

Dies ist eine wissenschaftliche Bewertung des Instituts für Klinische Pharmakologie, Klinikum Bremen Mitte gGmbH, St.-Jürgenstrasse 1, 28177 Bremen, die dem AOK-Bundesverband (Bonn) für Informationen auf Grundlage des § 73 Abs. 8 SGB V zur Verfügung gestellt wurde.

Hinweise zu Indikation und therapeutischem Nutzen

(Dezember 2007)

Glitazone

Wirkstoffe

Pioglitazon, Rosiglitazon

Handelspräparate

Actos®	15 mg, 30 mg, 45 mg Pioglitazon
Competact®	15 mg/850 mg Pioglitazon/Metformin
Avandia®	4 mg, 8 mg Rosiglitazon
Avandamet®	2 mg/500 mg, 2 mg/1000 mg, 4 mg/1000 mg Rosiglitazon/Metformin

Zugelassene Indikationen

Monopräparate^{1;2}

- Diabetes mellitus Typ 2, Monotherapie bei Kontraindikation für Metformin.
- Diabetes mellitus Typ 2, in Kombination mit Metformin, deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.
- Diabetes mellitus Typ 2, in Kombination mit Sulfonylharnstoffen, bei Patienten mit Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit gegenüber Metformin und deren Blutzucker trotz einer oralen

Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Sulfonylharnstoffen unzureichend eingestellt ist.

- Diabetes mellitus Typ 2, in Kombination mit Sulfonylharnstoffen und Metformin bei Patienten deren Blutzucker trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie unzureichend eingestellt ist.

Kombinationspräparate^{3;4}

- Diabetes mellitus Typ 2, falls eine Monotherapie mit Metformin in maximaler Dosis nicht zur ausreichenden Blutzuckereinstellung führt.

Fazit

- Glitazone senken in der Monotherapie und in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika den HbA1c-Wert um etwa 1 %.
- Beide Glitazone verringern HbA1c- und Nüchternblutzucker-Werte in direkten Vergleichen über sechs bis zwölf Monate in ähnlichem Maße wie Sulfonylharnstoffe oder Metformin.
- In der Monotherapie gelang eine Blutzuckerkontrolle über im Mittel vier Jahre mit Rosiglitazon besser als mit Metformin oder Glibenclamid. Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen waren dabei aber nicht seltener als unter Metformin, jedoch häufiger als unter Glibenclamid.

- Rosiglitazon konnte bei Personen mit pathologischer Glukosetoleranz die Diabetes-Inzidenz senken (es ist für diese Indikation jedoch nicht zugelassen). Dabei traten Gewichtszunahme, Ödeme und kardiovaskuläre Ereignisse allerdings häufiger auf als unter Placebo.
- Gemäss Meta-Analysen erhöht Rosiglitazon die Herzinfarkttrate. Hinweise auf eine erhöhte Herzinfarkttrate unter Pioglitazon existieren derzeit nicht.
- Bei Diabetes-Patienten mit unzureichender Stoffwechsellkontrolle durch andere Antidiabetika und zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren führte Pioglitazon über drei Jahre nicht zu einer Reduktion vaskulärer Ereignisse. Gewichtszunahme, Ödeme und Herzinsuffizienz traten dagegen häufiger auf.
- Da für die Reduktion mikro- oder makrovaskulärer diabetischer Spätschäden durch Glitazone kein Beweis existiert, wohl aber für die erhöhten Raten an Gewichtszunahme, Herzinsuffizienz und Knochenbrüchen bei Frauen, muss die langfristige Nutzen/Schaden-Bilanz dieser Wirkstoffgruppe derzeit als negativ bewertet werden.
- Wird trotz Kenntnis dieser Daten zur Einstellung der Blutzuckerwerte eine Indikation gesehen, sollte Pioglitazon bevorzugt werden.
- Es ist nicht zu erwarten, dass sich aktuelle Leitlinienempfehlungen von Metformin als Ersttherapeutikum ändern werden.

Klinische Daten / therapeutischer Nutzen

Für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens wurden ausschließlich randomisierte Doppelblindstudien sowie systematische Übersichten herangezogen. Zur Bewertung der Effekte auf den Glukose-Stoffwechsel wurden auch Reviews ohne systematische Suchstrategie berücksichtigt. Die Recherche erfolgte in Medline sowie in der Cochrane-Datenbank.

Blutzucker-Stoffwechsel

In der **Monotherapie** senkt Pioglitazon (15-45 mg/d) den HbA1c-Wert nach 24 Wochen im Vergleich zu Placebo um 0,6-1,6 %^{7;9;20-24}. Rosiglitazon (4-8 mg/d) vermindert die HbA1c-Werte nach 26 Wochen gegenüber Placebo um 0,8-1,8 %^{7-9;24;25}.

Die Nüchternblutzucker-Werte sinken unter Pioglitazon um 3,4-4,6 mmol/l im Vergleich zu Placebo und unter Rosiglitazon um im Mittel 3,1 mmol/l⁹. Der Effekt ist jeweils dosisabhängig. Bei Rosiglitazon ist die Aufteilung der Tagesdosis von 8 mg in zwei Einzeldosen günstiger als die Einmaldosierung²⁴.

In mehreren Direktvergleichen war die Reduktion der HbA1c-Werte unter Pioglitazon weitgehend identisch wie bei Gabe von Sulfonylharnstoffen (Gliclazid, Glibenclamid, Glimepirid) oder Metformin^{9;21;26}.

Für Rosiglitazon liegen weniger Direktvergleiche mit Sulfonylharnstoffen oder Metformin vor; bei diesen fand sich ebenfalls kein Unterschied bei der Wirkung auf die HbA1c-Werte^{8;9}.

Auch in aktuellen Cochrane-Reviews wird für beide Glitazone keine Überlegenheit gegenüber anderen oralen Antidiabetika gesehen^{21;27}.

In **Kombination** mit Metformin vermindert Pioglitazon (30 mg/d) die HbA1c-Werte im Mittel um 0,83 % und die Nüchternblutzucker-Werte um 2,1 mmol/l

verglichen mit der alleinigen Gabe von Metformin. Etwas deutlicher senkt Rosiglitazon (8 mg/d) die HbA1c- (1,2 %) und Nüchternblutzucker-Werte (2,9 mmol/l) in der Kombination mit Metformin^{7-9;28}. Rosiglitazon ist kombiniert mit Metformin nur minimal wirksamer als Metformin in hoher Dosis²⁹⁻³¹. Gegenüber alleiniger Gabe von Sulfonylharnstoffen reduzieren beide Glitazone die HbA1c-Werte im Mittel um etwa 1,0 % und die Nüchternblutzucker um 2,9 mmol/l^{7;8;28}.

Die **Zweierkombination** Pioglitazon plus Metformin verminderte bei unzureichender Wirkung von Metformin den HbA1c-Wert ähnlich wie Gliclazid plus Metformin; für Pioglitazon plus Gliclazid fand sich ebenfalls keine Überlegenheit gegenüber Metformin plus Gliclazid³². Die Kombination von Rosiglitazon und Metformin senkt den HbA1c-Wert genauso gut wie Glimepirid plus Metformin³³, jedoch um 0,4 % schlechter als Glibenclamid plus Metformin³⁴. Bei ungenügender Wirkung der Kombination Metformin plus Sulfonylharnstoff senken die Glitazone den HbA1c-Wert um etwa 1 %⁹. Rosiglitazon ist in dieser Situation so effektiv wie Insulin Glargin³⁵. Im **direkten Vergleich** zeigen die Glitazone in der Monotherapie eine vergleichbare HbA1c-Senkung³⁶. Pioglitazon senkt kombiniert mit Glimepirid³⁷ oder mit Metformin³⁸ den HbA1c-Wert in gleichem Maße wie Rosiglitazon in Kombination mit dem entsprechenden Mittel.

Fettstoffwechsel

Nach einer Metaanalyse randomisierter Studien senkt Pioglitazon die Triglyceride im Mittel um 40 mg%, steigert das HDL-Cholesterin um 4,6 mg% und lässt

LDL- sowie Gesamt-Cholesterin unbeeinflusst⁷. Diese Effekte finden sich auch, wenn Pioglitazon mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen kombiniert wird^{26;32}. Rosiglitazon hat keinen Effekt auf die Triglycerid-Werte und steigert das HDL-Cholesterin um 2,7 mg%; es erhöht das LDL-Cholesterin im Mittel um 15,3 mg% und das Gesamt-Cholesterin um 21,3 mg%⁷. Wie Pioglitazon senkt aber auch Rosiglitazon – trotz Erhöhung des LDL-Cholesterin – den Anteil atherogener LDL-Partikel.

Unterschiede bei den Patientenkollektiven in den Studien könnten für die differenten Effekte von Pioglitazon und Rosiglitazon auf die Triglycerid- und Cholesterin-Werte verantwortlich sein^{9;39}. Die Unterschiede wurden aber in zwei direkten Vergleichen bestätigt^{36;37}. Ob die Effekte der Glitazone auf den Lipidstoffwechsel und ggf. bestehende Unterschiede zwischen Pioglitazon und Rosiglitazon klinisch von Bedeutung sind, ist unklar.

Blutdrucksenkung und andere Effekte

In einzelnen Studien wurde unter den Glitazonen über eine geringfügige Abnahme vor allem des diastolischen Blutdrucks um bis zu 3 mmHg berichtet^{5;9}. Metaanalysen finden allerdings keinen Beleg für eine anhaltende, relevante und signifikante Blutdrucksenkung^{7;28}.

Rosiglitazon und Pioglitazon können die Albuminausscheidung im Urin vermindern; ob sie dadurch das Auftreten klinisch relevanter Nierenfunktionsstörung verzögern oder verhindern können, ist unklar⁵.

Glitazone reduzieren die Intima-Media-Dicke der Carotis⁴⁰, sollen die Funktion des Endothels verbessern sowie anti-entzündliche und andere anti-atherogene Effekte aufweisen. Die klinische Bedeutung auch dieser Befunde ist unklar^{5;9;11;41;42}.

Effekte auf klinische Endpunkte

Für Glitazone liegen bisher drei größere Langzeitstudien vor, die Daten zu klinisch relevanten Endpunkten bieten.

In der **PROactive**-Studie¹³ wurde Pioglitazon (15-45 mg/d) bei gut 5.200 Patienten mit Diabetes Typ 2 gegen Placebo geprüft, die trotz Therapie mit oralen Antidiabetika oder Insulin noch HbA1c-Werte über 6,5 % hatten und ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen. Die HbA1c-Werte sanken nach im Mittel 2,9 Jahren gegenüber Placebo um 0,5 %. Eine Reduktion des primären Endpunktes – einer Kombination aus acht Komponenten vaskulärer Ereignisse – ließ sich jedoch nicht nachweisen.

Ein sekundärer, offenbar post-hoc definierter kombinierter Endpunkt aus Todesfällen, Infarkten und Insulten nahm um absolut 2 % ab; gleichzeitig stieg

aber die Rate an Herzinsuffizienz um mehr als 3 %. Auch andere unerwünschte Wirkungen waren unter Pioglitazon häufiger als unter Placebo (Ödeme um 9 %; Hypoglykämien um 8 %; Gewichtszunahme im Mittel 4 kg). Die Gesamtbilanz von Nutzen und Schaden wird als negativ bewertet⁴³.

Die **DREAM**-Studie¹⁴ untersuchte bei knapp 5.300 Personen mit gestörter Glukose-Toleranz oder pathologischem Nüchternblutzucker, aber ohne manifesten Diabetes, den Einfluss von 8 mg/d Rosiglitazon auf die Inzidenz an Diabetes-Neuerkrankungen. Nach drei Jahren waren gegenüber Placebo 11 % weniger Personen an Diabetes gemäß WHO-Kriterien erkrankt. Unerwünschte Ereignisse wie Gewichtszunahme (im Mittel 2,2 kg), Ödeme (um 2 %), Herzinsuffizienz (um 0,4 %) oder vaskuläre Ereignisse (um 0,8 %) traten unter Rosiglitazon bei den gesunden Personen allerdings häufiger auf. Die Substanz ist für die Indikation nicht zugelassen. Mit Diät und körperlicher Aktivität können auch vom quantitativen Ausmaß in gleicher Weise Diabetes-Neuerkrankungen verhindert werden^{44;45}.

Die **ADOPT**-Studie⁶ prüfte über im Mittel vier Jahre bei knapp 6.700 Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes die Gabe von Rosiglitazon, Metformin und Glibenclamid als Monotherapie zur Ersteinstellung. Die kalkulierte Versagerrate (Nüchternblutzucker trotz maximaler Dosierung über 180 mg%) nach fünf Jahren war unter Rosiglitazon (15 %) geringer als unter Metformin (21 %) und Glibenclamid (34 %). Die HbA1c-Werte lagen nach vier Jahren um 0,13 % bzw. 0,41% niedriger als unter Metformin bzw. Glibenclamid. Klinisch haben die Patienten von der besseren Stoffwechselwirkung keinen Nutzen. Schwere kardiovaskuläre Erkrankungen traten unter Rosiglitazon signifikant häufiger auf als unter Glibenclamid (3,4 vs. 1,8 %); speziell war die Rate an Herzinsuffizienz signifikant (1,5 vs. 0,6 %) und an Infarkten numerisch höher (1,7 vs. 1,0 %). Unter Metformin traten schwere kardiovaskuläre Erkrankungen (3,2 %), Herzinsuffizienz (1,3 %) und Infarkte (1,5 %) numerisch gering seltener auf als unter Rosiglitazon, aber häufiger als unter Glibenclamid.

Die Patienten nahmen unter Rosiglitazon 4,8 kg an Gewicht zu und unter Metformin 2,9 kg ab; unter Glibenclamid änderte sich das Körpergewicht nicht signifikant. Ödeme waren unter Rosiglitazon (14,1 %) signifikant häufiger als unter Glibenclamid oder Metformin (8,5 bzw. 7,2 %); schwer Hypoglykämien traten dagegen unter Rosiglitazon und Metformin (jeweils 0,1 %) seltener auf als unter Glibenclamid (0,6 %). Bei Frauen kam es an unteren und oberen Extremitäten unter Rosiglitazon (9,3 %) signifikant häufiger zu Frakturen als unter Glibenclamid oder

Metformin (3,5 bzw. 5,1 %). Über mikrovaskuläre diabetische Spätschäden wurde nicht berichtet. Es wird nicht erwartet, dass die Daten der Studie aktuelle Empfehlungen europäischer und amerikanischer Leitlinien ändern, d.h. Metformin zur Ersttherapie einzusetzen⁴⁶.

Zu den Glitazonen sind aktuell mehrere **systematische Übersichten mit Meta-Analysen** erschienen.

Ein Cochrane-Review fand 18 randomisierte Studien, in denen zusammen knapp 3.900 Diabetespatienten mit Rosiglitazon behandelt wurden⁸.

Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität und Folgeerkrankungen des Diabetes wurden nur in der PROactive-Studie¹³ untersucht (s.o.). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Kostenaspekten wurden in keiner Studie erhoben. Hinweise für einen patienten-relevanten Nutzen ergab die Untersuchung nicht. Ein weiteres Cochrane-Review ermittelte 22 randomisierte Studien, in denen etwa 6.200 Diabetespatienten mit Pioglitazon behandelt wurden²¹. Die ADOPT-Studie⁶ (s.o.) lieferte die einzigen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wie Mortalität und Folgeerkrankungen des Diabetes. Daten zur Lebensqualität und Kostenanalysen sind bisher nicht publiziert. Hinreichende Belege für einen patientenrelevanten Nutzen einer Therapie mit Pioglitazon fand die Analyse nicht²¹.

In zwei weiteren Meta-Analysen wurde die kardiovaskuläre Sicherheit der Glitazone untersucht. In 42 randomisierten Studien mit zusammen fast 28.000 Patienten nahm das Herzinfarktrisiko unter Rosiglitazon gegenüber Placebo oder anderen Antidiabetika signifikant um etwa 40 % zu¹⁶. Kardiovaskuläre Todesfälle (+64 %) und Todesfälle insgesamt (+18 %) waren unter Rosiglitazon zahlenmäßig, allerdings nicht signifikant häufiger. Eine kürzlich publizierte, ungeplante Zwischenauswertung der noch nicht abgeschlossenen Langzeitstudie RECORD ist methodisch ungeeignet, den Verdacht eines erhöhten Infarktrisikos unter Rosiglitazon zu widerlegen¹⁷.

Für Pioglitazon ergab eine Analyse von 19 Studien mit etwa 16.400 Diabetespatienten eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes aus Todesfällen, Infarkten und Insulten um 18 %¹⁸. Diese Untersuchung berücksichtigte jedoch nur firmenunterstützte Studien und schloss 22 weitere randomisierte Studien zu Pioglitazon aus. Durch den möglichen Selektionsbias ist ihre Aussagekraft beschränkt. Hinweise für eine Zunahme der Infarktrate wie unter Rosiglitazon liegen derzeit für Pioglitazon zumindest nicht vor. Das vermehrte Auftreten von Herzinsuffizienz unter Pioglitazon wurde in der Arbeit jedoch bestätigt.

Wirkungsweise

Pioglitazon und Rosiglitazon sind orale Antidiabetika der Klasse der Thiazolidindione. Sie wirken als Agonisten am nukleären PPAR γ -Rezeptor und lösen in Fettzellen, Muskelzellen und Leberzellen eine Vielzahl von Effekten aus. Sie erhöhen die zelluläre Glukoseaufnahme und Lipogenese und steigern die Insulinempfindlichkeit. Die volle Wirkung tritt langsam über Wochen ein. Glitazone wirken nur bei noch ausreichender Insulinsekretion; Schätzungen gehen von 25 % Therapieversagern aus⁵.

Beide Mittel werden unabhängig von der Nahrungsaufnahme sehr gut und schnell resorbiert und werden im Blut zu mehr als 99 % an Eiweiß gebunden. Sie werden

in der Leber umfassend metabolisiert, Rosiglitazon vorwiegend durch CYP 2C8 und Pioglitazon durch CYP 3A4 und 2C9. Die pharmakologisch teils aktiven Metaboliten werden vorwiegend über die Nieren (Rosiglitazon) bzw. zu gleichen Teilen über die Nieren und die Fäzes (Pioglitazon) ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeiten der unveränderten Substanzen aus dem Blut liegen zwischen 3 und 6 Stunden. Die Elimination der Metabolite dauert 4-fach (Pioglitazon) bis 20-fach (Rosiglitazon) länger. Bei Einschränkungen der Nierenfunktion sind keine Dosisreduktionen notwendig. Bei Leberfunktionsstörungen (ab Child-Pugh B) sind die ungebundenen Fraktionen der Substanzen im Plasma erhöht^{1:2,5}.

Nebenwirkungen/Sicherheitsprofil

Bei der Monotherapie treten Appetitsteigerung, Ödeme, Anämie, gastrointestinale Störungen und (vor allem zu Therapiebeginn) Sehstörungen häufig auf^{1,2}. Der Zusammenhang des Auftretens eines diabetischen Makulaödems ist unklar. Eine Gewichtszunahme tritt

ebenfalls häufig auf; in Studien beträgt sie im Mittel 2,7 kg nach sechs Monaten⁷. In längeren Studien werden auch stärkere Gewichtszunahmen von 3-4 kg^{8,9} und in Einzelfällen bis 4,9 kg berichtet¹⁰. Es handelt sich um einen Klasseneffekt, der dosisabhängig ist.

Die Ödeme und Gewichtszunahmen sollen vor allem durch Flüssigkeitsretention bedingt sein⁹. Verglichen mit Placebo treten mäßige Ödeme unter Glitazonen etwa 5 % häufiger auf, bei Kombination mit Insulinen etwa 10 % häufiger^{5;8;11}. Erhöhte Leberwerte und Leberfunktionsstörungen traten in klinischen Studien selten auf. Nach Markteinführung wurden jedoch sehr selten schwere, in Einzelfällen tödlich verlaufende Leberfunktionsstörungen beobachtet^{1;2;5;9}. Kontrollen der Leberfunktion (Transaminasen) vor Therapiebeginn und im Verlauf werden empfohlen^{1;2}. Bei der Hepatotoxizität scheint kein Klasseneffekt vorzuliegen¹². Nach Markteinführung wurde selten über schwere Herzinsuffizienzen berichtet. Die Rate liegt in zwei Langzeitstudien über 3 Jahre um

0,5 bzw. 3 % über der unter Placebo^{13;14}, die NNH bei 50 über 2 Jahre¹⁵. Für beide Substanzen hat die FDA diesbezüglich eine „black box“-Warnung vorgeschrieben.

Für Rosiglitazon wird ein um 40 % erhöhtes Herzinfarktrisiko beschrieben^{16;17}. Für Pioglitazon liegen solche Hinweise auf eine erhöhte Infarktrate derzeit nicht vor¹⁸ (siehe unten).

Bei anovulatorischen Frauen ist die Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft infolge der verbesserten Insulin-Empfindlichkeit erhöht. Es gibt Hinweise auf einen Verlust von Knochenmasse bei älteren Frauen¹⁹. Die Fachinformationen beider Glitazone erwähnen eine erhöhte Frakturrate bei Frauen^{1;2}; vor ihr wurde auch in Rote-Hand-Briefen gewarnt.

Wechselwirkungen

NSAR erhöhen die Flüssigkeitsretention und damit das Risiko einer Ödembildung. Die gleichzeitige Einnahme des Enzyminduktors Rifampicin vermindert den Spiegel von Rosiglitazon. Die Komedikation mit Trimethoprim, Ketoconazol und Gemfibrozil erhöht den Rosiglitazon-Spiegel. Es werden keine relevanten

Interaktionen von Rosiglitazon mit Ranitidin, Sucralfat, Kontrazeptiva, Digoxin, Metformin oder Nifedipin berichtet. Für Pioglitazon wurden jedoch bisher noch keine relevanten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (z.B. mit oralen Kontrazeptiva, Calcium-Blocker oder Statinen) berichtet^{1;2;5}.

Kontraindikationen

Kontraindikationen sind bekannte Überempfindlichkeiten gegenüber den Mitteln, Herzinsuffizienz aller NYHA-Stadien, Störungen der Leberfunktion (ALT > 2,5x) Rosiglitazon ist bei einer Insulinbehandlung kontraindiziert.

Für Kinder unter 10 Jahren liegen keine klinischen Daten vor, für Kinder zwischen 10 und 17 Jahren gibt

es beschränkte Daten in der Monotherapie. Eine Anwendung wird nicht empfohlen.

Wegen der vielfältigen Wirkungen auf die Regulation von Genen und Häufung von Colontumoren im Tierexperiment^{1;2} wird in der familiären Polyposis coli eine Kontraindikation gesehen⁶.

Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentell haben sich für beide Mittel fötale Entwicklungsstörungen zeigen lassen. Erfahrungen am Menschen liegen nicht vor. Bei Schwangeren dürfen beide Substanzen nicht eingesetzt werden.

Im Tierversuch treten Pioglitazon und Rosiglitazon in die Muttermilch über. Wegen fehlender Erfahrungen dürfen die Mittel bei Stillenden nicht eingesetzt werden.

Literatur

1. Glaxo Smithkline. Avandia®. *Fachinformation* 2007;**004147-Z898**.
2. Takeda. Actos®. *Fachinformation* 2007;**005262-Z880**.
3. Glaxo Smithkline. Avandamet®. *Fachinformation* 2007;**008525-Z906**.
4. Takeda. Competact®. *Fachinformation* 2007;**009873-Z956**.
5. Diamant M., Heine RJ. Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence. *Drugs* 2003;**63**:1373-405.
6. Krentz AJ., Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005;**65**:385-411.
7. Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch.Intern.Med.* 2004;**164**:2097-104.
8. O'Moore-Sullivan TM., Prins JB. Thiazolidinediones and type 2 diabetes: new drugs for an old disease. *Med.J.Aust.* 2002;**176**:381-6.
9. Tack CJ., Smits P. Thiazolidinedione derivatives in type 2 diabetes mellitus. *Neth.J.Med.* 2006;**64**:166-74.
10. 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**:2427-43.
11. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N.Engl.J.Med.* 2004;**351**:1106-18.
12. Lebovitz HE, Kreider M, Freed MI. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care* 2002;**25**:815-21.
13. 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**:1279-89.
14. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N *et al.* Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;**368**:1096-105.
15. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleoanalysis. *Diabetes Care* 2007;**30**:2148-53.
16. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N.Engl.J.Med.* 2007;**356**:2457-71.

17. 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**:28-38.
18. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardio-vascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;**298**:1180-8.
19. 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**:3349-54.
20. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care* 2000;**23**:1605-11.
21. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2006;CD006060.
22. Scherbaum WA, Goke B. 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**:589-95.
23. Smith SR, De Jonge L, Volaufova J, Li Y, Xie H, Bray GA. Effect of pioglitazone on body composition and energy expenditure: a randomized controlled trial. *Metabolism* 2005;**54**:24-32.
24. Phillips LS, Grunberger G, Miller E, Patwardhan R, Rappaport EB, Salzman A. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;**24**:308-15.
25. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2001;**86**:280-8.
26. Umpierrez G, Issa M, Vlahinic 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**:751-9.
27. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2007;CD006063.
28. 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 Technol.Assess.* 2004;**8**:iii, ix-91.
29. 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 Obes.Metab* 2006;**8**:650-60.
30. 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. *Diabet.Med.* 2006;**23**:1069-78.
31. 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**:2029-35.
32. Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthaner G, Hanefeld M, Brunetti P. 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**:399-405.
33. 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**:197-205.
34. 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**:156-63.
35. 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**:554-9.
36. 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**:1547-54.
37. 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**:744-54.
38. 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. *J.Clin.Pharm.Ther.* 2006;**31**:375-83.
39. van Wijk JP, de Koning EJ, Martens EP, Rabelink TJ. Thiazolidinediones and blood lipids in type 2 diabetes. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2003;**23**:1744-9.
40. 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**:2572-81.
41. 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**:2654-60.
42. 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. *Am.Heart J.* 2004;**147**:e23.
43. Yki-Jarvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. *Lancet* 2005;**366**:1241-2.
44. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N.Engl.J.Med.* 2001;**344**:1343-50.
45. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N.Engl.J.Med.* 2002;**346**:393-403.
46. Nathan DM. Thiazolidinediones for initial treatment of type 2 diabetes? *N.Engl.J.Med.* 2006;**355**:2477-80.

Die Bewertungen des Instituts für Pharmakologie Bremen entstehen ausschließlich auf der Basis der veröffentlichten Evidenz. Das Institut unterhält keine Verbindungen mit forschenden pharmazeutischen Unternehmen, Generikaanbietern oder mit Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitswesens, die zu Interessenkonflikten führen könnten.

Evaluationsstand: Dezember 2007