

An das  
Bundesministerium für  
Gesundheit und Soziale Sicherung  
Kennwort Positivliste  
- Gesch.Z.: B-116-01-07-101/02  
Mohrenstr. 62  
10117 Berlin

03.12.2002

## **Arzneimittel-Positivliste**

### **ATC-Code:**

A10BG Thiazolidindione  
    A10BG02 Rosiglitazon  
    A10BG03 Pioglitazon  
A10BF Alpha-Glukosidasehemmer  
    A10BF01 Acarbose  
    A10BF02 Miglitol  
N07XB Neuropathie-Präparate  
    N07XB01 Alpha-Liponsäure

A10AD Insuline und Analoga, intermediär wirkend kombiniert mit schnell wirkend

Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft nimmt auf Ihre Aufforderung hin zum Referentenentwurf eines Gesetzes über die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung folgendermaßen Stellung :

### **2. Seite**

#### **Zusammenfassung**

Die **Thiazolidindione** (Rosiglitazon, Pioglitazon) und die **Alpha-Glukosidasehemmer** (Acarbose, Miglitol) sind als zugelassene Arzneimittel 1) in der Nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2, 1. Auflage Mai 2002, 2) in den Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Mai 2002, 3) im publizierten Entwurf zur Evidenz-basierten Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2 der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, und 4) in den Therapie-Empfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, 1. Auflage 2002 enthalten. Die **Alpha-Liponsäure** wird 1) in der Evidenz-basierten Diabetesleitlinie zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, 1. Auflage 1999, und 2) in den Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Mai 2002 als pathogenetisch begründbare Therapie angeführt. Seit Erstellung bzw. Verabschiedung dieser Leitlinien wurden sowohl bezüglich der Wirksamkeit als auch der Sicherheit dieser Medikamente neue Evidenzen veröffentlicht bzw. publiziert bzw. mitgeteilt.

**Thiazolidindione:** Senkung der Insulinresistenz, Lebersicherheit (Evidenzklasse Ia), kardiale Sicherheit, Langzeitwirksamkeit.

**Alpha-Glukosidasehemmer:** Günstiger Langzeiteinfluß auf erhöhte Blutzuckerwerte nach Kohlenhydrat-/Nahrungszufuhr mit Verringerung der Progression zum Diabetes mellitus Typ 2 und Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

**Alpha-Liponsäure:** Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie (Sydney-Studie), Metaanalyse (Evidenzklasse Ia).

Der Deutschen Diabetes-Gesellschaft ist daher nicht verständlich, weshalb diese Wirkstoffe in dem vorgelegten Referentenentwurf zur Arzneimittel-Positivliste im Vergleich zur vorherigen Liste nicht mehr enthalten sind, obgleich die Evidenz für deren Wirksamkeit signifikant zugenommen hat.

Bei den Insulinen und Insulin-Analoga sollte das seit dem Jahre 2002 auf dem Markt verfügbare, intermediär wirksame Insulin in **Kombination mit Insulin aspart** als neue Position (A10AD05 (?), Insulin aspart), aufgenommen werden. Insulin aspart ist bei den schnell wirkenden Insulinen und Insulin-Analoga bereits als A10AB05 aufgeführt.

Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft sieht die oben angeführten Substanzen als notwendig,

zweckmäßig und ausreichend wirksam zur Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus und anderen Glukosestoffwechselstörungen an. Sie sind daher in die Arzneimittel-Positivliste aufzunehmen.

### **A10BG Thiazolidindione**

A10BG02 Rosiglitazon

A10BG03 Pioglitazon

#### **Einleitung**

Die hypoglykämische Wirkung der Thiazolidindione beruht auf einer Senkung der Insulinresistenz, wodurch der Blutzucker bei Typ 2-Diabetes-Patienten im Nüchtern-, aber auch im postprandialen Zustand gesenkt wird, ebenso das HbA1c. Diese Effekte halten nach bisherigen Beobachtungen von 3 bis 3,5 Jahren unvermindert weiter an. Weltweit sind mit den beiden Präparaten Rosiglitazon und Pioglitazon über 6,6 Millionen Patienten behandelt

#### **3. Seite**

worden, zusammen etwa 4,2 Millionen Patienten-Jahre. Die Lebersicherheit erscheint als erwiesen.

#### **Belege zur Begründung**

#### **Wirksamkeit**

##### Insulinresistenz:

In Glukose-Clamp-Untersuchungen sowie in dem HOMA-Modell wurden mit den Thiazolidindionen (= Glitazonen) deutliche Senkungen der Insulinresistenz dokumentiert, sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoffen. (Matthews et al. 1999, Rosenstock 2000, Carey et al. 2002.)

##### Nüchternblutzucker:

Mit der in der EU zugelassenen Kombinationstherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen wurden durch Thiazolidindione Absenkungen des Nüchternblutzuckers bis zu 60 mg/dl/3,2 mmol/l erzielt. Die Senkung trat zusätzlich zu dem Effekt der vorhergehenden Therapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff auf. (Pioglitazon: Einhorn et al. 2000, Kipnes et al. 2001. Rosiglitazon: Fonseca et al. 2000, Wolffenbuttel et al. 2000, James 2001, Fonseca et al. 2000).

##### Postprandialer Blutzucker:

Der postprandiale Blutzucker wird durch Thiazolidindione signifikant gesenkt. (Pioglitazon: Rosenblatt 2000, Rosiglitazon: Aggraval 2002)

##### HbA1c:

In der in der EU zugelassenen Kombinationstherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen kommt es durch Thiazolidindione zu einer signifikanten Abnahme des HbA1c bis zu 1,3 Prozent-Punkten nach 26 Wochen. Dieser Effekt wird zusätzlich zur Monotherapie erzielt. (Pioglitazon: Einhorn 2000, Kipnes 2001. Rosiglitazon: Fonseca 2000, Wolffenbuttel 2000, James 2001, Fonseca 2000).

##### Langzeitwirksamkeit:

Über den in klinischen Studien erzielten Effekt über 26 bis 52 Wochen hinaus zeigten offene Verlängerungsstudien für die Thiazolidindione eine Wirksamkeit sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen von bis zu 30 Monaten (Hanefeld 2000, Gould 2002, Menon-Raju 2002).

##### Weitere Effekte:

Über die Blutzucker-senkende Wirkung hinaus wird der Blutdruck sowohl systolisch als auch diastolisch etwas verringert und die Dyslipidämie des Diabetes-Patienten beeinflusst (HDL-Anstieg, parallel zu einem LDL-Anstieg mit Verringerung der Small-dense-LDL-Partikel, deutliche Triglycerid-Absenkung mit Pioglitazon, Absenken der freien Fettsäuren insbesondere mit Rosiglitazon, siehe Fachinformationen, Winkler et al. 2002, Freed et al. 2002). Die Eiweißausscheidung im Urin wird durch Thiazolidindione offenbar durch einen direkten Angriffspunkt am Nierenendothel vermindert, verschiedene Marker der endothelialen Dysfunktion werden günstig beeinflusst (flußassoziierte Vasodilatation,

#### **4. Seite**

Acetylcholin-stimulierter Blutfluß am Unterarm, Intima-Media-Dicke, Faktor VII). Das abdominelle Fett wird verringert bei Zunahme des subcutanen Fetts. Der Plasminogenaktivator-Inhibitor PAI 1 und dessen Aktivität werden gesenkt.

### **Sicherheit**

#### Leber:

Im Unterschied zu Troglitazon, dem ersten Thiazolidindion, ergab sich aus den Einführungsstudien sowohl für Rosiglitazon als auch für Pioglitazon kein Hinweis auf eine Hepatotoxizität. Transaminasenanstiege wurden nicht häufiger gefunden als in den Placebokontrollgruppen. Eine Metaanalyse klinischer Studien mit Rosiglitazon an über 6000 Patienten ergab folgende Zahlen für eine ALT-Erhöhung über das 3-fache des oberen Normwertes pro 100 Patientenjahre: Placebo 0,59, Rosiglitazon 0,29, Metformin 0,64 (Lebovitz 2002, Evidenzklasse Ia). Der Deutschen Diabetes-Gesellschaft sind für Pioglitazon Publikationen über 4 Fälle mit Leberenzym-Erhöhrungen und klinischer Symptomatik, für Rosiglitazon über 5 Fälle mit Leberfunktionsstörungen bekannt geworden. Nach Markteinführung wurden seltene Fälle von Leberenzym-Erhöhrungen beschrieben, in vereinzelt Fällen auch tödlich verlaufend, ohne Nachweis eines ursächlichen Zusammenhanges. Die Häufigkeit liegt zwischen 1:1000 und 1:10.000. Demgegenüber wird gemäß epidemiologischen Untersuchungen die Zahl schwerwiegender Leberfunktionsstörungen bei Typ 2-Diabetikern im Vergleich zu anderen Therapieformen einschließlich Insulin mit 1:10.000 bis 2:10.000 Behandlungsjahren angegeben. (Fachinformationen für Rosiglitazon und Pioglitazon).

#### Ödeme:

Die Ödemhäufigkeit liegt in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen bei 3 bis 5,9 % vs. 1,9 % bei Placebo, in Kombination mit Metformin bei 4,4 bis 6,0 % vs. 2,5 % bei Placebo (Fachinformationen für Pioglitazon und Rosiglitazon). Zumeist handelt es sich um Knöchelödeme, die teilweise transient sind.

#### Gewicht:

Die Gewichtszunahme beträgt in der Kombination mit Metformin zwischen 3,7 und 5,5 % nach 60 Wochen, in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen zwischen 5,4 und 6,3 % nach 60 Wochen (Fachinformationen).

#### Herz:

Mit Pioglitazon wurden in Doppelblindstudien in Kombination mit Sulfonylharnstoff oder Metformin keine Herzinsuffizienzen beobachtet. In einer echokardiographischen Studie über 6 Monate bestand kein Unterschied von Pioglitazon gegenüber Placebo. In einer zweijährigen Verlängerung der Untersuchung fanden sich keine Zeichen einer strukturellen oder funktionellen Herzschiädigung (Hanefeld et al. 2002). Mit Rosiglitazon wurden in der Kombination mit Sulfonylharnstoff in 0,6 % und mit Metformin in 0,3 % Herzinsuffizienzen beobachtet. Im Vergleich zu Glibenclamid fand sich nach einjähriger Behandlung mit Rosiglitazon keine Veränderung der Ejektionsfraktion, der linksventrikuläre Massenindex stieg in beiden Gruppen geringfügig an, zwischen Rosiglitazon und Glibenclamid bestand diesbezüglich kein Unterschied. Ebenso fand sich im linksventrikulären enddiastolischen Volumen kein signifikanter Anstieg zwischen beiden Gruppen (Sutton, 2002). Zusammenfassend zeigten sich in den zugelassenen Indikationen einer Kombinationstherapie von Glitazonen mit Metformin oder Sulfonylharnstoff keine strukturellen oder funktionellen Beeinträchtigungen des Herzens, wie im Echokardiogramm

### **5. Seite**

erfaßt. In Anbetracht der in der EU geltenden Kontraindikation von Glitazonen bei Herzinsuffizienz unterscheidet sich das Risiko eines Neuauftretens einer Herzinsuffizienz nicht von dem durch die Grunderkrankung an sich, welches für Typ 2-Diabetes bei 2 bis 3 Fällen pro 100 Patientenjahren liegt (Nichols et al. 2001).

Tabellarische Zusammenstellung der Literaturstellen mit Daten und Evidenzklassen für die Thiazolidindione in der Anlage 1.

## **A10BF Alpha-Glukosidasehemmer**

A10BF01 Acarbose

A10BF02 Miglitol

### **Wirksamkeit**

Die Absenkung des Blutzuckers postprandial und auch im Nüchternzustand sowie des HbA1c durch Alpha-Glukosidasehemmer ist gut belegt. Sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit oralen Antidiabetika oder Insulin findet sich eine signifikante Verbesserung der Diabetes-Einstellung. Unter 143 Publikationen kontrollierter Studien zu Acarbose in der Cochrane Library wurden von dieser Arbeitsgruppe 42 Arbeiten als besonders relevant für die Beurteilung gewertet. Der HbA1c-Wert wurde in der Monotherapie mit Acarbose zwischen 0,4 und 1,7 Prozentpunkten, im Mittel um 0,9 % gesenkt, in der Kombination mit anderen oralen Antidiabetika oder Insulin um 0,7 %. Der postprandiale Glukosespiegel sank um durchschnittlich etwa 45 mg/dl ab. Ähnliche Daten wurden an einer geringeren Patientenzahl mit Miglitol beschrieben. So sank unter Miglitol der HbA1c-Wert um 0,2 bis 1,6 Prozentpunkte ab. In Untersuchungen über längere Zeiträume blieb der Blutzucker-senkende Effekt von Alpha-Glukosidasehemmern erhalten (Acarbose: 3 Jahre: Holman et al., UKPDS 44,1999; 2 Jahre: Hasche et al. 1999; mehrere Jahre: Mertes, 2001). Im Jahre 2002 wurden günstige Effekte der Acarbose auf den postprandialen Blutzucker (Chiasson et al. 2002) sowie auf Endpunkte wie kardiovaskuläre Ereignisse (Chiasson et al. 2002) bei Personen mit gestörter Glukosetoleranz vorgestellt und publiziert. Die Absenkung der erhöhten Blutzuckerwerte nach Nahrungs-/Kohlenhydrat-Zufuhr bei diesen Personen ging mit einer Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt um 49 % einher, das Risiko eines Myokardinfarktes sank noch stärker. Von diesen Daten bei Personen mit gestörter Glukosetoleranz kann darauf geschlossen werden, daß sich die Verringerung der postprandialen Hyperglykämie auch bei Diabetes-Patienten günstig auf die Langzeitresultate auswirkt.

### **Sicherheit**

Unter Alpha-Glukosidasehemmern wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet. Es liegen insbesondere aus den USA und Japan Einzelberichte über Transaminasen-Erhöhungen vor, vereinzelt wurde auch ein Ikterus beobachtet. Es trat keine bleibende Schädigung und kein Todesfall auf, die Symptome bildeten sich nach Absetzen des Alpha-Glukosidasehemmers zurück. Die Auswirkungen auf den Darmtrakt (Meteorismus, Flatulenz, selten Diarrhoe) stellen für einen Teil der Patienten ein ernstes Problem dar. Sie lassen sich zumindest teilweise durch einschleichende Dosierung verhindern. Wenn sie auftreten, nehmen sie in einem Teil der Fälle auch im Laufe der Behandlung ab (Fischer et al. 1998). Langzeituntersuchungen zeigten, daß bei Acarbose als Dauertherapie eine Dosis von 3 x 50 mg anstelle von 3 x 100 mg mit gleicher Effektivität eingesetzt werden kann.

### **6. Seite**

Das Gewichtsverhalten unter Alpha-Glukosidasehemmern ist neutral, d.h. es kommt auch langfristig zu keiner Gewichtszunahme (UKPDS, Holman et al. 1999).

Tabellarische Zusammenstellung der Daten mit Literaturstellen und Angabe der Evidenzklassen für die Alpha-Glukosidasehemmer in der Anlage 2a, 2b, 2c.

## **N07XB01 Alpha-Liponsäure**

### **Einleitung**

Eine intensive Diabetes-Therapie wird allgemein als kausale Maßnahme zur Prävention der chronischen diabetischen Komplikationen angesehen. Allerdings wird das Ziel der Nahe-Normoglykämie, d.h. HbA1c < 6,5 %, bei vielen Diabetikern nicht erreicht. Vor diesem Hintergrund ist die Möglichkeit des Einsatzes von Substanzen, die auch trotz fortbestehender Hyperglykämie effektiv sind, von großer Bedeutung.

Ein erhöhter oxidativer Streß wird als wichtiger Faktor in der Pathogenese der diabetischen Polyneuropathie angesehen. Zahlreiche Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Alpha-Liponsäure aufgrund ihrer antioxidativen Eigenschaften durch Verminderung des oxidativen Stresses kausal in das pathogenetische Geschehen bei diabetischer Polyneuropathie eingreift.

(Low et al., 1997). Hingegen modulieren Substanzen zur neuropathischen Schmerztherapie nur die Schmerzen ohne die zugrunde liegende Neuropathie günstig zu beeinflussen.

### **Belege zur Begründung**

#### **Wirksamkeit**

Der therapeutische Nutzen von Alpha-Liponsäure bei der manifesten symptomatischen diabetischen Polyneuropathie wurde in sechs randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien der Evidenzklasse Ib (Tabelle 1) belegt:

1) In der ALADIN I-Studie (Ziegler et al. 1995) wurde eine signifikante Verbesserung der neuropathischen Hautsymptome (Total Symptom Score (TSS): Schmerzen, Brennen, Parästhesien, Taubheitsgefühl) um 64 % nach Gabe von 600 mg Alpha-Liponsäure i.v. nach 3 Wochen nachgewiesen. Weiterhin zeigte sich nach 3 Wochen eine signifikante Besserung der neuropathischen Defizite (zusammengefaßt im Neuropathy Disability Score (NDS nach Young et al. 1993: Achillessehnenreflex, Vibrations-, Temperatur- und Schmerzschwelle).

2) In der ALADIN II-Studie (Reljnovic et al. 1999) wurde unter oraler Gabe von 600 bzw. 1200 mg Alpha-Liponsäure die motorische und sensible Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) nach 2 Jahren signifikant verbessert. Der Effekt auf die NLG war entsprechend den Empfehlungen von Dyck und O'Brien et al. (1989) klinisch relevant.

3) In der ALADIN III-Studie (Ziegler et al. 1999) wurde nach Gabe von 600 mg Alpha-Liponsäure i.v. (3 Wochen) und 1800 mg p.o. (6 Monate) eine Verbesserung der neuropathischen Defizite (zusammengefaßt im Neuropathy Impairment Score (NIS) nach Dyck 1988: Reflexe, Sensibilität, motorische Kraft) gefunden. Die Differenz von 1,5 Punkten im NIS zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe nach 7 Monaten wird im Einklang mit der Empfehlung der Peripheral Nerve Society (1995) im Bereich der klinischen Relevanz interpretiert.

4) In der ORPIL-Studie (Ruhnau et al. 1999) wurde eine signifikante Verbesserung des TSS und der neuropathischen Defizite (NDS) nach Gabe von 1800 mg Alpha-Liponsäure p.o. nach 3 Wochen nachgewiesen.

5) In der DEKAN-Studie (Ziegler et al. 1997) wurde nach oraler Gabe von 800 mg Alpha-Liponsäure die Herzfrequenzvariabilität (HRV) als prognostischer Marker für

#### **7. Seite**

die kardiovaskuläre autonome Neuropathie (CAN) nach 4 Monaten signifikant verbessert.

6) In der SYDNEY-Studie, welche unter der Leitung der Mayo/Rochester stand (Abstract: Low et al Diabetes 2002; Publikation eingereicht) zeigte sich unter der Behandlung mit 600 mg Alpha-Liponsäure i.v. nach 3 Wochen eine signifikante Besserung der symptomatischen Hauptsymptome (TSS), sowie eine signifikante Besserung der neuropathischen Defizite (NIS).

7) Um ein Gesamtbild bezüglich der Wirksamkeit der Therapie mit Alpha-Liponsäure bei symptomatischer diabetischer Polyneuropathie zu erhalten, wurden 4 vergleichbare randomisierte, Placebo-kontrollierte, Doppelblindstudien einer Meta-Analyse unterzogen (Ziegler et al. Publikation eingereicht). In der Analyse wurden nach dem Intention-to-treat (ITT) -Prinzip 1258 Patienten eingeschlossen (Alpha-Liponsäure: n=716; Placebo: n=542). Die Resultate dieser Meta-Analyse (Evidenzklasse Ia) belegen, daß eine Therapie mit Alpha-Liponsäure (600 mg i.v./Tag über 3 Wochen) die neuropathischen Symptome und Defizite bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie signifikant und in klinisch relevantem Ausmaß verbessert. Mit 1258 eingeschlossenen Patienten handelt es sich hierbei um das mit Abstand größte Kollektiv, bei dem jemals die Wirksamkeit einer Substanz zur Therapie der symptomatischen diabetischen Polyneuropathie nachgewiesen wurde. Im Vergleich mit rein analgetisch wirksamen Substanzen ist hervorzuheben, daß die Alpha-Liponsäure kaum Nebenwirkungen verursacht, der Effekt früher eintritt und im Sinne einer pathogenetisch begründbaren Therapie nicht nur auf Schmerzen begrenzt ist, sondern auch weitere neuropathische Symptome wie Taubheitsgefühl sowie neuropathische Defizite wie Sensibilitätsstörungen und Reflexausfälle mit einschließt.

Die SYDNEY-Studie (Ziffer 6) und die Metaanalyse (Ziffer 7), welche zusätzlich zu den in der Tabelle im Anhang angeführten Studien die Daten der NATHAN-II-Studie enthält), sind noch nicht publiziert. Eine abschließende Bewertung kann deshalb noch nicht vorgenommen werden.

Tabellarische Zusammenstellung Placebo-kontrollierter Studien und Literaturverzeichnis für die Alpha-Liponsäure in der Anlage 3.

### **A10AD Insulin und Analoga, intermediär wirkend kombiniert mit schnell wirkend**

Neben dem hier aufgeführten Kombinationspräparat mit Insulin lispro, mit 25 oder 50 %-igem Anteil, sollte auch das Kombinationspräparat mit 30 % Insulin aspart aufgenommen werden, welches als rasch wirkendes Analog bereits als A10AB05 gelistet ist. Dieses Präparat ist im Laufe des Jahres 2002 verfügbar geworden.

### **Zusammenfassende Beurteilung aus klinisch-diabetologischer Sicht und Fazit:**

#### **Thiazolidindione:**

Die Thiazolidindione erscheinen in der Therapie des Typ 2-Diabetes dann von besonderem Vorteil, wenn 1) mit einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie das Therapie-Ziel nicht mehr

#### **8. Seite**

erreicht werden kann und eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation zu Metformin besteht. Hierbei muß auch beachtet werden, daß die Kombination Sulfonylharnstoff plus Metformin in der UKPDS ungünstig abgeschnitten hat, wenn sich dafür auch viele methodische Gründe anführen lassen. 2) Gleiches gilt bei einem ungenügenden Effekt einer Metformin-Monotherapie. Die Kombination Metformin plus Glitazon ergab in den vorliegenden Studien gute Resultate, und auch hier gilt nach der UKPDS ein Vorbehalt für eine Kombination von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff. Bei Versagen einer Sulfonylharnstoff- oder Metformin-Monotherapie wäre ohne die Verfügbarkeit einer gemäß EU-Zulassung möglichen oralen Kombinationstherapie mit Glitazonen der nächste Schritt die Kombination mit Alpha-Glukosidasehemmern, falls diese verfügbar bleiben werden, oder eine Kombination mit Insulin, oder die Insulin-Monotherapie. Der Einsatz von Insulin ist aber nachweislich mit der stärksten Gewichtszunahme und der höchsten Hypoglykämie-Rate behaftet (siehe UKPDS-Daten), abgesehen von Problemen der Akzeptanz bei vielen Patienten. Von den Glitazonen kann man über den hypoglykämischen Effekt hinaus zusätzlich positive Effekte insbesondere auf die Endothelfunktion bzw. die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erwarten. Entsprechende Outcome-Studien laufen zur Zeit. Die Begründung der Forderung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, die Glitazone auf die Positivliste zu setzen, sind jedoch unabhängig von diesen zu erwartenden, noch zu beweisenden „nicht-hypoglykämischen“ Wirkungen.

#### **Alpha-Glukosidasehemmer:**

Alpha-Glukosidasehemmer sind, abgesehen von gastrointestinalen Nebenwirkungen bei einem Teil der Patienten, die aber an sich „harmlos“ sind, insbesondere bei multimorbiden und alten Menschen mit Kontraindikationen zur Metformin-Therapie (Kreatinin-Erhöhung) oder Neigung zu Hypoglykämien durch Sulfonylharnstoffe oder Insulin sichere Medikamente, von therapeutischem Nutzen und vorteilhaft einzusetzen. Klinisch werden sie auch in Fällen mit ausgeprägter Insulinresistenz benötigt, wo bei Patienten mit Metformin-Kontraindikation oder Metformin-Unverträglichkeit mit schon sehr hohen Insulin-Dosen trotz weiterer Erhöhung der Insulin-Einheiten eine gleich schlechte Stoffwechsellage bestehen bleibt. Gemäß der EU-Zulassung sind Glitazone in der Kombination mit Insulin kontraindiziert und somit bei diesen Patienten, wo sie an sich gut wirken würden, wie die Erfahrungen in den USA zeigten, nicht einsetzbar. Bei Patienten mit vorwiegend postprandialer Hyperglykämie, welche sich durch alleinige nicht-pharmakologische Therapie (Ernährung) nicht normalisieren läßt, sind Alpha-Glukosidasehemmer von Vorteil, da sie nicht wie Sulfonylharnstoffe zu einer Gewichtszunahme führen und, auch nicht zu Hypoglykämien, und im Unterschied zu Metformin bei eingeschränkter Nierenfunktion gegeben werden können. Hier stehen sie in Konkurrenz zu dem weiterhin sich mit Recht auf der Positivliste befindlichen, für die Monotherapie zugelassenen Repaglinid. Allerdings wurde in der Stop-NIDDM-Studie bei Personen mit gestörter Glukosetoleranz mit Acarbose eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse erzielt, was für die Glinide noch nicht gezeigt werden konnte (die NAVIGATOR-Studie mit Nateglinid, ebenfalls an Personen mit gestörter Glukose-Toleranz, läuft noch).

#### **Alpha-Liponsäure:**

Das therapeutische Potential bei der das Leben von Diabetes-Patienten oft stark beeinträchtigenden, quälenden diabetischen Neuropathie ist sehr beschränkt. Die subjektive und objektivierbare Verbesserung des Beschwerde- und Zustandsbildes bzw. der Befunde bei diabetischer Polyneuropathie durch Alpha-Liponsäure sind vielfach belegt, in letzter Zeit durch die Sydney-Studie und eine Metaanalyse (Evidenzklasse Ia) von Ziegler et al, wenn diese beiden Studien auch noch nicht als Publikation vorliegen.

**9. Seite**

**Insulin aspart** in Kombination mit intermediär wirkendem Insulin, seit 2002 zugelassen und nicht berücksichtigt, sollte in der Positivliste ebenso enthalten sein wie das gleichartige Kombinationspräparat mit dem Analoginsulin lispro.

Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft beantragt, die Thiazolidindione Rosiglitazon und Pioglitazon, die Alpha-Glukosidasehemmer Acarbose und Miglitol, das Neuropathie-Präparat Alpha-Liponsäure, das Insulin-Kombinationspräparat mit Insulin aspart in die zu erstellende Arzneimittel-Positivliste aufzunehmen.

Prof. Dr. H. Schatz, Bochum Prof. Dr. R. Landgraf, München  
 Vorsitzender des Präsident der Deutschen  
 Ausschusses Pharmakotherapie der Diabetes-Gesellschaft  
 Deutschen Diabetes-Gesellschaft

Anlage 1:

Tabellarische Zusammenstellung der Literaturstellen mit Daten und Evidenzklassen für die Wirksamkeit der Thiazolidindione

	<b>Pioglitazon</b>
<b>Datenbasis</b>	
Zulassung USA:	07/1999
Zulassung Europa:	10/2000
Verordnungen weltweit:	18 Millionen
Zahl der behandelten Patienten weltweit:	3.240.000, Stand 07/2002
Zahl der Patientenjahre weltweit:	1.930.000, Stand 07/2002
Patienten in Studien:	Ca. 45 000
<b>1. Wirksamkeit</b>	

1.1 Insulinresistenz / -sensitivität	<p><u>Glukose-Clamp:</u> Steigerung der Insulinsensitivität um 60,1% nach 16 Wochen Pioglitazon 45 mg (Füllert, JCEM, in press)</p> <p><u>Analysen nach HOMA:</u></p> <p><u>Komb. mit Metformin:</u> Pio 30 mg: - 18,2% vs. Ausgangswert (Rosenstock, Diabetologia 43 (2000) Suppl 1, Abstr 738)</p> <p><u>Komb. mit Sulfonylharnstoff:</u> Pio 30 mg: - 30,1% vs. Ausgangswert (Rosenstock, Diabetologia 43 (2000) Suppl 1, Abstr 739)</p>
--------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Pioglitazon Rosiglitazon**

<p>738) <u>Monotherapie:</u> Pio 30 mg: - 12,5% vs. Ausgangswert (Rosenstock, Diabetologia 43 (2000) Suppl 1, Abstr 738)</p>	<p>(Matthews et al., Diabetologia 43 (2000) 957-961)</p>
<p>Zusammenfassung:</p>	<p>Der Glucose-Clamp-Test ist der Goldstandard zur Bestimmung der Insulinsensitivität im HOMA-Modell. Im Glucose-Clamp wurde für Pioglitazon eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität um bis zu 80% und Rosiglitazon um bis zu 80% Verbesserungen um bis zu 30%.</p>
<p>1.2 Nüchternblutzucker (orale Kombinationstherapie mit Metformin oder SU)</p>	<p><u>Komb. mit Metformin:</u> - 37,7 mg/dl vs. Plazebo (Woche 16) (<math>p \leq 0,05</math>) (Einhorn D et al., Clin Ther 12 (2000) 1395-1409) <b>Evidenzklasse Ib</b></p> <p><u>Komb. mit Sulfonylharnstoffen:</u> - 39,4 mg/dl (15 mg), - 57,9 mg/dl (30 mg) vs. Plazebo (Woche 16) (<math>p &lt; 0,05</math>) (Kipnes et al., Am J Med 111 (2001) 10-17) <b>Evidenzklasse Ib</b></p>

### Pioglitazon Rosiglitazon

<p><u>Daten zu austherapierten Patienten unter Metforminmonotherapie</u>          Metformin + Placebo: + 5,8 mg/dl vs baseline          Metformin + 4mg Rosi: - 33,0 mg/dl vs baseline          Metformin + 8 mg Rosi: - 48,4 mg/dl vs baseline          (Fonseca et al., JAMA 283 (2000) 1695-1702)  <b>Evidenzklasse Ib</b></p>	
Zusammenfassung:	<p>Pioglitazon und Rosiglitazon zeigten in Kombination mit Metformin eine relevante und statistisch signifikante Reduktion des Nüchternblutzuckerwertes. Daten bei austherapierten Patienten belegen, dass für diese Patienten eine deutliche Verbesserung der Nüchternblutzuckerwerte im Vergleich zur Monotherapie erreicht. Des Wirkungsmechanismus der Glitazone ist die maximale Wirkung nach 16 Wochen erreicht.</p>
1.3 HbA1c (orale Kombinationstherapie mit Metformin oder SU)	<p><u>Komb. mit Metformin:</u>          - 0,83% vs. Placebo (Woche 16) (<math>p \leq 0,05</math>)          (Einhorn D et al., Clin Ther 12 (2000) 1395-1409)  <b>Evidenzklasse Ib</b>  <u>Komb. mit Sulfonylharnstoffen:</u>          - 0,9% (15 mg), - 1,3%, vs. Placebo (Woche 16) (<math>p \leq 0,05</math>)          (Kipnes et al., Am J Med 111 (2001) 10-17)  <b>Evidenzklasse Ib</b></p>

### Pioglitazon Rosiglitazon

<p>(James R, Diabetologia 2001; 44 (Suppl 1): A233, Abs. 895)  <u>Daten zu austherapierten Patienten unter Metforminmonotherapie</u>          Metformin + Placebo: + 0,45% vs baseline          Metformin + 4mg Rosi: - 0,56% vs baseline          Metformin + 8 mg Rosi: - 0,78% vs baseline          (Fonseca et al., JAMA 283 (2000) 1695-1702)  <b>Evidenzklasse Ib</b></p>	
Zusammenfassung	<p>Pioglitazon und Rosiglitazon zeigten in Kombination mit Metformin eine signifikante Reduktion des HbA1c um bis zu 1.3% nach 26 Wochen. Daten belegen, dass für diese Patienten eine Kombinationstherapie eine deutliche Verbesserung der HbA1c-Werte im Vergleich zur Monotherapie ermöglicht.</p>

	HbA1c-Werte im Vergleich zur Monotherapie ermöglicht.	
1.4 Postprandialer Blutzucker	<u>Diabetiker:</u> __AUC Glukose (hr x mg/dl): - 247,8 ± 43,1, 45 mg, (p > 0,05 vs. Ausgangswert), <i>(Rosenblatt, Diabetes Res Clin Pract 50 (2000) Suppl 1, P298)</i> __Glukose: 293 ± 12 _ 225 ± 14 mg/dl, 45 mg. (p < 0,01 vs. Plazebo) <u>Nicht-Diabetiker:</u> __AUC Glukose (hr x mmol/l): 17,0 ± 3,7 _ 15,3 ± 2,9, 45 mg, (p < 0,001 vs. Plazebo und Ausgangswert),	U R A (A A

### Pioglitazon Rosiglitazon

<i>(Füllert, JCEM, in press)</i>		
Zusammenfassung:	Neben der Senkung des Nüchternblutzuckers führt eine Therapie mit Pioglitazon und Rosiglitazon zu einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Senkung des HbA1c-Wertes.	
1.5 Langzeitwirksamkeit	<u>Komb. mit Metformin:</u> - 1,7% vs. Ausgangswert (Woche 40) <i>(Hanefeld et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 108 (2000), Suppl 2, S256-S266);</i> -1,5% vs. Ausgangswert (Woche 88) <i>(Glazer et al., Poster, 2002, Diabetes UK)</i> <u>Komb. mit Sulfonylharnstoffen:</u> -1,4% vs. Ausgangswert (Woche 40) <i>(Hanefeld et al., Exp Clin Endocrinol Diabetes 108 (2000), Suppl 2, S256-S266),</i> -1,6% vs. Ausgangswert (Woche 88) <i>(Menon-Raju, Poster, 2002, Diabetes UK)</i>	K R H K R H (G So
Zusammenfassung:	Neben der in klinischen Studien nachgewiesenen guten Wirksamkeit und der Langzeitwirksamkeit von Pioglitazon und Rosiglitazon in offener Studie über 24 Monaten bestätigt werden.	

### Pioglitazon Rosiglitazon

1.6 Weitere Wirksamkeitsparameter		
-----------------------------------	--	--

1.6.1 Blutdruck	<u>Diabetiker:</u> __ Alle Patienten: RR syst: - 5,6 ± 17,1 mm Hg, 45 mg, (p < 0,001 vs. Acarbose) __ RR diast: - 3,0 ± 11,3 mm Hg, 45 mg ( <i>Göke, in press</i> ) __ Hypertoniker: RR syst: - 10 mmHg, 45 mg, (p < 0,05 vs. Acarbose) ( <i>Scherbaum et al., Diabetes 50 (2001) Suppl 2, 1932-PO</i> ) <u>Hypertensive Nicht-Diabetiker:</u> __ RR syst: - 6,7 ± 15,6 mm Hg RR diast: - 7,9 ± 8,0 (p = 0,016 vs. Plazebo) ( <i>Füllert, JCEM, in press</i> )	D V m sy di (S E Pe V R sy di (E A
Zusammenfassung	Unter Pioglitazon und Rosiglitazon kommt es bei Patienten m Senkung des systolischen Blutdrucks um bis zu 6 mmHg und	

### Pioglitazon Rosiglitazon

1.6.2 Lipide und Lipoproteine	<u>Klinische Parameter:</u> __ Reduktion der Gesamtplasma-Triglyzeride __ Reduktion der freien Fettsäuren __ Anstieg des HDL-Cholesterin __ Kein statistisch signifikanter Anstieg des LDL-Cholesterin ( <i>Fachinformation Actos 04/02</i> ) Veränderung nach 26 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert (Pioglitazon 30 mg): <u>Triglyzeride:</u> - 9,6 % <u>HDL-Cholesterin:</u> + 12,2 % <u>LDL-Cholesterin:</u> + 5,2 % ( <i>US-Fachinformation Actos 07/02</i> ) <u>VLDL-Cholesterin:</u> __ ( <i>Rosenblatt, Diabetes Res Clin Pract 50 (2000) Suppl 1, P298</i> ) <u>Small-dense LDL für Diabetiker und Nicht-Diabetiker:</u> __ ApoB in LDL 6: __ __ LDL-Durchmesser: __ __ LDL-Dichte: __ ( <i>Winkler et al., Br J Diabetes Vasc Dis 2 (2002) 143-148; Winkler et al., Diabetologia 45 (2002) Suppl 2, Abstr 776</i> )	Ve Ba LD De 2 HI Da LD An Au Fr Tr sta GL (U LD Ve (F Ev
-------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Pioglitazon Rosiglitazon

Zusammenfassung:	Unter Pioglitazon und Rosiglitazon kommt es zu einem geringen Anstieg des LDL-Cholesterins. Der Anstieg des HDL-Cholesterins. Der zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikofaktors Quotient verbessert sich langfristig. Es kommt zu einer Verschiebung der Lipidprofile von atherogenen small dense Partikeln hin zu den weniger gefährlichen großen HDL-Partikeln. Die Triglyceride werden abgesenkt bzw. bleiben unverändert, die freien Fettsäuren werden abgesenkt.
1.6.3 CRP	<u>CRP</u> (Tan et al., Diabetes 51 (2002) Suppl 2, Abstr 2468-PO) 1,7 ± 0,7 vs. 1,3 ± 0,5 ng/ml (p < 0,001 vs. Ausgangswert und Gliclazid) (Kubo et al., J Japan Diab Soc 44 (2001) 5, 687-692)
Zusammenfassung:	Pioglitazon und Rosiglitazon senken Entzündungsparameter

### Pioglitazon Rosiglitazon

1.6.4 Mikroalbuminurie	<u>Typ-2-Diabetiker mit Albuminurie &gt; 30 mg/dl als Ausgangswert:</u> - 27,0 mg/dl (Woche 48), - 33,5 mg/dl (Woche 108) (P < 0,001 vs. Ausgangswert) (Perez et al., Diabetes 51 (2002) Suppl 2, Abstr 450-P) <u>Normotensive Diabetiker:</u> 142,8 ± 42,2 vs. 48,4 ± 18,2 µg/Min (p < 0,01 vs. Ausgangswert) (Nakamura et al., J Diabetes Complications 14 (2000) 250-254) <b>Evidenzklasse Ib</b> 96,7 ± 50,5 vs. 39,7 ± 22,9 µg/Min (p < 0,01 vs. Ausgangswert) (Nakamura et al., Metabolism 50 (2001) 10, 1193-1196)
Zusammenfassung:	Pioglitazon und Rosiglitazon zeigen eine signifikante und anhaltende Reduktion der Mikroalbuminurie. Da eine Reduktion der Mikroalbuminurie auch bei normotensiven Diabetikern zu beobachten ist, handelt es sich um einen eigenständigen Effekt auf die endotheliale Dysfunktion zu handeln.

### Pioglitazon Rosiglitazon

1.6.5 Fettverteilung	<p><u>MRT:</u>  <u>Intraabdominelles Fett:</u> - 0.08 kg in 18 Wochen (p &lt; 0,05 vs. Plazebo)  <i>(Storey et al., Diabetologia 45 (2002) Suppl 2, Abstr 733; Fachinformation Actos 04/02)]</i></p> <p><u>CT:</u>  <u>Subkutanes Fett L<sub>4-5</sub>:</u> 301 ± 44 _ 342 ± 44 cm<sup>2</sup> (p &lt; 0,01)  <u>Viszerales Fett L<sub>4-5</sub>:</u> 144 ± 13 _ 131 ± 16 cm<sup>2</sup> (p &lt; 0,05)  <u>Quotient Viszerales/subkutanes Fett:</u>  <u>0,59 ± 0,008 _ 0,44 ± 0,06</u> (p &lt; 0,01)  <i>(Miyazaki et al., J Clin Endocrinol Metab 87 (2002) 2784-2791)</i>          Abnahme des hepatischen Fettgehaltes von 24 ± 3 _ 15 ± 2 % (p &lt; 0,01)  <i>(Bajaj et al., Diabetes 51 (2002) Suppl 2, Abstr 141-OR)</i>          bzw. von 20 ± 4 _ 13 ± 3 % ( p &lt; 0,05)  <i>(Miyazaki et al., Diabetes 51 (2002) Suppl 2, Abstr 280-OR)</i></p>	V R - S ab V - I (C E
Zusammenfassung:	<p><u>Die Gewichtszunahme unter der Therapie mit Pioglitazon</u>          hochatherogenen abdominellen und einer Zunahme des stoffw          einher. Dies kann als Reduktion des atherogenen Risikos ang          hepatischen Insulinresistenz nimmt der Fettgehalt der Leber a</p>	

### Pioglitazon Rosiglitazon

1.6.6 Endothelfunktion / Intima-Media-Dicke	<p><u>Fluss-assoziierte Vasodilatation (FAD):</u>          5,0 + 0,7 _ 7,8 ± 0,9% (p &lt; 0,03)  <i>(Suzuki et al., Diabetes 51 (2002) Suppl 2, Abstr 1240-P)</i></p> <p><u>Faktor VII (von Willebrand Faktor):</u> 174,3 ± 48,8 _          134,5 + 40,8% (p &lt; 0,001 vs. Ausgangswert und          Gliclazid)  <i>(Kubo, J Japan Diab Soc 44 (2001) 5, 687-692)</i></p> <p><u>Intima Media Dicke:</u> - 0,05 mm nach 3 Monaten, -          0,084 mm nach 6 Monaten, (p &lt; 0,001 vs. Kontrolle)  <i>(Koshiyama et al., J Clin Endocrinol Metab 86 (2001) 7, 3452-3456)</i></p>	E V ar R (M 5 IN (u
---------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------

Zusammenfassung:	Als Ausdruck einer verbesserten Insulinsensitivität zeigen Pioglitazon verschiedene Parameter einer bei Typ-2-Diabetikern nahezu normaler Werte. Aufgrund der antiproliferativen, pro-apoptotischen und antiinflammatorischen Wirkung führt die Therapiedauer eine Abnahme der Intima Media Dicke nachgewiesen.
1.6.7 Fibrinolyse	<u>PAI-1 bei Diabetikern:</u> <u>35,2 ± 13,4 _ 23,2 ± 12,1 ng/ml (p &lt; 0,001 vs. Ausgangswert)</u> <u>PAI-1 bei Nicht-Diabetikern:</u> <u>20,9 _ 15,2 ng/ml (p &lt; 0,0001 vs Ausgangswert, p &lt; 0,003 vs. Plazebo)</u> <i>(Konrad, Poster, 2002, EASD)</i>

## Pioglitazon Rosiglitazon

Zusammenfassung:	Bei eingeschränkter Insulinsensitivität finden sich Erhöhungen von Plasmaproteinen. Rosiglitazon senken Spiegel und Aktivität des potentesten Homophilin auch bei Nicht-Diabetikern nachweisbar und muss daher Blut
<b>2. Sicherheit</b>	
2.1 Leber	<u>Aus Plaezobo-konrollierten klinischen Studien:</u> <u>Leberfunktionstest &gt; 3fache des Normbereichs: Pio 0,26% vs. Plazebo 0,25%</u> <u>Kein Patient mit Leberfunktionstest &gt; 10fache des Normbereichs</u> <u>Unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit dem Leber- und Gallensystem: Pio 1,1% vs. Plazebo 0,9%</u> <u>Mittelwerte der Leberparameter nehmen vs. Plazebo im Therapieverlauf ab</u> <i>(Hanefeld et al., Int J Clin Pract (2002) Suppl 121, 27-31)</i> <u>4 publizierte Fälle mit Leberenzym erhöhungen und Klinik</u> <i>(Nagasaka et al., Diabetic Med 19 (2002) 347-348; May et al., Ann Intern Med 136 (2002) 449-452; Chase et al., Am J Gastroenterol 97 (2002) 2, 502-503, Pinto et al., Ann Intern Med 137: 857, 2002),</i> Möglichkeit einer hepatozellulären Dysfunktion wird bereits in der EU-Fachinformation erwähnt <i>(Fachinformation Actos 04/02)]</i>

## Pioglitazon Rosiglitazon

Zusammenfassung: (hier auch Verweis auf Petersenpublikation)	Pioglitazon und Rosiglitazon besitzen nach aktueller Gabe ein kein dem Troglitazon vergleichbares hepatotoxisches Potential Leberenzym erhöhungen und einer hepatozellulären Dysfunktion [Jick; Chan] zeigen bei Typ-2-Diabetikern eine im Vergleich Background Inzidenz von schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen	
2.2 Ödeme	<u>Komb. mit einem Sulfonylharnstoff:</u> ___ 5,9% vs. 1,9% (Plazebo) <u>Komb. mit Metformin:</u> ___ 6,0% vs. 2,5% (Plazebo) ___ Ödeme sind in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt, für gewöhnlich keine Notwendigkeit eines Therapieabbruchs (Fachinformation Actos 04/02)]	Ö R R (H
Zusammenfassung:	Unter Therapie mit Pioglitazon und Rosiglitazon können leichte Diese korrelieren nicht mit dem Auftreten kardialer Ereignisse weiteren Therapieverlauf häufig spontan. Das Auftreten von oder der Hämodilution.	
2.3 Gewicht	<u>Komb. mit Metformin:</u> ___ Gewichtszunahme im Mittel von 5,5 % nach 60 Wochen <u>Komb. mit Sulfonylharnstoff:</u> ___ Gewichtszunahme im Mittel von 5,4 % nach 60 Wochen (Fachinformation Actos 04/02)	V R R (H

### Pioglitazon Rosiglitazon

Zusammenfassung:	___ Es kommt zu einer leichten Zunahme des mittleren Körper der Therapie, danach tritt eine Plateauphase mit keiner weiteren ___ Das Ausmaß der Gewichtszunahme ist in einer vergleichbaren Sulfonylharnstoffen oder Insulin. ___ Die Gewichtszunahme korreliert eng mit dem Ausmaß der ausgeprägter ist die Tendenz zur Gewichtszunahme. Ein solches belegt. ___ Flüssigkeitsretention spielt bei der Gewichtszunahme nur	
------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

2.4 Herz	<p>Herzinsuffizienzen wurden in klinischen Doppelblindstudien mit Pioglitazon in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Metformin nicht beobachtet [EU-Fachinformation]</p> <p>Echokardiographie Studie: kein Unterschied von Pioglitazon vs. Plazebo auf die echokardiographischen Parameter über 6 Monate. Zweijährige Fortsetzung: keine Hinweise auf Beeinträchtigung von Struktur oder Funktion des Herzens (Hanefeld et al., <i>Int J Clin Pract</i> (2002) <i>Suppl</i> 121, 27-31)</p>
----------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Pioglitazon Rosiglitazon**

Zusammenfassung:	Pioglitazon und Rosiglitazon haben kein kardiotoxische Struktur und Funktion konnten in echokardiographische Beachtung der Kontraindikation „Herzinsuffizienz“ ist da Herzinsuffizienz im wesentlichen durch die Grunderkrankung 2-3 Fälle pro 100 Patientenjahre bestimmt (Nichols et al.)
------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Evidenzklassen wurde für full paper publications angegeben, nicht für Publikationen in press und Abstracts

**Anlage 2 a:**  
**Wirkung auf Parameter des Metabolischen Syndroms**  
**in Acarbose-Langzeitstudien**

Erstautor, Zeitschrift	Zielkriterium	mittlerer Effekt (stat.sign.)	Evidenzklasse

<p>Chiasson JL et al., Lancet 359 (2002) 2072-2077</p> <p>Chiasson JL et al., Diabetologia 45(2002) A 104 submitted to JAMA</p> <p>Ceriello A et al., Diabetologia 39(1996) 469-473</p> <p>Bayraktar M et al., Diab.Care 19(1996) 252-254</p> <p>Rosenthal J et al., Clin.Drug.Invest. 22(2002)695-701</p> <p>Calle-Pasqual A et al., Diab.&amp;Metab.22(1996) 201-202</p> <p>Haffner S et al., Diab. Care 20 (1997) 1430- 34</p>	<p>T2D Manifestation kardiovask. Endpunkte pp Gerinnungs- aktivierung (Prothrombin, D-Dimer) Fibrinogen syst. Blutdruck (24h-RR) syst.Blutdruck Leptin</p>	<p>Risiko -25 bzw.-36 % Risiko - 49% Reduktion 30 % Reduktion 22 % Reduktion - 5.2mmHg Reduktion - 11 mmHg - 38% vs. SH</p>	<p>Ib Ib Ib IIa Ib Ib Ib</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------

**Anlage 2 bAnlage b:**

**HbA1c-Reduktion in Acarbose-Langzeitstudien (3 – 36 Monate)  
der Evidenzklasse Ib sowie in Metaanalysen**

**Monotherapie**

Erstautor, Zeitschrift	HbA1c-Senkung (im Mittel)	Ausgangswert (im Mittel)	Evidenz- klasse

Lebovitz HE, Diab.Reviews 6(1998) 132-145	0.9 0.9 0.6	Metaanalyse Metaanalyse 6.8	Ia Ia Ib
Laube H, Clin.Drug.Invest. 22(2002) 141-156	0.6 0.4 0.9	7.0 7.0 6.7	Ib Ib Ib
Coniff RF et al.,Arch.Intern.Med.15 4(1994)2442-48	0.9 0.7 1.1	9.2 (HbA1) 7.2 7.3	Ib Ib Ib
Coniff RF et al., Am.J.Med.98(1995) 443-451	0.8 0.9 0.7	7.4 7.7 7.9	Ib Ib Ib
Scott R et al., Diab.Res.&Clin.Pract.43 (1999)179-185	0.6 0.7 0.8	8.2 8.3 8.3	Ib Ib Ib
Wolever TMS et al., Int.J.Obesity 21(1997)756-763	0.9 1.1 0.9	8.3 8.6 8.7	Ib Ib Ib
Chiasson JL et al., Ann.Int.Med.121(1994) 928-935	0.8 1.1 1.9	8.9 8.9 9.7	Ib Ib Ib
Hanefeld M et al.,Diab.Care 14(1999) 732-737	1.3 1.3 1.4	10.0 11.1 (HbA1)	Ib Ib Ib
Santeusiano F et al., DNM 6(1993) 147-154			
Meneilly GS et al., Diab.Care 23 (2000) 1162-67			
Fischer S et al., Acta Diabetol.35 (1998) 35- 40			
Soonthornpun S et al.,J.Med.Assoc.Thai 81(1998)195-200			
Holman RR et al., Diab.Care 22(1999) 960-964			
Chan JCN et al., Diab.Care 21(1998) 1058-61			
Ikeda T et al., Ther.Res. 19(1998) 271-278			
Kovacevic I et al., Diab.Croat.26(1997) 83-89			
Hoffmann J et al., Diab.Care 17 (1994) 561-566			
Hasche H et al., DNM 12 (1999) 277-285			
Coniff RF et al., Diab.Care 18 (1995) 817-824			

<p>Gentile S et al., Ann.Ital.Med.Int.14(1999) 7-14</p> <p>Salman S et al., Curr.Med.Res.&amp;Op.16(2001)296-306</p> <p>Hoffmann J et al., Am.J.Med. 103(1997), 483-490</p> <p>Braun D et al., Endocr.&amp;Metab. 3 (1996) 275-280</p> <p>Hotta N et al., Diab.Med. 10 (1993) 134-138</p>			
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

**Anlage 2c**  
**HbA1c-Reduktion in Acarbose-Langzeitstudien (3 – 36 Monate)**  
**der Evidenzklasse Ib sowie in Metaanalysen**  
**Kombinationstherapie**

Erstautor, Zeitschrift	Kombi-nation	HbA1c-Senkung (im Mittel)	HbA1c- Ausgangswert (im Mittel)	Evidenz-klasse
Lebovitz HE, Diabetes Reviews 6(1998) 132- 145	SH, M SH, M INS SH	0.7 0.7 0.4 0.6	Metaanalyse Metaanalyse 6.4 6.7	Ia Ia Ib Ib
Laube H, Clin.Drug.Inves t. 22(2002) 141-156	SH, M M SH, M INS INS	0.5/0.7 0.7 0.9/0.8 0.4 1.2	7.9 8.5 8.0/7.8 7.7 8.3	Ib Ib Ib Ib Ib
Coniff RF et al., Diab. Care 18(1995) 928- 932	M INS INS SH	0.9 0.7 0.6 0.8	8.6 8.8 9.1 9.0	Ib Ib Ib Ib
Coniff RF et al., AmJ.Med. 98(1995) 443- 451	SH, M SH SH SH	0.9 1.0 1.2 2.2	10.1 (HbA1) 10.6 10.6 10.6	Ib Ib Ib Ib
Holman RR et al., Diab.Care 22(1999) 960- 964	INS	Ins.dosis - 15 bis 20%		
Rosenstock J et al., Diab.Care 21(1998) 2050- 55				
Chiasson JL et al., Ann.Int.Med 121(1994) 928- 935				
Güvener N et al., Acta Diabetol. 36(1999) 93-97				
Kelley DE et al., Diab.Care 21 (1998) 2056-61				
Rybka J et al., Drug. Invest. 2(1990) 264- 267				
Costa B et al.,Diab.Res.&C lin.Pract 38(1997) 33-40				
Lindström J et al., Diab. Med. 17(2000) 20-25				
Willms B et al.,				

Diab.Med. 16(1999) 755-761 May C et al., Diab. u. Stoffw.4(1995) 3-8 Bayraktar M et al., Diab. Care 19(1996) 252-254 Pinol C et al., DNM 11 (1998) 242-248				
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--

SH = Sulfonylharnstoff, M = Metformin, INS = Insulin

Anlage 3

**Tabelle:** Randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien mit  $\omega$ -Liponsäure bei diabetischer Polyneuropathie.

<b>Studie [Ref.]</b>	<b>n</b>	<b>Dosis (mg)</b>	<b>Dauer</b>	<b>Effekte</b>	<b>NW</b>
<b>ALADIN I (Ziegler et al., 1995)</b>	328	100 / 600 / 1200/Plazebo	3 Wochen i.v.	TSS+ NDS+ HSAL+	Keine
<b>ALADIN II (Reljanovic et al., 1999)</b>	65	600 / 1200 / Plazebo	2 Jahre p.o.	SNLG N. suralis+ SNAP N. suralis+	Keine

				MNLG N. tibialis+	
<b>ALADIN III (Ziegler et al., 1999)</b>	508	600 i.v. / 1800 p.o. / Plazebo	3 Wochen i.v./ 6 Monate p.o.	TSS(+)/-- NIS+/(+) NIS[LL](+)/(+)	Keine
<b>DEKAN (Ziegler et al., 1997)</b>	73	800 / Plazebo	4 Monate p.o.	HRV+	Keine
<b>ORPIL (Ruhnau et al., 1999)</b>	24	1800 / Plazebo	3 Wochen p.o.	TSS+ HSAL(+) NDS+	Keine
<b>SYDNEY (SYDNEY Study Group, *</b>	120	600 / Plazebo	3 Wochen i.v.	TSS+ NSC+ NIS+	Keine
<b>Meta-Analyse (Ziegler et al. **</b>	1258	600 / Plazebo	3 Wochen i.v.	TSS+ NIS+ NIS[LL]+	Keine

\* eingereicht; als Abstract: LOW et al. 2002

\*\* eingereicht

TSS: Total Symptom Score; HSAL: Hamburger Schmerz-Adjektiv-Liste; DML: Distale motorische Latenz; SNAP: sensibles Nervenaktionspotential; MNLG: motorische Nervenleitgeschwindigkeit; SNLG: sensible Nervenleitgeschwindigkeit; NIS[LL]: Neuropathy Impairment Score [lower limbs]; NDS: Neuropathy Disability Score; HRV: Herzfrequenzvariabilität; NSC: Neuropathy Symptoms and Changes;

NW: Therapiespezifische Nebenwirkungen im Vergleich mit Plazebo.

+ Verbesserung gegenüber Plazebo; (+) Trend zur Verbesserung gegenüber Plazebo; -- kein Unterschied gegenüber Plazebo;

### Literatur -Liponsäure

Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. Muscle & Nerve 1988; 11: 21-32.

Dyck PJ, O'Brien PC. Meaningful degrees of prevention or improvement of nerve conduction in controlled clinical trials of diabetic neuropathy. Diabetes Care 1989; 9: 649-652.

Low PA, Dyck PJ, Ziegler D, Stokov I, Novosadova M. Samigullin for the SYDNEY Study Group, Intravenous alpha-lipoic acid improves positive neuropathic symptoms in hospitalised diabetic patients: the SYDNEY trial. Diabetologia 2002 ; 45 (Suppl2) : A 334

Low PA, Nickander KK, Tritschler HJ. The role of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. Diabetes 1997; 46, Suppl 2: S38-S42.

Peripheral Nerve Society. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: consensus re-report of the Peripheral Nerve Society. Ann Neurol 1995; 38: 478-482.

Reljanovic M, Reichel C, Rett K, Lobisch M, Schütte K, Tritschler HJ, Mehnert H, and the ALADIN II Study group: Treatment of diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant thioctic acid ( $\alpha$ -lipoic acid). A two-year multicenter randomized double blind placebo controlled trial (ALADIN II). *Free Rad Res* 1999; 31: 171-179.

Ruhnau K-J, Meissner HP, Finn JR, Lobisch M, Schütte K, Nehrdich D, Tritschler HJ, Mehnert H, Ziegler D. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid ( $\alpha$ -lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabetic Med* 1999; 16: 1040-1043.

The SYDNEY Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with  $\alpha$ -lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*, eingereicht.

Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR, Sönksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36: 150-154.

Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, Nehrdich D, Dannehl K, Gries FA, the ALADIN Study Group: Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38: 1425-1433.

Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, Kerum G, Malessa R, and the ALADIN III Study group: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid. A 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care* 1999; 22: 1296-1301.

Ziegler D, Nowak H, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis of four randomised clinical trials. *Diabetic Med*, 2003, zur Publikation eingereicht.

Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G, the DEKAN Study Group: Effects of treatment with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Diabetes Care* 20: 369-373, 1997.