

Potenzial der Glitazone

Nicht immer muss es zu einem Diabetes kommen

ATHEN – Man muss heute Diabetes als ein bestimmtes Stadium des metabolischen Kontinuums begreifen, das unweigerlich mit kardiovaskulärer Erkrankung endet, leitete Professor Dr. Peter Grant, Universität von Leeds, das Symposium „From Diabetes to Cardiovascular Disease“ anlässlich des 41. Jahrestreffens der European Association for the Study of Diabetes ein. Dieses Kontinuum gilt es zu unterbrechen. Möglichkeiten sind bereits vorhanden.

Dass sich das Kontinuum nicht unausweichlich seinem kardiovaskulär deletären Ende zubewegen muss, zeigte Professor Dr. Hertzl Gerstein, McMaster University in Hamilton. Er fasste die Evidenz für vorhandene Strategien zusammen, die sich als diabetespräventiv erwiesen hatten.

Lebensstil und Medikamente

An erster Stelle steht die Beeinflussung des Lebensstils, weil verschiedene Studien zeigen konnten, dass hierdurch das Risiko für eine Entwicklung zum Diabetes um 38 bis 67% gesenkt werden konnte.^{1,2} Weitere Studien, die eine Risikoreduktion zeigten, waren solche, die Metformin, Acarbose und Orlistat untersuchten.³ Hier wurde eine Risikoreduktion der Diabetesentwicklung um 25 bis 37% gezeigt, und unter Acarbose sank auch das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.⁴ Obwohl also Medikamente zur Hand sind, die das Risiko senken können, hat kein Run auf sie eingesetzt, wie es Prof. Gerstein formulierte.

Auch für die Glitazone gibt es Hinweise, dass sie die Progression der Dys-

glykämie hin zum manifesten Diabetes mellitus aufhalten können. Die Glitazone beeinflussen die Insulinresistenz, entfalten betazellprotektive Effekte und können auch zytoprotektiv wirken.⁵ Zur Diabetesprävention liegen bislang keine Daten zu Rosiglitazon und Pioglitazon vor, aber zum „Mutter“-Medikament Troglitazon. Hier zeigte sich eine 75%-ige Risikoreduktion für Patienten mit hohem Diabetesrisiko.⁶ Die 75%-Reduktion manifestierte sich nach 1,5 Jahren Einnahme dieses Glitazons und wirkte sich damit noch nachhaltiger aus als die Lebensstilkorrektur. Selbst nach nur neunmonatiger Einnahme von Troglitazon war das Risiko immer noch um 17% geringer als bei den Patienten der Placebogruppe.⁶ In der TRIPOD-Studie war es eine 55%ige Reduktion.⁷ Troglitazon war also dafür geeignet, die Progression zum Diabetes zumindest zu verlangsamen und den Betazellverlust aufzuhalten.

Diese Wirkungen für Rosiglitazon zu belegen ist Ziel der laufenden DREAM-Studie (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication), die 2001 startete und 2006 über

die Ergebnisse berichten wird. Hier wird bei 5269 Patienten mit erhöhtem Nüchternblutzuckerspiegel oder verminderter Glukosetoleranz über eine Beobachtungsdauer von drei bis fünf Jahren ermittelt, wie stark sich das Fortschreiten in Richtung Diabetes mit Ramipril und Rosiglitazon beeinflussen lässt. Um den Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko zu beurteilen, wird in der Substudie STARR bei über 1200 Personen gleichzeitig per Karotisultraschall das Verhalten der grossen Gefässe beurteilt.

¹ Rubin RR, Fujimoto WY, Marrero DG et al.: The diabetes prevention program: recruitment methods and results. *Control Clin Trials* 2002; 23: 157–171

² Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomised study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27:155–61.

³ Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al.: Acarbose for prevention of type-2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2072–2077

⁴ Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C et al.: Acarbose slows progression of intima-media with thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 2004; 35: 1073–1078

⁵ Yki-Järvinen, H: Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106–1118

⁶ The Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type-2 Diabetes with troglitazone in the diabetes prevention program. *Diabetes* 2005; 54: 1150–1156

⁷ Buchanan TA; Xiang AH; Peters RK et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796–803

Avandamet® (Rosiglitazon & Metformin-HCl). Orales Antidiabetikum. I: Behandlung von Diabetes mellitus vom Typ 2, wenn eine Monotherapie mit Metformin nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führt oder als Ersatz von Rosiglitazon und Metformin in getrennten Darreichungsformen. D: Avandamet® wird in 2 Dosen pro Tag mit oder unmittelbar nach den Mahlzeiten eingenommen. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 4 mg Rosiglitazon pro Tag unter Beibehaltung der zuvor bestehenden Metformin-Dosis. Wenn eine stärkere Blutzuckersenkung erforderlich ist, kann die Dosis bis auf 8 mg Rosiglitazon und 2000 mg Metformin pro Tag erhöht werden. KI: Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem Bestandteil des Arzneimittels, diabetische Ketoazidose, diabetisches Koma oder Prä-Koma, Erkrankungen, die eine Gewebhypoxie verursachen (z.B. kardiale oder respiratorische Insuffizienz, kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, Schock), Leberfunktionsstörungen, Alkoholismus, Nierenfunktionsstörungen, schwere Infektionen u.a. der Harnwege oder Dehydratation, hohes Fieber, bevorstehende Röntgenuntersuchung mit iodhaltigen Kontrastmittel, Schwangerschaft, Stillzeit. V: Bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom, Patienten mit verminderter kardialer Reserve (Flüssigkeitsretention & übermässige Gewichtszunahme), erhöhten Ausgangsleberenzymwerten. Avandamet® wird beim Diabetes mellitus vom Typ 1, bei Laktatazidose, schwerer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III und IV, akuter Herzinsuffizienz, mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung, bei Röntgenuntersuchung mit iodhaltigen Kontrastmitteln sowie operativen Eingriffen nicht empfohlen. Die Kombination von Avandamet mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin wurde nicht untersucht und sollte nicht angewendet werden. I: Mit iodhaltigen Kontrastmitteln, sympatholytisch wirkenden Substanzen, Diuretika, Rifampicin, Gemfibrozil, Phenprocoumon; sowie Arzneimitteln, welche die blutzuckersenkenden Eigenschaften von Avandamet® verstärken oder vermindern können (ausführliche Angaben siehe Arzneimittelkompendium). UJ: Ödeme, Anämie, Gewichtszunahme, Hypercholesterinämie mit gleich bleibendem Verhältnis von LDL und HDL, Hypoglykämie, Leberfunktionsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, abdominale Schmerzen, Appetitlosigkeit, Blähungen, Gastritis, Anorexie, Verstopfung, Metallgeschmack, in Kombination mit Insulin kardiale Ischämie, Herzinsuffizienz und Lungenödem (ausführliche Angaben im Arzneimittelkompendium). P: 28 und 112 Filmtabletten zu 2 mg/500 mg oder 4 mg/500 mg; 28 und 56 Filmtabletten zu 2 mg/1000 mg oder 4 mg/1000 mg. *Kassenzulässig für Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin nur ungenügend eingestellt werden kann oder als Ersatz von einem Glitazon und Metformin in getrennten Darreichungsformen. VK: B. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz (www.docu-med.ch).

Kardiovaskulärer Benefit der Glitazone

Mehrfacheinfluss auf atherogene Mechanismen

ATHEN – Das 41. Jahrestreffen der European Association for the Study of Diabetes bot ein „Rising Star“-Symposium, das die grossen Hoffnungen der Diabetesforschung versammelte. Professor Dr. Nikolaus Marx, Universität Ulm, berichtete detailliert über die Effekte, die Glitazone auf die Gefässe ausüben und die als atheroskleroseprotektiv gelten müssen.

Die Glitazone aktivieren einen nukleären Rezeptor und regulieren damit Gene, die für die Glukosehomöostase und die Adipogenese eine Rolle spielen. Der angesprochene Rezeptor findet sich jedoch auch in Zellen, die für die Blutgefässfunktion und die Atherosklerose wichtig sind.

Die Atherogenese läuft über eine Kaskade ab, die auf den verschiedensten Stufen von Glitazonen beeinflusst wird. An erster Stelle steht die endotheliale Dysfunktion, die bei Diabetikern noch häufiger zu beobachten ist als bei Nichtdiabetikern. Umso interessanter ist die Beobachtung, dass sich beispielsweise Rosiglitazon auf die Endothelfunktion auswirkt. Bei gesunden jungen Nichtdiabetikern verbesserte einmalig eingenommenes Rosiglitazon die endotheliale Funktion über 24 Stunden.¹

Auch klinische Studien erbrachten, dass die Glitazonbehandlung von Typ-2-Diabetikern mit koronarer Herzkrankheit die Serumspiegel des C-reaktiven Proteins senkt und die Endothelfunktion verbessert. Eine kürzlich publizierte Studie zeigte, dass Rosiglitazon bei Nichtdiabetikern die Intima-

Media-Dicke der Carotis communis senkte.² Eine weitere Studie bei Diabetikern belegte, dass die Restenoserate nach intrakoronarem Stent gesenkt werden konnte.³ Es gibt also bereits eine starke Evidenz für direkte Effekte auf die Atherogenese, zu denen auch die metabolischen Auswirkungen beitragen:

- Senkung des HbA_{1c} um 1 %
- Steigerung des HDL-Spiegels
- Senkung des Triglyzeridspiegels
- Senkung der Konzentration oxidiertes LDL-Partikel
- Blutdrucksenkung um 3 bis 5 mmHg
- Senkung der Albuminurie
- Senkung des CRP
- Senkung des PAI-1 und Fibrinogens⁴.

Die Glitazone verbessern demnach nicht nur die Insulinresistenz, sondern auch die Entzündungsprozesse und die Endothelfunktion, die insgesamt nahe legen, dass ein Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko besteht.

Globale Guideline: Der Platz der Glitazone

ATHEN – Am 41. Jahreskongress der European Association for the Study of Diabetes wurden die neuen globalen Richtlinien zur Diabetesbehandlung der International Diabetes Federation vorgestellt. Die Glitazone haben hier ihren festen Platz. Für die oralen Antidiabetika empfehlen die Richtlinien:

- Start der oralen antidiabetischen Therapie mit Metformin, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Die Dosis soll titriert werden, die Nierenfunktion ist während der Therapie zu überprüfen.
- Sulfonylharnstoffe werden eingesetzt, wenn Metformin nicht mehr ausreichend wirkt, oder als Ersttherapie bei Nichtübergewichtigen
- auf dieser Stufe bei sehr unregelmässigem Tagesablauf alternativ auch Verordnung von schnellwirkenden Insulinsekretoren

Glitazone sind nach den globalen IDF-Richtlinien in folgenden Fällen indiziert:

- zusätzlich zu Metformin, wenn die Metforminmonotherapie den BZ nicht ausreichend kontrolliert (als Alternative zu Sulfonylharnstoffen)
- zusätzlich zu Sulfonylharnstoffen, wenn Metformin nicht toleriert wird
- zusätzlich zu Sulfonylharnstoffen und Metformin

Auf die jeweiligen Kontraindikationen und Nebenwirkungen ist zu achten (Herzinsuffizienz, Ödeme).

Im Schritt fünf sind Alpha-Glucosidaseinhibitoren zu bedenken, ebenfalls bei Patienten, die die bereits genannten Therapien nicht vertragen.

Wirken die genannten Medikamente in der maximalen Dosis und in Kombinationen nicht ausreichend, ist die Insulintherapie zu erwägen.

¹ Hetzel J, Balletshofer B, Rittig K et al.: Rapid effects of rosiglitazone treatment on endothelial function and inflammatory biomarkers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1804–1809

² Sidhu JS, Kaposzta Z, Markus HS, Kaski JC. Effect of rosiglitazone on common carotis intima media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1–5

³ Choi D et al. Preventive Effects of Rosiglitazone on Restenosis After Coronary Stent Implantation in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2654–2660

⁴ Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106–1118

Idee und Konzeption:

INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: GlaxoSmithKline AG
Redaktion: Dr. Ulrike Novotny, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.