



Geschäftsstelle DDG, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum

Ausschuss Pharmakotherapie
Prof. Dr. Harald Klein / Vorsitzender
Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum
Bergmannsheil
- Klinikum der Ruhr-Universität Bochum -
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
Tel.: 0234/302-6400 od. -6401
Fax: 0234/302-6403
Internet: www.ddg.info

Stellungnahme vom 02.07.08 der DDG zum Vorbericht des IQWiG

„Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“

Auftrag A05-05A

Mit dem Vorbericht A05-05A „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ legt das IQWiG mit 468 Seiten ein sehr umfangreiches Dokument zum Ferienbeginn vor. Die DDG hält die wesentlichen Schlussfolgerungen – trotz einiger methodischer Mängel (siehe unten unter 4.) - für korrekt, warnt aber vor dem Missverständnis, dass der Vorbericht, speziell dessen abschließender Kommentar, im Sinne einer Verzichtbarkeit für die Glitazone gewertet werden könnte.

1. Der Vorbericht zeigt, dass Glitazone, insbesondere in Kombination mit Metformin, gegenüber Sulfonylharnstoffen einen deutlichen Zusatznutzen haben. Dieser Zusatznutzen besteht in der Vermeidung von Hypoglykämien und ist ein großer Vorteil für viele Patienten, die unter einer mit Hypoglykämierisiko einhergehenden Therapie ihren Beruf nicht ausüben könnten oder sich und andere gefährden würden (Beispiele: Busfahrer, Dachdecker, Pilot, Maschinenführer). Darüber hinaus sind Hypoglykämien ein nicht unerheblicher Kostenfaktor (allein Krankenhauskosten in Deutschland 1997-2000 > 30 Mio €/Jahr [1]) und können zu Einschränkungen von Therapie- und Lebensqualität führen. Schließlich gibt es im Rahmen der gerade bekannt gewordenen ACCORD, ADVANCE und VADT-Studien Hinweise dafür, dass häufigere Hypoglykämien für ein erhöhtes Myokardinfarktisiko von Personen verantwortlich sein könnten, die eine vorbestehende koronare Herzerkrankung haben und bei denen der Blutzucker bis in den Normbereich gesenkt wird. Die Vermeidung von Hypoglykämien ist somit ein entscheidender Vorteil der Glitazone gegenüber Antidiabetika, die mit einem solchen Hypoglykämierisiko behaftet sind. Die o. g. Nutzen/Schaden Abwägung unter Berücksichtigung individueller beruflicher und sonstiger Aspekte wird daher bei einem Teil der Patienten auch beim Stand der heutigen Datenlage positiv für ein Glitazon ausfallen.
2. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz bieten die auf dem Markt befindlichen Glitazone (Rosiglitazon: „vorsichtige“ Anwendung bei Kreatinin Clearance < 30 ml/min, Pioglitazon: bis Kreatinin Clearance > 4 ml/min, keine Dosisan-

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Deutsche Diabetes-Gesellschaft

Vorstand 2008/2009: Prof. Dr. Th. Haak (Präsident), Prof. Dr. Th. Danne (Vizepräsident), Prof. Dr. B. Gallwitz (Schatzmeister), Prof. Dr. M. Kellerer (Schriftführerin), PD Dr. R. Lundershausen (Pressesprecher), Prof. Dr. D. Müller-Wieland (Tagungspräsident 2009), Prof. Dr. M. Nauck (Tagungspräsident 2010), Prof. Dr. M. Tiedge, Dr. E.-M. Fach
Geschäftsführer: Assessor G.-P. Buyken, Stellv. Geschäftsführer: R. Weichbrodt
Vereinsregister: AG Düsseldorf VR 4546, Finanzamt: Bochum-Mitte, St.-Nr.: 306/5792/0410
Bankverbindung: National-Bank AG, BLZ 360 200 30, Konto-Nr.: 64 64 777,
IBAN: DE39 3602 0030 0006 4647 77, BIC: NBAG DE 3 E

passung nötig, allerdings wegen fehlender Information kontraindiziert bei Dialyse) einen zusätzlichen Vorteil gegenüber anderen Antidiabetika (Metformin: kontraindiziert bei Kreatinin Clearance < 60 ml/min, Sulfonylharnstoffderivate kontraindiziert bei schwerer Niereninsuffizienz).

3. Dem Zusatznutzen durch eine Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon in Bezug auf den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichen Myokardinfarkt und Schlaganfall in der PROaktiv-Studie wird im Vorbericht der Hinweis auf einen Schaden durch erhöhte Inzidenz von Herzinsuffizienz entgegengestellt. Hier sollte berücksichtigt werden, dass die Glitazon-verursachte Herzinsuffizienz Flüssigkeits-Retention bedingt ist, eine relativ günstige Prognose hat [2, 3] und durch Beachtung der Kontraindikationen sowie Nachbeobachtung begrenzt ist.
4. Das IQWiG hat bei seiner Analyse nur einen kleinen Teil (19) der verfügbaren Studien berücksichtigt. Insbesondere wurden Studien ausgeschlossen und in einem Anhang (I) als „Studien mit unklarer Anwendbarkeit“ unabhängig bewertet, bei denen die Glitazone nicht nach dem deutschen Zulassungsstatus appliziert wurden (z.B. als Monotherapie bei Patienten, die keine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegen Metformin hatten; siehe hierzu auch Stellungnahme der DDG zum Berichtsplan). Diese Selektion hat keine wissenschaftliche Basis und verzerrt die tatsächliche Datenlage, auch wenn der Bericht dies bestreitet. Dies wird deutlich bei der Nichtberücksichtigung der ADOPT [4]- Studie. Ihr Ergebnis, die Überlegenheit von Rosiglitazon im Vergleich zu Metformin und Glibenclamid bei der langfristigen Diabeteseinstellung ist durchaus klinisch relevant und könnte, bei entsprechender Herausforderung einer Insulintherapie, auch ökonomisch relevant sein.

Zusammenfassung: Glitazone sind nach den im Bericht zitierten klinischen Studien Arzneimittel mit einem belegten Zusatznutzen für einen Teil der Patienten, insbesondere für diejenigen, die eine Hypoglykämie-freie Therapie benötigen; deshalb sind sie als second-line Antidiabetika unverzichtbar. Sie haben zudem – wie für wirksame Medikamente nicht anders zu erwarten – spezifische Nachteile. Ihr Einsatz oder die Verwendung alternativer Substanzgruppen hängt daher von der Abwägung des jeweiligen Nutzen/Risikoprofils beim individuellen Patienten ab. Der Vorbericht ist trotz des Ausschlusses relevanter Studien mit dieser Schlussfolgerung kompatibel und kann die Nutzen-Risiko-Abwägung mit seiner detaillierten Analyse des Für und Wider unterstützen.

Literatur:

1. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH (2002) Incidence and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 25, 2109

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Deutsche Diabetes-Gesellschaft

Vorstand 2008/2009: Prof. Dr. Th. Haak (Präsident), Prof. Dr. Th. Danne (Vizepräsident), Prof. Dr. B. Gallwitz (Schatzmeister), Prof. Dr. M. Kellerer (Schriftführerin), PD Dr. R. Lundershausen (Pressesprecher), Prof. Dr. D. Müller-Wieland (Tagungspräsident 2009), Prof. Dr. M. Nauck (Tagungspräsident 2010), Prof. Dr. M. Tiedge, Dr. E.-M. Fach
Geschäftsführer: Assessor G.-P. Buyken, Stellv. Geschäftsführer: R. Weichbrodt
Vereinsregister: AG Düsseldorf VR 4546, Finanzamt: Bochum-Mitte, St.-Nr.: 306/5792/0410
Bankverbindung: National-Bank AG, BLZ 360 200 30, Konto-Nr.: 64 64 777,
IBAN: DE39 3602 0030 0006 4647 77, BIC: NBAG DE 3 E

2. Erdmann E, Charbonnel, Wilcox RG et al. (2007) Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease. *Diabetes Care* 30, 2773-2778
3. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA et al. (2007) A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 49, 1696-704.
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group (2006) Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006 355, 2427-43 (im Vorbericht zitiert)

Für den Pharmakotherapieausschuss der Deutschen Diabetes Gesellschaft:

Prof. Dr. med. H. G. Joost, Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke, Mitglied des Ausschusses

Prof. Dr. med. S. Matthaei, Diabetes-Zentrum Quakenbrück, Mitglied des Ausschusses

Prof. Dr. W. Kerner, Diabetes Zentrum, Klinikum Karlsburg, Mitglied des Ausschusses

Prof. Dr. med. Harald Klein, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Ruhr Universität Bochum, Vorsitzender des Ausschusses

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Deutsche Diabetes-Gesellschaft

Vorstand 2008/2009: Prof. Dr. Th. Haak (Präsident), Prof. Dr. Th. Danne (Vizepräsident), Prof. Dr. B. Gallwitz (Schatzmeister), Prof. Dr. M. Kellerer (Schriftführerin), PD Dr. R. Lundershausen (Pressesprecher), Prof. Dr. D. Müller-Wieland (Tagungspräsident 2009), Prof. Dr. M. Nauck (Tagungspräsident 2010), Prof. Dr. M. Tiedge, Dr. E.-M. Fach

Geschäftsführer: Assessor G.-P. Buyken, Stellv. Geschäftsführer: R. Weichbrodt

Vereinsregister: AG Düsseldorf VR 4546, Finanzamt: Bochum-Mitte, St.-Nr.: 306/5792/0410

Bankverbindung: National-Bank AG, BLZ 360 200 30, Konto-Nr.: 64 64 777,

IBAN: DE39 3602 0030 0006 4647 77, BIC: NBAG DE 3 E