

## **Kurzfassung**

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.

## **Fragestellung**

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.

## **Methoden**

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zu den oben genannten Fragestellungen durchgeführt. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: BIOSIS Previews, CCMed, EMBASE, MEDLINE (zusätzlicher Abgleich mit PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) und die Verlagsdatenbanken von Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer und Thieme. Erfasst wurde der Zeitraum bis September 2008. Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte), Studienregister, „Rote-Hand-Briefe“ der Hersteller von Glitazonen aus der Datenbank der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht sowie die Hersteller von

Rosiglitazon (GlaxoSmithKline) und Pioglitazon (Takeda) bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen, in denen 1 der 2 genannten Glitazone im Rahmen der gültigen europäischen Zulassung (Stand März 2008) untersucht wurde. Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien, nach Therapieansätzen geordnet, mit den jeweiligen Therapiezielen und Zielgrößen gegenübergestellt und beschrieben. Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und zur Stellungnahme freigegeben (Anhörung).

Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen wurden am 19.08.2008 im Rahmen einer wissenschaftlichen Erörterung diskutiert. Im Anschluss wurde unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen der vorliegende Abschlussbericht erstellt.

In einem gesonderten Abschnitt des Berichtes werden Ergebnisse von Studien dargestellt, in denen die Glitazone nicht im Rahmen der europäischen Zulassung eingesetzt wurden und in denen unklar blieb, ob die Ergebnisse anwendbar sind auf Patienten, die im Rahmen der Zulassung behandelt werden.

## Ergebnisse

Insgesamt wurden 7 Studien für die Bewertung von Pioglitazon und 16 Studien für die Bewertung von Rosiglitazon identifiziert. In den eingeschlossenen Studien wurden die folgenden Therapieoptionen für Pioglitazon bzw. Rosiglitazon untersucht:

<b>Pioglitazon</b>	<b>Rosiglitazon</b>
<p><b>2-fach-Therapie mit Metformin</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vs. Metformin u. Sulfonylharnstoff</li> <li>- vs. Metformin u. Vildagliptin</li> </ul> <p><b>3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vs. Placebo, Metformin u. Sulfonylharnstoff</li> </ul> <p><b>Kombination mit Humaninsulin</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vs. Humaninsulin in der Monotherapie</li> </ul> <p><b>Verabreichung im Rahmen verschiedener Therapieansätze</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vs. Placebo mit verschiedenen Therapieansätzen (z. B. Metformin, Sulfonylharnstoff, Insulin, Diät)</li> <li>- vs. Glimperid mit verschiedenen Therapieansätzen (Metformin und / oder Insulin)</li> </ul>	<p><b>2-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vs. Placebo u. Sulfonylharnstoff</li> </ul> <p><b>2-fach-Therapie mit Metformin</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vs. Placebo u. Metformin</li> <li>- vs. Sulfonylharnstoff u. Metformin</li> </ul> <p><b>3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vs. Metformin u. Sulfonylharnstoff (mit / ohne Placebo)</li> <li>- vs. Insulin Glargin, Metformin u. Sulfonylharnstoff</li> <li>- vs. NPH-Insulin, Metformin u. Sulfonylharnstoff</li> </ul>

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.

### ***Makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität***

In der PROactive-Studie, die eine Therapieoptimierung mit und ohne Pioglitazon miteinander 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 einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (inkl. stiller Myokardinfarkt), Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom, kardialer Intervention (inkl. koronarer Bypassoperation oder PCI), größeren Beinamputationen oder einer Bypassoperation bzw. Revaskularisierung im Bein identifiziert werden (*Hazard Ratio* 0,90 [95 %-KI 0,80; 1,02]). Auch für die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

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 (*Hazard Ratio* 0,84 [95 %-KI 0,72; 0,98]). Die Effekte zugunsten von Pioglitazon zeigten sich auch für 3 von 4 weiteren Endpunkten, die Teilaspekte des kombinierten Endpunktes aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall abbildeten<sup>1</sup>. Für 2 dieser Endpunkte erreichte die Gruppendifferenz statistische Signifikanz. Für einen weiteren Teilaspekt, die kardiovaskuläre Mortalität, war mit einem *Hazard Ratio* von 0,94 (95 %-KI 0,74; 1,20) der Effekt geringer und nicht statistisch signifikant.

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

Ein statistisch signifikanter Interaktionstest wies auf unterschiedliche Effekte von Pioglitazon in den Subgruppen von Patienten mit und ohne Schlaganfall hin. 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 (*Hazard Ratio* 0,53 [95 %-KI 0,33; 0,85]). Hinsichtlich kombinierter Endpunkte aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall bzw. kardiovaskulärer Mortalität und Schlaganfall wurde dieser Vorteil für

---

<sup>1</sup> 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.

Pioglitazon in dieser Subgruppe nicht gesondert nachgewiesen. Für Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatten, ergab ein Interaktionstest keinen Hinweis darauf, dass sich die Effekte von Pioglitazon in diesen Subgruppen von denen in der Subgruppe der Patienten ohne Myokardinfarkt unterschieden.

Hinsichtlich einer Behandlung mittels Fotokoagulation zur Vermeidung von mikrovaskulären Folgeschäden (Erblindungen) durch eine diabetische Retinopathie oder eines diabetischen Makulaödems wurde zwischen der Pioglitazon- und der Placebogruppe kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden (*Hazard Ratio* 1,01 [95 %-KI 0,82; 1,25]).

In der PERISCOPE-Studie konnte für den Vergleich einer Behandlung mit Pioglitazon gegenüber einer Behandlung mit Glimepirid unter einer Therapieoptimierung mit / ohne Metformin und / oder Insulin für keinen der kombinierten Endpunkte zu kardiovaskulären Ereignissen bzw. keine der Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden. Allerdings waren die Ereignisraten mit Ausnahme der koronaren Revaskularisierung relativ gering. Für die koronare Revaskularisierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Pioglitazon und einer mit Glimepirid (10,7 % vs. 11,0 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis).

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

### ***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 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.

### ***Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und Hypoglykämien***

#### **Pioglitazon**

Der Vergleich von Pioglitazon und Placebo in der 3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff ergab unter Pioglitazon eine erhöhte Hypoglykämierate (24,1 % vs. 7,1 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) bei stärkerer Blutzuckersenkung (MWD  $-1,18$  [95 %-KI

-1,39; -0,97]). Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien traten nicht auf. Damit ergab sich kein Vorteil für eine der Therapieoptionen.

Im Vergleich zu Sulfonylharnstoff (in der 2-fach-Therapie mit Metformin) traten unter Pioglitazon in 2 Studien weniger Hypoglykämien auf (2,2 % vs. 11,5 % bzw. 0,9 % vs. 33 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). Das Ausmaß der Blutzuckersenkung unterschied sich nicht zwischen den beiden Behandlungsoptionen. Diese Daten zeigen einen Vorteil für Pioglitazon. Für schwere / schwerwiegende Hypoglykämien konnte keine Aussage getroffen werden.

Für den Vergleich von Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin zeigte sich kein Unterschied im Ausmaß der Blutzuckersenkung zwischen den beiden Behandlungsoptionen. Hypoglykämien traten in nur einem Einzelfall unter Vildagliptin auf. Ein Vorteil einer der Behandlungsoptionen kann aus diesen Daten nicht abgeleitet werden.

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 (28,3 % vs. 20,2 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) bei einer stärkeren Blutzuckersenkung (MWD -0,53 [95 %-KI -0,61; -0,45]). Die Rate der schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien war zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Damit ergab sich kein Vorteil für eine der untersuchten Behandlungen.

In der PERISCOPE-Studie traten unter einer Behandlung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Behandlung mit Glimperid (unter Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin in beiden Gruppen) schwere Hypoglykämien seltener auf (0,4 % vs. 2,9 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) und die Gesamtrate der Hypoglykämien war geringer (15,2 % vs. 37 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) bei einer gleichzeitig stärkeren Blutzuckersenkung (MWD -0,41 [95 %-KI -0,61; -0,22]). Die Ergebnisse zeigen einen Vorteil für Pioglitazon.

### **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 (im Vergleich zu Sulfonylharnstoff: MWD -0,74 [95 %-KI -1,15; -0,33]; im Vergleich zu Metformin: Rosiglitazon 4 mg: WMD -1,01 [95 %-KI -1,28; -0,73], Rosiglitazon 8 mg: WMD -1,07 [95 %-KI -1,40; -0,75]). Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien traten nicht auf. Aus diesen Daten kann mit Einschränkungen ein Vorteil von Rosiglitazon abgeleitet werden.

Die Hypoglykämieraten unter einer 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff waren im Vergleich zu Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff in 2 Studien erhöht, gleichzeitig wurde unter der 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon der Blutzucker stärker gesenkt.

Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien traten nicht auf bzw. waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Ein Vorteil einer der Therapieoptionen ergab sich damit nicht.

Im Vergleich von Rosiglitazon / Metformin mit Sulfonylharnstoff / Metformin war die Rate schwerer Hypoglykämien in 1 Studie statistisch signifikant unterschiedlich (0,3 % vs. 3,3 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) und die Gesamtrate aller Hypoglykämien in 3 Studien unter Rosiglitazon / Metformin bei vergleichbarer Blutzuckersenkung geringer. Die Ergebnisse zeigen einen Vorteil für Rosiglitazon.

Aus den Studien zur 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff ergab sich wegen des offenen Studiendesigns und der damit verbundenen hohen Ergebnisunsicherheit bei der Erfassung von Hypoglykämien kein hinreichend ergebnissicherer Anhaltspunkt für einen Unterschied in der Hypoglykämierate zwischen Rosiglitazon und Insulin Glargin. Im Vergleich zu NPH-Insulin / Metformin / Sulfonylharnstoff wurde ebenfalls kein Unterschied in der Hypoglykämierate beobachtet. Zu schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien konnte aufgrund der geringen Ereignisraten keine Aussage getroffen werden. Für die Gesamtrate der Hypoglykämien und schwerwiegenden Hypoglykämien ergab sich damit kein Vorteil einer der Therapieoptionen.

Für nächtliche Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert von  $< 70$  mg/dL ergab sich für den Vergleich einer 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff eine geringere Rate dieser Hypoglykämien (10,7 % vs. 27,6 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) bei einer vergleichbaren Blutzuckersenkung. Daraus lässt sich ein Vorteil für Rosiglitazon ableiten.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Unter Pioglitazon wurde für keine der untersuchten Therapieoptionen hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten statistisch signifikant häufiger unter einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin als unter Vildagliptin / Metformin auf (8,9 % vs. 4,1 % Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis).

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 aktivkontrollierten Studien zur 2-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin wurde in 1 Studie eine statistisch signifikant höhere Rate von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse in der Rosiglitazon- / Metformingruppe beobachtet (1,3 % vs. 5,7 % Patienten mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse). 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 zweier Studien mit dem Vergleich einer 3-fach-Therapie aus Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff mit einer 3-fach-Therapie aus Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff wurde ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko eines Studienabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unter Rosiglitazon identifiziert (relatives Risiko 4,7; [95 %-KI 1,23; 17,92]). Auch im Vergleich zu NPH-Insulin war die Abbruchrate innerhalb eines Jahres unter Rosiglitazon höher, der Unterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz (4 Patienten [7 %] vs. 0 Patienten). Die Aussagekraft dieser Daten ist durch das offene Design der Studien eingeschränkt.

### *Ödeme*

Ödeme traten als unerwünschtes Ereignis unter Pioglitazon in der 2-fach-Kombination mit Metformin im Vergleich zu Metformin / Sulfonylharnstoff (7,6 % vs. 3,5 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) und in der PROactive-Studie unter einer optimierten antidiabetischen Therapie im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon (27,3 % vs. 15,9 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) statistisch signifikant häufiger auf als in den Kontrollgruppen. In der PERISCOPE-Studie traten periphere Ödeme statistisch signifikant häufiger unter Pioglitazon als unter der Vergleichsbehandlung mit Glimperid auf (17,8 % vs. 11,0 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). Die Gesamtrate der Ödeme zwischen den Therapiegruppen in der PERISCOPE-Studie war hingegen nicht statistisch signifikant unterschiedlich bei einer numerisch höheren Ereignisrate bei Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden (18,9 % vs. 13,6 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). Periphere Ödeme traten auch in der Kombination von Pioglitazon und Humaninsulin 70/30 im Vergleich zu einer Monotherapie mit Humaninsulin 70/30 (19 [63,3 %] vs. 0 [0 %] Patienten mit mindestens 1 Ereignis) statistisch signifikant häufiger auf. Im Vergleich zwischen einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff und einer Behandlung mit Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff wurden in beiden Gruppen gleich viele periphere Ödeme registriert, wobei die Anzahl insgesamt nur sehr klein war. Auch für den Vergleich zwischen einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin vs. eine Behandlung mit Vildagliptin / Metformin wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Rate peripherer Ödeme festgestellt.

In der PROactive-Studie wurden außerdem Studienabbrüche aufgrund von Ödemen unter einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon statistisch signifikant häufiger beobachtet als unter einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon (2,7 % vs. 0,8 % Patienten). In den anderen Studien wurden nur vereinzelt Studienabbrüche aufgrund von Ödemen registriert. Weiterhin war in den eingeschlossenen Studien die Rate schwerwiegender Ödeme relativ niedrig bzw. es traten keine schwerwiegenden Ödeme auf und in keiner der Studien wurden in den Behandlungsarmen statistisch signifikante Unterschiede beobachtet.

In den Studien mit Rosiglitazon war in allen placebokontrollierten Studien die Rate der Ödeme 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 (relatives Risiko 2,97 [95 %-KI 1,13; 7,83]) und in beiden Studien zur 3-fach-Therapie statistische Signifikanz. Auch in den aktivkontrollierten Studien war die Rate der Ödeme 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 (5,9 % vs. 2,2 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) und für die 3-fach-Therapie (12,5 % vs. 0 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) 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. es wurden keine Daten zu Ödemen berichtet. Studienabbrüche aufgrund von Ödemen wurden in der 2-fach-Therapie mit Metformin und in der 3-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin berichtet, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied zu den jeweiligen Vergleichsgruppen bestand.

### ***Körpergewicht und BMI***

#### **Pioglitazon**

Eine Behandlung mit Pioglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff war im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff mit einer statistisch signifikant höheren Gewichts- bzw. BMI-Zunahme verbunden. Der Gruppenunterschied betrug im Mittel 4,1 kg (1,5 kg/m<sup>2</sup>). Für die Kombination von Pioglitazon und Humaninsulin 70/30 wurde im Vergleich mit der Insulinmonotherapie kein Unterschied in der Gewichts- bzw. BMI-Zunahme ermittelt. In einer aktivkontrollierten Studie wurde über 2 Jahre unter Pioglitazon / Metformin im Vergleich zu Gliclazid / Metformin eine statistisch signifikant größere Gewichtszunahme mit einem mittleren Gruppenunterschied von 1,3 kg gemessen. Für den Vergleich von Pioglitazon / Metformin vs. Glimperid / Metformin über 6 Monate bei



einem offenen Studiendesign wurde hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gewichtszunahme ermittelt. Unter einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin wurde eine statistisch signifikant größere Gewichtszunahme unter Pioglitazon gemessen. Der mittlere Gruppenunterschied betrug 2,4 kg innerhalb 1 Jahres. 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-Anstieg um 4,4 kg bzw. 1,5 kg/m<sup>2</sup> höher. Für den Vergleich einer Behandlung mit Pioglitazon mit einer Behandlung mit Glimepirid unter einer begleitenden Therapieoptimierung wurde über 18 Monate eine um 1,3 kg höhere Gewichtszunahme unter Pioglitazon gemessen. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant.

### **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).

Die Ergebnisse einer 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin wurden auch in 2 Studien mit einem offenen Design bestätigt. Im Vergleich zu einer 2-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff / Metformin wurde ein mittlerer Gruppenunterschied im BMI von 0,7 kg/m<sup>2</sup> über 24 bzw. 35 Wochen festgestellt. Wurden ergänzend in der 2-fach Therapie mit Sulfonylharnstoff / Metformin auch sportliche Übungen durchgeführt, betrug der mittlere Gruppenunterschied 1,1 kg/m<sup>2</sup>.

In den aktivkontrollierten Studien zum Vergleich Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin waren die Ergebnisse inkonsistent. Über 24 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. In Vergleich Rosiglitazon vs. Gliclazid zeigte sich in 24 Wochen für den BMI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. 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/m<sup>2</sup>).

Für die 3-fach-Kombination aus Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff wurde im Vergleich zu einer Kombination aus Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff in einer

Studie über 6 Monate ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied von 1,3 kg ermittelt. Dabei zeigte sich eine größere Gewichtszunahme unter Rosiglitazon. Für eine weitere Studie wurde keine adäquate Auswertung durchgeführt, die eine Beurteilung erlaubt. Für den Vergleich mit NPH-Insulin wurde in der 3-fach-Kombination über 52 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied im BMI zwischen den Gruppen ermittelt.

### ***Kardiale Ereignisse***

Unter einer 2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin (AD-4833/EC410) traten über eine Studiendauer von 2 Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe 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 kardialen 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 Glimperid festgestellt. Für eine Bewertung sind hier die Ergebnisse der doppelblinden Studie mit einer längeren Laufzeit und höheren Ereignisraten relevant.

Kein Gruppenunterschied in der Rate kardialer unerwünschter Ereignisse zeigte sich für den Vergleich Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin. Die Rate schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse konnte nicht aufgeschlüsselt werden, da die Darstellung in der Studie nicht auf der Ebene der System-Organ-Klasse (nach dem MedDRA-System) erfolgte. Herzinsuffizienzen als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.

In der PROactive-Studie (Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon) und der PERISCOPE-Studie (Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. eine Therapieoptimierung mit Glimperid) wurde 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 in der PROactive-Studie eine statistisch signifikant höhere Rate schwerwiegender (5,7 % vs. 4,1 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) und nicht schwerwiegender Herzinsuffizienzen (6,4 % vs. 4,3 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). Die Rate der tödlichen Herzinsuffizienzen war zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (1,0 % vs. 0,8 % Patienten). In der PERISCOPE-Studie traten mit jeweils 5 schwerwiegenden Herzinsuffizienzen gleich viele Ereignisse unter Pioglitazon bzw. Glimperid auf.

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

Unter der Kombinationstherapie aus Rosiglitazon / Metformin vs. eine Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff / Metformin (Bakris 2006 und AVM 100264) wurde hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Die numerisch höhere Anzahl kardialer schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoff / Metformin in der Studie von Bakris 2006 wurde in der Studie AVM 100264 nicht bestätigt. Die Rate der 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.

### **Frakturen**

In der PROactive-Studie traten bei Frauen unter einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon statistisch signifikant häufiger Frakturen auf als unter einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon (5,1 % vs. 2,5 % Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis). Eine Auswertung zur Häufigkeit von Frakturen bei Männern lag nicht vor. In der PERISCOPE-Studie traten Frakturen nur unter Pioglitazon auf und nicht unter Glimperid (3,0 % vs. 0 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Über 6 Monate traten in der Behandlung mit Pioglitazon und Metformin im Vergleich zur Behandlung mit 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. 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 aufgrund 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 (MWD 0,04 [95 %-KI -1,01; 1,09]). 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.

### ***Ergebnisse aus Studien mit unklarer Anwendbarkeit***

Die Ergebnisse aus Studien, deren Anwendbarkeit auf Patienten, die im Rahmen der Zulassung behandelt wurden, unklar ist, führen nicht zu einer Änderung des Fazits. In diesen Studien wurden keine relevanten Ergebnisse zu Folgekomplikationen und zur Mortalität, zu hyperosmolaren bzw. ketoazidotischen Komata und zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik gezeigt. Die gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und Hypoglykämien zeigte in Übereinstimmung mit der Nutzenbewertung einen Vorteil der Behandlung mit Glitazonen gegenüber einer Sulfonylharnstoffbehandlung. Für das unerwünschte Ereignis Ödeme wurden ebenfalls Nachteile bei einer Behandlung mit Glitazonen gezeigt und es wurde eine größere Körpergewichtszunahme gemessen.

Mit der ADOPT-Studie wurde außerhalb der Zulassung die längste (Median 4 Jahre) und mit den meisten eingeschlossenen Patienten (4360 Patienten in 3 Studienarmen) größte Studie durchgeführt. In dieser Studie traten Frakturen bei Frauen unter einer Behandlung mit Rosiglitazon im Vergleich zu einer Metformin- oder Sulfonylharnstoffmonotherapie statistisch signifikant häufiger auf (9,3 % vs. 5,1 % [Metformin] bzw. 3,5 % [Glibenclamid] Patienten mit mindestens 1 Ereignis). In der ADOPT-Studie wurde kein Vorteil einer Behandlung mit Rosiglitazon gegenüber einer Behandlung mit Metformin hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen gezeigt. Für den Vergleich mit Glibenclamid wurde sogar eine höhere Rate der schwerwiegenden kardioavaskulären Erkrankungen (inkl. Herzinsuffizienzen) unter Rosiglitazon gezeigt (3,4 % vs. 1,8 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). Die Aussagekraft ist aber eingeschränkt, da die Beobachtungs- und die Behandlungszeit der Patienten unter Glibenclamid kürzer waren. In einer Meta-Analyse (inkl. ADOPT) zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigte sich allerdings auch eine höhere Ereignisrate unter einer Rosiglitazon- als unter einer Sulfonylharnstoffmonotherapie (RD 0,03 [0,01; 0,05]).

Bei einer Kombinationsbehandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoffmonotherapie (RESULT-Studie) bei älteren Patienten ( $\geq 60$  Jahre) über 2 Jahre war unter Rosiglitazon die Rate von Krankenhausaufenthalten (0,37 vs. 0,76 MW der Ereignisrate pro 1000 Patiententage) und Notfallaufnahmen (0,59 vs. 1,47 MW der Ereignisrate pro 1000 Patiententage) reduziert und die Patienten zeigten eine größere

Therapiezufriedenheit (MWD 2,76 [95 %-KI: 1,28; 4,24]). Ödeme traten unter der Rosiglitazonbehandlung häufiger auf (23 % vs. 9 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). In dieser Studie war es erlaubt, die Sulfonylharnstoffdosierung in beiden Gruppen auf eine maximale Dosis zu erhöhen.

Wurde die Sulfonylharnstoffdosierung nur in der Monotherapie erhöht und blieb in der Rosiglitazon-Sulfonylharnstoff-Kombination konstant, war die Gesamtrate der unerwünschten Ereignissen in 3 Studien über jeweils 6 Monate unter Rosiglitazon statistisch signifikant höher (RR 1,18 [1,08; 1,29]). Studienabbruchraten wegen eines UEs (RR 1,74 [95 %-KI: 1,09; 2,79]) waren unter Rosiglitazon ebenfalls erhöht. Studienabbrüche aufgrund von Ödemen traten unter Rosiglitazon in 2 Studien (Peto OR 4,70 [95 %-KI: 1,17; 18,89]) statistisch signifikant häufiger auf.

### Fazit

Für die patientenrelevanten Endpunkte **makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität** zeigte sich kein Beleg für einen Zusatznutzen einer Therapie mit Glitazonen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen. Im Vergleich zwischen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon und eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für Patienten mit einer Metforminkontraindikation gab es 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 Dialysenotwendigkeit, 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** ergab sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Pioglitazon im Vergleich zu Sulfonylharnstoff, jeweils in der 2-fach-Kombination mit Metformin. Dieser Zusatznutzen wurde nicht für schwere / schwerwiegende Hypoglykämien gezeigt.

Ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pioglitazon hinsichtlich der (schweren) Hypoglykämien bei Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich für den Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon mit einer Therapieoptimierung mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid.

Für Rosiglitazon gab es einen Hinweis auf einen Nutzen einer Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin vs. eine Behandlung mit Placebo / Metformin bzw. Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. eine Behandlung Placebo/Sulfonylharnstoff (bei Patienten mit chronischem Nierenversagen). 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.

Aus dem Vergleich von Rosiglitazon / Metformin mit Sulfonylharnstoff / Metformin ergab sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Rosiglitazon bezüglich des Auftretens von (schweren) Hypoglykämien bei gleichzeitiger Betrachtung der Blutzuckersenkung.

Ein weiterer Hinweis auf einen Zusatznutzen von Rosiglitazon ergab sich hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert von  $< 70$  mg/dL unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung für den Vergleich einer Behandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin vs. eine Behandlung mit Insulin Glargin / Sulfonylharnstoff / Metformin.

Für die **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** zeigte sich kein Nutzen, Zusatznutzen oder Schaden einer Behandlung mit einem Glitazon. Ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch eine Behandlung mit Pioglitazon / Metformin im Vergleich zu einer Behandlung mit Vildagliptin / Metformin ergab sich für **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**. 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 Rosiglitazon vs. 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, bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung), c.) Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. Therapieoptimierung ohne Pioglitazon, d.) Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. Therapieoptimierung mit Glimperid (nur für periphere Ödeme), e.) Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin und f.) Rosiglitazon vs. Insulin Glargin (jeweils mit Sulfonylharnstoff und Metformin). Zusätzlich lag für den Vergleich zwischen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon und einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon ein Hinweis auf eine erhöhte Rate von **Studienabbrüchen aufgrund von Ödemen** unter Pioglitazon vor.

Für eine größere **Zunahme des Körpergewichts bzw. Body-Mass-Index** unter Pioglitazon bzw. Rosiglitazon lagen Hinweise aus den Vergleichen a.) Pioglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin vs. Placebo / Sulfonylharnstoff / Metformin, b.) Pioglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin, c.) Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin, d.) Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. Therapieoptimierung ohne Pioglitazon, e.) Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. Therapieoptimierung mit Glimepirid, f.) Rosiglitazon / Metformin vs. Placebo / Metformin, g.) Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Sulfonylharnstoff (bei Patienten mit chronischem Nierenversagen), h.) Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Metformin / Sulfonylharnstoff (mit / ohne Placebo) und i.) Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff vor.

Hinsichtlich **kardialer (schwerwiegender) Ereignisse** fand sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden unter einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff / Metformin.

Ein Hinweis auf einen größeren Schaden ergab sich für **Frakturen** bei Frauen unter Pioglitazon im Rahmen einer Therapieoptimierung im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon. Zusätzlich wurde ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch Frakturen für Pioglitazon im Vergleich zu Glimepirid bei einer begleitenden Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin identifiziert.

### ***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.

**Schlüsselwörter:** Metformin, Pioglitazon, Rosiglitazon, Sulfonylharnstoff, Typ-2-Diabetes systematisches Review