	142 [Pio + Insulin] 147 [Plac + Insulin]	Vorbehandlung mit Insulin (mit und ohne OAD). <i>Run-in-Phase:</i> bis 2 W Insulinmonotherapie oder Insulin + OAD; bei einem HbA1c \geq 7,5 % wurde eine 3-monatige Insulinintensivierungsphase (ohne OAD) durchgeführt; Randomisierung, falls HbA1c \geq 7,0 %. Intervention: Pio (30 mg/d) oder Plac mit gleichzeitiger Anpassung der Insulindosis.	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> UE (Hypoglykämien, Körpergewicht, Ödeme)
Verschiedene Therapieansätze					
Pio vs. Plac (mit/ohne Met oder SH oder Diät)					
Smith (2005) <i>061-00</i>	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert	24 W	24 [Pio] 24 [Plac]	Vorbehandlung mit Diät, Met oder SH. Intervention mit Dosisanpassung nach 8 W: Pio (30 – 45 mg/d) oder Plac als <i>Add-on</i> zur bisherigen Behandlung (Diät, Met oder SH).	<u>primär:</u> nicht relevant <u>weitere:</u> HbA1c, Gewicht

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktiv kontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten ^a	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien
Studien mit Rosi					
Monotherapie					
Rosi vs. Plac					
Hällsten (2002) ^c	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert	26 W	15 [Rosi] 14 [Plac]	Ohne antidiabetische Vorbehandlung. <i>Run-in-Phase</i> : 4 W mit Diät. Intervention: Rosi 2 W 4 mg/d, danach 8 mg/d oder Plac.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, BMI, Gewicht
Lebovitz (2001) & Smith (2004) 49653/011	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	26 W	175 ^d [Rosi 4 mg] 182 [Rosi 8 mg] 176 [Plac]	Antidiabetische Vorbehandlung ohne dauerhafte Insulinanwendung. <i>Screening-Phase</i> : max. 2 W, Absetzung aller Antidiabetika. <i>Run-in-Phase</i> : 4 W einfachblind Plac. Intervention: Rosi 4 mg/d oder 8 mg/d oder Plac.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE (kardiale UE, Ödeme, Mortalität)

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktiv kontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten ^a	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien
Phillips (2001) 49653/024	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	26 W	196 ^d [Rosi 2 mg bid] 194 [Rosi 4 mg od] 197 [Rosi 4 mg bid] 187 [Rosi 8 mg od] 185 [Plac]	Antidiabetische Vorbehandlung 2 W vor der Run-in-Phase abgesetzt. Run-in-Phase: 4 W einfachblind Plac. Intervention: Gabe von Rosi 2 mg bid, 4 mg od, 4 mg bid, 8 mg od oder Plac.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE (kardiale UE, Ödeme, Mortalität)
Rahman (2007) ^e	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - monozentrisch	52 W	11 [Rosi] 11 [Plac]	Neu diagnostizierte unbehandelte Diabetespatienten. Intervention: Rosi (4 mg/d) oder Plac.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht
Rosi vs. Kontrolle					
Leiter (2005) 49653C/185	- RCT - offen - parallel - multizentrisch	32 W	405 [Rosi] 64 [Kontrolle]	Keine medikamentöse Vorbehandlung. Intervention: Rosi 4 mg/d mit Dosisanpassung nach 8 W: Rosi 8 mg/d oder keine medikamentöse Intervention.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, Therapiezufriedenheit (DTSQ), Lebensqualität (SF-36), UE (Hypoglykämie, kardiale UE, Ödeme, Mortalität)

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktiv kontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten ^a	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien
2-fach Therapie					
Rosi + Met vs. Met					
Rosenstock (2006) <i>SB-712753/007</i>	- RCT - doppelblind - parallel - multizentrisch	32 W	155 [Rosi + Met, Avandamet] 154 [Met]	OAD- oder Insulingabe nicht länger als 15 Tage in den letzten 12 W vor Studienbeginn. <i>Wash-out</i> -Phase: 2 W für Patienten mit kurzzeitiger antidiabetischer Vorbehandlung. Intervention mit Hochtitrierung: Rosi + Met (2 mg/0,5 g – 8 mg/2 g/d) oder Met (0,5 – 2 g/d).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE (Hypoglykämien, Ödeme)
Rosi + SH vs. SH					
Vongthavaravat (2002) <i>49653/125</i>	- RCT - offen - parallel - kontrolliert, ohne Plac - multizentrisch	26 W	175 [Rosi + SH] 173 [SH] SH= Glib, Glip, Glic, Glim ^f	Mind. 6 Monate Vorbehandlung mit SH, 2 Monate unveränderte Dosierung ohne Insulin. <i>Run-in</i> -Phase: 2 W Beibehaltung der SH-Medikation. Intervention: Rosi 4 mg/d als <i>Add-on</i> zu SH oder SH-Monotherapie.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Hypoglykämie, kardiale UE, Ödeme)

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktiv kontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten ^a	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien
Rosi + SH vs. Plac + SH					
Rosenstock (2006) & Herman (2005) (RESULT) 49653/135	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	104 W	116 [Rosi + Glip] 111 [Plac + Glip]	Vorbehandlung: mit submaximaler SH-Dosis. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W Plac + Glip (20 mg/d). Intervention: Rosi (4 mg/d) + Glip (20 mg/d) oder Glip (20 mg/d). Ab W 6 Hochtitrierung auf 8 mg Rosi bzw. 40 mg/d Glip möglich. Evtl. Ersatz von Glip durch Insulin.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, Lebensqualität (SF-36), Therapiezufriedenheit (DTSQ), Hospitalisierungen, UE (Hypoglykämie, Gewicht, kardiovaskuläre Mortalität, Ödeme)
Zhu (2003) 49653/132	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	24 W	221 [Rosi 4 mg + SH] 221 [Rosi 8 mg + SH] 112 [Plac + SH] SH= Glib, Glip, Glic, Gliq ^g	Mind. 6 Monate Vorbehandlung mit SH, 2 Monate unveränderte Dosierung. <i>Run-in</i> -Phase: 2 W einfachblind Plac / SH. Intervention: Rosi 4 mg/d oder 8 mg/d oder Plac als <i>Add-on</i> zu SH.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE (Ödeme, Hypoglykämie, Mortalität)
Wolffenbuttel (2000) 49653/015	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	26 W	205 ^d [Rosi 2 mg + SH] 190 ^d [Rosi 4 mg + SH] 198 ^d [Plac + SH] SH= Glib, Glic, Glip	Mind. 6 Monate Vorbehandlung mit SH, 2 Monate unveränderte Dosierung. <i>Run-in</i> -Phase: 2-4 W einfachblind Plac / SH. Intervention: Rosi 2 mg/d oder 4 mg/d oder Plac als <i>Add-on</i> zu SH.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Hypoglykämie, kardiale UE, Mortalität, Gewicht)

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktiv kontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten ^a	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien
Barnett (2003) 49653/147	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	26 W	89 [Rosi + SH] 88 ^d [Plac + SH] SH= Glic	Vorbehandlung mit SH-Monotherapie für mindestens 4 Monate, 2 Monate unveränderte Dosierung. <i>Run-in-Phase</i> : 2 W. Intervention: Rosi 8 mg/d oder Plac als <i>Add-on</i> zu SH mit Reduktion der SH-Dosierung um maximal 50 % bei Hypoglykämien möglich.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Hypoglykämie, Ödeme, Gewicht, kardiale UE, Mortalität)
Verschiedene Therapieansätze					
Rosi + Begleitmedikation vs. Plac + Begleitmedikation					
Hedblad (2007) ^h 49653/334	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - monozentrisch	52 W	99 [Rosi] 101 [Plac]	Mit und ohne OAD-Monotherapie ohne dauerhafte Insulinanwendung. <i>Run-in-Phase</i> : 4 W. Intervention: 8 W Rosi 4 mg/d, dann 44 W Rosi 8 mg/d oder Plac zusätzlich zur vorhandenen antidiabetischen Therapie. Zielwert des HbA1c von < 7 % nicht eingehalten: Steigerung der Dosis der Begleittherapie oder, falls ohne Begleitmedikation, Einsatz von Glib (max. 15 mg/d) oder Met (max. 2 g/d).	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht, UE
[bid]: zweimal täglich [BMI]: Body-Mass-Index [DTSQ]: <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i> [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimperid [Glip]: Glipizid [Gliq]: Gliquidon [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [OAD]: orale Antidiabetika [od]: einmal täglich [SF-36]: <i>Short Form-36</i> [W]: Woche					

^a Anzahl aller randomisierten Patienten.

^b Primäre Zielkriterien sowie Zielkriterien, die den im Berichtsplan spezifizierten Therapiezielen zugeordnet sind.

^c Zu dieser Studie gibt es zahlreiche Publikationen mit zusätzlichen Auswertungen und teilweise divergierenden Patientenzahlen (Hällsten, 2004; Karlsson, 2005; Iozzo, 2003; Virtanen, 2003; Viljanen 2005).

^d Angaben laut Studienregisterauszug.

^e In der Studie wurden parallel 2 Populationen untersucht: Diabetes bzw. gestörte Glukosetoleranz (IGT; *impaired glucose tolerance*). Im Bericht wird nur die Diabetesgruppe dargestellt.

^f Zusätzlich wurden auch 5,6 % der Patienten mit Chlorpropamid, Tolbutamid bzw. nicht weiter bezeichneten SH behandelt.

^g Zusätzlich wurde ein nicht bezifferter Anteil der Patienten mit Chlorpropamid oder Tolbutamid behandelt. Der Anteil an Patienten unter Glibenclamid bzw. Gliclazid betrug 34 % und 25 %.

^h In der Studie wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes bzw. Insulinresistenzsyndrom (IRS) mit Rosi bzw. Placebo behandelt. Einige Ergebnisse wurden in der Publikation nur für die Gesamtpopulation per Behandlungsarm dargestellt.

Tabelle 49: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten ^a	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien ^b
Studien mit Pio					
Monotherapie / placebokontrolliert					
Pio vs. Plac					
<i>AD-4833 EC204</i>	- RCT - doppelblind - double-dummy - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	26 W	89 [Pio] 88 [Plac]	Mit oder ohne OAD-Vorbehandlung. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W (ohne OAD) bzw. 8 W (mit OAD) mit Placebo und Diät. Intervention mit Pio (30 mg/d) oder Plac. Nach 9 W Titrierung auf 45 mg/d, wenn HbA1c-Absenkung im Vergleich vor der Behandlung < 0,3 %.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE
Monotherapie / aktiv kontrolliert					
Pio vs. SH					
<i>AD-4833 EC204</i>	- RCT - doppelblind - double-dummy - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	26 W	89 [Pio] 93 [Glib]	Mit oder ohne OAD-Vorbehandlung. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W (ohne OAD) bzw. 8 W (mit OAD) mit Plac und Diät. Intervention: Pio (30 mg/d) oder Glib (2,5 mg/d). Nach 9 W Titrierung auf Pio (45 mg/d) bzw. Glib (5 mg/d), wenn HbA1c-Absenkung im Vergleich vor der Behandlung < 0,3 %.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien
Pio vs. Met + SH					
<i>BMS-207150</i> <i>CV138-056 ST</i>	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	48 W	188° [Pio] 172 [Met + Glib] 361 Patienten randomisiert	Ohne antidiabetische Vorbehandlung oder keine Behandlung 8 W vor dem Screening. <i>Run-in</i> -Phase: 1 W. Intervention: Pio (15 bis 45 mg/d) oder Met/Glib (250/1,25 bis 1500/7,5 mg/d) mit Dosisanpassung bei MDG \geq 126 mg/dL.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien
Pio vs. SH (mit/ohne Met) ^d					
01-00-TL-OPI-506	<ul style="list-style-type: none"> - RCT - doppelblind - double dummy - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch 	156 W	1051 [Pio ± Met] 1046 [Glib ± Met]	<p>Vorbehandlung: Monotherapie mit SH (Glib, Glim, Glip) oder Met oder SH/Met-Kombination.</p> <p>Screening: 2 W. Vor der Randomisierung Absetzen der SH-Behandlung. Fortsetzung der Met-Therapie.</p> <p>Intervention: Pio (15 bis 30 mg/d) oder Glib (5 bis 10 mg/d). Die Pio- oder Glib-Anfangsdosis war abhängig von der vorherigen SH-Dosierung.</p> <p>Titration auf max. 45 mg/d Pio oder 15 mg/d Glib in Abhängigkeit vom HbA1c ($\geq 7,5\%$) nach jeweils 3 Monaten auf einer Behandlungsstufe. Die bisherige Met-Medikation wurde beibehalten und konnte, wenn bereits die max. Pio- und Glib-Dosierung erreicht wurde, in der Dosierung erhöht werden (bis 2 g/d). Wenn keine vorherige Met-Behandlung vorlag, wurde eine Anfangsdosis von 0,85 oder 1 g/d eingesetzt mit einer Titrierung auf 2 g/d. Wenn der HbA1c unter der max. Met-Dosierung über 3 Monate $\geq 7,5\%$ betrug, wurde eine zusätzliche Behandlung mit Insulin durchgeführt. <i>Follow-up</i>: 1 W.</p>	<p><u>primär</u>: nicht relevant</p> <p><u>weitere</u>: HbA1c, UE</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbereitung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien
2-fach-Therapie / aktiv kontrolliert					
Pio + SH oder Met vs. Insulin Glargin + SH oder Met ^e					
<i>HOE901/4020</i>	<ul style="list-style-type: none"> - RCT - offen - aktiv kontrolliert - parallel - multizentrisch 	48 W	182 [Pio + SH o. Met] 171 [Insulin Glargin + SH o. Met]	<p>Vorbereitung mit Met (mind. 1 g/d) oder SH (1/2 max.) über mind. 3 Monate.</p> <p><i>Screening</i>: 2 W.</p> <p>Intervention: Pio (15-45 mg/d) oder Insulin Glargin (10 IU in der 1. W, danach individuelle Dosisanpassung) als <i>Add-on</i> zur bisherigen SH- oder Met-Medikation.</p>	<p><u>primär</u>: HbA1c</p> <p><u>weitere</u>: UE, Lebensqualität (SF-36)</p>
Studien mit Rosi					
Monotherapie / aktiv kontrolliert					
Rosi vs. Met					
<i>49653/207</i>	<ul style="list-style-type: none"> - RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch 	24 W	99 [Rosi] 101 [Met]	<p>Keine vorherige antidiabetische Therapie. Behandlung mit Diät und sportlichen Übungen oder OAD-Monotherapie.</p> <p>Intervention mit Dosisanpassung nach 8 W: Rosi (4 mg/d bis 8 mg/d) oder Met (1 g/d bis 2 g/d). Spätere Dosisreduktion möglich.</p>	<p><u>primär</u>: HbA1c</p> <p><u>weitere</u>: UE</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien
Rosi + Plac vs. Met + Plac					
49653/093 ^f	<ul style="list-style-type: none"> - RCT - doppelblind - double-dummy - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch 	26 W	107 [Rosi + Plac] 109 [Met + Plac]	<p>Vorbehandlung mit Diät oder OAD.</p> <p>Titrationphase: Titration auf 2,5 g/d Met über max. 6 W.</p> <p><i>Run-in</i>-Phase: 4 W Met und Plac einfachblind</p> <p>Intervention: Rosi (8 mg/d) + Plac oder Met (2,5 g/d) + Plac.</p>	<p><u>primär</u>: HbA1c</p> <p><u>weitere</u>: Gewicht, UE</p>
Rosi vs. SH					
49653/369	<ul style="list-style-type: none"> - RCT - doppelblind - double-dummy - parallel - aktiv kontrolliert - monozentrisch 	26 W	25 [Rosi] 24 [Glib]	<p>Vorbehandlung mit Diät und sportlichen Übungen.</p> <p>Intervention: Rosi (4 bis 8 mg/d) oder Glib (2,5 bis 15 mg/d) mit Dosisanpassung nach 4, 8, 12 W.</p>	<p><u>primär</u>: nicht relevant</p> <p><u>weitere</u>: HbA1c, Gewicht, BMI, UE</p>
49653/109	<ul style="list-style-type: none"> - RCT - offen - parallel - aktiv kontrolliert - monozentrisch 	26 W	27 [Rosi 4 mg/d] 25 [Rosi 8 mg/d] 25 [Glip]	<p>Vorbehandlung mit Diät oder SH, Insulin oder Met in geringer Dosierung.</p> <p><i>Wash-out</i>-Phase: 4 W einfachblind Plac.</p> <p>Intervention: 4 mg/d oder 8 mg/d Rosi. 2,5 mg/d Glip mit Dosisanpassung in den ersten 4 W bis 10 mg/d.</p>	<p><u>primär</u>: nicht relevant</p> <p><u>weitere</u>: HbA1c, Gewicht, UE</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien
SB-797620/004	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	28 W	232 [Rosi] 225 [Glim]	Ohne antidiabetische Vorbehandlung. Intervention: Rosi (4 mg/d bis 8 mg/d) oder Glim (1 mg/d bis 4 mg/d) mit Dosisanpassung nach 4, 8, 12 W.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Hypoglykämie, UE
49653/097	- RCT - offen - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	52 W	122 [Rosi] 120 [Glib]	Mit oder ohne OAD-Vorbehandlung. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W einfachblind Plac. Intervention: Rosi (8 mg/d) oder Glib (Dosis wurde durch den Studienarzt festgelegt, Dosisanpassung bis W 8, dann konstant).	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, UE
Rosi + Plac vs. SH + Plac					
49653/079 ⁸	- RCT - doppelblind - double-dummy - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch	26 W	104 [Rosi + Plac] 106 [Glib + Plac]	Vorbehandlung mit Glib (max. Dosierung). <i>Run-in</i> -Phase: 4 W einfachblind Glib 20 mg/d und Plac. Intervention: Rosi (4 mg/d) oder Glib (20 mg/d).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien
2- fach-Therapie / aktiv kontrollierte Studien					
Rosi + SH vs. Plac + SH (Titration) ^h					
49653/325	<ul style="list-style-type: none"> - RCT - doppelblind - parallel - multizentrisch 	24 W	196 [Rosi + Glim] 195 [Glim + Plac]	<p>Vorbehandlung: Met-Monotherapie mind. 1 g/d, SH-Monotherapie (mind. ½ max. Dosierung), Met-SH-Kombinationstherapie (≤ 1 g/d Met + $\leq 1/4$ max. SH-Dosis).</p> <p><i>Run-in</i>-Phase: 6 W mit Glim 2 mg/d und Plac einfachblind.</p> <p>Intervention: Rosi (4 mg/d) + Glim (2 mg/d mit Dosiserhöhung nach W 8 auf 4 mg/d oder Dosisreduktion bei schwerer Hypoglykämie auf 1 mg/d) oder Glim (4 mg/d mit Dosiserhöhung nach W 8 auf 8 mg/d oder Dosisreduktion bei Hypoglykämie auf 2 mg/d) + Plac.</p>	<p><u>primär</u>: HbA1c</p> <p><u>weitere</u>: UE, Gewicht, Hypoglykämie</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien
2-fach-Therapie / placebokontrolliert					
Rosi + SH vs. SH + Plac					
49653/127	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	26 W	56 [Rosi + Glib] 58 [Glib + Plac]	Vorbehandlung mit SH-Monotherapie über mind. 6 Monate und mit mind. ½ max. Dosis über 2 Monate. <i>Run-in-Phase:</i> 6-7 W einfachblind Plac mit Glib-Titration bis zur Höchstdosis (20 mg/d). Intervention: Rosi (8 mg/d) + Glib (20 mg/d) oder Plac + Glib (20 mg/d). Bei Hypoglykämie Reduktion der Glib-Dosis auf 10 mg/d. <i>Follow-up:</i> 1 Woche mit Glib (20 mg/d).	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> UE
49653/096	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	26 W	116 [Rosi 2 mg/d + Glib] 116 [Rosi 4 mg/d + Glib] 115 [Glib + Plac]	Vorbehandlung mit SH (1/2 max. Glib > 10 mg/Tag). <i>Run-in-Phase:</i> 4 W einfachblind Plac und Glib. Intervention: Rosi (2 mg/d) + Glib (≥ 10 mg/d) oder Rosi (4 mg/d) + Glib (≥ 10 mg/d) oder Glib (≥ 10 mg/d) + Plac.	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> UE
49653/128	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	24 W	39 [Rosi + SH] 38 [SH + Plac]	SH-Vorbehandlung. Intervention: Rosi (4 mg/d) oder Plac. Zusätzlich wurde die bisherige SH-Medikation in beiden Gruppen beibehalten.	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> Gewicht, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien
49653/234	<ul style="list-style-type: none"> - RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch 	26 W	57 [Rosi 4 mg + Glim] 59 [Rosi 8 mg + Glim] 58 [Glim + Plac]	Vorbehandlung OAD-Monotherapie. Titrationsphase: Glim bis 3 mg/d über max. 4 W. <i>Run-in-Phase</i> : 4 W Glim 3 mg/d + einfachblind Plac. Intervention: Rosi (4 mg/d) + Glim (3 mg/d) oder Rosi (8 mg/d) + Glim (3 mg/d) oder Glim (3 mg/d) + Plac. Dosisreduktion auf Glim 2 mg/d möglich.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE
49653/079	<ul style="list-style-type: none"> - RCT - doppelblind - double-dummy - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch 	26 W	99 [Rosi + Glib] 106 [Glib + Plac]	Vorbehandlung mit Glib (max. Dosierung). <i>Run-in-Phase</i> : 4 W einfachblind Glib 20 mg/d und Plac. Intervention: Rosi (4 mg/d) + Glib (20 mg/d) oder Glib (20 mg/d) + Plac.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE
SB-49653/454	<ul style="list-style-type: none"> - RCT - einfachblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch 	52 W	43 [Rosi + Glib] 47 [Glib + Plac]	Behandlung mit Diät, sportlichen Übungen und/oder SH und/oder Met. <i>Run-in-Phase</i> : 2 Monate mit Glib 5 mg/d. Intervention: Rosi (4 mg/d mit Dosiserhöhung auf 8 mg/d nach 6 Monaten) + Glib (5 mg/d mit Dosisanpassung auf 15 mg/d) oder Glib (5 bis 15 mg/d). Bei Hypoglykämien konnte die Glib-Dosis bis auf 2,5 mg/d und die Rosi-Dosis auf 4 mg/d reduziert werden.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : Gewicht, BMI, HbA1c, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studie

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien
49653/143	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	24 W	121 [Rosi + Glib] 124 [Glib + Plac]	Vorbehandlung mit SH-Monotherapie. Screening: Umstellung von SH (inkl. Glib) auf Diabeta ¹ (Glib). <i>Run-in</i> -Phase: 4 W mit Diabeta (Glib) + einfachblind Plac. Intervention: Rosi (8 mg/d) + Diabeta (Dosierung äquivalent zur Vorbehandlung 10-20 mg/d) oder Diabeta (10-20 mg/d).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE
2- fach-Therapie / nicht aktiv kontrollierte Studien					
Rosi + SH vs. SH					
49653/390	- RCT - offen - parallel - multizentrisch	26 W	33 [Rosi + SH] 30 [SH]	SH-Vorbehandlung. Intervention: Rosi (4 mg/d) + SH (Dosierung wie vor Studienbeginn) oder SH (Dosierung wie vor Studienbeginn).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE
SB-797620/004	- RCT - doppelblind - parallel - multizentrisch	28 W	225 [Rosi + Glim FDC A] 219 [Rosi + Glim FDC B] 225 [Glim]	Ohne antidiabetische Vorbehandlung. Intervention: Rosi + Glim (4 mg/1 mg/d bis 4mg / 4 mg/d) oder Rosi + Glim (4 mg /1 mg/d bis 8 mg/4 mg/d) oder Glim (1 mg/d bis 4 mg/d) mit Dosisanpassung nach 4, 8, 12 W.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Hypoglykämie, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studie

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien
Rosi + Met vs. Met					
712753/008	- RCT - offen - parallel - multizentrisch	48 W	138 [Rosi 8 mg + Met 1 g] 146 [Rosi 4 mg + Met 2 g] 135 [Met 2g]	Vorbehandlung mit Met-Monotherapie (1 g/d stabile Dosis). Intervention: Rosi/Met (4 mg/1 g/d) oder Rosi/Met (4 mg/1 g/d) oder Met 1,5 g/d. Hochtitration nach 16 W: Rosi/Met (8 mg/1 g/d), Rosi/Met (4 mg/2 g/d) oder Met 2 g/d.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Therapiezufriedenheit (DTSQ), UE
[BMI]: Body-Mass-Index [DTSQ]: <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i> [FBG]: <i>Fasting Blood Glucose</i> ; Nüchternblutglukose [FDC]: <i>fixed dosis combination</i> [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimpirid [Glip]: Glipizid [MDG]: <i>mean daily glucose</i> ; mittlere Tagesglukose [Met]: Metformin [NYHA]: <i>New York Heart Association</i> [OAD]: orale Antidiabetika [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [Plac]: Placebo [SF 36]: <i>Short Form 36</i> [SH]: Sulfonylharnstoff [W]: Woche					

^a Anzahl aller randomisierten Patienten

^b Primäre Zielkriterien sowie Zielkriterien, die den im Berichtsplan spezifizierten Therapiezielen zugeordnet sind.

^c *Safety*-Population mit einer Differenz von 1 Patienten gegenüber der Anzahl randomisierter Patienten.

^d Der Anteil an Patienten die Metformin vor Einnahme der ersten Studienmedikation erhielten, betrug 68,7 % (Pioglitazon) vs. 67,7 % (Glibenclamid).

^e Die Randomisierung wurde stratifiziert nach der Vorbehandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoff. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Insulin Glargin oder Pioglitazon mit Sulfonylharnstoff oder Metformin in beiden Studienarmen zu erzielen.

^f Zusätzliche Gabe von Placebo, da ein dritter Studienarm die Kombination Rosiglitazon und Metformin untersuchte (dieser Studienarm wurde im Vergleich zur Metforminmonotherapie in der Nutzenbewertung berücksichtigt).

^g Zusätzliche Gabe von Placebo, da ein dritter Studienarm die Kombination Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff untersuchte.

^h Diese Studien wurden unter den aktiv kontrollierten Studien eingeschlossen, da in der Vergleichsgruppe eine Hochtitrierung der Medikation (Sulfonylharnstoff) möglich war, die über der Dosierung in der Kombinationsgruppe lag.

ⁱ Handelsname für Glibenclamid von Hoechst-Roussel Pharmaceuticals, Inc.

Tabelle 50: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien

Studie	Randomisierungsprozess & Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrucher & Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikationsqualität
		Patient	Behandelnder	Endpunkterhebung ^a					
Studien mit Pioglitazon									
Monotherapie									
Pio vs. Met									
Yamanouchi (2005)	unklar / unklar ^b	unklar	unklar	unklar	unklar ^c	ja / ja	ja ^d	nein	Grobe Mängel
Lawrence (2004)	unklar / unklar	nein	nein	unklar	adäquat	ja / ja	ja	nein	Grobe Mängel ^e
Pavo (2003) <i>H6E-MC-GLAE</i>	unklar / unklar	ja ^f	ja	angenommen	adäquat	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
Schernthaner (2004) <i>EC404</i>	adäquat / adäquat	ja	ja	angenommen	unklar	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
Pio vs. SH									
Yamanouchi (2005)	unklar / unklar	unklar	unklar	unklar	unklar	ja / ja	ja	nein	Grobe Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungsverde- ckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT- Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikations- qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung ^a					
Tan (2004) <i>H6E-MC- GLAD</i>	adäquat / adäquat	ja ^g	ja	angenommen	k. A.	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
Lawrence (2004)	unklar / unklar	nein	nein	unklar	adäquat	ja / ja	ja	nein	Grobe Mängel
Charbonnel (2005) <i>EC405</i> (1. Jahr)	unklar / unklar	ja	ja	angenommen	unklar	nur global ^h / nein	unklar	nein	Grobe Mängel
Tan (2005) <i>EC405</i> (2. Jahr)	unklar / unklar	ja	ja	angenommen	unklar	nur global ⁱ / nein	unklar	nein	Grobe Mängel
Perriello (2006) <i>PIOc/SU04/TIF</i>	unklar / unklar	ja	ja	angenommen	unklar ^j	teilweise ^k / teilweise	unklar	nein	Grobe Mängel
Tan (2004) <i>H6E-MC- GLAC</i>	unklar / unklar	unklar ^l	nein	unklar	adäquat	ja / teilweise	ja	nein	Grobe Mängel ^m

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungsverde- ckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT- Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikations- qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung ^a					
Watanabe (2005) <i>CCT901</i>	unklar / unklar	nein	nein	unklar	k. A.	ja / ja	nein ⁿ	nein	Grobe Mängel ^{e,n}
Jain (2006) <i>01-00-TL-OPI- 501</i>	adäquat / adäquat	ja	ja	ja	adäquat	ja / ja	ja ^o	nein	Leichte Mängel
Teramoto (2007)	unklar / unklar	nein	nein	unklar	k. A.	ja / teilweise	unklar ^p	nein	Grobe Mängel ^{e,p}
Pio vs. Repaglinid									
Jovanovic (2004)	unklar / unklar	nein	nein	unklar	unklar ^q	ja / ja	unklar ^r	nein	Grobe Mängel ^{e,r}
Pio vs. Acarbose									
Göke (2002) <i>ATS K001/EC 501</i>	unklar / unklar	nein	nein	unklar	k. A.	ja / ja	ja	nein	Grobe Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungsverde- ckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT- Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikations- qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung ^a					
2-fach-Therapie									
Pio + SH vs. SH + Met									
Hanefeld (2004) <i>H6E-MC- GLAP (EC409)</i>	unklar / unklar	ja	ja	angenommen	k. A.	ja / teilweise	ja ^s	nein	Leichte Mängel
Kombination mit Insulin									
Pio + Insulin vs. Met + Insulin									
Jacob (2007)	adäquat / adäquat	nein	nein	unklar	adäquat	ja / nein	nein ^t	nein	Grobe Mängel
Verschiedene Therapieansätze									
Pio vs. Glim (mit/ohne Met oder Insulin)									
Mazzone (2006) <i>01-02-TL-OPI- 518</i>	unklar / unklar	ja	ja	angenommen	adäquat	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungsverde- ckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT- Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikations- qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung ^a					
Studien mit Rosiglitazon									
Monotherapie									
Rosi vs. Kontrolle									
Leiter (2005) <i>49653C/185</i>	unklar / unklar	nein	nein	unklar /nein ^u	unklar ^v	ja / ja	ja	nein	Grobe Mängel
Rosi vs. Met									
Kahn (2006) <i>49653/048</i> ADOPT	unklar / unklar	ja	ja	angenommen	adäquat	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
Hällsten (2002)	unklar / unklar	ja	ja	angenommen	k. A.	unklar ^w / unklar	unklar	ja	Grobe Mängel
Rosenstock (2006) <i>SB-712753/007</i>	unklar / adäquat	ja	ja	angenommen	unklar	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungsverde- ckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT- Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikations- qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung ^a					
Rosi vs. SH									
Kahn (2006) 49653/048 ADOPT	unklar / unklar	ja	ja	angenommen	adäquat	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
St. John Sutton (2002) 49653/080									
St. John Sutton (2002) 49653/080	unklar / unklar	nein	nein	unklar	unklar ^x	ja / ja	ja	nein	Grobe Mängel ^{e,x}
Smith (2004) & Hanefeld (2007) 49653/020	unklar / unklar	ja	ja	angenommen	k. A.	ja / ja	ja ^y	nein	Leichte Mängel
Rosi (+ SH) vs. Met (+ SH)									
Stocker (2007)	adäquat / adäquat	nein	nein	ja	unklar	ja / ja	nein ^z	ja ^{aa}	Grobe Mängel ^{z,aa}
Rosi vs. Repaglinid									
Raskin (2004)	unklar / unklar	nein	nein	unklar	unklar	ja / ja	ja	nein	Grobe Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungsverde- ckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT- Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikations- qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung ^a					
2-fach-Therapie									
Rosi + SH vs. Plac + SH									
Rosenstock (2006) RESULT 49653/135	unklar / unklar	ja	ja	angenommen	k. A.	ja / teilweise ^{bb}	ja ^{cc}	ja	Leichte Mängel
Rosi + Met vs. Met (Titration)									
Leiter (2005) 49653C/185	unklar / unklar	nein	nein	unklar / nein	unklar	ja / ja	ja	nein	Grobe Mängel
Weissman (2005) 49653/284 EMPIRE	unklar / unklar	ja	ja	angenommen	unklar ^{dd}	ja / ja	ja ^{cc}	nein	Grobe Mängel
Bailey (2005) SB-712753/002	adäquat / unklar	ja	ja	angenommen	unklar ^{ff}	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
Stewart 2006 SB-712753/003	unklar / adäquat	ja	ja	angenommen	unklar ^{gg}	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien

Studie	Randomisierungsprozess & Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikationsqualität
		Patient	Behandelnder	Endpunkterhebung ^a					
Rosi + SH vs. Plac + SH (Titration)									
Baksi (2004) 49653/145	unklar / unklar	ja	ja	angenommen	k. A.	ja / teilweise ^{hh}	ja	nein	Leichte Mängel
Kerenyi (2004) 49653/162	unklar / unklar	ja	ja	angenommen	k. A.	ja / teilweise ⁱⁱ	ja ^{jj}	nein	Leichte Mängel
Rosi + Met vs. SH + Met									
Derosa (2005)	adäquat / adäquat	ja	ja	ja	nicht durchgeführt	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
Ryan (2006) 49653/282	adäquat / unklar	ja	ja	angenommen	k. A.	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
Vergleich Pio vs. Rosi									
Monotherapie									
Pio vs. Rosi									
Goldberg (2005) H6E-US-GLAI	unklar / unklar	ja	ja	angenommen	k. A.	ja ^{kk} / ja	ja	nein	Leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien

Studie	Randomisierungsprozess & Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikationsqualität
		Patient	Behandelnder	Endpunkterhebung ^a					
2-fach-Therapie									
Pio + SH vs. Rosi + SH									
Derosa (2004)	unklar / adäquat	ja	ja	ja	nicht durchgeführt	nur global / nur global (ohne Gruppenzuordnung)	ja	ja	Leichte Mängel
Rosi + Met vs. Pio + Met									
Derosa (2006)	unklar / adäquat	ja	ja	ja	k. A.	nur global (ohne Gruppenzuordnung) / nur 3 Gründe genannt ohne Zahlenangaben	ja	ja	Leichte Mängel
[ITT]: <i>Intention-to-Treat</i> [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff									

^a Die Verblindung der Endpunkterhebung wurde mit einem Ja bewertet, wenn sich diese aus der Publikation / dem Studienbericht erschloss. Bei Doppelblindstudien wurde ohne eine explizite Angabe zur Verblindung der Endpunkterhebung angenommen, dass die Endpunkterhebung durch den verblindeten Behandelnden erfolgte. Als unklar wurde die Verblindung der Endpunkterhebung bei offenen Studien eingestuft, wenn keine adäquaten Angaben vorlagen.

^b Zur Verblindung wird keine Aussage gemacht, vermutlich handelt es sich um eine offene Studie. Bezüglich der Zuteilungsverdeckung wird von versiegelten Briefumschlägen gesprochen; ob sie blickdicht waren, wird nicht beschrieben. Da die Studie vermutlich offen war, ist dies besonders kritisch.

^c Es fehlt die Angabe der Standardabweichung.

^d Es wurde keine ITT-Analyse durchgeführt, sondern eine *Complete-Case-Analyse*. Insgesamt geringe Abbruchquote, daher geringe Auswirkung auf die Analyse.

^e Fehlende Verblindung und unklare Zuteilungsverdeckung.

^f Die Studie wird als doppelblind beschrieben ohne genaue Benennung der Verblindeten. Bei der vorliegenden Medikation können das eigentlich nur Patient und Behandelnder sein.

^g Die Studie wird als doppelblind beschrieben, wobei nur bezüglich des Patienten die Verblindung explizit ersichtlich wird. Bei der vorliegenden Medikation ist anzunehmen, dass auch der Behandelnde verblindet war.

^h Es wird nur global beschrieben, dass über 80 % aller Patienten die Studienmedikation für mindestens 52 Wochen (erstes Studienjahr) eingenommen haben. Diese Auskunft ist unzureichend, um über die Qualität der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit eine Aussage treffen zu können. Für den HbA1c-Wert wird zwar eine ITT-Auswertung angegeben, es ist aber unklar, ob eine LOCF erfolgte.

ⁱ Für die Fortsetzungsstudie wurden von den 209 Zentren der Ausgangsstudie mit 1270 Patienten (Charbonnel, 2005) 567 Patienten aus 98 Zentren eingeschlossen. Insgesamt wurden 45 % der Population weiter beobachtet. Adäquat wäre es gewesen, alle Patienten aus den 98 Zentren in die Bewertung einzuschließen. Zusätzlich ist anzumerken, dass für die HbA1c-Auswertung nur eine *Complete-Case-Analyse* durchgeführt wurde, obwohl eine ITT-Analyse mit LOCF möglich gewesen wäre.

^j Es wird eine Anteildifferenz von 15 % zwischen den Gruppen vorausgesetzt. Diese Information ist nicht ausreichend; es müssten die vorausgesetzten Anteile in den beiden Gruppen angegeben werden. Setzt man einen dem Ergebnis ähnlichen Durchschnittsanteil voraus, so scheint die Fallzahlplanung eher zu niedrig gewesen zu sein.

^k Es werden nur die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse beschrieben [Pioglitazon: 7 von 146 (4,8 %); Kontrolle: 11 von 137, (8,0 %)]. Diese Auskunft ist unzureichend, um über die Qualität der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit eine Aussage treffen zu können.

^l Es wird nichts über Verblindung geschrieben, was auf eine komplett offene Studie hindeuten würde. Andererseits wird bezüglich etwaiger Dosisadjustierungen von der Diskretion des Behandelnden gesprochen, was bedeuten könnte, dass die Patienten vielleicht doch verblindet waren.

^m Unklare Verblindung und unklare Zuteilungsverdeckung.

ⁿ Es wurde eine *Complete-Case-Analyse* durchgeführt. Da es in der Pioglitazongruppe mehr Studienabbrecher (2 von 15; 13,3 %) gab als in der Kontrollgruppe (1 von 15; 6,7 %), dürften die Ergebnisse zugunsten von Pioglitazon verzerrt sein.

^o Es sind lediglich 2 leichte Mängel anzumerken: zum einen die insgesamt sehr hohe Abbruchquote (46,6 % vs. 49,0 %), zum anderen, dass bei den HbA1c-Messungen vor Behandlungsbeginn viele Werte fehlten (20,3 % vs. 15,1 %) und somit auch in der finalen HbA1c-Analyse.

^p Unklar, ob ITT- oder *Complete-Case-Analyse*. 15,2 % vs. 10,9 % Studienabbrecher in den beiden Gruppen.

^q Es fehlen Angaben zum Signifikanzniveau und zur 1- oder 2-Seitigkeit des Tests. Geht man von den Standardwerten 0,05 und zweiseitig aus, so ist die Fallzahlberechnung plausibel.

^r Die Studienabbruchrate war in der Pioglitazongruppe höher als in der Repaglinidgruppe (58,1 % vs. 41,0 %). Der Unterschied ist größtenteils auf *Lack of Efficacy* zurückzuführen und sollte durch die angegebene Imputationstechnik angemessen behandelt worden sein. Da die mittlere Behandlungsdauer sich jedoch zwischen beiden Gruppen unterscheidet (104 Tage vs. 122 Tage), sollte der Gruppenvergleich bezüglich unerwünschter Ereignisse diesbezüglich kritisch betrachtet werden.

^s Die Studienabbruchrate war in der Pioglitazongruppe etwas höher als in der Kontrollgruppe (18,5 % vs. 12,8 %). Der Unterschied hält sich noch im Rahmen und sollte adäquat durch die ITT-LOCF-Analyse behandelt worden sein. Da die mittlere Behandlungsdauer in beiden Gruppen etwa gleich war (11 Monate), sollte auch der Gruppenvergleich bezüglich unerwünschter Ereignisse adäquat sein.

^t *Complete-Case-Analyse*. 16,7 % (3 von 18 Patienten) Abbrecher in der Pioglitazon- vs. 5,6 % (1 von 18 Patienten) in der Metformingruppe, daher grober Mangel.

^u Nein bezüglich patientenberichteter Endpunkte, unklar bezüglich anderer.

^v Der relevante Behandlungsunterschied und die angenommene Standardabweichung sind nicht angegeben.

^w Widersprüchliche Angaben bezüglich Patientenanzahl in den Behandlungsgruppen und Zusammensetzung innerhalb der Gruppen zwischen den Publikationen.

^x Es wird zwar eine Varianz angegeben, aber diese ist anders skaliert (g/m^2) als der zu testende Unterschied selbst (%). Es wurde eine Interimsanalyse durchgeführt und eine Adjustierung des Signifikanzniveaus dafür angegeben. Es ist jedoch zweifelhaft, dass die Interimsanalyse geplant war, zumal die Anzahl der tatsächlich randomisierten Patienten (203) erheblich größer war als in der ursprünglichen Fallzahlplanung berechnet (120).

^y Die Anzahl der Studienabbrecher ist leicht unterschiedlich verteilt (Rosiglitazon 4 mg/d: 23,5 %; Rosiglitazon 8 mg/d: 17,3 %; Glibenclamid: 16,4 %). Da die Unterschiede hauptsächlich auf *Lack of Efficacy* zurückzuführen sind, ist die LOCF hier adäquat. Jedoch sollten die unterschiedlichen Abbrecherquoten in der UE-Bewertung berücksichtigt werden, d.h. die Häufigkeit der UEs ist in der Rosiglitazon-4mg/d-Gruppe stärker zu gewichten als in den beiden anderen Gruppen.

^z *Complete-Case-Analyse* bei hohen Abbruchraten (17,8 % bzw. 19,1 %), daher grober Mangel.

^{aa} Im Diagramm des Patientenflusses wird beschrieben, dass sofort nach Randomisierung 28 Patienten (23,3 % von 120) aus der Studie ausgeschieden sind. Dies wäre ein (zusätzlicher) grober Mangel, zumal dieses Ausscheiden dann unverblindet erfolgt wäre. Andererseits scheint der Fließtext eher darauf hinzudeuten, dass diese 28 Patienten bereits vor der Randomisierung aus der Studie ausgeschieden waren, was kein weiterer grober Mangel wäre.

^{bb} Von den 227 randomisierten Patienten sind 225 in die ITT-Population gekommen. Die 2 herausgefallenen stammen möglicherweise beide aus der Rosiglitazongruppe. Hier gibt es jedoch widersprüchliche Aussagen in der Publikation, es könnte auch je ein Patient aus jeder Gruppe gewesen sein. Jedenfalls wäre eine genauere Beschreibung dieser beiden Patienten wünschenswert gewesen, vor allem im Hinblick auf Sicherheitsaspekte.

^{cc} Die ITT-Analyse ist eine Überlebenszeitanalyse; es ist zu vermuten, dass es sich bei den Studienabbrechern um informative Zensierungen handelt. Da der Anteil der Abbrecher in der Rosiglitazongruppe (20,9 %, 24 von 115) deutlich kleiner ist als in der Kontrollgruppe (49,1 %, 54 von 110) und der hohe Anteil in der Kontrollgruppe überwiegend auf *Lack of Efficacy* zurückzuführen ist (29,1 %, 32 von 110), ist eine konservative Schätzung zu erwarten.

^{dd} Bezüglich der Fallzahlplanung werden nur die Power (90 %) und die Nichtunterlegenheitsgrenze (0,4 %) angegeben.

^{ee} *Complete-Case-Analyse* bei hohen Abbruchraten (19,9 % bzw. 24,7 %), daher grober Mangel.

^{ff} Die Fallzahlberechnung ist in sich schlüssig. Jedoch sind statt der 480 geplanten dann tatsächlich 569 Patienten randomisiert worden.

^{gg} Es wird nur die geplante Fallzahl angegeben, ohne weitere Angaben, wie diese ermittelt wurde. Allerdings stimmt die geplante Fallzahl sehr genau mit der Anzahl der randomisierten Patienten überein.

^{hh} Es wird nur der Abbruchgrund *Lack of Efficacy* dargestellt. Außerdem gibt es 7 randomisierte Patienten, die nicht in die ITT-Population gekommen sind. Ihre Verteilung auf die beiden Gruppen wird nicht beschrieben.

ⁱⁱ Von den 340 randomisierten Patienten sind 335 in die ITT-Population gekommen. Die 5 herausgefallenen stammen vermutlich alle aus der Rosiglitazongruppe. Obwohl das nur 2,9 % aus dieser Gruppe sind, wäre eine genauere Beschreibung dieser 5 Patienten wünschenswert gewesen, vor allem im Hinblick auf Sicherheitsaspekte

^{jj} 15,9 % Studienabbrecher in der Rosi- vs. 26,5 % in der Kontrollgruppe. Der Unterschied ist vor allem auf *Lack of Efficacy* zurückzuführen (10,5 % Kontroll- vs. 0,6 % Rosiglitazongruppe), was die ITT-Analyse adäquat erscheinen ließe. Allerdings gab es bei unerwünschten Ereignissen als Abbruchgründe den umgekehrten Fall, d.h. 10 % Rosi vs. 6 % Kontrollen, was die Interpretation erschwert. Sensitivitätsanalysen diesbezüglich wären sinnvoll gewesen.

^{kk} Die Anzahl der randomisierten, aber nicht behandelten Patienten erscheint relativ hoch (67 = 8,4 % bezogen auf alle randomisierten Patienten), ohne dass dies im Text thematisiert wird. Diese Anzahl wird nur global, ohne Aufteilung auf die Behandlungsgruppen, berichtet.

I 2: Ergebnisse zu Therapiezielen in Studien mit unklarer Anwendbarkeit

In den folgenden Tabellen werden die Ergebnisse der Studien mit unklarer Anwendbarkeit präsentiert. Für einige Endpunkte konnten Meta-Analysen durchgeführt werden; auch diese Daten werden in den folgenden Abschnitten gezeigt. Eine zusammenfassende Wertung der Einzelstudienresultate und der Meta-Analysen wird in Abschnitt I 3 vorgenommen. Bei Meta-Analysen mit kleinen Ereignisraten ($< 1\%$) wurde Petos Odds Ratio verwendet, da in solchen Fällen die inverse Varianzschätzung des relativen Risikos nicht adäquat ist [145]. Zu den Endpunkten Erblindungen, Dialysenotwendigkeit, Amputationen und hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik standen in den bewerteten Studien keine relevanten Daten zur Verfügung.

Folgekomplikationen und Mortalität

Von den ausgewerteten Studien außerhalb der Zulassung wurden nur in der Publikation von Mazzone (2006) die makrovaskuläre Folgekomplikation und die kardiovaskuläre Mortalität als klinische Endpunkte untersucht. In dieser Studie wurden insgesamt 462 Patienten eingeschlossen, deren Typ-2-Diabetes neu diagnostiziert wurde und die vor Studienbeginn mit Diät, mit einem Sulfonylharnstoff bzw. Metformin in der Monotherapie oder einer Kombination aus Sulfonylharnstoff bzw. Metformin mit und ohne Insulin behandelt wurden. Der HbA1c-Wert war für einen Einschluss der Patienten unter medikamentöser Behandlung mit $\geq 6,5\%$ bis $< 9\%$ und ohne Behandlung mit $\geq 6,5\%$ bis $< 10\%$ angegeben. Die Randomisierung der Patienten erfolgte in eine Pioglitazon- (15-45 mg/d) und eine Glimperidgruppe (1-4 mg/d). Zusätzlich zu der Prüfmedikation konnte in beiden Gruppen Metformin oder Insulin verabreicht werden, um einen Nüchternblutzuckerwert von 140 mg/dL zu erreichen. In der Glimperidgruppe wurden statistisch signifikant mehr Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Krankengeschichte eingeschlossen als in der Pioglitazongruppe.

Für die klinischen kombinierten Endpunkte wurde zwischen den Behandlungsgruppen über 72 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt. Auch bei den individuellen Endpunkten und der Mortalität wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt (Tabelle 51). Die Aussagen zu einem Vor- oder Nachteil der beiden Behandlungen sind limitiert durch die geringen Ereignisraten in den Gruppen. Da die Studie primär das Ziel hatte, einen Surrogatparameter für kardiovaskuläre Ereignisse zu evaluieren (Veränderungen der Karotis-Intima-Media-Dicke), war die Studie von der Fallzahlplanung her auf diesen primären Endpunkt ausgelegt und nicht auf die entsprechenden klinischen Endpunkte.

Tabelle 51: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Klinische Endpunkte – Mazzone (2006)

Ereignis	Pioglitazon Patienten mit Ereignis (%)^a N= 230	Glimepirid Patienten mit Ereignis (%) N= 228	p-Wert^b
Kombinierter Endpunkt ^c : Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall	0 (0,0)	2 (0,9)	0,247
Kombinierter Endpunkt: Zusätzlich zum ersten kombinierten Endpunkt: Koronare Revaskularisierung + Karotisendarterektomie / -stenting + Hospitalisierung wg. instabiler Angina oder Herzinsuffizienz	4 (1,7)	10 (4,4)	0,112
Kardiovaskuläre Mortalität	0 (0,0)	0 (0,0)	
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,4)	0,498
Nicht tödlicher Schlaganfall	0 (0,0)	1 (0,4)	0,498
Koronare Revaskularisation ^d	3 (1,3)	8 (3,5)	0,140
Perkutane Koronarintervention	2 (0,9)	6 (2,6)	0,174
Koronarer Arterienbypass	1 (0,4)	2 (0,9)	0,623
Karotisendarterektomie /-stenting	0 (0,0)	0 (0,0)	
Hospitalisierung wg. instabiler Angina pectoris	0 (0,0)	0 (0,0)	
Hospitalisierung wg. Herzinsuffizienz	1 (0,4)	0 (0,0)	1

^a ITT-Population.

^b Eigene Berechnung mit Fischers exaktem Test.

^c Das erstauftretene Ereignis innerhalb des kombinierten Endpunktes wurde angegeben. Nur ein einziges Zweitereignis wurde dokumentiert (1 Patient in der Glimepiridgruppe hatte eine perkutane Koronarrevaskularisierung 1 Jahr nach dem ersten kardialen Ereignis, das auch eine perkutane Koronarrevaskularisierung war).

^d Im Text der Publikation wird nicht darauf hingewiesen, dass die Koronarrevaskularisierung entweder durch eine perkutane Koronarintervention oder einen koronaren Arterienbypass erfolgte.

Krankenhausaufenthalte

Über die Anzahl von Krankenhausaufenthalten wurde in 2 Studien berichtet. In der ADOPT-Studie von Kahn (2006) wurden insgesamt 4360 Patienten eingeschlossen, deren Typ-2-Diabetes vor Studienbeginn nur durch Änderungen des Lebensstils behandelt wurde und die Nüchternplasmaglukosespiegel von 126 bis 180 mg/dL aufwiesen. Die Patienten wurden im Median über 4 Jahre (mit einem Maximum von 6 Jahren) mit Rosiglitazon, Metformin oder Glibenclamid in der Monotherapie behandelt. In der Anzahl der Patienten, die während dieses Zeitraums einen Krankenhausaufenthalt verzeichneten, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Behandlung mit Rosiglitazon gegenüber Metformin oder Glibenclamid (p-Wert: 0,852 bzw. 0,303, eigene Berechnung IQWiG, Chi²-Test, siehe Tabelle 52). Ein Vor- oder Nachteil einer der 3 Behandlungsoptionen ergab sich aus diesen Ergebnissen somit nicht.

Tabelle 52: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Krankenhausaufenthalte – ADOPT-Studie

Ereignis	Hospitalisierungen		
	Rosiglitazon N= 1456	Metformin N= 1454	Glibenclamid N= 1441
Anzahl Patienten (%)	169 (11,6)	172 (11,8)	150 (10,4)
Anzahl Krankenhausaufenthalte	251	267	203

In der von Rosenstock (2006) publizierte RESULT-Studie wurden insgesamt 227 Patienten mit einem mittleren Alter von 68 bis 69 Jahren eingeschlossen, die vor Studienbeginn mit einer submaximalen Sulfonylharnstofftherapie behandelt wurden und einen Nüchternplasmaglukosespiegel von $\geq 7,0$ bis $\leq 13,9$ mM aufwiesen. Die Patienten konnten eine ischämische Herzerkrankung in der Krankengeschichte aufweisen, allerdings keine schwere oder instabile Angina oder Herzinsuffizienz. Im Rahmen der Studie wurde eine Behandlung mit Rosiglitazon und Glipizid versus Placebo/Glipizid durchgeführt. Die Studienmedikation wurde abhängig vom Nüchternblutglukosewert in beiden Studienarmen titriert. Die maximal mögliche Rosiglitazondosis lag bei 8 mg/d und für Glipizid bei 40 mg/d. Lag bei einer maximalen Glipiziddosierung der Nüchternblutglukosewert bei ≥ 10 mM, wurde eine Insulintherapie eingeleitet und die Behandlung mit Glipizid gestoppt.

Unter der Behandlung mit Rosiglitazon und Glipizid über 2 Jahre wurde im Vergleich zur Placebo/Glipizidgruppe eine statistisch signifikant geringere Rate an Krankenhausaufenthalten und Notfallaufnahmen ermittelt sowie eine geringere Rate an Tagen mit Bettlägerigkeit. Nicht signifikant unterschiedlich war die Rate an nicht geplanten Hausarztbesuchen und Tagen mit einer Tätigkeitseinschränkung. Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus war unter Rosiglitazon/Glipizid ebenfalls statistisch signifikant kürzer als unter Glipizid in der Monotherapie. Die Auswertung in Ereignisraten per 1000 Patiententage erschien adäquat, da bei dieser Auswertung mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells die relativ hohe Abbruchrate in der Glipizidgruppe berücksichtigt wird. Werden allein die Krankenhausaufenthalte, gemessen an der Zahl betroffener Patienten, berücksichtigt, findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 53 und Tabelle 54). Aus diesen Ergebnissen ergab sich somit ein Vorteil für die Kombination von Rosiglitazon/Glipizid im Vergleich zu Placebo/Glipizid bei der Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten und Notfallaufnahmen.

Tabelle 53: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Ereignisraten pro 1000 Patiententage Rosenstock (2006)

Ereignis	Ereignisrate pro 1000 Patiententage [MW (SD)] ^a		
	Rosi + Glipizid N= 115	Glipizid N= 110	p-Wert
Krankenhausaufenthalte	0,37 (1,07)	0,76 (1,82)	0,026
Notfallaufnahmen	0,59 (1,32)	1,47 (3,91)	<0,001
Nicht geplante Hausarztbesuche	5,95 (7,42)	7,94 (11,28)	0,214
Selbst berichtete Bettlägerigkeit	0,85 (4,80)	3,03 (20,80)	<0,001
Selbst berichtete Tage mit Tätigkeitseinschränkung	16,48 (49,11)	22,82 (71,76)	0,352

[MW]: Mittelwert [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: *standard deviation*, Standardabweichung

^a Die Berechnung der Ereignisrate per 1000 Patiententage und der Test für Behandlungsunterschiede für jeden einzelnen Endpunkt erfolgten mit einem Poisson-Regressionsmodell (PROCGENMOD). Jedes Modell verwendete unter Berücksichtigung der Therapiedauer die Anzahl der Ereignisse als abhängige Variable und die Behandlung und die HbAc1-Werte vor Behandlungsbeginn als unabhängige Variable.

Tabelle 54: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Krankenhausaufenthalte – Rosenstock (2006)

Ereignis	Rosi + Glipizid N= 115	Glipizid N= 110	p-Wert
Krankenhausaufenthalte (Patienten)	19	25	
Krankenhausaufenthalte wg. kardialer Ereignisse	10	12	
Mittlere Verweildauer im Krankenhaus (Tage)	4,48	7,41	<0,001

[Rosi]: Rosiglitazon

Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik

In keiner der Studien fanden sich Angaben zu hyperosmolaren bzw. ketoazidotischen Komata. Symptome des Diabetes mellitus wurden in 2 Studien mithilfe eines vom Patienten auszufüllenden Fragebogens erfasst (Kahn 2006 [ADOPT] und Rosenstock 2006 [RESULT]). Dabei handelt es sich um die *Diabetes Symptom Checklist-Revised* (DSC-R). In diesem Fragebogen werden u. a. Symptome zur Hyper- und Hypoglykämie abgefragt. Da dieser Fragebogen nicht validiert ist [146], wurden die Ergebnisse der DSC-R nicht berücksichtigt.

Gemeinsame Betrachtung von langfristiger Blutzuckersenkung und Hypoglykämien

Die Bewertung der Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung erfolgte wie in Abschnitt 5.3.4.3 beschrieben. In Tabelle 55 wurden die Informationen zum HbA1c-Wert (Endpunktwerte, Veränderungen zum Studienbeginn und der Gruppenunterschied der

Veränderung) und in Tabelle 56 die Gesamthypoglykämieraten aus den Publikationen erfasst. Zusätzlich wurde der Schweregrad der Hypoglykämien, soweit in den Publikationen entsprechende Angaben vorlagen, als Fußnote aufgenommen. Die Beurteilung der langfristigen Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien ist in Tabelle 57 zusammengefasst. Dabei wurden folgende Punkte besonders berücksichtigt:

a.) Für den Vergleich **Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff** in der Monotherapie wurden primär die Ergebnisse aus den doppelblinden Studien mit längerer Laufzeit und einer größeren Patientenzahl berücksichtigt. Die Publikation von Tan 2005 (EC405) wurde nicht berücksichtigt, da in der Auswertung des HbA1c nur die *Complete-Case*-Population dargestellt wurde und keine Hypoglykämieraten angegeben wurden. Auch die Publikationen von Teramoto 2007, Lawrence 2004 und Watanabe 2005 (CCT901) konnten nicht berücksichtigt werden, da zwar die Gruppenunterschiede im HbA1c angegeben waren, aber keine Auswertung zu Hypoglykämien.

b.) Der Vergleich **Pioglitazon versus Glimепirid** (jeweils mit und ohne Metformin oder Insulin) in der Publikation von Mazzone 2006 (01-02-TL-OPI-518) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied von im Mittel 0,32 % für den HbA1c-Wert nach 72-wöchiger Behandlung. Da der Mittelwert unterhalb des international akzeptierten Irrelevanzbereichs von 0,4 % lag, wurde der beobachtete Gruppenunterschied als klinisch nicht relevant eingestuft.

c.) Die Bewertung des Vergleichs von **Pioglitazon versus Repaglinid** in der Monotherapie (Jovanovic 2004) beruhte auf einer einzelnen kleineren Studie (123 Patienten) mit offenem Studiendesign. Aus diesem Grund wurde das Ergebnis dieses Vergleichs als unklar bewertet. Ein Vor- oder Nachteil einer der beiden Therapieoptionen ergab sich aus den Ergebnissen nicht.

d.) Für den Vergleich **Rosiglitazon versus Metformin** in der Monotherapie wurde die Publikation von Hällsten 2002 nicht berücksichtigt, da zwar Angaben zum HbA1c, aber nicht zu Hypoglykämien vorlagen. Die Ergebnisse aus der ADOPT-Studie zeigten zwar einen statistisch signifikanten Unterschied von im Mittel 0,13 % im HbA1c zwischen den Gruppen; da der Mittelwert und das 95 %-Konfidenzintervall vollständig unterhalb des international akzeptierten Irrelevanzbereichs von 0,4 % lagen, wurde der beobachtete Gruppenunterschied aber als klinisch nicht relevant eingestuft.

e.) Die Studie von Leiter 2005 (49653C/185) wurde für den Vergleich **Rosiglitazon/Metformin versus Metformin** nicht berücksichtigt, da zwar Angaben zum HbA1c, aber nicht zu Hypoglykämien vorlagen.

f.) Bei der Bewertung des Vergleichs von **Rosiglitazon versus Sulfonylharnstoff** zeigten 2 Studien (John Sutton 2002 und Smith 2004) keinen Unterschied in der Veränderung des HbA1c, während in der ADOPT-Studie eine statistisch signifikant höhere Senkung des

HbA1c von im Mittel 0,42 % unter Rosiglitazon gemessen wurde. Da in allen 3 Studien eine höhere Rate von Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoff auftrat (in 2 Studien – darunter ADOPT – statistisch signifikant) und in der ADOPT-Studie auch eine statistisch signifikant höhere Rate an schweren oder schwerwiegenden Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoff festgestellt wurde, ergab sich zusammenfassend ein Vorteil einer Behandlung mit Rosiglitazon.

g.) Die Bewertung des Vergleichs von **Rosiglitazon versus Repaglinid** in der Monotherapie (Raskin 2004) beruhte auf einer einzelnen kleineren Studie (125 Patienten) mit offenem Studiendesign. Aus diesem Grund wurde das Ergebnis dieses Vergleichs als unklar bewertet. Ein Vor- oder Nachteil einer der beiden Therapieoptionen ergab sich aus den Ergebnissen nicht.

Tabelle 55: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie ^a	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95%-KI] p-Wert
Studien mit Pioglitazon						
Monotherapie						
Pio vs. Met						
Yamanouchi (2005) ^b						
Pio	10,2 (0,8) n: 35		7,9 (1,0) n:35		-2,3 (k. A.) ^c	k. A.; [k. A.]
Met	9,9 (0,7) n: 37		7,8 (1,0) n:37		-2,1 (k. A.)	p= n. s.
Lawrence (2004)						
Pio	7,43 (0,9) n:20	6,62 (0,5) n:20			-0,81 (0,63)	0,31; [-0,17; 0,79]
Met	8,04 (0,9) n:20	6,9 (0,5) n:20			-1,12 (0,84)	p= 0,195 ^d
Pavo (2003) <i>H6E-MC-GLAE</i>						
		35 W				
Pio	8,6 (k. A.) n: 105	7,3 ^c (k. A.) n:105			-1,3 (k. A.)	k. A.; [k. A.]
Met	8,6 (k. A.) n: 100	7,1 (k. A.) n:100			-1,5 (k. A.)	p= 0,280 ^f
Scherthaner (2004) <i>EC404</i>						
	[MW (SE)]				[MW (SE)]	
Pio	8,69 (1,0) n:588		7,28(k. A.) n:588		-1,41 (0,04)	k. A.; [-0,01; 0,19]
Met	8,68 (1,0) n:588		7,18(k. A.) n:588		-1,50 (0,04)	p= k. A. ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95%-KI] p-Wert
Pio vs. SH						
Charbonnel (2005) ^h <i>EC405</i> (1. Jahr)						
Pio	8,7 (k. A.) ⁱ		7,2 (k. A.)		1,4 (k. A.)	0,08; 90 % KI: [-0,18; 0,02] p= k. A.
Glic	8,7 (k. A.)		7,3 (k. A.)		1,4 (k. A.)	
Tan (2005) ^j <i>EC405</i> (2. Jahr)						
Pio	8,64 ^k n: 261		7,19 n: 232	7,31 n: 147	k. A. (k. A.)	[LSM; 95%-KI] -0,45; [-0,66; -0,23] p < 0,05 ^l
Glic	8,75 ^k n: 289		7,42 n: 248	7,72 n: 128	k. A. (k. A.)	
Lawrence (2004)						
Pio	7,43 (0,9) n:20	6,62 (0,5) n:20			-0,81 (0,63)	0,4; [-1,69; 2,49] p= 0,701
Glic	7,85 (0,9) n:20	6,64 (0,5) n:20			-1,21 (0,82)	
Perriello (2006) ^h <i>PIOc/SU04/TIF</i>						
Pio	8,77 (0,81) n: 140		7,98(1,40) n:140		-0,79 (k. A.)	k. A.; [k. A.] p= n. s. ^m
Glic	8,67 (0,90) n: 135		7,88(1,29) n:135		-0,79 (k. A.)	
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAC</i>						
Pio	[MW (SE)] 8,4 (0,7) n: 83		7,9 (k. A.) n:83		[LSM (SE)] -0,5 (k. A.)	k. A.; [k. A.] p= n. s.
Glib	8,5 (0,8) n: 96		8,1 (k. A.) n:96		-0,4 (k. A.)	

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95%-KI] p-Wert
Watanabe (2005) ^b CCT901 Pio Glib	6,9 (0,2) n:13 7,2 (0,5) n:14	6,1 (0,33) n:13 6,3 (0,40) n: 14			-0,8 (k. A.) -0,9 (k. A.)	k. A.; [k. A.] p= n. s.
Jain (2006) 01-00-TL-OPI-501 Pio Glib	9,23 (1,20) n: 251 9,16 (1,26) n: 251		56 W 7,16(k. A.)n:251 7,14(k. A.)n:251		-2,07 (k. A.) -2,02 (k. A.)	-0,05; [k. A.] p= 0,669 ⁿ
Teramoto (2007) ^o Pio Glib	8,01 (1,29) n: 46 8,36 (1,29) n: 45	7,21 (1,35) n: 46 6,93 (0,74) n: 45			-0,80 (1,14) -1,43 (1,09)	0,63; [0,11; 1,15] p < 0,05
Tan (2004) H6E-MC-GLAD Pio Glim	8,54 (0,90) n: 109 8,45 (1,02) n: 99		7,46(k. A.) n: 109 7,77 (k. A.) n: 99		[LSM (SE)] -0,78 (0,162) -0,68 (0,169)	k. A.; [k. A.] p= 0,638
Yamanouchi (2005) Pio Glim	10,2 (0,8) n: 35 9,8 (0,7) n:34		7,9 (1,0) n:35 7,7 (0,9) n:34		-2,3 (k. A.) -2,1 (k. A.)	k. A.; [k. A.] p= n. s.

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95%-KI] p-Wert
Pio vs. Repaglinid						
Jovanovic (2004) ^p					[MW (SE)]	
Pio	9,1 (k. A.) n: 57	9,5 (k. A.) n: 57			0,32 (0,16)	k. A.; [k. A.]
Repaglinid	9,0 (k. A.) n: 54	8,9 (k. A.) n: 54			-0,18 (0,17)	p= n. s. ^q
Pio vs. Acarbose						
Göke (2002 + 2004) ATS K001/EC 501						
Pio	8,98 (1,20) n:129	7,82 (1,95) n:129			-1,16 (k. A.)	k. A.; [k. A.]
Acarbose	9,03 (1,32) n:136	8,55 (1,96) n:136			-0,48 (k. A.)	p < 0,001
2-fach-Therapie						
Pio + SH vs. Met + SH						
Hanefeld (2004) H6E-MC-GLAP (EC409)						
Pio	8,82 (0,98) n: 315		7,61(0,06) n:315		-1,20 (k. A.)	k. A.; [-0,01; 0,32]
Met	8,80 (0,97) n: 313		7,45(0,06) n:313		-1,36 (k. A.)	p= 0,065 ^r

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95%-KI] p-Wert
Kombination mit Insulin						
Pio + Insulin vs. Met + Insulin						
Jacob (2007)						
Pio	10,9 (1,7) n:15	7,2 (1,2) n:15			-3,7 (k. A.)	k. A.; [k. A.]
Met	11,0 (1,3) n: 17	7,6 (1,1) n: 17			-3,4 (k. A.)	p= 0,63 ^s
Verschiedene Therapieansätze						
Pio vs. Glim (mit/ohne Met oder Insulin)						
Mazzone (2006) 01-02-TL-OPI-518	[LSM (SE)]		72 W			
Pio	7,42 (0,07) n:203		k. A. (k. A.)		k. A.	-0,32; [-0,52; -0,12];
Glim	7,36 (0,07) n:206		k. A. (k. A.)		k. A.	p= 0,002 ^t

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95%-KI] p-Wert
Studien mit Rosi						
Monotherapie						
Rosi vs. Kontrolle						
Leiter (2005) ^u 49653C/185		32 W				
Rosi	7,4 (1,0) n: 362	6,8 (0,8)			-0,62 (0,8) ^v	-0,62; [-0,81; -0,42] p < 0,001
Kontrolle	7,4 (0,9) n: 50	7,4 (1,1)			0,01 (1,0) ^v	
Rosi vs. Met						
Khan (2006) ^w 49653/048 (ADOPT)				208 W	[MW (SE)]	
Rosi	7,36(0,92) n:1350			6,96 ^k (k. A.)	-0,35 (0,03) ^u	-0,13 [-0,22; -0,05] p= 0,002 ^x
Met	7,35(0,93) n:1352			7,07 ^k (k. A.)	-0,22 (0,03) ^u	
Hällsten (2002)	[MW (SE)]	[MW (SE)]			[MW (SE)]	
Rosi	6,8 (0,2) n: 14	6,5 (0,2) n:14			-0,3 (k. A.)	k. A.; [k. A.] p= n. s.
Met	6,9 (0,2) n: 13	6,2 (0,2) n:13			-0,7 (k. A.)	

(Fortbildung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95%-KI] p-Wert
Rosenstock (2006) SB-712753/007		32 W				
Rosi	8,75 (1,05) n:155	7,20 (1,39) n: 155			-1,55 (1,33)	0,24; [-0,05; 0,53] p= 0,102
Met	8,77 (1,03) n:150	6,97 (1,06) n:150			-1,79 (1,22)	
Rosi vs. SH						
John Sutton (2002) & Bakris (2003) ^b 49653/080						
Rosi	8,9 (1,69) n:61		8,0 (1,73) n: 61		-0,9 (1,38)	k. A.; [k. A.] n. s.
Glib	9,4 (1,55) n:68		8,4 (1,46) n: 68		-0,9 (1,39)	
Khan (2006) ^w 49653/048 (ADOPT)				208 W	[MW (SE)]	
Rosi	7,36(0,92) n:1350 ^u			k. A. (k. A.)	-0,35 (0,03) ^u	-0,42 [-0,50; -0,33] p <0,001
Glib	7,36(0,93) n:1310			k. A. (k. A.)	0,07 (0,03) ^u	
Smith (2004) & Hanefeld (2007) 49653/020						0,44; [0,23; 0,65]
Rosi 4 mg/d	8,07 (1,30) n:195		k. A. (k. A.)		-0,27 (1,04)	k. A. ^{u v}
Rosi 8 mg/d	8,21 (1,45) n:189		k. A. (k. A.)		-0,53 (1,31)	0,21; [-0,01; 0,42]
Glib	8,15 (1,26) n:202		k. A. (k. A.)		-0,72 (1,00)	n. s.

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95%-KI] p-Wert
Rosi vs. Repaglinid						
Raskin (2004) ^p					[MW (SE)]	
Rosi	9,0 (k. A.) n: 55	8,5 (k. A.) n: 55			-0,56 (0,14)	-0,39; [-0,78; 0,003] p= 0,052
Repaglinid	9,3 (k. A.) n: 59	9,1 (k. A.) n: 59			-0,17 (0,14)	
2-fach-Therapie						
Rosi + SH vs. Plac + SH						
Rosenstock (2006) 49653/135					[LSM (SE)]	
Rosi + Glip	7,72 (1,03) n: 115			k. A. (k. A.)	-0,65 (k. A.)	-0,79 [-1,04; -0,53] p <0,001 ^y
Glip	7,65 (0,99) n: 110			k. A. (k. A.)	0,13 (k. A.)	
Rosi + Met vs. Met (Titration)						
Leiter (2005) 49653C/185		32 W				
Rosi + Met	7,5 (0,9) n:144	7,0 (0,8)			-0,50 (0,7)	-0,36; [-0,56; -0,15] p <0,001
Met	7,5 (0,9) n:70	7,4 (1,1)			-0,14 (0,9)	

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95%-KI] p-Wert
Weissman (2005) ^{z u} 49653/284						
Rosi + Met	8,05 (1,22) n:322	7,23 (1,42) n: 322			-0,82 (1,18)	-0,19 [-0,35; -0,03] p= k. A. ^{aa}
Met	7,95 (1,21) n: 313	7,32 (1,16) n: 313			-0,63 (0,99)	
Bailey (2005) SB-712753/002						
Avandamet	7,4 (1,0) n: 278	7,1 (1,1) n: 278			-0,33 (0,87)	-0,22 [-0,36; -0,09] p= 0,001 ^{bb}
Met	7,5 (1,0) n: 272	7,4 (1,1) n: 272			-0,13 (0,79)	
Stewart (2006) SB-712753/003		32 W				
Avandamet	7,1 (0,6) n:246	6,7 (0,8) n:246			-0,51 (0,75)	-0,13; [-0,25; -0,01] p= 0,036 ^{cc}
Met	7,2 (0,6) n:263	6,8 (0,9) n:263			-0,38 (0,73)	
Rosi + SH vs. Plac + SH (Titration)						
Baksi (2004) 49653/145						
Rosi + Glic	8,5 (1,50) n: 218	7,3 (k. A.)			-1,2 (1,10)	-1,32 [-1,5; -1,1] p <0,001 ^{dd}
Glic	8,6 (1,44) n: 233	8,7 (k. A.)			0,1 (0,91)	

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95%-KI] p-Wert
Kerenyi (2004) 49653/162						
Rosi + Glib	7,9 (1,20) n:160	6,99			-0,91 (0,99)	-0,81 [-1,00; -0,62] p<0,001
Glib	8,0 (1,18) n: 154	7,96			-0,14 (0,92)	
Rosi (+ SH) vs. Met (+ SH)						
Stocker (2007)						
Rosi	8,48 (0,29) n:45	k. A. (k. A.) n:37			-1,08 (0,14) ^{ee}	k. A.; [k. A.] p= 0,41 ^{ff}
Met	8,48 (0,23) n:47	k. A. (k. A.) n:38			-1,19 (0,13)	
Rosi + Met vs. SH + Met						
Derosa (2005)						
Rosi	8,0 (0,7) n: 48		6,8 (0,6) n: 48		-1,2 (k. A.)	k. A.; [k. A.] p= n. s.
Glim	7,9 (0,6) n: 47		7,0 (0,7) n: 47		-0,9 (k. A.)	
Ryan (2006) 49653/282						
	[MW (SE)]				[MW (SE)]	
Rosi	7,6 (0,1) n: 69	k. A. (k. A.)			-0,40 (0,13)	0,43; [0,09; 0,77] p= 0,012
Glib	7,6 (0,1) n: 72	k. A. (k. A.)			-0,83 (0,11)	

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95%-KI] p-Wert
Vergleich Rosi vs. Pio						
Monotherapie						
Pio vs. Rosi						
Goldberg (2005) <i>H6E-US-GLAI</i>	[MW (SE)]				[MW (SE)]	
Pio	7,6 (0,1) n: 363	6,9 (k. A.) n: 363			-0,7 (0,1)	k. A.; [k. A.]
Rosi	7,5 (0,1) n: 356	6,9 (k. A.) n: 356			-0,6 (0,1)	p= 0,129
Pio + SH vs. Rosi + SH						
Derosa (2004)						
Pio	8,0 (0,8) n: 42		6,7 (0,9) n: 42		-1,3 (k. A.)	k. A.; [k. A.]
Rosi	8,2 (0,7) n: 45		6,8 (0,8) n: 45		- 1,4 (k. A.)	p= n. s.
Pio + Met vs. Rosi + Met						
Derosa (2006)						
Pio	8,2 (0,8) n: 48		6,8 (0,3) n:48		-1,4 (k. A.)	k. A.; [k. A.]
Rosi	8,1 (0,9) n: 48		6,8 (0,5) n:48		-1,3 (k. A.)	k. A.
[ANCOVA]: Analyse der Kovarianz [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [Ins]: Insulin [k. A.]: keine Angaben [KI]: Konfidenzintervall [LMS]: <i>least-squares means</i> ; Mittelwerte aus der Methode der kleinsten Quadrate [LOCF]: <i>last observation carried forward</i> [Met]: Metformin [MW]: Mittelwert [MWD]: Mittelwert der Differenz [n. s.]: nicht signifikant [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>standard deviation</i> , Standardabweichung [SE]: <i>standard error</i> , Standardfehler [SH]: Sulfonylharnstoff [W]: Woche						

^a Angaben beruhen auf der Auswertung der ITT-Population mit LOCF (nach mindestens einmaliger Aufnahme der Studienmedikation, einem HbA1c-Basiswert und einem Wert unter der Therapie), sofern nicht anders angegeben.

^b Es wurde eine *Complete-Case-Analyse* durchgeführt.

^c Eigene Berechnung.

^d Eigene Berechnung t-Test.

^e Berechnet aus den angegebenen HbA1c-Werten zu Studienbeginn und den HbA1c-Änderungen.

^f ANCOVA mit Behandlung, HbA1c-Basiswert und Zentrum als Einflussgrößen.

^g ANCOVA mit Behandlung und HbA1c-Basiswert als Einflussgrößen. Laut Publikation lag die Nichtunterlegenheitsgrenze bei 0,2 %, womit Pioglitazon in dieser Studie die Nichtunterlegenheit erfüllt.

^h Es ist unklar, ob eine LOCF-Auswertung vorgenommen wurde.

ⁱ Randomisierte Patienten: 1270 insgesamt. Die Patientenzahl in jeder Gruppe ist nicht spezifiziert.

^j Fortsetzung der Charbonnel-Studie: 567 Patienten aus 98 Zentren, die im ersten Jahr an der Studie teilnahmen (entspricht ca. 45 % der Gesamtpopulation), wurden in die Nachfolgestudie aufgenommen (270 Patienten in der Pioglitazongruppe und 297 Patienten in der Gliclazidgruppe). Dargestellt sind nur Patienten, für die ein HbA1c-Wert am Beginn der Studie bzw. am Ende der Studie vorlag.

^k Aus der Abbildung in der Publikation entnommen.

^l *Complete-Case-Analyse*. ANCOVA mit Behandlung, Zeit, Behandlungs-Zeit Interaktion und dem HbA1c-Basiswert als Einflussgrößen.

^m Varianzanalyse mit wiederholten Messungen und multiplen Vergleichen innerhalb und zwischen den Gruppen.

ⁿ ANCOVA mit Behandlung, Zentrum, HbA1c-Basiswert und Behandlungs-Zentrum Interaktion als Einflussgrößen.

^o Es ist unklar, ob eine ITT-Analyse oder eine *Complete-Case-Analyse* durchgeführt wurde.

^p Imputation fehlender Daten mittels IMI-Methode (*incremental mean imputation*).

^q Varianzanalyse mit Adjustierung der HbA1c-Werte vor Behandlungsbeginn.

^r ANCOVA mit Behandlung und HbA1c-Werte vor der Behandlung als Einflussgrößen.

^s Zwischen den untersuchten Gruppen, inkl. der hier nicht berichteten Insulinmonotherapiegruppe (Varianzanalyse für wiederholte Messungen).

^t ANCOVA mit Zentrum und HbA1c-Wert vor der Behandlung als Einflussgrößen.

^u Angaben aus dem Studienregister der Firma GSK.

^v ANCOVA mit Behandlung, Region und HbA1c-Wert vor der Behandlung als Einflussgrößen.

^w ITT-Analyse mit Messwiederholungen.

^x Analyse mit Messwiederholungen (*repeated measures analysis*) mit dem HbA1c-Wert vor der Behandlung, Ländergruppe, Behandlung, dem Geschlecht, der Zeit und der Behandlungs-Zeit Interaktion als Einflussgrößen.

^y Analyse mit Messwiederholungen (*repeated measures analysis*) mit allen HbA1c-Werten während der Therapie zu allen gemessenen Zeitpunkten und dem HbA1c-Wert vor der Behandlung als Kovariate.

^z ITT-Population ohne LOCF (mit HbA1c-Werten am Beginn und Ende der Studie).

^{aa} ANCOVA mit Behandlung, Zentrum, HbA1c-Basiswert und vorherige Therapie als Einflussgrößen.

^{bb} ANCOVA mit Behandlung, HbA1c-Wert vor der Behandlung, Land und Geschlecht als Einflussgrößen.

^{cc} ANCOVA mit Behandlung, HbA1c-Wert vor der Behandlung, Land, vorherige Therapie, Geschlecht und Interaktion Geschlecht – vorherige Therapie als Einflussgrößen.

^{dd} ANCOVA mit Behandlung, HbA1c-Wert vor der Behandlung und geografischer Region als Einflussgrößen.

^{ee} Vermutlich SE, aber als SD in der Publikation angegeben.

^{ff} T-test für unabhängige Gruppen.

Tabelle 56: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesamthypoglykämierate

Studie	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)] ^a	Ereignisse / Patient / Jahr (n)	Ereignisse insgesamt (n)
Studien mit Pioglitazon			
Monotherapie			
Pio vs. Met			
Yamanouchi (2005)			
Pio	0 (0,0)	0 (0,0)	0
Met	0 (0,0)	0 (0,0)	0
Lawrence (2004)			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Met	k. A.	k. A.	k. A.
Pavo (2003) <i>H6E-MC-GLAE</i>			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Met	k. A.	k. A.	k. A.
Scherthner (2004) <i>EC404</i>			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Met	k. A.	k. A.	k. A.
Pio vs. SH			
Charbonnel (2005) <i>EC405 (1. Jahr)</i>			
Pio	22 (3,5)	k. A.	k. A.
Glic	63 (10,1)	k. A.	k. A.
	p= k. A. ^b		
Tan (2005) <i>EC405 (2. Jahr)</i>			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Glic	k. A.	k. A.	k. A.
Lawrence (2004)			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Glic	k. A.	k. A.	k. A.
Perriello (2006) <i>PIOc/SU04/TIF</i>			
Pio	1 (0,7 ^c)	k. A.	k. A.
Glic	2 (1,5)	k. A.	k. A.
	p= 0,612 ^d		
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAC</i>			
Pio	4 (4)	k. A.	k. A.
Glib	32 (29)	k. A.	k. A.
	p <0,001^e		

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesamthyoglykämierate

Studie	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Ereignisse / Patient / Jahr (n)	Ereignisse insgesamt (n)
Watanabe (2005) <i>CCT901</i>			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Glib	k. A. ^f	k. A.	k. A.
Jain (2006) <i>01-00-TL-OPI-501</i>			
Pio	11 (4,4)	k. A.	24
Glib	61 (24,3) ^g p < 0,001 ^h	k. A.	176
Teramoto (2007)			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Glib	k. A. ⁱ	k. A.	k. A.
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAD</i>			
Pio	19 (15,7)	k. A.	k. A.
Glim	38 (30,9) p = 0,024	k. A.	k. A.
Yamanouchi (2005)			
Pio	0 (0,0)	0 (0,0)	0
Glim	1 (2,7) p = 0,493	k. A.	k. A.
Pio vs. Repaglinid			
Jovanovic (2004)			
Pio	2 (3) ^j	0,009 ^k	k. A.
Repaglinid	5 (8) ^j p = 0,273	0,020	k. A.
Pio vs. Acarbose			
Göke (2002 + 2004) <i>ATS K001/EC 501</i>			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Acarbose	k. A.	k. A.	k. A.
2-fach-Therapie			
Pio + SH vs. Met + SH			
Hanefeld (2004) <i>H6E-MC-GLAP (EC409)</i>			
Pio	34 (10,7)	k. A.	k. A.
Met	45 (14,1) p = 0,191 ^h	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesamthyoglykämierate

Studie	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Ereignisse / Patient / Jahr (n)	Ereignisse insgesamt (n)
Kombination mit Insulin			
Pio + Insulin vs. Met + Insulin			
Jacob (2007)			
Pio	k. A. ^l	k. A.	17
Met	k. A.	k. A.	23
Verschiedene Therapieansätze			
Pio vs. Glim (mit/ohne Met oder Insulin)			
Mazzone (2006) 01-02-TL-OPI-518 (CHICAGO)			
Pio	45 (19,6) ^m	k. A.	k. A.
Glim	53 (23,2) ⁿ p=0,337 ^h	k. A.	k. A.
Studien mit Rosi			
Monotherapie			
Rosi vs. Kontrolle			
Leiter (2005) 49653C/185			
Rosi	k. A. ^o	k. A.	k. A.
Kontrolle	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi vs. Met			
Khan (2006) 49653/048 (ADOPT)			
Rosi	142 (9,8) ^p	2,9 ^q	k. A.
Met	168 (11,6) ^p p=0,115 ^h	3,4	k. A.
Hällsten (2002)			
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.
Met	k. A.	k. A.	k. A.
Rosenstock (2006) SB-712753/007			
Rosi	5 (8) ^r	k. A.	k. A.
Met	6 (9) ^s p=0,718 ^h	k. A.	k. A.
Rosi vs. SH			
John Sutton (2002) & Bakris (2003) 49653/080			
Rosi	2 (1,9)	k. A.	k. A.
Glib	7 (7,1) ^t p=0,095	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesamthypoglykämierate

Studie	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Ereignisse / Patient / Jahr (n)	Ereignisse insgesamt (n)
Smith (2004) & Hanefeld (2007) 49653/020			
Rosi 4 mg	1 (0,5)	k. A.	k. A.
Rosi 8 mg	3 (1,6) ^u	k. A.	k. A.
Glib	25 (12,1) ^v	k. A.	k. A.
	Rosi 4+8 mg vs. Glib p < 0,001		
Khan (2006) 49653/048 (ADOPT)			
Rosi	142 (9,8) ^p	2,9	k. A.
Glib	557 (38,7) ^w	13,1	k.A
	p < 0,001^h		
Rosi vs. Repaglinid			
Raskin (2004)			
Rosi	1 (2) ^x	0,004	k. A.
Repaglinid	4 (6) ^x	0,027	k. A.
	p= 0,365		
2-fach-Therapie			
Rosi + SH vs. Plac + SH			
Rosenstock (2006) 49653/135 (RESULT)			
Rosi + Glip	37 ^y (31,9) ^z	k. A.	k. A.
Glip	30 (27,0)	k. A.	k. A.
	p= 0,421 ^h		
Rosi + Met vs. Met (Titration)			
Leiter (2005) 49653C/185			
Rosi + Met	k. A.	k. A.	k. A.
Met	k. A.	k. A.	k. A.
Weissman (2005) 49653/284			
Rosi + Met	4 (1,1) ^{aa}	k. A.	k. A.
Met	4 (1,0) ^{aa}	k. A.	k. A.
	p= 1		
Bailey (2005) SB-712753/002			
Avandamet	3 (1,0) ^{bb}	k. A.	k. A.
Met	1 (0,4) ^{bb}	k. A.	k. A.
	p= 0,624		

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesamthypoglykämierate

Studie	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Ereignisse / Patient / Jahr (n)	Ereignisse insgesamt (n)
Stewart (2006) SB-712753/003			
Avandamet	17 (7) ^{cc}	k. A.	k. A.
Met	10 (4) ^{dd}	k. A.	k. A.
	p= 0,117 ^h		
Rosi + SH vs. Plac + SH (Titration)			
Baksi (2004) 49653/145			
Rosi + SH	14 (6) ^{ee}	k. A.	k. A.
SH	5 (2) ^{ff}	k. A.	k. A.
	p= 0,027 ^h		
Kerenyi (2004) 49653/162			
Rosi + Glib	31 (18,5) ^{gg}	k. A.	k. A.
Glib	7 (4,1)	k. A.	k. A.
	p < 0,001 ^h		
Rosi (+ SH) vs. Met (+ SH)			
Stocker (2007)			
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.
Met	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi + Met vs. SH + Met			
Derosa (2005/2006)			
Rosi	3 (6,3)	k. A.	k. A.
Glim	4 (8,5)	k. A.	k. A.
	p= 0,715		
Ryan (2006) 49653/282			
Rosi	2 (2,9)	k. A.	k. A.
Glib	10 (13,3)	k. A.	k. A.
	p= 0,022 ^h		
Vergleich Rosi vs. Pio			
Monotherapie			
Pio vs. Rosi			
Goldberg (2005) H6E-US-GLAI			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.
	p= n. s.		

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesamthypoglykämierate

Studie	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Ereignisse / Patient / Jahr (n)	Ereignisse insgesamt (n)
Pio + SH vs. Rosi + SH			
Derosa (2004)			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.
Pio + Met vs. Rosi + Met			
Derosa (2006)			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.
[Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimperid [Glip]: Glipizid [Ins]: Insulin [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [n. s.]: nicht signifikant [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff			

^a Angaben beziehen sich, wenn nicht anders aufgeführt, auf die *Safety*-Population.

^b Der p-Wert konnte nicht berechnet werden, da die Größe der Studienarme in der Publikation nicht angegeben ist.

^c Eigene Berechnung.

^d Eigene Berechnung mittels Fischers exakter Test.

^e Fischers exakter Test.

^f 1 Patient brach die Studie wegen Hypoglykämien ab.

^g 9 Patienten (3,6 %) unter Glibenclamid brachen die Studie wegen wiederkehrender Hypoglykämien (≥ 2) ab.

^h Eigene Berechnung Chi²-Test.

ⁱ Es wird nur erwähnt, dass Hypoglykämien häufiger in der Glibenclamidgruppe auftreten.

^j Alle Ereignisse wurden als „minor“ bezeichnet (Blutzuckerwerte < 50 mg/dL). Es wurden auch Prozentangaben für hypoglykämische Symptome angeführt (Symptome oder Blutzuckerwerte im Durchschnitt 59 mg/dL für Pioglitazon und 70 mg/dL für Repaglinid): 7 % für Pioglitazon und 13 % für Repaglinid.

^k Ereignisse pro Patient pro Monat.

^l Es wurden keine schweren Hypoglykämien festgestellt.

^m 1 Patient brach die Studie aufgrund von Hypoglykämien in der Pioglitazongruppe ab.

ⁿ 2 Patienten brachen die Studien aufgrund von Hypoglykämien in der Glimperidgruppe ab.

^o Ereignisrate < 2 %.

^p Bei einem Teilnehmer wurde das Ereignis als schwerwiegend bezeichnet (0,1 %).

^q Rate pro 100 Patientenjahre. Angaben aus dem Studienregister von GSK.

^r Werte für hypoglykämische Symptome mit leichter oder mittelstarker Intensität (keine schwerwiegenden Ereignisse). Keine Intervention oder Gabe von süßen Getränken oder Süßigkeiten. Ungefähr 51% der Patienten mit Symptomen hatten eine Blutglukosemessung durchgeführt, für keinen Patienten in der Rosiglitazongruppe wurden die Symptome biochemisch bestätigt (≤ 50 mg/dL Blutzucker).

^s Werte für hypoglykämische Symptome mit leichter oder mittelstarker Intensität (keine schwerwiegenden Ereignisse). Keine Intervention oder Gabe von süßen Getränken oder Süßigkeiten. Ungefähr 51% der Patienten mit Symptomen hatten eine Blutglukosemessung durchgeführt, für 2 (1,3 %) Patienten in der Metformingruppe wurden die Symptome biochemisch bestätigt. Ein Patient in der Metformingruppe brach wegen einer Hypoglykämie die Studie ab.

^t 3 Patienten mit korrigierendem Eingriff (nicht näher definiert).

^u 1 Studienabbruch wegen hypoglykämischer Symptome (keine Blutzuckermessung).

^v In der Glibenclamidgruppe wurden 2 schwere und 1 schwerwiegende Hypoglykämie registriert (Hospitalisierung). 6 Patienten brachen die Studie ab und 7 Patienten unterbrachen zeitweilig die Glibenclamidmedikation oder reduzierten die Dosierung.

^w 8 der Hypoglykämien wurden als schwerwiegend eingestuft (0,6 %) p= 0,021 (Rosiglitazon vs. Glibenclamid). Fischers exakter Test (eigene Berechnung).

^x Die hypoglykämischen Ereignisse wurden als „minor“ eingestuft (Blutzucker < 2,8 mmol/L). Es wurden keine „major“-Ereignisse (Notfallhilfe) berichtet.

^y Angaben aus dem Studienregister der Firma GSK.

^z 1 SUE in der Kombinationstherapie.

^{aa} Leichte oder mittelstarke Hypoglykämien ohne korrigierenden Eingriff.

^{bb} Keine schweren Hypoglykämien und keine Studienabbrüche infolge der Hypoglykämien (ohne biochemische Bestätigung).

^{cc} 1 Hypoglykämie mit schwerer Intensität. Alle Hypoglykämien konnten schnell behoben werden und führten nicht zum Studienabbruch (keine schwerwiegenden Hypoglykämien). Bei 3 Hypoglykämien wurde eine Blutzuckermessung durchgeführt, die Werte waren dabei > 2,8 mmol/L.

^{dd} Alle Hypoglykämien konnten schnell behoben werden und führten nicht zum Studienabbruch (keine schwerwiegenden Hypoglykämien).

^{ee} 2 Patienten (1 %) berichteten über schwere Hypoglykämien (Behinderung der täglichen Tätigkeit). Diese Fälle wurden nicht biochemisch bestätigt. 1 Patient (0,4 %) in der Rosiglitazon/Sulfonylharnstoffgruppe brach die Studie wegen einer Hypoglykämie ab.

^{ff} 1 Patient (0,4 %) berichtete über schwere Hypoglykämien (Behinderung der täglichen Tätigkeit). Dieser Fall wurde nicht biochemisch bestätigt.

^{gg} 1 SUE in der Kombinationstherapie. 6 Patienten brachen die Studie wegen Hypoglykämien in der Kombinationsgruppe ab.

Tabelle 57: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gemeinsame Betrachtung von langfristiger Blutzuckersenkung und Hypoglykämien (nur Studien mit Daten zu mindestens HbA1c oder Hypoglykämien)

Therapieschema	Studien	Blutzucker- senkung	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien (Ereignisse)	Hypoglykämien (Ereignisse)	Gesamt- beurteilung
Pioglitazon					
Pio vs. Met Monotherapie	Yamanouchi (2005) Lawrence (2004) Pavo (2003) <i>H6E- MC-GLAE</i> Schernthaner (2004) <i>EC 404</i>	Pio ~ Met	-	-	?
Pio + SH vs. Met + SH 2-fach-Therapie	Hanefeld (2004) <i>H6E-MC-GLAP</i>	Pio ~ Met	-	Pio ~ Met	↔
Pio vs. SH Monotherapie	Yamanouchi (2005) Charbonnel (2005) <i>EC 405</i> Periello (2006) <i>PIOc/SU04/TIF</i> Tan (2004) <i>H6E- MC-GLAC</i> Jain (2006) <i>01-00- TL-OPI-501</i> Tan (2004) <i>H6E- MC-GLAD</i>	Pio ~ SH	-	Pio < SH	Pio+
Pio vs. Glim mit/ohne Met oder Ins	Mazzone (2006) <i>01-02-TL-OPI-518</i>	Pio ~ Glim	-	Pio ~ Glim	↔
Pio vs. Repaglinid Monotherapie	Jovanovic (2004)	Pio ~ Rep	keine	(Pio ~ Rep)	?
Pio vs. Acarbose Monotherapie	Göke (2002/2004) <i>ATS K001/EC 501</i>	Pio > Aca	-	-	?
Pio vs. Met Kombination mit Insulin	Jacob (2007)	Pio ~ Met	(Pio ~ Met)	k. A.	?
Rosiglitazon					
Rosi + SH vs. Plac + SH 2-fach-Therapie	Rosenstock (2006) <i>49653/135</i>	Rosi > SH	(Rosi ~ SH)	Rosi > SH	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gemeinsame Betrachtung von langfristiger Blutzuckersenkung und Hypoglykämien (nur Studien mit Daten zu mindestens HbA1c oder Hypoglykämien)

Therapieschema	Studien	Blutzucker-senkung	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien (Ereignisse)	Hypoglykämien (Ereignisse)	Gesamt-beurteilung
Rosi vs. K Monotherapie	Leiter (2005) 49653C/185	Rosi > K	-	-	?
Rosi vs. Met Monotherapie	Khan (2006) 49653/048 Rosenstock (2006) SB-712753/007	Rosi ~ Met	(Rosi ~ Met)	Rosi ~ Met	↔
Rosi + Met vs. Met (höhere Dosierung von Met in der Monotherapiegruppe als in der Kombinationsgruppe möglich) 2-fach-Therapie	Weissman (2005) 49653/284 Bailey (2005) SB-712753/002 Stewart (2006) SB-712753/003	Rosi ~ Met	(Rosi ~ Met)	Rosi ~ Met	↔
Rosi (+ SH) vs. Met (+ SH) 2-fach-Therapie	Stocker (2007)	Rosi ~ Met	-	-	?
Rosi vs. SH Monotherapie	Khan (2006) 49653/048 Smith (2004) 49653/020 John Sutton (2002) 49653/080	Rosi > SH Rosi ~ SH	Rosi < SH	Rosi < SH	Rosi+
Rosi + SH vs. Plac + SH (höhere Dosierung von SH in der Monotherapiegruppe als in der Kombinationsgruppe möglich) 2-fach-Therapie	Baksi (2004) 49653/145 Kerenyi (2004) 49653/162	Rosi > SH	(Rosi ~ SH)	Rosi > SH	↔
Rosi + Met vs. SH + Met 2-fach-Therapie	Derosa (2005) Ryan (2006) 49653/282	Rosi ~ SH Rosi < SH	-	Rosi ~ SH Rosi < SH	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gemeinsame Betrachtung von langfristiger Blutzuckersenkung und Hypoglykämien (nur Studien mit Daten zu mindestens HbA1c oder Hypoglykämien)

Therapieschema	Studien	Blutzucker-senkung	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien (Ereignisse)	Hypoglykämien (Ereignisse)	Gesamt-beurteilung
Rosi vs. Repaglinid Monotherapie	Raskin (2004)	Rosi ~ Rep	keine	(Rosi ~ Rep)	?
Pioglitazon vs. Rosiglitazon					
Pio vs. Rosi Monotherapie	Goldberg (2005) <i>H6E-US-GLAI</i>	Pio ~ Rosi	-	(Pio ~ Rosi)	?
Pio + SH vs. Rosi + SH 2-fach-Therapie	Derosa (2004)	Pio ~ Rosi	-	-	?
<p>- : Keine Daten vorhanden Pio/Rosi ~ Komparator: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Pio/Rosi ~ Komparator): Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei sehr unpräziser Schätzung (geringe Patientenzahl und/oder geringe Ereignisraten) Pio/Rosi > oder < Komparator: statistisch signifikanter Unterschied ↔: Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen (Pio +): Hinweis auf einen Vorteil von Pioglitazon Pio/Rosi+: Beleg eines Vorteils für Pioglitazon bzw. Rosiglitazon ?: Ergebnisse unklar aufgrund unzureichender Datenlage: 1. Studie nicht angelegt, um Ergebnisse zu der entsprechenden Zielgröße zu ermitteln, daher zu geringe Ereignisraten, 2. unzureichende Auswertung/Darstellung der Studienergebnisse, 3. inkonsistente Studienergebnisse [Aca]: Acarbose [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Ins]: Insulin [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rep]: Repaglinid [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff</p>					

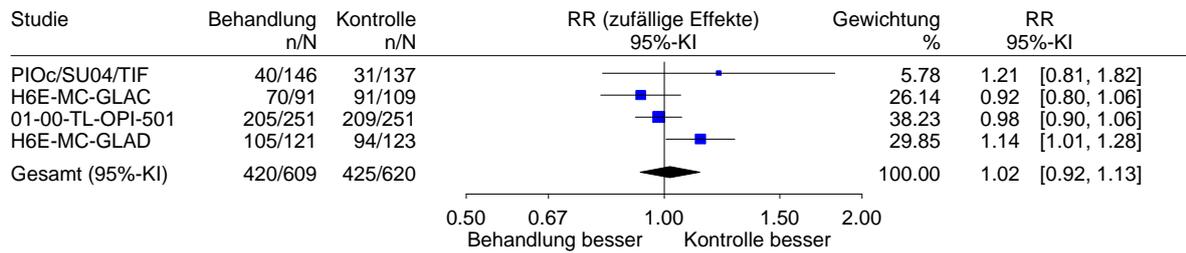
Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In Tabelle 58 wurden die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die Rate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und die Rate der Studienabbrecher zusammengefasst. Über die Betrachtung der Einzelstudien hinaus konnten folgende Meta-Analysen durchgeführt werden:

a.) Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unter Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff in der Monotherapie

Berücksichtigt wurden hierbei die Ergebnisse aus 4 Studien: Periello 2006 (PIOc/SU04/TIF), Tan 2004 (H6E-MC-GLAC), Jain 2006 (01-00-TL-OPI-501) und Tan 2004 (H6E-MC-GLAD) mit 52 bis 56 Wochen Studiendauer. Die Publikation von Teramoto 2007 wurde aufgrund der kürzeren Studiendauer (24 Wochen) nicht berücksichtigt. Die Meta-Analyse zeigt keinen Unterschied in der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse für den Vergleich zwischen Pioglitazon und Sulfonylharnstoff bei einer hohen Heterogenität (Abbildung 20). Ein Nach- oder Vorteil einer der beiden Therapieoptionen blieb somit unklar.

Meta-Analyse: Pioglitazone vs. SH
 UEs
 Distanzmaß: RR



Heterogenität: $Q=6.69$, $df=3$ ($p=0.083$), $I^2=55.1\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.38 ($p=0.704$), $\tau^2=0.006$

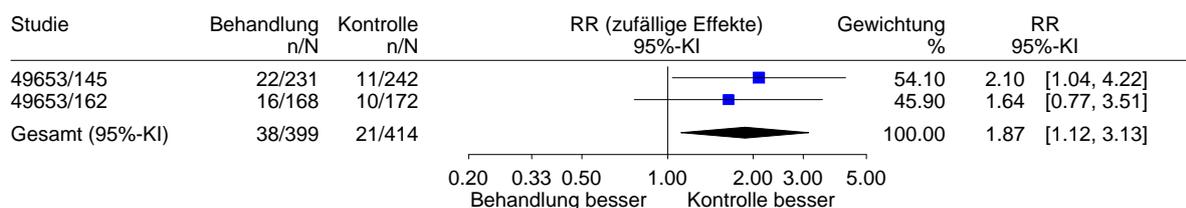
Abbildung 20: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Monotherapie mit Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: Relatives Risiko; SH: Sulfonylharnstoff

b.) Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstoff (Titration)

Berücksichtigt wurden hierbei die Ergebnisse aus den Publikationen von Baksi 2004 (49653/145) und Kerenyi 2004 (49653/162) von jeweils 26 Wochen Studiendauer. Die Meta-Analyse zeigte eine statistisch signifikant höhere Rate an Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse unter Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff im Vergleich zur Sulfonylharnstofftitration (Abbildung 21). Somit ergab sich ein Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Meta-Analyse: Rosiglitazone + SH vs. Placebo + SH
 Abbrüche wegen UE
 Distanzmaß: RR



Heterogenität: $Q=0.22$, $df=1$ ($p=0.641$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=2.38 ($p=0.017$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 21: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstoff (Titration)

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: Relatives Risiko

Die Gesamtbewertung aller Daten zu unerwünschten Ereignissen erfolgt in Tabelle 66 bis Tabelle 68.

Tabelle 58: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
Studien mit Pioglitazon			
Monotherapie			
Pio vs. Met			
Yamanouchi (2005)			
Pio	k. A.	k. A.	2 (5,3 ^a)
Met	k. A.	k. A.	0 (0,0)
			p= 0,240 ^b
Lawrence (2004)			
Pio	k. A.	k. A.	1 (4,8)
Met	k. A.	k. A.	1 (4,8)
Pavo (2003) <i>H6E-MC-GLAE</i>			
Pio	k. A. (51,4); k. A.	k. A.	2 (1,9 ^c)
Met	k. A. (47,0); k. A. p= 0,577	k. A.	0 (0,0)
			p= 0,498
Scherthaner (2004) <i>EC404</i>			
Pio	316 (52,9 ^d); k. A.	k. A.	42 (7)
Met	346 (57,9); k. A. p= 0,081 ^e	k. A.	39 (6)
			p= 0,730
Pio vs. SH			
Charbonnel (2005) ^f <i>EC405 (1. Jahr)</i>			
Pio	k. A. (75); k. A.	k. A.	k. A.
Glic	k. A. (71); k. A.	k. A.	k. A.
Tan (2005) <i>EC405 (2. Jahr)</i>			
Pio	k. A.	k. A.	33 (12,2)
Glic	k. A.	k. A.	25 (8,4)
			p= 0,135
Lawrence (2004)			
Pio	k. A.	k. A.	1 (4,8)
Glic	k. A.	k. A.	2 (9,1)
			p= 1
Perriello (2006) <i>PIOc/SU04/TIF</i>			
Pio	40 (27,4); 62	k. A.	7 (4,8)
Glic	31 (22,6); 50 p= 0,435	k. A.	11 (8,0)
			p= 0,265

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAC</i>			
Pio	70 (77); k. A.	7 (7,7)	6 (6,6)
Glib	91 (84); k. A. p= 0,243	8 (7,3) p=0,925	10 (9,2) p= 0,503
Watanabe (2005) <i>CCT901</i>			
Pio	k. A.	k. A.	2 (13,3)
Glib	k. A.	k. A.	1 (6,7) p= 1
Jain (2006) <i>01-00-TL-OPI-501</i>			
Pio	205 (81,7); k. A.	23 (9,2)	14 (5,6)
Glib	209 (83,3); k. A. p= 0,639	22 (8,8) p= 0,876	25 (10,0) p= 0,067
Teramoto (2007)			
Pio	30 [§] (65,2); k. A.	k.A:	1 (2,2)
Glib	32 (69,6); k. A. p= 0,656	k. A.	3 (6,5) p= 0,617
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAD</i>			
Pio	105 (86,8); k. A.	8 (6,6)	5 (4,1)
Glim	94 (76,4) k. A. p= 0,037	5 (4,1) p= 0,378	3 (2,4) p= 0,498
Yamanouchi (2005)			
Pio	k. A.	k. A.	2 (5,2)
Glim	k. A.	k. A.	0 (0,0) p= 0,240
Pio vs. Repaglinid			
Jovanovic (2004)			
Pio	k. A.	k. A.	1 (1,6)
Repaglinid	k. A.	k. A.	3 (4,9) p= 0,365
Pio vs. Acarbose			
Göke (2002 + 2004) <i>ATS K001/EC 501</i>			
Pio	k. A. ^h	k. A.	1 (0,8)
Acarbose	k. A.	k. A.	5 (3,7) p= 0,214

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
2-fach-Therapie			
Pio + SH vs. Met + SH			
Hanefeld (2004) <i>H6E-MC-GLAP (EC409)</i>			
Pio	191 (59,9); k. A.	31 ⁱ (9,7)	20 ^j (6,3)
Met	198 (61,9); k. A. p= 0,604	21 ⁱ (6,6) p= 0,145	19 (5,9) p= 0,861
Kombination mit Insulin			
Pio + Insulin vs. Met + Insulin			
Jakob (2006)			
Pio	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Met	k. A.	k. A.	2 (11,1) p= 0,486
Verschiedene Therapieansätze			
Pio vs. Glim (mit/ohne Met oder Insulin)			
Mazzone (2006) <i>01-02-TL-OPI-518</i>			
Pio	206 (89,6); k. A.	25 (10,9)	26 (11,3)
Glim	203 (89,0); k. A. p= 0,854	30 (13,2) p= 0,451	19 (8,3) p= 0,286
Studien mit Rosi			
Monotherapie			
Rosi vs. Kontrolle			
Leiter (2005) <i>BRL 49653C/185</i>			
Rosi	N: 405 184 ^k (45); k. A.	15 (4)	21 (5,2)
Kontrolle	N: 64 23 (36); k. A. p= 0,155	3 (5) p= 0,703	1 (1,6) p= 0,203
Rosi vs. Met			
Khan (2006) <i>49653/048 (ADOPT)</i>			
Rosi	1338 (91,9); k. A.	346 (23,8)	169 (11,6)
Met	1341 (92,2); k. A. p= 0,740	331 (22,8) p= 0,524	178 (12,2) p= 0,597

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
Hällsten (2002)			
Rosi	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Met	k. A.	k. A.	1 (6,25) p= 1
Rosenstock (2006) <i>SB-712753/007</i>			
Rosi	125 (79)	5 (3)	5 (3)
Met	113 (73) ^k p= 0,278	5 (3) p= 0,959	3 (2) p= 0,723
Rosi vs. SH			
John Sutton (2002) & Bakris (2003) <i>49653/080</i>			
Rosi	k. A.	k. A.	8 (8)
Glib	k. A.	k. A.	4 (4) p= 0,270
Khan (2006) <i>49653/048 (ADOPT)</i>			
Rosi	1338 (91,9); k. A.	346 (23,8)	169 (11,6)
Glib	1321 (91,7); k. A. p= 0,827	308 (21,4) p= 0,124	215 (14,9) p= 0,009
Smith (2004) & Hanefeld (2007) <i>49653/020</i>			
Rosi 4 mg/d	150 (75,0); k. A.	19 (9,5)	12 (6,0)
Rosi 8 mg/d	144 (75,4); k. A.	20 (10,5)	9 (4,7)
Glib	144 (69,6); k. A.	13 (6,3) ^k	13 (6,3)
	Rosi 4+8 mg vs. Glib p= 0,221 p= 0,194	Rosi 4+8 mg vs. Glib p= 0,228 p= 0,130	Rosi 4+8 mg vs. Glib p= 0,906 p= 0,494
Rosi vs. Repaglinid			
Raskin (2004)			
Rosi	k. A.	k. A.	6 (9,7)
Repaglinid	k. A.	k. A.	4 (6,3) p= 0,530

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
2-fach-Therapie			
Rosi + SH vs. Plac + SH			
Rosenstock (2006) & Herman (2005) 49653/135 (RESULT)			
Rosi + Glip	111 (95,7); k. A.	20 (17,2) ^l	11 (9,5) ⁿ
Glip	104 (93,7); k. A. ^k	29 (26,1) ^m	8 (7,2)
	p= 0,502	p= 0,104	p= 0,536
Rosi + Met vs. Met (Titration)			
Leiter (2005) 49653C/185			
Rosi + Met	N: 158 76 (48); k. A.	2 (1)	6 (3,8)
Met	N: 78 35 (45); k. A.	2 (3)	1 (1,3)
	p= 0,640	p= 0,600	p= 0,430
Weissman (2005) 49653/284			
Rosi + Met	255 (66,8) ; k. A.	16 (4,2) ^{k o}	28 (7,3)
Met	264 (68,8) ; k. A.	17 (4,4) ^k	37 (9,6)
	p= 0,555	p= 0,871	p= 0,252
Bailey (2005) SB-712753/002			
Avandamet	160 (56); k. A.	9 (3) ^o	12 (4)
Met	145 (52); k. A.	5 (2)	22 (8)
	p= 0,368	p= 0,303	p= 0,064
Stewart 2006 SB-712753/003			
Avandamet	158 (62); k. A.	10 (4)	15 (5,9) ^k
Met	161 (59); k. A.	10 (4)	11 (4,0) ^k
	p= 0,480	p= 0,876	p= 0,325

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
Rosi + SH vs. Plac + SH (Titration)			
Baksi (2004) 49653/145			
Rosi + Glic	164 (71); k. A.	12 (5,2) ^{k o}	22 (9,5) ^{k p}
Glic	143 (59); k. A.	9 (3,7) ^k	11 (4,5) ^{k p}
	p= 0,007	p= 0,436	p= 0,034
Kerenyi (2004) 49653/162			
Rosi + Glib	98 ^k (58); k. A.	9 (5,4) ^{k o}	16 (10)
Glib	80 ^k (47); k. A.	8 (4,7) ^k	10 (6)
	p= 0,029	p= 0,765	p= 0,198
Rosi (+ SH) vs. Met (+ SH)			
Stocker (2007)			
Rosi	k. A.	k. A.	4 (8,9)
Met	k. A.	k. A.	7 (14,9)
			p= 0,375
Rosi + Met vs. SH + Met			
Derosa (2005)			
Rosi	6 (12,5) ^q ; k. A.	k. A.	0 (0,0)
Glim	4 (8,5); k. A.	k. A.	0 (0,0)
	p= 0,740		
Ryan (2006) 49653/282			
Rosi	k. A.	1 (1,4)	2 (2,9)
Glib	k. A.	1 (1,3)	5 (6,7)
			p= 0,444
Vergleich Rosi vs. Pio			
Monotherapie			
Pio vs. Rosi			
Goldberg (2005) <i>H6E-US-GLAI</i>			
Pio	k. A.	k. A.	10 (2,7)
Rosi	k. A.	k. A.	10 (2,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
Pio + SH vs. Rosi + SH			
Derosa (2004)			
Pio	3 (6,7); k. A.	0 (0,0)	0 (0,0)
Rosi	5 (11,9); k. A. p= 0,475	0 (0,0)	0 (0,0)
Pio + Met vs. Rosi + Met			
Derosa (2006)			
Pio	4 (8,3) ^q ; k. A.	0 (0,0)	0 (0,0)
Rosi	5 (10,4) ^q ; k. A. p= 1	0 (0,0)	0 (0,0)
[Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Ins]: Insulin [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [SUE]: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [UE]: unerwünschtes Ereignis			

^a Prozentzahl berechnet aus der Zahl der randomisierten (und behandelten) Patienten und der Zahl der angegebenen Studienabbrüche/UE.

^b Eigene Berechnung mit Fishers exaktem Test.

^c Prozentzahl berechnet aus der Zahl der randomisierten Patienten und der Zahl der angegebenen Studienabbrüche/UE.

^d Prozentzahl berechnet aus der Zahl der randomisierten (und behandelten) Patienten und der Zahl der angegebenen UE.

^e Eigene Berechnung mittels Chi²-Test.

^f Die Patientenzahlen pro Behandlungsgruppe wurden in der Publikation nicht angegeben.

^g Anzahl der Patienten mit UE berechnet aus der Prozentangabe und der Zahl der randomisierten Patienten.

^h Es wurden nur die UE und SUE angegeben, die nach Einschätzung des Untersuchenden vermutlich aufgrund der Studienmedikation auftraten.

ⁱ Anzahl der Patienten mit SUE berechnet aus der Prozentangabe und der Anzahl der Patienten der *Safety*-Population.

^j Anzahl der Patienten mit Studienabbruch wegen UE berechnet aus der Prozentangabe und der Anzahl der Patienten der *Safety*-Population.

^k Angaben aus dem Studienregister der Firma GSK.

^l Zusätzlich 2 Patienten mit einem tödlichen SUE.

^m Zusätzlich 3 Patienten mit einem tödlichen SUE.

ⁿ Im Studienregister wurde eine Studienabbruchrate aufgrund eines UE von 13 (11,2) angegeben.

^o Zusätzlich 1 Patient mit einem tödlichen SUE.

^p Widersprüchliche Angaben in der Publikation, die aber nicht zur Anzahl der randomisierten Patientenzahl passen: 19 (8) vs. 15 (6).

^q Angaben beziehen sich auf die *Complete-Case*-Population.

Mortalität als unerwünschte Ereignis

Mit Ausnahme der ADOPT-Studie erlaubten die Angaben zur Mortalität aus den bewerteten Publikationen aufgrund der geringen Ereignisraten keine Aussage über einen Vor- oder

Nachteil einer der Therapieoptionen (Tabelle 59). Die Ergebnisse der ADOPT-Studie zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Mortalität zwischen einer Behandlung mit Rosiglitazon oder Metformin bzw. Sulfonylharnstoff in der Monotherapie. Ein Vorteil- oder Nachteil 1 der 3 Therapieoptionen für die Mortalität zeigte sich somit nicht.

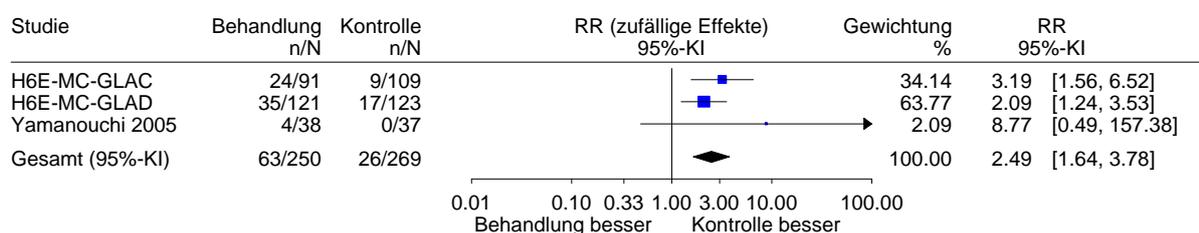
Ödeme als unerwünschtes Ereignis

In Tabelle 59 wurde die Rate der Patienten mit mindestens 1 Ödem als unerwünschtes Ereignis und zur Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ödeme zusammengefasst. Zusätzlich wurden Angaben zu Studienabbrüchen aufgrund von Ödemen als Fußnote in die Tabelle aufgenommen. Über die Betrachtung der Einzelstudien hinaus konnten folgende Meta-Analysen durchgeführt werden:

a.) Gesamtrate peripherer Ödeme unter Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff in der Monotherapie

Berücksichtigt wurden hierbei die Ergebnisse aus 3 Studien: Tan 2004 (H6E-MC-GLAC), Yamanouchi 2005 und Tan 2004 (H6E-MC-GLAD) mit 52 Wochen Studiendauer. Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten höheren Anteil peripherer Ödeme unter Pioglitazontherapie im Vergleich zu Sulfonylharnstoff (Abbildung 22). Somit ergab sich ein Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff für das unerwünschte Ereignis periphere Ödeme. Die Publikationen von Perriello 2006 (PIOc/SU04/TIF) und Jain 2006 (01-00-TL-OPI-501) zeigten ebenfalls eine höhere Rate an Ödemen unter Pioglitazontherapie im Vergleich zu Sulfonylharnstoff. Die Daten dieser Studie konnten aber nicht in die Meta-Analyse einfließen, da in beiden Studien eine unterschiedliche MedDRA-Kodierung für das unerwünschte Ereignis Ödeme verwendet wurde.

Meta-Analyse: Pioglitazone vs. SH
Ödeme
Distanzmaß: RR



Heterogenität: $Q=1.65$, $df=2$ ($p=0.438$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score= 4.29 ($p=0.000$), $\tau^2=0.000$

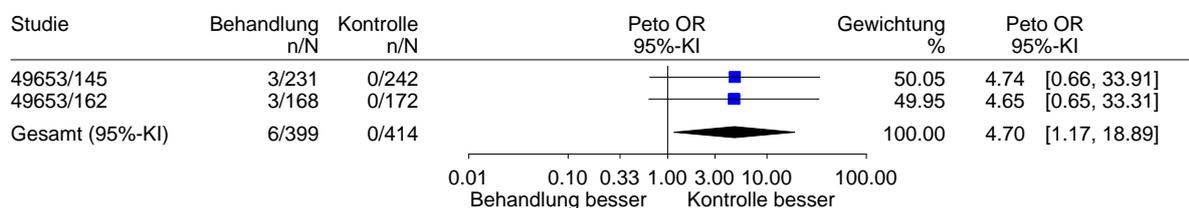
Abbildung 22: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für die Gesamtrate peripherer Ödeme in der Monotherapie mit Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: Relatives Risiko; SH: Sulfonylharnstoff

b.) Studienabbrüche wegen Ödemen unter Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstoff (Titration)

Berücksichtigt wurden die Ergebnisse aus den Publikationen von Baksi 2004 (49653/145) und Kerenyi 2004 (49653/162) mit jeweils 26 Wochen Studiendauer. Die Meta-Analyse zeigte eine statistisch signifikant höhere Rate an Studienabbrüchen wegen Ödemen unter Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff im Vergleich zur Sulfonylharnstofftitration (Abbildung 21). Somit ergab sich ein Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoffmonotherapie für Studienabbrüche aufgrund von Ödemen.

Meta-Analyse: Rosiglitazone + SH vs. Placebo + SH
Abbrüche wegen Ödem
Distanzmaß: Peto OR



Heterogenität: $Q=0$, $df=1$ ($p=0.989$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=2.18 ($p=0.029$)

Abbildung 23: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für Studienabbrüche wegen Ödemen unter Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstoff (Titration)

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; Peto OR: Peto Odds Ratio; SH: Sulfonylharnstoff

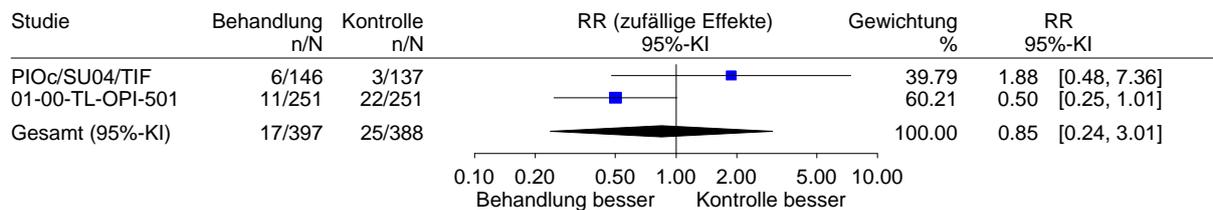
Kardiale unerwünschte Ereignisse und Herzinsuffizienz

In Tabelle 59 wurden Angaben zu kardialen unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden kardialen unerwünschten Ereignissen und Herzinsuffizienzen aufgenommen. Zusätzlich sind in Tabelle 60 die Ergebnisse der ADOPT-Studie zu kardiovaskulären Ereignissen und Herzinsuffizienzen dargestellt. Über die Betrachtung der Einzelstudien hinaus konnten folgende Meta-Analysen durchgeführt werden:

a.) **Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse** unter **Pioglitazon** versus **Sulfonylharnstoffmonotherapie**

Kardiovaskuläre Ereignisse wurden in den Publikationen von Periello 2006 (PIOc/SU04/TIF) und Jain 2006 (01-00-TL-OPI-501) berichtet. Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Rate kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse zwischen den beiden Behandlungsoptionen bei einer hohen Heterogenität. Ein Vor- oder Nachteil einer der beiden Therapieoptionen für kardiovaskuläre Ereignisse blieb somit unklar (Abbildung 24).

Meta-Analyse: Pioglitazone vs. SH
 Kardiovaskuläre UEs
 Distanzmaß: RR



Heterogenität: $Q=2.85$, $df=1$ ($p=0.091$), $I^2=64.9\%$
 Gesamteffekt: $Z\ Score=-0.26$ ($p=0.797$), $\tau^2=0.568$

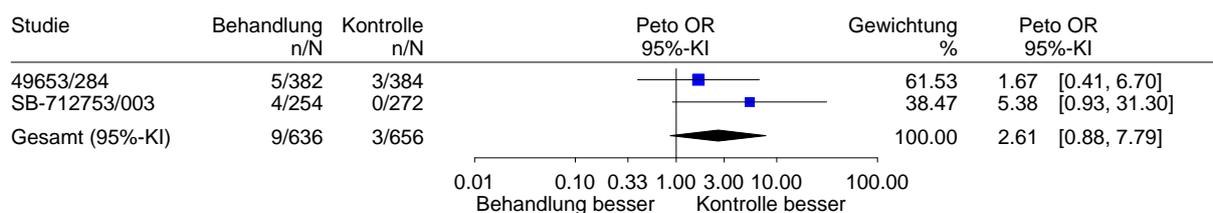
Abbildung 24: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse unter Pioglitazon versus Sulfonylharnstoffmonotherapie

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: Relatives Risiko; SH: Sulfonylharnstoff

b.) Kardiale Ischämien unter Rosiglitazon/Metformin versus Metformintitration

In den beiden berücksichtigten Publikationen von Weissman 2005 (49653/284) und Stewart 2006 (SB-712753/003) wurden Rosiglitazon und Metformin als Einzelpräparat oder als Kombinationspräparat eingesetzt. Die Meta-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Rate kardialer ischämischer Ereignisse unter Rosiglitazon/Metformin im Vergleich zur Metformintitration (Abbildung 25). Somit zeigte sich kein Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon/Metformin im Vergleich zu einer Metformin (Titration) für das unerwünschte Ereignis kardiale Ischämie.

Meta-Analyse: Rosiglitazone + Metformin vs. Metformin
 Kardiale Ereignisse
 Distanzmaß: Peto OR



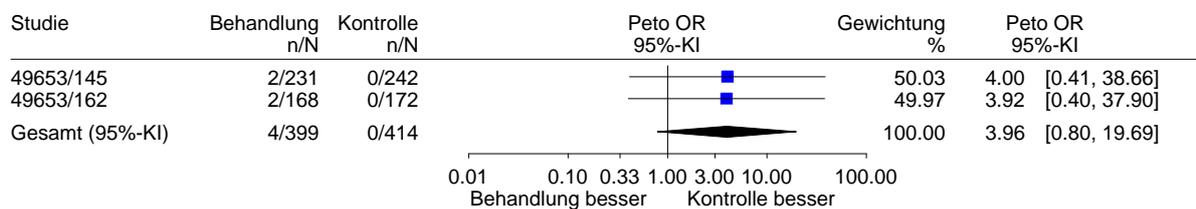
Heterogenität: $Q=1.05$, $df=1$ ($p=0.306$), $I^2=4.7\%$
 Gesamteffekt: $Z\ Score=1.72$ ($p=0.085$)

Abbildung 25: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für kardiale Ischämien unter Rosiglitazon/Metformin versus Metformin (Titration)

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; Peto OR: Peto Odds Ratio

Für das unerwünschte Ereignis **Herzinsuffizienz** wurde eine Meta-Analyse für den Vergleich einer Behandlung mit **Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstoff (Titration)** durchgeführt. Berücksichtigt wurden hierbei die Ergebnisse aus den Publikationen von Baksi 2004 (49653/145) und Kerenyi 2004 (49653/162) mit jeweils 26 Wochen Studiendauer. Die Meta-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Rate an Herzinsuffizienzen unter Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff im Vergleich zur Sulfonylharnstofftitration (Abbildung 26). Somit ergab sich kein Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoffmonotherapie für das unerwünschte Ereignis Herzinsuffizienz.

Meta-Analyse: Rosiglitazone + SH vs. Placebo + SH
Herzinsuffizienzen
Distanzmaß: Peto OR



Heterogenität: $Q=0$, $df=1$ ($p=0.990$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.68 ($p=0.093$)

Abbildung 26: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für Herzinsuffizienzen unter Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstoff (Titration)

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; Peto OR: Peto Odds Ratio; SH: Sulfonylharnstoff

Tabelle 59: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie ^a	Mortalität	Ödeme	Kardiale Ereignisse	Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
Studien mit Pioglitazon				
Monotherapie				
Pio vs. Met				
Yamanouchi (2005)				
Pio	k. A.	4 (10,5 ^b) ^c	0 (0,0)	k. A.
Met	k. A.	0 (0,0)	0 (0,0)	k. A.
		p= 0,055 ^d		
Lawrence (2004)				
Pio	0 (0,0)	k. A. ^f	k. A.	k. A.
Met	1 (4,8) ^e	k. A.	k. A. ^g	k. A.
	p= 1			
Pavo (2003) <i>H6E-MC-GLAE</i>				
Pio	k. A.	k. A. (12,4)	k. A.	k. A.
Met	k. A.	k. A. (4,0)	k. A.	k. A.
		p= 0,041		
Schernthaner (2004) <i>EC404</i>				
Pio	3 (0,5)	MedDRA Ödeme Periphere / NOS 27 (4,5) 13 (2,2) ^h	Kardiovaskuläre UE 22 (3,7)	k. A.
Met	2 (0,3)	10 (1,7) 1 (0,2)	23 (3,9)	k. A.
	p= 1	p= 0,005 / 0,001 ⁱ	p= 0,879	

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie ^a	Mortalität	Ödeme	Kardiale Ereignisse	Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
Pio vs. SH				
Charbonnel (2005) <i>EC405</i> (1. Jahr)				
		MedDRA: Ödeme		
Pio	k. A.	54 (8,7)	k. A.	k. A.
Glic	k. A.	28 (4,5)	k. A.	k. A.
		p= k. A. ^j		
Tan (2005) <i>EC405</i> (2. Jahr)				
Pio	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Glic	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Lawrence (2004)				
Pio	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Glic	0 (0,0)	k. A.	k. A. ^k	k. A.
Perriello (2006) <i>PIOc/SU04/TIF</i>				
			Kardiovaskuläre UE	
Pio N: 146	k. A.	3 (2,1)	6 (4,1)	k. A.
Glic N: 137	k. A.	1 (0,7)	3 (2,2)	k. A.
		p= 0,623	p= 0,503	
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAC</i>				
		Periphere Ödeme		
Pio	k. A.	24 (26)	k. A.	k. A.
Glib	k. A.	9 (8)	k. A.	k. A.
		p= 0,001		

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie ^a	Mortalität	Ödeme		Kardiale Ereignisse		Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]		Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]		Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
Watanabe (2005) <i>CCT901</i>						
Pio	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Glib	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Jain (2006) <i>01-00-TL-OPI-501</i>						
		MedDRA Ödeme/ <i>untere Extremitäten</i>		Kardiovaskuläre UE / Kardiales SUE		
Pio	0 (0,0)	20 (7,9)	14 (5,6) ^m	11 (4,4)	3 (1,2)	1 (0,4)
Glib	2 (0,8) ^l	12 (4,8)	8 (3,2)	22 (8,8) ⁿ	8 (3,2)	1 (0,4)
	p = 0,499	p = 0,144	p = 0,191	p = 0,048	p = 0,127	
Teramoto (2007)						
Pio	k. A.	k. A. ^o	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Glib	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAD</i>						
		Periphere Ödeme				
Pio	k. A.	35 (28,9)		k. A.	k. A.	k. A.
Glim	k. A.	17 (13,8)		k. A.	k. A.	k. A.
		p = 0,005				
Yamanouchi (2005)						
		Periphere Ödeme				
Pio	k. A.	4 (10,5)		0 (0,0)	k. A.	k. A.
Glim	k. A.	0 (0,0)		0 (0,0)	k. A.	k. A.
		p = 0,055				

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie ^a	Mortalität	Ödeme	Kardiale Ereignisse	Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
Pio vs. Repaglinid				
Jovanovic (2004)		Periphere Ödeme		
Pio	k. A.	1 (2)	k. A.	k. A.
Repaglinid	k. A.	0 (0,0) p= 1	k. A.	k. A.
Pio vs. Acarbose				
Göke (2002 + 2004) ATS K001/EC 501				
Pio	k. A.	k. A. ^p	k. A.	k. A.
Acarbose	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. ^q
2-fach-Therapie				
Pio + SH vs. Met + SH				
Hanefeld (2004) H6E-MC-GLAP (EC409)				
Pio	1 (0,3)	Ödeme 22 ^r (6,9)	10 (3,1)	k. A.
Met	2 (0,6) p= 1	5 (1,6) p <0,001	13 (4,1) p= 0,529	k. A.
Kombination mit Insulin				
Pio + Insulin vs. Met + Insulin				
Jacob (2007)				
Pio	k. A.	Pittingödem untere Extremitäten 7 (38,9)	k. A.	k. A.
Met	k. A.	2 (11,1) p= 0,121	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie ^a	Mortalität	Ödeme	Kardiale Ereignisse	Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
Verschiedene Therapieansätze				
Pio vs. Glim (mit/ohne Met oder Insulin)				
Mazzone (2006) 01-02-TL-OPI-518 (CHICAGO)				
	1 (0,4) ^s	30 (13,0)	k. A.	1 (0,4)
Pio	0 (0,0)	16 (7,0)	k. A.	0 (0,0)
Glim	p= 1 ^d	p= 0,032		p= 1
Studien mit Rosi				
Monotherapie				
Rosi vs. Kontrolle				
Leiter (2005) 49653C/185				
Rosi N: 405	3 (0,7) ^t	17 (4) ^u	k. A.	3 (0,7)
Kontrolle N: 64	1 (1,6) ^t	0 (0,0)	k. A.	1 (1,6)
	p= 0,445	p= 0,095		p= 0,445
Rosi vs. Met				
Khan (2006) 49653/048 (ADOPT)				
Rosi	34 (2,3)	Gesamt 205 (14,1)	SUE 2 (0,1)	Siehe Tabelle 60
Met	31 (2,1)	104 (7,2)	0 (0,0)	Siehe Tabelle 60
	p= 0,711	p ≤ 0,01	p= 0,500	

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie ^a	Mortalität	Ödeme		Kardiale Ereignisse		Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]		Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]		Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
Hällsten (2002)						
Rosi	k. A.	k. A.		k. A.		k. A.
Met	k. A.	k. A.		k. A. ^v		k. A.
Rosenstock (2006) SB-712753/007		Gesamt ^w	SUE	Ischämische Herzerkrankungen		
Rosi	0 (0,0)	11 (7) ^x	0 (0,0)	Gesamt	SUE	
Met	0 (0,0)	4 (3)	0 (0,0)	2 (1,3)	1 (0,6)	0 (0,0)
		p= 0,074		2 (1,3)	1 (0,6)	0 (0,0)
Rosi vs. SH						
John Sutton (2002) & Bakris (2003) 49653/080						
Rosi	0 (0,0)	7 (6,7)		16 (15,4) ^y		1 (1)
Glib	0 (0,0)	1 (1)		12 (12,1)		0 (0,0)
		p=0,066		p= 0,500		p= 1
Smith (2004) & Hanefeld (2007) 49653/020		Gesamt	SUE			
Rosi 4 mg	0 (0,0)	7 (3,5)	0 (0,0)	k. A.		k. A.
Rosi 8 mg	0 (0,0)	17 (8,9)	0 (0,0)	k. A.		k. A.
Glib	0 (0,0)	4 (1,9)	0 (0,0)	k. A.		k. A.
		Rosi 4 + 8 mg vs. Glib				
		p=0,374				
		p=0,002				

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie ^a	Mortalität		Ödeme		Kardiale Ereignisse	Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]		Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]		Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
Khan (2006) 49653/048 (ADOPT)						
Rosi	34 (2,3)		Gesamt	SUE	Siehe Tabelle 60	Siehe Tabelle 60
Glib	31 (2,2)		205 (14,1)	2 (0,1)		
	p= 0,738		123 (8,5)	2 (0,1)		
			p ≤ 0,01			
Rosi vs. Repaglinid						
Raskin (2004)						
Rosi	k. A.		Periphere Ödeme		k. A.	k. A.
Repaglinid	k. A.		5 (3)		k. A.	k. A.
			0 (0,0)			
			p= 0,028			
2-fach-Therapie						
Rosi + SH vs. Plac + SH						
Rosenstock (2006) 49653/135 (RESULT)						
Rosi + Glip	0 (0,0)		Gesamt	SUE	k. A.	4 (3,4)
Glip	2 (1,8) ^z		27 (23)	0 (0)		
	p= 0,238		10 (9)	0 (0)		
			p= 0,004			p= 1
Rosi + Met vs. Met (Titration)						
Leiter (2005) 49653C/185						
Rosi + Met	N: 158	0 (0,0)	7 (4) ^u		k. A.	0 (0,0)
Met	N: 78	0 (0,0)	3 (4)		k. A.	0 (0,0)
			p= 1			

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie ^a	Mortalität	Ödeme		Kardiale Ereignisse	Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]		Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
Weissman (2005) 49653/284					
Rosi + Met	1 (0,3)	Gesamt	SUE	Kardiale Ischämie	k. A.
Met	0 (0,0)	18 (4,7) ^{aa}	0 (0,0)	5 (1,3) ^{bb}	k. A.
	p=0,499	5 (1,3)	0 (0,0)	3 (0,8) ^{cc}	k. A.
		p= 0,006		p= 0,505	
Bailey (2005) SB-712753/002					
Avandamet	1 (0,3)	Gesamt	SUE		k. A.
Met	0 (0,0)	8 (3)	1 (0,3)	k. A.	k. A.
	p= 1	3 (1)	0 (0,0)	k. A.	k. A.
		p= 0,222	p= 1		
Stewart (2006) SB-712753/003					
Avandamet	0 (0,0)	Gesamt	SUE	Ischämische Ereignisse	
Met	0 (0,0)	6 (2)	0 (0)	4 (2) ^{dd}	k. A.
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	k. A.
		p= 0,012		p= 0,054	
Rosi + SH vs. Plac + SH (Titration)					
Baksi (2004) 49653/145					
Rosi + SH	1 (0,4) ^{ee}	Gesamt	SUE		
SH	0 (0,0)	25 (11) ^{ff}	0 (0)	k. A.	2 (0,9)
	p= 0,488	7 (3)	0 (0)	k. A.	0 (0,0)
		p <0,001			p= 0,238

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie ^a	Mortalität	Ödeme	Kardiale Ereignisse	Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
Kerenyi (2004) 49653/162				
Rosi + Glib	1 (0,6) ^{gg}	16 (9,5) ^{hh}	k. A.	2 (1,2)
Glib	0 (0,0)	5 (2,9)	k. A.	0 (0,0)
	p= 0,494	p= 0,011		p= 0,243
Rosi (+ SH) vs. Met (+ SH)				
Stocker (2007)				
Rosi	k. A.	8 (17,8)	k. A.	0 (0,0)
Met	k. A.	0 (0,0)	k. A.	0 (0,0)
		p= 0,002		
Rosi + Met vs. SH + Met				
Derosa (2005/2006)				
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Glim	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Ryan (2006) 49653/282				
Rosi	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Glib	0 (0,0)	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie ^a	Mortalität	Ödeme	Kardiale Ereignisse	Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
Vergleich Rosi vs. Pio				
Monotherapie				
Pio vs. Rosi				
Goldberg (2005) H6E-US-GLAI				
Pio	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
		p= n. s.		p= n. s.
Pio + SH vs. Rosi + SH				
Derosa (2004)				
Pio	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Pio + Met vs. Rosi + Met				
Derosa (2006)				
Pio	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
[Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [Ins]: Insulin [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [n. s.]: nicht signifikant [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff				

^a Angaben beziehen sich, wenn nicht anders aufgeführt, auf die *Safety*-Population.

^b Eigene Berechnung aus der Anzahl der Patienten mit einem Ereignis und der Anzahl randomisierter Patienten.

^c 2 Patienten brachen die Studie aufgrund eines Ödems ab.

^d Eigene Berechnung Fishers exakter Test.

^e Akuter Myokardinfarkt.

^f 1 Patient brach die Studie wegen eines Ödems ab (*ankle edema*).

^g 1 Patient verstarb aufgrund eines akuten Myokardinfarktes.

^h 5 Patienten brachen die Studie wegen eines Ödems ab.

ⁱ Eigene Berechnung Chi²-Test

^j Der p-Wert konnte nicht berechnet werden, da die Größe der Studienarme in der Publikation nicht angegeben ist.

^k 1 Patient brach die Studie wegen eines Myokardinfarktes ab.

^l 1 Todesfall aufgrund einer Koronararterienerkrankung und 1 Todesfall aufgrund eines respiratorischen Versagens.

^m 1 Patient (0,4%) brach die Studie wegen eines Ödems ab.

ⁿ 2 Patienten (0,8%) brachen die Studie wegen eines kardiovaskulären Ereignisses ab (Koronararterienerkrankung und Myokardinfarkt).

^o Es wird nur erwähnt, dass Ödeme häufiger in der Pioglitazongruppe auftraten.

^p 1 Patient brach die Studie aufgrund eines peripheren Ödems ab.

^q 2 Patienten brachen die Studie wegen *cardiac failure* ab.

^r Eigene Berechnung aus der Prozentangabe von Patienten mit einem Ereignis und der Anzahl randomisierter Patienten.

^s Pankreaskarzinom.

^t Angaben aus dem Studienregister der Firma GSK.

^u Dyspnea, shortness of breath, pulmonary edema, edema in the ankles, legs and face, fluid retention in tissue.

^v 1 Patient brach die Studie aufgrund einer ischämischen Herzerkrankung ab.

^w Edema peripheral, edema, generalized edema, pitting edema.

^x 1 Patient brach die Studie aufgrund eines Ödems ab.

^y Heart disorder, cardiomegaly, mitral insufficiency, tachycardia, myocardial infarction, palpitation.

^z Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen. Im Studienregister der Firma GSK werden 2 Todesfälle in der Rosiglitazongruppe (Myokardinfarkt und Herzstillstand) und 3 Todesfälle in der Glipizidgruppe angegeben (Myokardinfarkt, Hirnschlag und atherosklerotische Herzerkrankung).

^{aa} 2 Patienten brachen die Studie wegen eines Ödems ab.

^{bb} 2 Patienten brachen die Studie wegen eines Myokardinfarktes ab.

^{cc} 1 Patient brach die Studie wegen einer koronaren Arterienerkrankung ab.

^{dd} 2x Angina pectoris, 1 Myokardischämie, 1 Myokardinfarkt und Koronararterieninsuffizienz.

^{ee} Myokardinfarkt.

^{ff} 2 Patienten (1%) mit schweren Ödemen; 3 Patienten (1%) brachen die Studie wegen eines Ödems ab.

^{gg} Plötzliche linksseitige Herzinsuffizienz.

^{hh} 3 Patienten brachen die Studie wegen eines Ödems ab.

Tabelle 60: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Kardiovaskuläre Ereignisse – ADOPT-Studie (Kahn 2006)

Ereignisse	Rosiglitazon N= 1456		Metformin N= 1454		Glibenclamid N= 1441	
	Patient mit UE n (%)	Patient mit SUE n (%)	Patient mit UE n (%)	Patient mit SUE n (%)	Patient mit UE n (%)	Patient mit SUE n (%)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	62 (4,3)	49 (3,4)	58 (4,0)	46 (3,2)	41 (2,8)	26 (1,8) ^a
Tödlicher Myokardinfarkt	2 (0,1)	2 (0,1)	2 (0,1)	2 (0,1)	3 (0,2)	3 (0,2)
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	25 (1,7)	22 (1,5)	21 (1,4)	18 (1,2)	15 (1,0)	11 (0,8)
Kongestive Herzinsuffizienz (vom Studienarzt berichtet)	22 (1,5)	12 (0,8)	19 (1,3)	12 (0,8)	9 (0,6) ^a	3 (0,2) ^a
Schlaganfall	16 (1,1)	13 (0,9)	19 (1,3)	17 (1,2)	17 (1,2)	12 (0,8)

[SUE]: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [UE]: unerwünschtes Ereignis

^a p-Wert $\leq 0,05$ vs. Rosiglitazon.

Frakturen

Ergebnisse zu Frakturen fanden sich nur in der ADOPT-Studie (Tabelle 61). Unter einer Monotherapie mit Rosiglitazon wies eine statistisch signifikant höhere Anzahl von Frauen eine Fraktur im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin oder Glibenclamid auf. Im Gegensatz dazu wurde bei Männern keine erhöhte Anzahl von Frakturen festgestellt. Am häufigsten traten die Frakturen bei den Frauen an den unteren Extremitäten auf. Die Anzahl der Frakturen in diesem Bereich war ebenfalls statistisch signifikant höher unter Rosiglitazon als unter Metformin oder Glibenclamid. Aus den Ergebnissen ergibt sich somit ein Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon im Vergleich zu Metformin oder Glibenclamid für das Auftreten von Frakturen als unerwünschtes Ereignis, wobei besonders häufig Knochenbrüche an den unteren Extremitäten auftraten.

Tabelle 61: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Frakturen in der ADOPT-Studie

Geschlecht/Lokalisation	Anzahl Patienten mit einer Fraktur n (%)			p-Wert ^a
	Rosiglitazon N= 1456	Metformin N= 1454	Glibenclamid N= 1441	
Männer	32 (3,95)	29 (3,36)	28 (3,35)	
Frauen	60 (9,30)	30 (5,08)	21 (3,47)	Rosi vs. Met < 0,01 vs. Glib < 0,01
Untere Extremitäten	36 (5,58)	18 (3,05)	8 (1,32)	Rosi vs. Met < 0,05 vs. Glib < 0,01
Obere Extremitäten	22 (3,41)	10 (1,69)	9 (1,49)	Rosi vs. Glib < 0,05
Wirbelsäule	1 (0,16)	1 (0,17)	1 (0,17)	
Hüfte ^b	2 (0,3)	2 (0,3)	0 (0,0)	

^a Kontingenz Chi²-Test (nicht adjustiert).

^b Angaben aus dem Studienregister der Firma GSK.

Körpergewicht und BMI

Die Ergebnisse zu Veränderungen im Körpergewicht bzw. BMI für die verschiedenen untersuchten Therapieoptionen sind in Tabelle 62 und Tabelle 63 dargestellt. In nur 2 Studien war eine Aussage zum Gruppenunterschied der Veränderung im BMI für die untersuchten Therapieoptionen angegeben (Watanabe 2005 und Derosa 2006). Angaben zum Gruppenunterschied der Veränderung im Körpergewicht lagen für diese beiden Studien nicht vor.

Tabelle 62: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95%-KI] p-Wert
Studien mit Pio						
Monotherapie						
Pio vs. Met						
Yamanouchi (2005)						
Pio	k. A.		k. A.		k. A.	k. A.
Met	k. A.		k. A.		k. A.	
Lawrence (2004)						
Pio	k. A.	k. A.			k. A.	k. A.
Met	k. A.	k. A.			k. A.	
Pavo (2003) ^a						
<i>H6E-MC-GLAE</i>		32 W			[LSM (SE)]	
Pio	86,1 (k. A.)	k. A.			0,7 (0,4) ^b	3,1 ^c [k. A.]
Met	88,8 (k. A.)	k. A.			-2,4 (0,4)	< 0,001
Scherthner (2004) ^d						
<i>EC404</i>						
Pio	88,2 (15,5)		k. A.		1,9 (k. A.)	k. A.
Met	89,7 (16,6)		k. A.		-2,5 (k. A.)	

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95%-KI] p-Wert
Pio vs. SH						
Charbonnel (2005) ^e <i>EC405</i> (1. Jahr)						
Pio	k. A.		k.A:		2,8 (k. A.)	k. A.
Glic	k. A.		k. A.		1,9 (k. A.)	
Tan (2005) ^f <i>EC405</i> (2. Jahr)						
Pio	91,7 (19,9) ^g			[LMS (SE)] p < 0,001 95,6 (0,42)	k. A.	k. A.
Glic	89,2 (18,2)			93,4 (0,42)	k. A.	
Lawrence (2004)						
Pio	k. A.	k. A.			k. A.	k. A.
Glic	k. A.	k. A.			k. A.	
Perriello (2006) ^h <i>PIOc/SU04/TIF</i>						
Pio	81,1 (12)		k. A.		~ 2 (k. A.) p = 0,005	k. A.
Glic	78,8 (10,7)		k. A.		~ 2 (k. A.) p = 0,005	
Tan (2004) ⁱ <i>H6E-MC-GLAC</i>						
Pio	88,7 (17,4)		k. A.		[LMS (SE)] 3,0 (0,5)	1,9 [k.A]
Glib	89,1 (16,0)		k. A.		1,1 (0,4)	0,002

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95%-KI] p-Wert
Jain (2006) <i>01-00-TL-OPI-501</i>			56 Wochen			
Pio	93,9 (19,67)		k. A.		3,66 (6,14)	1,7 [0,7; 2,7]
Glib	94,3 (20,02)		k. A.		1,95 (5,35)	< 0,001 ^j
Teramoto (2007) ^k						
Pio	64,8 (9,9)	k. A.			k. A.	k. A.
Glib	67,7 (14,5)	k. A.			k. A.	
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAD</i>						
Pio	74,2 (10,5) ^g		k. A.		1,49 (k. A.) p < 0,001	0,7 [k. A.] n. s.
Glim	74,5 (10,8) ^g		k. A.		0,79 (k. A.) p = 0,045	
Yamanouchi (2005)						
Pio	k. A.		k. A.		k. A.	k. A.
Glim	k. A.		k. A.		k. A.	
Pio vs. Repaglinid						
Jovanovic (2004)						
Pio	k. A.	k. A.			2,0 (k. A.) signif.	k. A.
Repaglinid	k. A.	k. A.			0,3 (k. A.) n. s.	

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95%-KI] p-Wert
Pio vs. Acarbose						
Göke (2002 & 2004) <i>ATS K001/EC 501</i>						
Pio	k. A.	k. A.			1,23 (5,42)	3,3 [2,2;4,4] < 0,001
Acarbose	k. A.	k. A.			-2,09 (3,58)	
2-fach-Therapie						
Pio + SH vs. Met + SH						
Hanefeld (2004) <i>H6E-MC-GLAP (EC409)</i>						
Pio	85,3 (15,1) ^l		k. A.		2,8 (k. A.)	k. A.
Met	84,9 (14,5)		k. A.		-1,0 (k. A.)	
Kombination mit Insulin						
Pio + Insulin vs. Met + Insulin						
Jacob (2007)						
Pio	84,5 (30,4)	92,1 (31,2)			7,66 (k. A.) p < 0,001	k. A.
Met	89,1 (19,1)	96,5 (1,3)			7,43 (k. A.) p < 0,001	

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95%-KI] p-Wert
Verschiedene Therapieansätze						
Pio vs. Glim (mit/ohne Met oder Insulin)						
Mazzone (2006) 01-02-TL-OPI-518 (CHICAGO)			72 Wochen			
Pio	k. A.		k. A.		3,2 (5,4)	2,2 [1,4; 3,1]
Glim	k. A.		k. A.		1,0 (3,7)	< 0,001
Studien mit Rosi						
Monotherapie						
Rosi vs. Kontrolle						
Leiter (2005) 49653C/185		32 Wochen				
Rosi	88 (19,4)	k. A.			+ n. s.	k. A.
K	89 (19,1)	k. A.			n. s.	
Rosi vs. Met						
Khan (2006) ^m 49653/048 (ADOPT)				4 Jahre	[MW (SE)]	
Rosi	91,5 (19,7)			k. A.	4,33 (0,20) ⁿ	6,9 [6,3; 7,4] < 0,001
Met	91,6 (18,7) ^g			k. A.	-2,52 (0,20)	

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95%-KI] p-Wert
Hällsten (2002) Rosi Met	[MW (SE)] 83,7 (2,1) 88,8 (3,0)	[MW (SE)] 84,3 (2,4) 86,8 (2,9)	X		k. A. (k. A.) n. s. - 2 (k. A.) p < 0,05	k. A.
Rosenstock (2006) SB-712753/007 Rosi Met	k. A. k. A.	32 Wochen k. A. k. A.	X		1,5 (5,9) -2,9 (4,4)	4,4 [3,2; 5,6] < 0,001
Rosi vs. SH						
John Sutton (2002) & Bakris (2003) ° 49653/080 Rosi Glib	86,2 (15,6) 85,1 (13,6)	X		k. A. k. A.	5,0 (k. A.) signif. 3,4 (k. A.) signif.	
Khan (2006) 49653/048 (ADOPT) Rosi Glib	91,5 (19,7) 92,0 (20,0)	X		4 Jahre k. A. k. A.	4,33 (0,20) 1,81 (0,22)	2,5 [2,0; 3,1] < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95%-KI] p-Wert
Smith (2004) & Hanefeld (2007) 49653/020						
Rosi 4 mg	k. A.		k. A.		1,75 (k. A.)	8 mg k. A. [k. A.] 0,01 ^P
Rosi 8 mg	k. A.		k. A.		2,95 (k. A.)	
Glib	k. A.		k. A.		1,90 (k. A.)	
Rosi vs. Repaglinid						
Raskin (2004)						
Rosi	k. A.	k. A.			2,3 (k. A.)	k. A.
Repaglinid	k. A.	k. A.			1,6 (k. A.)	k. A.
2-fach-Therapie						
Rosi + SH vs. Plac + SH						
Rosenstock (2006) 49653/135 (RESULT)						
Rosi + Glip	k. A.			k. A.	4,3 (k. A.)	k. A.
Glip	k. A.			k. A.	-1,2 (k. A.)	

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95%-KI] p-Wert
Rosi + Met vs. Met (Titration)						
Leiter (2005) 49653/185		32 Wochen	X			
Rosi + Met	91 (20,3)	k. A.			1,6 (k. A.) signif.	k. A.
Met	90 (16)	k. A.	k. A. (k. A.) n. s.			
Weissman (2005) ^q 49653/284			X			
Rosi + Met	98,2 (22,5)	k. A.			1,79 (4,15)	3,57 [3,0; 4,1]
Met	96,7 (21,1)	k. A.	-1,78 (3,50)	< 0,001		
Bailey (2005) SB-712753/002			X		[MW (SE)]	
Avandamet	90,9 (15,6)	k. A.			1,3 (0,22)	2,2 [1,5; 2,9]
Met	89,5 (14,4)	k. A.	-0,9 (0,26)	< 0,001		
Stewart (2006) SB-712753/003		32 Wochen	X		[MW (SE)]	
Avandamet	88,1 (16,3) ¹	k. A.			0,01 (0,3)	1,91 [k. A.]
Met	87,2 (16,5) ¹	k. A.	-1,9 (0,3)	< 0,001		

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95%-KI] p-Wert
Rosi + SH vs. Plac + SH (Titration)						
Baksi (2004) ⁱ 49653/145	Rosi + Glic k. A. Glic k. A.	k. A. k. A.	X		4,0 (k. A.) signif. k. A.	3,4 [k. A.]; 0,001
Kerenyi (2004) 49653/162	Rosi + Glib 88,1 (16,2) Glib 83,8 (15,9)	k. A. k. A.	X		3,1 (k. A.) 0,14 (k. A.) n. s.	k. A.
Rosi + Met vs. SH + Met						
Derosa (2005)	Rosi 74,2 (3,6) Glim 75,6 (4,2)	X		68,3 (3,0) 71,1 (3,2)	X	
Ryan (2006) 49653/282	Rosi k. A. SH k. A.	k. A. k. A.	X		k. A. k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95%-KI] p-Wert
Rosi (+ SH) vs. Met (+ SH)						
Stocker (2007)			X			
Rosi	84,1 (1,8) ^g	k. A.			1,6 (1,5)	3,6 [k. A.]
Met	84,9 (2,1) ^g	k. A.			-2,0 (1,4)	0,001 ^r
Vergleich Rosi vs. Pio						
Monotherapie						
Pio vs. Rosi						
Goldberg (2005) <i>H6E-US-GLAI</i>			X		[MW (SE)]	
Pio	92,5 (21,0)	k. A.			2,0 (0,2)	0,4 [k. A.] 0,164
Rosi	93,7 (20,6) ^g	k. A.			1,6 (0,2)	
Pio + SH vs. Rosi + SH						
Derosa (2004) ^f		X			X	
Pio	68,9 (3,5)		k. A.		k. A.	k. A.; n. s.
Rosi	67,8 (3,1)		k. A.		k. A.	
<p>[Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [Ins]: Insulin [k. A.]: keine Angaben [KI]: Konfidenzintervall [LMS]: <i>least-squares means</i>; Mittelwerte aus der Methode der kleinsten Quadrate [LOCF]: <i>Last Observation Carried Forward</i> [Met]: Metformin [MW]: Mittelwert [MWD]: Mittelwert der Differenz [n. s.]: nicht signifikant [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>standard deviation</i>, Standardabweichung [SE]: <i>standard error</i>, Standardfehler [SH]: Sulfonylharnstoff [signif.]: signifikant</p>						

^a Angaben beruhen auf der Auswertung der ITT-Population mit LOCF-Analyse.

^b ANCOVA mit Behandlung, Ort der Untersuchung und Wert vor Studienbeginn als Einflussgrößen.

^c Eigene Berechnung.

^d Deskriptive Auswertung für die *Safety*-Population.

^e Auswertungspopulation unklar (Anzahl der Patienten pro Gruppe wurde in der Publikation nicht angegeben).

^f *Complete-Case-Analyse*.

^g Randomisierte Patienten.

^h Auswertung unklar, vermutlich Angaben zur *Safety*-Population.

ⁱ Auswertung der *Safety*-Population.

^j Eigene Berechnung t-Test.

^k Keine Auswertung für Körpergewicht; es werden nur die Angaben zu Studienbeginn genannt.

^l Werte für die *Safety*-Population.

^m Randomisierte Population (Randomisierungsnummer und mindestens einmalige Behandlung mit der Studienmedikation) und ein Messwert für Gewicht.

ⁿ Angaben aus dem Studienregisterbericht von GSK.

^o Auswertung von Patienten mit einem Wert vor Beginn der Studie und einem Wert am Ende der Studie.

^p Einseitige Varianzanalyse.

^q ITT-Analyse ohne LOCF für Patienten, die die Studie beendeten.

^r t-Test für unabhängige Gruppen.

Tabelle 63: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – BMI (kg/m²)

Studie	Beginn	26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95%-KI p-Wert
Studien mit Pio					
Pio vs. SH					
Watanabe (2005) ^a					
<i>CCT 901</i>					
Pio	24,4 (4,4)	24,5 (4,6)	X	0,3 ^b (2,0)	k. A. [k. A.]
Glib	24,7 (3,7)	24,1 (5,3)		-0,3 (12,4)	n. s.
Vergleich Rosi vs. Pio					
Pio + Met vs. Rosi + Met					
Derosa (2006) ^a					
Pio	26,9 (1,2)	X	26,6 (1,1)	k. A. (k. A.)	k. A. [k. A.]
Rosi	26,4 (1,4)		26,0 (1,2)	n. s.	n. s.
				k. A. (k. A.)	n. s.
				n. s.	
[BMI]: Body-Mass-Index [Glib]: Glibenclamid [k. A.]: keine Angaben [KI]: Konfidenzintervall [Met]: Metformin [MW]: Mittelwert [MWD]: Mittelwert der Differenz [n. s.]: nicht signifikant [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>standard deviation</i> , Standardabweichung [SH]: Sulfonylharnstoff					

^a Complete-Case-Analyse.

^b Änderung in % gegenüber dem Werten zu Studienbeginn.

Therapiezufriedenheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Angaben zur Therapiezufriedenheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nur zu Rosiglitazon publiziert. Die Therapiezufriedenheit wurde mithilfe des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Statusversion (DTSQs) erfasst (Tabelle 64). Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mithilfe des Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF 36) erhoben (Tabelle 65). Bei der Bewertung wurden die folgenden Aspekte besonders berücksichtigt:

a.) Die Ergebnisse von Leiter 2005 (49653C/185) zur Therapiezufriedenheit zeigten für den Vergleich von Rosiglitazon versus Kontrolle einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied mit einer größeren Therapiezufriedenheit unter Rosiglitazontherapie. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt. Die Anzahl der Patienten, die nicht für die Auswertung berücksichtigt wurden, war, ausgehend von der Anzahl der randomisierten Patienten, mit 27 % in beiden Gruppen für den DTSQs bzw. 22 bis 27 % für den SF-36 sehr hoch. Eine LOCF-Analyse wurde nicht durchgeführt. Da es sich zusätzlich um eine Studie mit offenem Design und damit hohem Verzerrungspotenzial für subjektive Endpunkte wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit handelt, blieb ein Vor- oder Nachteil für eine Behandlung mit Rosiglitazon versus Kontrolle unklar.

Bei den weiteren Studien, die Therapiezufriedenheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität bewerteten, handelte es sich um doppelblinde Studien, die Ergebnisse wiesen entsprechend ein geringeres Verzerrungspotenzial auf.

b.) Für den Vergleich Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Sulfonylharnstoff (RESULT-Studie) war die Rücklaufquote der Fragebögen zur Therapiezufriedenheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit 84 bis 89 %, gerechnet auf die Anzahl der randomisierten Patienten, ausreichend. Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt mit einer höheren Therapiezufriedenheit unter Rosiglitazon. Somit ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff hinsichtlich der Therapiezufriedenheit im Vergleich zu Placebo/Sulfonylharnstoff. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt. Ein Vor- oder Nachteil einer der beiden Therapieoptionen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lag somit nicht vor.

c.) Die ADOPT-Studie zeigte für den Vergleich Rosiglitazon versus Metformin und Rosiglitazon versus Sulfonylharnstoff hinsichtlich der Therapiezufriedenheit keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für den Vergleich Rosiglitazon versus Metformin ein statistisch signifikanter Unterschied für die *physical component* und *mental component* ermittelt. Unter Rosiglitazon zeigte sich eine größere Verschlechterung der *physical component* und eine geringere Verschlechterung der *mental component* als unter Metformin.

Für die *mental health domain* und *vitality domain* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Im Vergleich von Rosiglitazon versus Glibenclamid zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nur für die *physical component*. Die Behandlung mit Rosiglitazon führte zu einer stärkeren Abnahme der durch die *physical component* beschriebenen Lebensqualität als eine Behandlung mit Sulfonylharnstoff.

Von den ursprünglich in die jeweiligen Gruppen randomisierten Patienten wurden zur Feststellung der Therapiezufriedenheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur 93 % (Glibenclamid) bzw. 96 % (Rosiglitazon und Metformin) der Patienten befragt. In die Auswertung wiederum gingen nur 83 % (Glibenclamid) bzw. 86 % (Rosiglitazon und Metformin) der verteilten Fragebögen ein. Die Rate der Patienten (in Bezug auf die Anzahl der randomisierten Patienten), für die kein Fragebogen in die Auswertung einfluss, war mit 17 bis 23 % insgesamt relativ groß. Eine ähnliche Quote an nicht berücksichtigten Patienten ergab sich für die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit 15 bis 22 %. Insgesamt blieb somit unklar, ob eine Behandlung mit Rosiglitazon versus Metformin bzw. Rosiglitazon versus Glibenclamid einen Vor- oder Nachteil hinsichtlich der Therapiezufriedenheit oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufweist.

d.) In der Studie von Leiter 2005 zeigte sich für den Vergleich von Rosiglitazon/Metformin versus Metformin (Titration) zwischen den Therapieoptionen kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied für die Therapiezufriedenheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Allerdings war die Anzahl der nicht in die Bewertung aufgenommenen Patienten mit 21 % (DTSQs) und 22 % (SF-36) relativ groß. Aufgrund des offenen Studiendesigns, einer fehlenden LOCF-Auswertung und der hohen Anzahl an nicht berücksichtigten Patienten blieb ein Vor- oder Nachteil für eine Behandlung mit Rosiglitazon/Metformin versus Metformin (Titration) für die Endpunkte Therapiezufriedenheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf der Basis dieser Studie unklar.

In 2 doppelblinden Studien (Weissmann 2005: 49653/284 und Bailey 2005: SB-712753/002) wurde ebenfalls ein Vergleich von Rosiglitazon/Metformin versus Metformin (Titration), allerdings nur für den Endpunkt Therapiezufriedenheit, durchgeführt.

In der Studie von Weissmann 2005 (49653/284) zeigte sich unter Rosiglitazon/Metformin eine geringere Abnahme in der Therapiezufriedenheit als unter Metformin (Titration). Der Unterschied in der Therapiezufriedenheit zwischen den Gruppen war aber nicht statistisch signifikant. Die Rate an Patienten, die nicht in die Auswertung gelangten war, in Bezug auf die Anzahl randomisierter Patienten mit jeweils 19 % pro Behandlungsgruppe allerdings relativ groß. In der Publikation von Bailey 2005 (SB-712753/002) zeigte sich auch eine geringere Abnahme der Therapiezufriedenheit unter Rosiglitazon/Metformin im Vergleich zu Metformin (Titration). Der Unterschied zwischen den Gruppen war in dieser Studie aber

statistisch signifikant und die Rücklaufquote der Fragebögen zur Therapiezufriedenheit mit 92 bis 94 %, berechnet für die Anzahl der randomisierten Patienten, ausreichend.

Zusammengefasst ergab sich somit für den Vergleich Rosiglitazon/Metformin versus Metformin (Titration) auf der Basis der doppelblinden Studie von Bailey 2005 ein Vorteil einer Behandlung mit Rosiglitazon für den Endpunkt Therapiezufriedenheit.

Tabelle 64: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Therapiezufriedenheit

Studie	Werte vor Behandlungsbeginn MW (SD), N	Ergebnisse zum Studienende MW (SD), N	Veränderung zu Studienbeginn MW (SD), N	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) ^a MWD, KI, p-Wert
DTSQs – Behandlungszufriedenheit				
Rosi vs. Kontrolle				
Leiter (2005) ^b 49653C/185				
Rosi	25,0 (7,7), 361 ^c	30,4 (5,4), 325	5,1 (8,5), 296 ^{c d}	2,6 [0,8; 4,3]; 0,004
K	25,9 (7,5), 59	28,3 (8,1), 50	1,7 (7,4), 47 ^{c d}	
Rosi + SH vs. Plac + SH				
Rosenstock (2006) 49653/135				
(RESULT)			LSM (SD)	
Rosi + Glip	31,7 (4,6), 103	k. A.	1,15 (6,6), 103	2,76 [1,28; 4,24] ^{c e} ;
Glip	32,3 (4,0), 97	k. A.	-1,61 (7,3), 97	< 0,001
Rosi vs. Met				
Kahn (2006) 49653/048				
(ADOPT)			MW (SE)	
Rosi	30,8 (5,1), 1195	k. A.	0,61 (0,16), 1195	-0,06 [-0,50; 0,38] ^f ;
Met	30,6 (5,4), 1206	k. A.	0,68 (0,17), 1206	k. A.
Rosi vs. SH				
Kahn (2006) 49653/048				
(ADOPT)			MW (SE)	
Rosi	30,8 (5,1), 1195	k. A.	0,61 (0,16), 1195	0,12 [-0,35; 0,59]; k. A.
Glim	30,6 (5,5), 1115	k. A.	0,49 (0,18), 1115	
Rosi + Met vs. Met (Titration)				
Leiter (2005) 49653C/185				
Rosi + Met	27,2 (6,9), 153	30,9 (4,9), 129	3,4 (6,9), 125 ^{c d}	0,7 [-0,7; 2,2] ^e ; 0,327
Met	27,5 (6,6), 73	30,4 (5,1), 63	2,5 (6,1), 62 ^{c d}	
Weissman (2005) 49653/284				
			LSM (SD)	
Rosi + Met	30,92 (5,23), 311	30,41 (6,24), 311	-0,51 (6,68), 311	0,93 [-0,06; 1,91] ^g ; k. A.
Met	30,87 (5,34), 311	29,63 (6,91), 311	-1,24 (6,38), 311	

(Fortsetzung)

Tabelle 64 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Therapiezufriedenheit

Studie	Werte vor Behandlungsbeginn MW (SD), N	Ergebnisse zum Studienende MW (SD), N	Veränderung zu Studienbeginn MW (SD), N	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) ^a MWD, KI, p-Wert
Bailey (2005) <i>SB-712753/002</i>			MW (SE)	
Avandamet	29,5 (k. A.), 270	k. A.	-0,1 (0,36), 270	1,3 [0,3; 2,3] ^h ; < 0,014
Met	29,2 (k. A.), 258	k. A.	-1,1 (0,43), 258	
DTSQs – Hyperglykämieempfindung				
Rosi + Met vs. Met (Titration)				
Weissman (2005) <i>49653/284</i>			LSM (SD)	
Rosi + Met	2,78 (2,04), 308	2,11 (1,96), 308	-0,66 (2,25), 308	-0,35 [-0,62; -0,07]; k..A.
Met	2,58 (2,06), 311	2,34 (1,90), 311	-0,24 (2,06), 311	
DTSQs – Hypoglykämieempfindung				
Rosi + Met vs. Met (Titration)				
Weissman (2005) <i>49653/284</i>			LSM (SD)	
Rosi + Met	0,63 (1,25), 308	1,03 (1,53), 308	-0,40 (1,74), 308	0,19 [-0,04; 0,42] ; k..A.
Met	0,75 (1,33), 311	0,88 (1,35), 311	-0,13 (1,69), 311	
[ANCOVA]: Analyse der Kovarianz [DTSQs]: <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Status Version</i> [Glim]: Glimperid [Glip]: Glipizid [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [KI]: Konfidenzintervall [LMS]: <i>least-squares means</i> ; Mittelwerte aus der Methode der kleinsten Quadrate [Met]: Metformin [MW]: Mittelwert [MWD]: Mittelwert der Differenz [N]: Anzahl ausgewerteter Patienten [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>standard deviation</i> , Standardabweichung [SE]: <i>standard error</i> , Standardfehler [SH]: Sulfonylharnstoff				

^a Es handelt sich in allen Fällen um adjustierte Auswertungen.^b Aus dem DTSQs-Fragebogen wurden nur die Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit gezeigt. Eine LOCF-Analyse wurde nicht vorgenommen.^c Angaben aus dem Studienregister der Firma GSK.^d ANCOVA mit Behandlung, Region und Wert zu Studienbeginn als Einflussgrößen.^e Analyse mit Messwiederholungen und Adjustierung für Werte zu Studienbeginn.^f Analyse mit Messwiederholungen mit Adjustierung für Werte zu Studienbeginn. Ländergruppe, Behandlung, Geschlecht, Zeit und Behandlung * Zeit Interaktion.^g ANCOVA mit Behandlung, Zentrum, Werte zu Studienbeginn und vorheriger Behandlung als Einflussgrößen.^h ANCOVA mit Behandlung, Land, Geschlecht und Wert zu Studienbeginn als Einflussgrößen.

Tabelle 65: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Werte vor Behandlungsbeginn MW (SD), N	Ergebnisse zum Studienende MW (SD), N	Veränderung zu Studienbeginn MW (SD), N	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) ^a MWD, KI, p-Wert
SF 36				
Rosi vs. Kontrolle				
Leiter (2005) ^b 49653C/185				
Physical Component				
Rosi	k. A.	k. A.	0,7 (7,1), 315 ^{c d}	-0,18 [-2,39; 2,03] ^c ; n. s.
K	k. A.	k. A.	0,9 (10,4), 47 ^{c d}	
Mental Component				
Rosi	k. A.	k. A.	0,7 (9,0), 315 ^{c d}	-0,85 [-3,22; 1,52] ; n. s.
K	k. A.	k. A.	2,1 (8,2), 47 ^{c d}	
Rosi + SH vs. Plac + SH				
Rosenstock (2006) & Herman (2005) 49653/135 (RESULT)				
Physical Component				
			LSM (SD)	
Rosi + Glip	47,5 (7,9), 103	k. A.	1,3 (9,9) ^c , 103	1,04 [-1,19; 3,27] ^{c e} ; n. s.
Glip	45,5 (9,5), 94	k. A.	-2,43 (10,8), 94	
Mental Component				
			LSM (SD)	
Rosi + Glip	54,8 (7,7), 103	k. A.	-0,4 (9,3), 103	1,21[-0,87; 3,30] ^{c e} ; n. s.
Glip	55,1 (8,0), 94	k. A.	-1,71 (10,1), 94	
Rosi vs. Met				
Kahn (2006) 49653/048 (ADOPT)				
Physical Component				
			MW (SE)	
Rosi	48,3 (8,7), 1197	k. A.	-2,52 (0,27), 1197	-1,30 [-2,02; -0,57] ^f ; k. A.
Met	47,9 (8,8), 1217	k. A.	-1,22 (0,27), 1217	
Mental Component				
			MW (SE)	
Rosi	52,3 (8,8), 1197	k. A.	-0,74 (0,28), 1197	0,80 [0,03; 1,57] ; k. A.
Met	52,7 (8,8), 1217	k. A.	-1,54 (0,29), 1217	
Mental Health Domain				
			MW (SE)	
Rosi	76,9 (17,0), 1225	k. A.	-1,94 (0,49), 1225	1,06 [-0,27; 2,39] ; k. A.
Met	77,4 (16,9), 1237	k. A.	-3,00 (0,50), 1237	

(Fortsetzung)

Tabelle 65 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit - Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Werte vor Behandlungsbeginn MW (SD), N	Ergebnisse zum Studienende MW (SD), N	Veränderung zu Studienbeginn MW (SD), N	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) MWD, KI, p-Wert
Vitality Domain			MW (SE)	
Rosi	63,1 (21,1), 1226	k. A.	-3,46 (0,57), 1226	-0,29 [-1,84; 1,25] ;
Met	63,1 (20,7), 1237	k. A.	-3,17 (0,58), 1237	k. A.
Rosi vs. SH				
Kahn (2006) 49653/048 (ADOPT)				
Physical Component			MW (SE)	
Rosi	48,3 (8,7), 1197	k. A.	-2,52 (0,27), 1197	-1,20 [-1,97; -0,43] ;
Glim	47,9 (9,0), 1126	k. A.	-1,32 (0,30), 1126	k. A.
Mental Component			MW (SE)	
Rosi	52,3 (8,8), 1197	k. A.	-0,74 (0,28), 1197	0,15 [-0,67; 0,98] ; k. A.
Glim	52,4 (9,2), 1126	k. A.	-0,89 (0,32), 1126	
Mental Health Domain			MW (SE)	
Rosi	76,9 (17,0), 1225	k. A.	-1,94 (0,49), 1225	-0,10 [-1,52; 1,32] ;
Glim	76,9 (17,5), 1150	k. A.	-1,85 (0,56), 1150	k. A.
Vitality Domain			MW (SE)	
Rosi	63,1 (21,1), 1226	k. A.	-3,46 (0,57), 1226	-0,93 [-2,57; 0,72] ;
Glim	62,7 (21,0), 1150	k. A.	-2,54 (0,64), 1150	k. A.
Rosi + Met vs. Met (Titration)				
Leiter (2005) 49653C/185				
Physical Component			MW (SE)	
Rosi + Met	k. A.	k. A.	-0,5 (8,8), 124 ^{cd}	-0,16 [-2,65; 2,32] ; n. s.
Met	k. A.	k. A.	-0,4 (8,1), 61 ^{cd}	
Mental Component			MW (SE)	
Rosi + Met	k. A.	k. A.	0,6 (9,1), 124 ^{cd}	-1,75 [-4,14; 0,64] ; n. s.
Met	k. A.	k. A.	2,4 (9,1), 61 ^{cd}	
[ANCOVA]: Analyse der Kovarianz [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [KI]: Konfidenzintervall [LMS]: <i>least-squares means</i> ; Mittelwerte aus der Methode der kleinsten Quadrate [Met]: Metformin [MW]: Mittelwert [MWD]: Mittelwert der Differenz [N]: Anzahl ausgewerteter Patienten [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>standard deviation</i> , Standardabweichung [SE]: <i>standard error</i> , Standardfehler [SF 36]: <i>Short-Form 36</i> [SH]: Sulfonylharnstoff				

^a Es handelt sich in allen Fällen um adjustierte Auswertungen.

^b Eine LOCF-Analyse wurde nicht vorgenommen.

^c Angaben aus dem Studienregister der Firma GSK.

^d ANCOVA mit Behandlung, Region und Wert zu Studienbeginn als Einflussgrößen.

^e Analyse mit Messwiederholungen und Adjustierung für Werte zu Studienbeginn.

^f Analyse mit Messwiederholungen mit Adjustierung für Werte zu Studienbeginn. Ländergruppe, Behandlung, Geschlecht, Zeit und Behandlung * Zeit Interaktion.

I 3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit unklarer Anwendbarkeit

Tabelle 66: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Pioglitazon

Therapieschema		Zielgröße							
		Pio vs. Met Monotherapie	Pio + SH vs. Met + SH 2-fach-Therapie	Pio vs. SH Monotherapie	Pio vs. Glim mit/ohne Met oder Ins	Pio vs. Repaglinid Monotherapie	Pio vs. Acarbose Monotherapie	Pio vs. Met Kombination mit Insulin	
Gesamtmortalität		?	?	?	?	-	-	-	
Kardiale	Morbidität (Endpunkt) Nicht tödlicher MI, koronare Revaskularisierung	-	-	-	?	-	-	-	
	Mortalität	?		?	?	-	-	-	
Zerebrale	Morbidität (Endpunkt) Nicht tödlicher Schlaganfall	-	-	-	?	-	-	-	
	Mortalität	-	-	-	?	-	-	-	
Gefäßbedingte nichtkardiale / nichtzerebrale	Morbidität (Endpunkt) Kartotisendarteriektomie/ -stenting	-	-	-	?	-	-	-	
	Mortalität	-	-	-	?	-	-	-	
Erblindungen		-	-	-	-	-	-	-	
Dialysenotwendigkeit		-	-	-	-	-	-	-	
Amputationen (Minor- und Majoramputationen)		-	-	-	-	-	-	-	
Krankenhausaufenthalte, generell		-	-	-	-	-	-	-	
Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata		-	-	-	-	-	-	-	

(Fortsetzung)

Tabelle 66 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Pioglitazon

Therapieschema								
Zielgröße	Pio vs. Met Monotherapie	Pio + SH vs. Met + SH 2-fach-Therapie	Pio vs. SH Monotherapie	Pio vs. Glim mit/ohne Met oder Ins	Pio vs. Repaglinid Monotherapie	Pio vs. Acarbose Monotherapie	Pio vs. Met Kombination mit Insulin	
Durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik	-	-	-	-	-	-	-	
Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien unter Berücksichtigung des BZ	?	↔	Pio +	↔	?	?	?	
Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	↔	↔	?	↔	-	-	
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	-	↔	↔	↔	-	-	
	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	↔	↔	↔	↔	?	?	?
	Gesamtrate Ödeme	Pio-	(Pio -)	Pio -^a	(Pio -)	?	-	?
	Schwerwiegende Ödeme	-	-	-	-	-	-	-
	Studienabbruch wegen Ödemen	?	-	?	-	-	?	-
	Körpergewicht	(Pio -)	-	Pio -	(Pio -)	-	(Pio -)	-
	Kardiale Ereignisse	↔ ^b	↔	?	-	-	-	-
	Schwerwiegende kardiale Ereignisse	-	-	?	-	-	-	-
	Herzinsuffizienz	-	-	?	-	-	-	-
	Frakturen	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 66 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Pioglitazon

Therapieschema									
Zielgröße	Pio vs. Met Monotherapie	Pio + SH vs. Met + SH 2-fach-Therapie	Pio vs. SH Monotherapie	Pio vs. Glim mit/ohne Met oder Ins	Pio vs. Repaglinid Monotherapie	Pio vs. Acarbose Monotherapie	Pio vs. Met Kombination mit Insulin		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	-	-	-	-	-	-	-		
Therapiezufriedenheit	-	-	-	-	-	-	-		
<p>- : Keine Daten vorhanden ↔: Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen (Pio -): Hinweis auf einen Nachteil von Pioglitazon Pio +: Beleg eines Vorteils für Pioglitazon Pio -: Beleg eines Nachteils für Pioglitazon ?: Ergebnisse unklar aufgrund unzureichender Datenlage: 1. Studie nicht angelegt, um Ergebnisse zu der entsprechenden Zielgröße zu ermitteln, daher zu geringe Ereignisraten, 2. unzureichende Auswertung/Darstellung der Studienergebnisse, 3. inkonsistente Studienergebnisse [BZ]: Blutzucker [Glim]: Glimpirid [Met]: Metformin [MI]: Myokardinfarkt [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [SH]: Sulfonylharnstoff [UE]: unerwünschte Ereignisse</p>									

^a Periphere Ödeme.

^b Kardiovaskuläre UE.

Tabelle 67: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Rosiglitazon

Therapieschema		Zielgröße									
		Rosi + SH vs. Plac + SH 2-fach-Therapie	Rosi vs. Kontrolle Monotherapie	Rosi vs. Met Monotherapie	Rosi + Met vs. Met Titration 2-fach-Therapie	Rosi (+SH) vs. Met (+SH) 2-fach-Therapie	Rosi vs. SH Monotherapie	Rosi + SH vs. SH Titration 2-fach-Therapie	Rosi + Met vs. SH + Met 2-fach-Therapie	Rosi vs. Repaglinid Monotherapie	
Gesamtmortalität		?	?	↔	?	-	↔	?	?	-	
Kardiale	Morbidität (Endpunkt)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Mortalität	?	-	?	-	-	?	?	-	-	
Zerebrale	Morbidität (Endpunkt)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Mortalität	-	-	?	-	-	?	-	-	-	
Geäßbedingte / nichtkardiale / nichtzerebrale	Morbidität (Endpunkt)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Mortalität	-	-	?	?	-	-	-	-	-	

(Fortsetzung)

Tabelle 67 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Rosiglitazon

Therapieschema										
Zielgröße	Rosi + SH vs. Plac + SH 2-fach-Therapie	Rosi vs. Kontrolle Monotherapie	Rosi vs. Met Monotherapie	Rosi + Met vs. Met Titration 2-fach-Therapie	Rosi (+SH) vs. Met (+SH) 2-fach-Therapie	Rosi vs. SH Monotherapie	Rosi + SH vs. SH Titration 2-fach-Therapie	Rosi + Met vs. SH + Met 2-fach-Therapie	Rosi vs. Repaglimid Monotherapie	
Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien unter Berücksichtigung des BZ	↔	?	↔	↔	?	Rosi +	↔	↔	?	
Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	↔	↔	↔	↔	-	↔	Rosi -	↔	-
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	↔	↔	↔	↔	-	↔	↔	?	-
	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	↔	↔	↔	↔	↔	1 Jahr ↔ 4 Jahre (Rosi +)	Rosi -	↔	↔
	Gesamtrate Ödeme	(Rosi -)	↔	(Rosi -)	Rosi -	(Rosi -)	Rosi -	Rosi -	-	(Rosi -)^a

(Fortsetzung)

Tabelle 67 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Rosiglitazon

Therapieschema										
Zielgröße		Rosi + SH vs. Plac + SH 2-fach-Therapie	Rosi vs. Kontrolle Monotherapie	Rosi vs. Met Monotherapie	Rosi + Met vs. Met Titration 2-fach-Therapie	Rosi (+SH) vs. Met (+SH) 2-fach-Therapie	Rosi vs. SH Monotherapie	Rosi + SH vs. SH Titration 2-fach-Therapie	Rosi + Met vs. SH + Met 2-fach-Therapie	Rosi vs. Repaglimid Monotherapie
Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Schwerwiegende Ödeme	?	-	↔	?	-	↔	?	-	-
	Studienabbruch wegen Ödemen	-	-	?	?	?	-	Rosi -	-	-
	Körpergewicht	-	-	(Rosi -)	Rosi -	(Rosi -)	Rosi -	(Rosi -)	-	-
	Kardiale Ereignisse	-	-	↔ ^b	↔ ^c	-	↔	-	-	-
	Schwerwiegende kardiale Ereignisse	-	-	↔	-	-	(Rosi -)	-	-	-
	Herzinsuffizienz	?	?	↔	-	?	(Rosi_d -)	↔	-	-
	Frakturen	-	-	(Rosi -) Frauen	-	-	(Rosi -) Frauen	-	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	?	?	?	-	?	-	-	-	

(Fortsetzung)

Tabelle 67 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Rosiglitazon

Therapieschema	Rosi + SH vs. Plac + SH 2-fach-Therapie	Rosi vs. Kontrolle Monotherapie	Rosi vs. Met Monotherapie	Rosi + Met vs. Met Titration 2-fach-Therapie	Rosi (+SH) vs. Met (+SH) 2-fach-Therapie	Rosi vs. SH Monotherapie	Rosi + SH vs. SH Titration 2-fach-Therapie	Rosi + Met vs. SH + Met 2-fach-Therapie	Rosi vs. Repaglimid Monotherapie
Zielgröße									
Therapiezufriedenheit	(Rosi +)	?	?	(Rosi +)	-	?	-	-	-
<p>- : Keine Daten vorhanden ↔: Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen (Rosi +): Hinweis auf einen Vorteil von Pioglitazon (Rosi -): Hinweis auf einen Nachteil von Pioglitazon Rosi +: Beleg eines Vorteils für Rosiglitazon Rosi -: Beleg eines Nachteils für Rosiglitazon ?: Ergebnisse unklar aufgrund unzureichender Datenlage: 1. Studie nicht angelegt, um Ergebnisse zu der entsprechenden Zielgröße zu ermitteln, daher zu geringe Ereignisraten, 2. unzureichende Auswertung/Darstellung der Studienergebnisse, 3. inkonsistente Studienergebnisse [BZ]: Blutzucker [Met]: Metformin [MI]: Myokardinfarkt [Rosi]: Rosiglitazon [Plac]: Placebo [SH]: Sulfonylharnstoff</p>									

^a Periphere Ödeme.

^b Kardiovaskuläre Erkrankungen.

^c Kardiale Ischämie.

^d Als unerwünschtes Ereignis und als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 68: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für den Vergleich Pioglitazon vs. Rosiglitazon

Therapieschema		Zielgröße		
		Pio vs. Rosi Monotherapie	Pio + SH vs. Rosi + SH 2-fach-Therapie	Pio + Met vs. Rosi + Met 2-fach-Therapie
Gesamtmortalität		-	-	-
Kardiale	Morbidität (Endpunkt)	-	-	-
	Mortalität	-	-	-
Zerebrale	Morbidität (Endpunkt)	-	-	-
	Mortalität	-	-	-
Gefäßbedingte nichtkardiale/ nichtzerebrale	Morbidität (Endpunkt)	-	-	-
	Mortalität	-	-	-
Erblindungen		-	-	-
Dialysenotwendigkeit		-	-	-
Amputationen (Minor- und Majoramputationen)		-	-	-
Krankenhausaufenthalte, generell		-	-	-
Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata		-	-	-
Durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik		-	-	-
Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien unter Berücksichtigung des BZ		?	?	-

(Fortsetzung)

Tabelle 68 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für den Vergleich Pioglitazon vs. Rosiglitazon

Therapieschema				
Zielgröße	Pio vs. Rosi Monotherapie		Pio + SH vs. Rosi + SH 2-fach-Therapie	
	Pio + Met vs. Rosi + Met 2-fach-Therapie			
	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	-	?	?
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	-	?	?
Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	↔	?	?
	Gesamtrate Ödeme	?	-	-
	Schwerwiegende Ödeme	-	-	-
	Studienabbruch wegen Ödemen	-	-	-
	Körpergewicht / BMI	↔	↔	BMI ↔
	Kardiale Ereignisse	-	-	-
	Schwerwiegende kardiale Ereignisse	-	-	-
	Herzinsuffizienz	?	-	-
	Frakturen	-	-	-
		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	-	-
	Therapiezufriedenheit	-	-	-
<p>- : Keine Daten vorhanden ↔: Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen ?: Ergebnisse unklar aufgrund unzureichender Datenlage: 1. Studie nicht angelegt, um Ergebnisse zu der entsprechenden Zielgröße zu ermitteln, daher zu geringe Ereignisraten, 2. unzureichende Auswertung/Darstellung der Studienergebnisse, 3. inkonsistente Studienergebnisse</p> <p>[BMI]: Body-Mass-Index [BZ]: Blutzucker [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff</p>				

Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Pioglitazon

Für die patientenrelevanten Endpunkte Krankenhausaufenthalte, Erblindungen, Dialysenotwendigkeit, Amputationen, hyperosmolare und ketoazidotische Komata, durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik, Frakturen, Therapiezufriedenheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor, sodass bezüglich dieser Endpunkte keine Aussagen über den Vor- oder Nachteil einer Therapie mit Pioglitazon im Vergleich zu anderen Therapieoptionen möglich sind.

Makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität

Keine der in die Bewertung aufgenommenen Studien war darauf ausgerichtet, makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität als Endpunkte zu untersuchen. Aufgrund der geringen Ereignisraten in der Studie von Mazzone 2006 (01-02-TL-OPI-518), der einzigen Studie, die explizit Folgekomplikationen und Mortalität als Endpunkte nannte für den Vergleich von **Pioglitazon versus Glimepirid** (unter einer begleitenden Therapie mit/ohne Metformin oder Insulin), lagen auch für diesen Therapievergleich keine aussagekräftigen Daten vor. Zusammenfassend bleibt somit unklar, ob ein Vor- oder Nachteil einer Therapieoption bezüglich makro- und mikrovaskulärer Folgekomplikationen und Mortalität vorliegt.

Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung

Im Vergleich einer Behandlung mit **Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff** in der Monotherapie zeigt sich ein Vorteil für Pioglitazon hinsichtlich der Häufigkeit von Hypoglykämien. Für den Vergleich **Pioglitazon/Sulfonylharnstoff versus Metformin/Sulfonylharnstoff** und **Pioglitazon versus Glimepirid** (unter einer begleitenden Therapie mit/ohne Metformin oder Insulin) zeigte sich kein Vor- oder Nachteil einer der Therapieoptionen hinsichtlich der Häufigkeit von Hypoglykämien. Für alle anderen Therapieoptionen lagen keine ausreichenden Daten vor; es bleibt für diese Behandlungsansätze somit unklar, ob ein Vor- oder Nachteil hinsichtlich der Häufigkeit von Hypoglykämien besteht.

Unerwünschte Ereignisse

Für die folgenden Therapieoptionen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse: 1. **Pioglitazon versus Metformin** in der Monotherapie, 2. **Pioglitazon/Sulfonylharnstoff versus Metformin/Sulfonylharnstoff** und 3. **Pioglitazon versus Glimepirid** (unter einer begleitenden Therapie mit/ohne Metformin oder Insulin).

Somit zeigte sich kein Vor- oder Nachteil hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse für diese Therapieoptionen. Dieses Ergebnis gilt auch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, mit Ausnahme des Vergleichs von **Pioglitazon versus Metformin** in der Monotherapie – für diesen Vergleich lagen keine Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vor.

Für den Vergleich **Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff** in der Monotherapie zeigte sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei einer hohen Heterogenität für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse. Somit blieb unklar, ob ein Vor- oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsoptionen hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse besteht. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich in keiner der bewerteten Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapieoptionen. Ein Vor- oder Nachteil wurde somit für Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nicht gezeigt.

Für alle anderen Therapieoptionen lagen für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und von Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen keine auswertbaren Daten vor bzw. waren die Ereignisraten zu gering, um eine Aussage über den Vor- oder Nachteil einer Therapieoption zu treffen.

Ödeme

Für die folgenden Therapieoptionen zeigte sich ein Nachteil für Pioglitazon in der Gesamtrate von Ödemen als unerwünschtes Ereignis: 1. **Pioglitazon versus Metformin** in der Monotherapie, 2. **Pioglitazon/Sulfonylharnstoff versus Metformin/Sulfonylharnstoff**, 3. **Pioglitazon versus Glimpirid** (unter einer begleitenden Therapie mit/ohne Metformin oder Insulin). Für den Vergleich von **Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff** in der Monotherapie beschränkt sich die Aussage eines Nachteils von Pioglitazon auf die Häufigkeit von peripheren Ödemen. Für alle anderen Therapieoptionen konnte aufgrund zu geringer Ereignisraten bzw. fehlender Daten keine Aussage zur Gesamtrate von Ödemen getroffen werden.

Zu schwerwiegenden Ödemen und Studienabbrüchen aufgrund von Ödemen lagen keine auswertbaren Daten vor oder die Ereignisraten waren zu gering, um eine Beurteilung durchzuführen.

Körpergewicht

Eine stärkere Zunahme im Körpergewicht unter Pioglitazon als unter der Vergleichstherapie wurde für die folgenden Therapieoptionen gemessen: 1. **Pioglitazon versus Metformin** in der Monotherapie, 2. **Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff** in der Monotherapie, 3.

Pioglitazon versus Glimepirid (unter einer begleitenden Therapie mit/ohne Metformin oder Insulin) und 4. **Pioglitazon versus Acarbose** in der Monotherapie. Diese Zunahme im Körpergewicht unter Pioglitazon wird als Nachteil für Pioglitazon bewertet.

Für alle anderen Therapieoptionen lagen keine Daten zur Veränderung des Körpergewichtes vor.

Kardiale unerwünschte Ereignisse

Für kardiovaskuläre Ereignisse wurde für den Therapieansatz **Pioglitazon versus Metformin** (jeweils in der Monotherapie) kein Unterschied festgestellt. Ebenfalls wurde kein Unterschied in der Rate kardialer Ereignisse für den Vergleich **Pioglitazon/Sulfonylharnstoff versus Metformin/Sulfonylharnstoff** festgestellt. Ein Vor- oder Nachteil einer dieser Therapieoptionen hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse bzw. kardialer Ereignisse ergab sich somit nicht. Für den Vergleich **Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff** (jeweils in der Monotherapie) zeigte sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Rate kardiovaskulärer Ereignisse bei einer hohen Heterogenität. Somit blieb unklar, ob ein Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon versus Sulfonylharnstoff (jeweils in der Monotherapie) hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse besteht.

Daten hinsichtlich kardialer Ereignisse für andere Therapieoptionen lagen nicht vor.

Informationen zu schwerwiegenden kardialen Ereignissen und Herzinsuffizienzen lagen in den Publikationen nicht vor oder die Ereignisraten waren zu gering, um eine Bewertung vorzunehmen.

2. Rosiglitazon

Für die patientenrelevanten Endpunkte makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen, Erblindungen, Dialysenotwendigkeit, Amputationen, hyperosmolare und ketoazidotische Komata und für die durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik lagen keine Daten vor, sodass bezüglich dieser Endpunkte keine Aussagen über den Vor- oder Nachteil einer Therapie mit Rosiglitazon im Vergleich zu anderen Therapieoptionen möglich sind.

Mortalität

Für den Vergleich einer Therapie mit **Rosiglitazon versus Metformin** bzw. **Rosiglitazon versus Sulfonylharnstoff** wurde im Rahmen der ADOPT-Studie gezeigt, dass kein Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen den Therapieoptionen bestand. Aussagen über mögliche Unterschiede in der kardialen, zerebralen und gefäßbedingten nichtkardialen / nichtzerebralen Mortalität konnten anhand dieser Studie wegen geringer Ereignisraten für die einzelnen Todesarten nicht getroffen werden. Ein Vor- oder Nachteil einer Therapieoption hinsichtlich der Gesamtmortalität ergab sich somit nicht; ob Unterschiede zwischen den

Todesarten bestanden, blieb unklar. Für alle weiteren untersuchten Therapieoptionen lagen keine Daten zur Mortalität vor bzw. waren die Ereignisraten zu gering, um eine Aussage über den Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon zu erhalten.

Krankenhausaufenthalte

In der RESULT-Studie wurde ein Vorteil einer Behandlung mit **Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Sulfonylharnstoff** hinsichtlich der Häufigkeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten gezeigt. Im Gegensatz dazu wurde in der ADOPT-Studie für den Vergleich von **Rosiglitazon versus Metformin** bzw. **Rosiglitazon versus Sulfonylharnstoff** kein Unterschied in der Anzahl der Patienten gezeigt, die einen Krankenhausaufenthalt benötigten. Ein Vor- oder Nachteil für den Vergleich von Rosiglitazon versus Metformin bzw. Rosiglitazon versus Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Krankenhausaufenthalte lag somit nicht vor. Für alle anderen untersuchten Therapieoptionen lagen zu Krankenhausaufenthalten keine Daten vor.

Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung

Für die Behandlung von **Rosiglitazon versus Sulfonylharnstoff** wurde eine geringere Rate an Hypoglykämien unter Rosiglitazontherapie gezeigt, was als Vorteil für Rosiglitazon gewertet wurde. Die folgenden Therapieoptionen zeigten keinen Unterschied in der Hypoglykämierate: 1. **Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Sulfonylharnstoff**, 2. **Rosiglitazon versus Metformin** in der Monotherapie, 3. **Rosiglitazon/Metformin versus Metformintitration**, 4. **Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstofftitration** und 5. **Rosiglitazon/Metformin versus Sulfonylharnstoff/Metformin**. Ein Vor- oder Nachteil einer dieser Therapieoptionen hinsichtlich Hypoglykämien bestand somit nicht. Für alle weiteren Therapieoptionen lagen keine Daten vor oder waren die Ereignisraten zu gering, um eine Aussage über den Vor- oder Nachteil einer Therapieoption zu treffen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse war für die folgenden Therapieoptionen nicht statistisch signifikant unterschiedlich: 1. **Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Sulfonylharnstoff**, 2. **Rosiglitazon versus Kontrolle**, 3. **Rosiglitazon versus Metformin** in der Monotherapie und 4. **Rosiglitazon/Metformin versus Metformintitration**. Ein Vor- oder Nachteil bezüglich unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse bestand für diese Therapieoptionen somit nicht. Auch für die Behandlung mit **Rosiglitazon/Metformin versus Sulfonylharnstoff/Metformin** wurde kein Unterschied in der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse beobachtet. Die Rate der schwerwiegenden unerwünschten

Ereignisse war aber zu gering, um eine Aussage über den Vor- oder Nachteil einer Therapieoption zu treffen.

Für die Behandlung mit **Rosiglitazon versus Metformin (jeweils mit/ohne Sulfonylharnstoff)** und **Rosiglitazon versus Repaglinid** wurden ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede für Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen gezeigt. Somit ergab sich kein Vor- oder Nachteil für diese Vergleiche hinsichtlich von Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gab es keine Angaben.

Im Vergleich zwischen **Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff** in der Monotherapie zeigte sich kein Vor- oder Nachteil in der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Allerdings brachen statistisch signifikant weniger Patienten in der ADOPT-Studie eine Behandlung mit Rosiglitazon innerhalb von 4 Jahren ab. Somit gab es einen Vorteil für Rosiglitazon versus Sulfonylharnstoff bezüglich Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse. Für diese Bewertung waren die Ergebnisse der ADOPT-Studie ausschlaggebend, der Studie mit der längsten Laufzeit und der höchsten Anzahl an eingeschlossenen Patienten (2905 Patienten). In 2 kleineren 1-Jahres-Studien waren die Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Ein Vor- oder Nachteil einer Behandlung über einen Zeitraum von 1 Jahr ergab sich somit für die Studienabbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse nicht.

Für den Vergleich **Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstofftitration** wurde eine statistisch signifikant höhere Rate an Studienabbrüchen unter Rosiglitazon in der Meta-Analyse identifiziert. Hieraus ergab sich ein Nachteil für eine Behandlung mit Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff im Vergleich zu einer Sulfonylharnstofftitration. Weiterhin wurde eine höhere Rate an unerwünschten Ereignissen unter Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstofftitration festgestellt, was ebenfalls als Nachteil für Rosiglitazon bewertet wurde. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurde kein Vor- oder Nachteil einer der beiden Behandlungsoptionen ermittelt.

Ödeme

Eine höhere Gesamtrate an Ödemen unter Rosiglitazon wurde für die folgenden Therapieoptionen berichtet: 1. **Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Sulfonylharnstoff**, 2. **Rosiglitazon versus Metformin** in der Monotherapie, 3. **Rosiglitazon/Metformin versus Metformintitration**, 4. **Rosiglitazon versus Metformin (jeweils mit/ohne Sulfonylharnstoff)**, 5. **Rosiglitazon versus Sulfonylharnstoff** in der Monotherapie, 6. **Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstofftitration** und 7. für periphere Ödeme für den Vergleich von **Rosiglitazon versus Repaglinid**. Somit ergab sich ein Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon hinsichtlich des Auftretens von Ödemen unter den angeführten Therapieoptionen. Kein statistisch signifikanter Unterschied in der

Gesamtrate von Ödemen wurde für den Vergleich von **Rosiglitazon versus Kontrolle** berichtet. Ein Vor- oder Nachteil für eine dieser Behandlungen wurde somit nicht gezeigt.

Für den Vergleich **Rosiglitazon versus Metformin** in der Monotherapie und **Rosiglitazon versus Sulfonylharnstoff** in der Monotherapie wurden keine Unterschiede in der Häufigkeit von schwerwiegenden Ödemen ermittelt. Ein Vor- oder Nachteil eine der beiden Therapieoptionen hinsichtlich schwerwiegender Ödeme lag somit nicht vor. Für alle anderen Therapieoptionen lagen keine Daten vor oder waren die Ereignisraten zu gering, um eine Aussage über Vor- oder Nachteile im Auftreten von schwerwiegenden Ödemen zu treffen.

In einer Meta-Analyse für den Vergleich **Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstofftitration** zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Studienabbruchrate aufgrund von Ödemen zuungunsten von Rosiglitazon. Hieraus ergab sich ein Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sulfonylharnstofftitration für Studienabbrüche wegen Ödemen. Für alle weiteren Therapieoptionen lagen keine Ergebnisse vor oder die Ereignisraten waren zu gering, um eine Aussage über Vor- oder Nachteile einer Therapieoption bezüglich Studienabbrüche aufgrund von Ödemen zu treffen.

Körpergewicht

Für die folgenden Vergleiche wurde eine stärkere Gewichtszunahme unter Rosiglitazon festgestellt: 1. **Rosiglitazon versus Metformin** in der Monotherapie, 2. **Rosiglitazon/Metformin versus Metformintitration**, 3. **Rosiglitazon versus Metformin (jeweils mit/ohne Sulfonylharnstoff)**, 4. **Rosiglitazon versus Sulfonylharnstoff** in der Monotherapie, 5. **Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstofftitration**. Diese Zunahme im Körpergewicht wurde als Nachteil für Rosiglitazon bewertet. Für alle übrigen Therapieoptionen standen keine Daten zur Verfügung, um eine Bewertung vorzunehmen.

Kardiale unerwünschte Ereignisse

Im Vergleich **Rosiglitazon versus Metformin** in der Monotherapie zeigte die ADOPT-Studie keinen Unterschied in der Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen, schwerwiegender kardiovaskulärer Erkrankungen und von Herzinsuffizienzen. Somit zeigte sich kein Vor- oder Nachteil der beiden Therapieoptionen hinsichtlich dieser kardialen unerwünschten Ereignisse.

In der Meta-Analyse wurde keine statistisch signifikant höhere Rate an kardialen Ischämien unter einer Behandlung mit **Rosiglitazon/Metformin versus Metformintitration** ermittelt. Somit zeigte sich kein Vor- oder Nachteil für Rosiglitazon/Metformin gegenüber einer Metformintitration für das unerwünschte Ereignis kardiale Ischämie. Zu schwerwiegenden kardialen Ereignissen und Herzinsuffizienz fanden sich für diesen Vergleich keine Angaben.

Für den Vergleich **Rosiglitazon versus Sulfonylharnstoff** in der Monotherapie wurde kein Unterschied in der Gesamtrate kardialer unerwünschter Ereignisse (kardiovaskulärer Erkrankungen) festgestellt. Allerdings traten schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen und auch (schwerwiegende) Herzinsuffizienzen häufiger unter Rosiglitazon auf. Somit ergab sich ein Nachteil für die Monotherapie mit Rosiglitazon versus Sulfonylharnstoff für schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen und (schwerwiegende) Herzinsuffizienzen.

Eine Meta-Analyse zeigte für den Vergleich **Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstofftitration** keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Rate an Herzinsuffizienzen unter Rosiglitazon. Ein Vor- oder Nachteil für die Behandlung mit Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstofftitration in der Häufigkeit von Herzinsuffizienzen ergab sich somit nicht. Zur Gesamtrate kardialer Ereignisse und schwerwiegender kardialer Ereignisse lagen für den Vergleich von Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Sulfonylharnstofftitration keine Ergebnisse vor.

Für alle weiteren Therapieoptionen lagen keine Daten zu kardialen Ereignissen, schwerwiegenden kardialen Ereignissen und Herzinsuffizienzen vor.

Frakturen

Die ADOPT-Studie zeigte für den Vergleich von **Rosiglitazon versus Sulfonylharnstoff** in der Monotherapie und **Rosiglitazon versus Metformin** in der Monotherapie eine statistisch signifikant höhere Rate an Frakturen bei Frauen, die mit Rosiglitazon behandelt wurden. Bei Männern traten Frakturen unter Rosiglitazontherapie nicht statistisch signifikant häufiger auf als unter Sulfonylharnstoff oder Metformin. Die erhöhte Rate von Frakturen bei Frauen unter Rosiglitazonbehandlung im Vergleich zu Metformin bzw. Glibenclamid wird als Nachteil für Rosiglitazon bewertet.

Therapiezufriedenheit

Für den Vergleich von **Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Sulfonylharnstoff** und **Rosiglitazon/Metformin versus Metformintitration** ergab sich für den Endpunkt Therapiezufriedenheit ein Vorteil für die Behandlung mit Rosiglitazon. Für alle weiteren Therapieoptionen lagen entweder keine Daten zur Therapiezufriedenheit vor oder die Ergebnisse wurden aufgrund qualitativer Mängel als nicht ausreichend bewertet, um den Vor- oder Nachteil einer Therapieoption aufzuzeigen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nur für den Vergleich von **Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Sulfonylharnstoff** lagen Daten mit ausreichender Qualität vor, um eine Bewertung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität durchzuführen. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapieoptionen ermittelt. Ein Vor- oder Nachteil hinsichtlich der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter einer Behandlung mit **Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff versus Placebo/Sulfonylharnstoff** wurde somit nicht aufgezeigt.

3. Pioglitazon versus Rosiglitazon

Nur für die Endpunkte Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse und Körpergewicht/BMI lagen aus dem direkten Vergleich einer Behandlung von Pioglitazon bzw. Rosiglitazon aussagekräftige Ergebnisse vor. Für alle weiteren Endpunkte lagen keine verwertbaren Daten vor oder die Ereignisraten waren sehr klein. Eine Aussage über einen Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon bzw. Rosiglitazon war somit nicht möglich.

Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für den Vergleich einer **Monotherapie mit Pioglitazon bzw. Rosiglitazon** wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit eines Studienabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse festgestellt. Ein Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon bzw. Rosiglitazon in der Monotherapie wurde somit nicht gezeigt. Eine Aussage über Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse für eine 2-fach-Therapie von Pioglitazon/Sulfonylharnstoff versus Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff bzw. Pioglitazon/Metformin versus Rosiglitazon/Metformin war aufgrund der geringen Ereignisraten nicht möglich. Entsprechend liegen keine Informationen über einen Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon/Sulfonylharnstoff versus Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff bzw. Pioglitazon/Metformin versus Rosiglitazon/Metformin für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse vor.

Körpergewicht/BMI

Für keinen der untersuchten Therapievergleiche wurde ein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung des Körpergewichtes bzw. BMI zwischen den Gruppen gezeigt. Somit lag weder für eine **Monotherapie mit Pioglitazon bzw. Rosiglitazon** noch für eine 2-fach-Therapie mit **Pioglitazon/Sulfonylharnstoff versus Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff** bzw. **Pioglitazon/Metformin versus Rosiglitazon/Metformin** ein Vor- oder Nachteil für Veränderungen im Körpergewicht bzw. BMI vor.

I 4: Liste der Publikationen zu den bewerteten Studien mit unklarer Anwendbarkeit

1. Bailey CJ, Bagdonas A, Rubes J, McMorn SO, Donaldson J, Biswas N et al. Rosiglitazone/metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther* 2005; 27(10): 1548-1561.
2. Baksi A, James RE, Zhou B, Nolan JJ. Comparison of uptitration of gliclazide with the addition of rosiglitazone to gliclazide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on half-maximal doses of a sulphonylurea. *Acta Diabetol* 2004; 41(2): 63-69.
3. Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthaner G, Hanefeld M, Brunetti P, QUARTET Study Group. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med* 2005; 22(4): 399-405.
4. Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN, Ciccarelli L, Salvadeo S, Peros E et al. Antithrombotic effects of rosiglitazone-metformin versus glimepiride-metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Pharmacotherapy* 2005; 25(5): 637-645.
 - Derosa G, Cicero AFG, Gaddi AV, Ciccarelli L, Piccinni MN, Salvadeo S et al. Long-term effects of glimepiride or rosiglitazone in combination with metformin on blood pressure control in type 2 diabetic patients affected by the metabolic syndrome: A 12-month, double-blind, randomized clinical trial. *Clinical Therapeutics* 2005; 27(9): 1383-1391.
 - Derosa G, Gaddi AV, Ciccarelli L, Fogari E, Ghelfi M, Ferrari I et al. Long-term effect of glimepiride and rosiglitazone on non-conventional cardiovascular risk factors in metformin-treated patients affected by metabolic syndrome: A randomized, double-blind clinical trial. *Journal of International Medical Research* 2005; 33(3): 284-294.
 - Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN, Salvadeo S, Ciccarelli L, Fogari E et al. Differential effect of glimepiride and rosiglitazone on metabolic control of type 2 diabetic patients treated with metformin: a randomized, double-blind, clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(2): 197-205.
5. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Ragonesi PD, Fogari E, Bertone G et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve-month, multicenter, double-blind, randomized, controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2004; 26(5): 744-754.
 - Derosa G, Cicero AF, Dangelo A, Gaddi A, Ragonesi PD, Piccinni MN et al. Thiazolidinedione effects on blood pressure in diabetic patients with metabolic syndrome treated with glimepiride. *Hypertens Res* 2005; 28(11): 917-924.
 - Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Ragonesi PD, Piccinni MN, Fogari E et al. A comparison of the effects of pioglitazone and rosiglitazone combined with glimepiride on prothrombotic state in type 2 diabetic patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69(1): 5-13.
 - Derosa G, Cicero AFG, D'Angelo A, Gaddi A, Ciccarelli L, Piccinni MN et al. Effects of 1 Year of Treatment with Pioglitazone or Rosiglitazone Added to Glimepiride on Lipoprotein (a) and Homocysteine Concentrations in Patients with Type 2 Diabetes

Mellitus and Metabolic Syndrome: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *Clinical Therapeutics* 2006; 28(5): 679-688.

6. Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Metformin-pioglitazone and metformin-rosiglitazone effects on non-conventional cardiovascular risk factors plasma level in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics* 2006; 31(4): 375-383.

Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Effects of rosiglitazone and pioglitazone combined with metformin on the prothrombotic state of patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Journal of International Medical Research* 2006; 34(5): 545-555.

Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with metformin. *Internal Medicine Journal* 2007; 37(2): 79-86.

Derosa G, Fogari E, Cicero AFG, D'Angelo A, Ciccarelli L, Piccinni MN et al. Blood pressure control and inflammatory markers in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone or rosiglitazone and metformin. *Hypertension Research - Clinical & Experimental* 2007; 30(5): 387-394.

7. Goke B, German Pioglitazone Study Group. Improved glycemic control and lipid profile in a randomized study of pioglitazone compared with acarbose in patients with type 2 diabetes mellitus. *Treat* 2002; *endocrinol.*(5): 329-336.

Goke B, Lubben G, Bates PC. Coefficient of beta-cell failure in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone or acarbose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112(2): 115-117.

8. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1547-1554.

9. Hallsten K, Virtanen KA, Lonnqvist F, Sipila H, Oksanen A, Viljanen T et al. Rosiglitazone but not metformin enhances insulin- and exercise-stimulated skeletal muscle glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(12): 3479-3485.

Hallsten K, Virtanen KA, Lonnqvist F, Janatuinen T, Turiceanu M, Ronnema T et al. Enhancement of insulin-stimulated myocardial glucose uptake in patients with Type 2 diabetes treated with rosiglitazone. *Diabet Med* 2004; 21(12): 1280-1287.

Karlsson HK, Hallsten K, Bjornholm M, Tsuchida H, Chibalin AV, Virtanen KA et al. Effects of metformin and rosiglitazone treatment on insulin signaling and glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Diabetes* 2005; 54(5): 1459-1467.

Viljanen AP, Virtanen KA, Jarvisalo MJ, Hallsten K, Parkkola R, Ronnema T et al. Rosiglitazone treatment increases subcutaneous adipose tissue glucose uptake in parallel with perfusion in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized study with metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(12): 6523-6528.

- Virtanen KA, Hallsten K, Parkkola R, Janatuinen T, Lonnqvist F, Viljanen T et al. Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2003; 52(2): 283-290.
10. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, Matthews DR, Charbonnel BH. One-Year Glycemic Control with A Sulfonylurea Plus Pioglitazone Versus A Sulfonylurea Plus Metformin in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 141-147.
11. Hanefeld M, Patwardhan R, Jones NP, Rosiglitazone Clinical Trials Study G. A one-year study comparing the efficacy and safety of rosiglitazone and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetes. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2007; 17(1): 13-23.
- Smith SA, Porter LE, Biswas N, Freed MI. Rosiglitazone, but not glyburide, reduces circulating proinsulin and the proinsulin:insulin ratio in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12): 6048-6053.
12. Jacob AN, Salinas K, dams-Huet B, Raskin P. Weight gain in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2007; 9(3): 386-393.
13. Jain R, Osei K, Kupfer S, Perez AT, Zhang J. Long-term safety of pioglitazone versus glyburide in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2006; 26(10): 1388-1395.
14. Jovanovic L, Hassman DR, Gooch B, Jain R, Greco S, Khutoryansky N et al. Treatment of type 2 diabetes with a combination regimen of repaglinide plus pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63(2): 127-134.
15. Kerenyi Z, Samer H, James R, Yan Y, Stewart M. Combination therapy with rosiglitazone and glibenclamide compared with upward titration of glibenclamide alone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63(3): 213-223.
16. Khan M, Murray FT, Karunaratne M, Perez A. Pioglitazone and reductions in post-challenge glucose levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(1): 31
- Viberti G, Lachin J, Holman R, Zinman B, Haffner S, Kravitz B et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): baseline characteristics of Type 2 diabetic patients in North America and Europe. *Diabetic Medicine* 2006; 23(12): 1289-1294.
17. Lawrence JM, Reid J, Taylor GJ, Stirling C, Reckless JP. Favorable effects of pioglitazone and metformin compared with gliclazide on lipoprotein subfractions in overweight patients with early type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 41-46.
18. Leiter LA, Harris SB, Chiasson J-L, Edwards L, O'Neill MC, Van DM. Efficacy and safety of Rosiglitazone as monotherapy or in combination with metformin in primary care settings. *Canadian Journal of Diabetes* 2005; 29(4): 384-392.
19. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB, Sr. et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296(21): 2572-2581.
20. Pavo I, Jermendy G, Varkonyi TT, Kerenyi Z, Gyimesi A, Shoustov S et al. Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indicators of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4): 1637-1645.

21. Perriello G, Pampanelli S, Di PC, Brunetti P, Italian Pioglitazone Study Group. Comparison of glycaemic control over 1 year with pioglitazone or gliclazide in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23(3): 246-252.
22. Raskin P, McGill J, Saad MF, Cappleman JM, Kaye W, Khutoryansky N et al. Combination therapy for type 2 diabetes: repaglinide plus rosiglitazone. *Diabet Med* 2004; 21(4): 329-335.
23. Rosenstock J, Goldstein BJ, Vinik AI, O'Neill MC, Porter LE, Heise MA et al. Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (>60 years): the Rosiglitazone Early vs. SULphonylurea Titration (RESULT) study. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(1): 49-57.

Herman WH, Dirani RG, Horblyuk R, O'Neill MC, Kravitz B, Heise MA et al. Reduction in use of healthcare services with combination sulfonylurea and rosiglitazone: findings from the Rosiglitazone Early vs SULfonylurea Titration (RESULT) study. *Am J Manag Care* 2005; 11(4): 273-278.
24. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, Biswas N, Chou H, Garber A. Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006; 8(6): 650-660.
25. Ryan CM, Freed MI, Rood JA, Cobitz AR, Waterhouse BR, Strachan MW. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 345-351.
26. Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P, QUARTET Study Group. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12): 6068-6076.
27. St John SM, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(11): 2058-2064.
28. Stewart MW, Cirkel DT, Furuseth K, Donaldson J, Biswas N, Starkie MG et al. Effect of metformin plus rosiglitazone compared with metformin alone on glycaemic control in well-controlled Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2006; 23(10): 1069-1078.
29. Stocker DJ, Taylor AJ, Langley RW, Jezior MR, Vigersky RA. A randomized trial of the effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *American Heart Journal* 2007; 153(3): 445.
30. Tan M, Johns D, Gonzalez GG, Antunez O, Fabian G, Flores-Lozano F et al. Effects of pioglitazone and glimepiride on glycemic control and insulin sensitivity in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Clin Ther* 2004; 26(5): 680-693.
31. Tan MH, Baksi A, Krahulec B, Kubalski P, Stankiewicz A, Urquhart R et al. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 544-550.
32. Tan MH, Johns D, Strand J, Halse J, Madsbad S, Eriksson JW et al. Sustained effects of pioglitazone vs. glibenclamide on insulin sensitivity, glycaemic control, and lipid profiles in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21(8): 859-866.

Heliövaara MK, Herz M, Teppo AM, Leinonen E, Ebeling P. Pioglitazone has anti-inflammatory effects in patients with Type 2 diabetes. *Journal of Endocrinological Investigation* 2007; 30(4): 292-297.

33. Teramoto T, Yamada N, Shirai K, Saito Y. Effects of pioglitazone hydrochloride on Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Atherosclerosis & Thrombosis* 2007; 14(2): 86-93.

34. Watanabe I, Tani S, Anazawa T, Kushiro T, Kanmatsuse K. Effect of pioglitazone on arteriosclerosis in comparison with that of glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68(2): 104-110.

35. Weissman P, Goldstein BJ, Rosenstock J, Waterhouse B, Cobitz AR, Wooddell MJ et al. Effects of rosiglitazone added to submaximal doses of metformin compared with dose escalation of metformin in type 2 diabetes: the EMPIRE Study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(12): 2029-2035.

Goldstein BJ, Weissman PN, Wooddell MJ, Waterhouse BR, Cobitz AR. Reductions in biomarkers of cardiovascular risk in type 2 diabetes with rosiglitazone added to metformin compared with dose escalation of metformin: an EMPIRE trial sub-study. *Current Medical Research & Opinion* 2006; 22(9): 1715-1723.

36. Yamanouchi T, Sakai T, Igarashi K, Ichiyanagi K, Watanabe H, Kawasaki T. Comparison of metabolic effects of pioglitazone, metformin, and glimepiride over 1 year in Japanese patients with newly diagnosed Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22(8): 980-985.