Sorgen mit den Glitazonen

Barbara Felix, Reto Krapf
Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz

Glitazone gehören beim Diabetes mellitus Typ 2 mittlerweile zu den meistverschriebenen Medikamenten und haben als – salopp gesagt – «Insulinsensitizer» über die Aktivierung des peroxisomenproliferatoraktivierten Rezeptors gamma (PPAR-γ) eine wichtige therapeutische Lücke bei der Behandlung dieser Krankheit geschlossen.
Doch verschiedene – sowohl bewiesene als auch bloss vermutete – Nebenwirkungen bereiten dem verschreibenden Arzt Sorgen: Während schon das erste Glitazon (Troglitazon) nach seiner Markteinführung 1997 wegen Hepatotoxizität im Jahr 2000 zurückgezogen werden musste, wird momentan darüber diskutiert, ob eines der Glitazone (Rosiglitazon) die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen könnte. Beim anderen in der Schweiz auf dem Markt erhältlichen Glitazon (Pioglitazon) stellt sich die Situation gemäss einer prospektiven Studie (PROACTIVE), die der Frage nach der kardiovaskulären Mortalität nachging und die eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse zeigen konnte, eher günstiger dar [1]. Zwei grosse Untersuchungen zu Rosiglitazon [2, 3] wiesen, wenn auch keine signifikante, so doch eine tendenzielle Zunahme von kardiovaskulär bedingten Todesfällen nach, während eine kürzlich publizierte Metaanalyse [4] über 42 Studien im Zusammenhang mit Rosiglitazon nun aber eine signifikant höhere Inzidenz von Herzinfarkten und kardiovaskulär bedingten Todesfällen beschrieben hat.

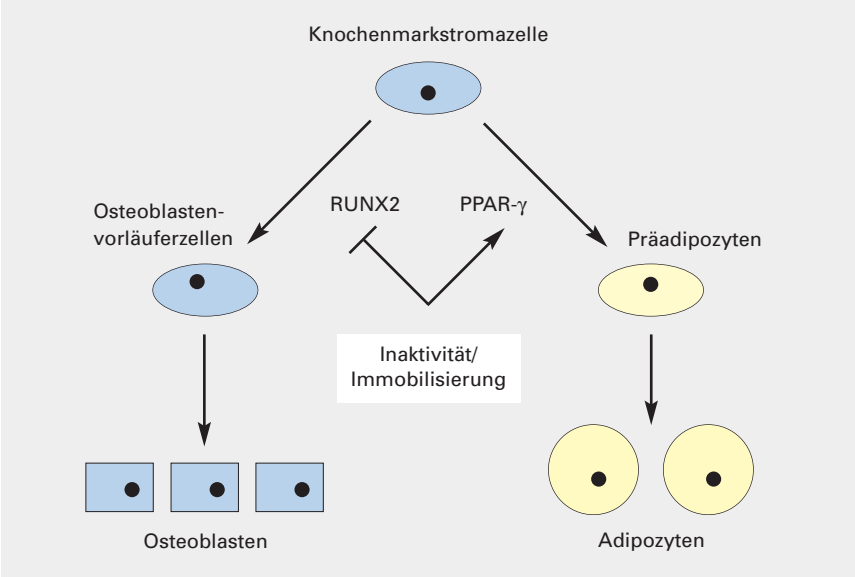

Abbildung 1
Differenzierung einer Knochenmarkstromazelle in Osteoblasten oder Adipozyten.

Bekanntlich kann eine Metaanalyse eine saubere und qualitativ hochstehende klinische Studie nicht ersetzen. Im Moment sollte man also die Resultate der erwähnten Metaanalyse als bedenkenswert, nicht aber als konklusiv ansehen. Diese spezifische Frage («Rosiglitazon und kardiovaskuläres Risiko») wird in der laufenden RECORD-Studie untersucht, und erst wenn deren Resultate vorliegen, dürften sich entsprechende Empfehlungen ableiten lassen.
In der Zwischenzeit sollten die Glitazone ihren wichtigen Platz in der Diabetestherapie behalten. Wir denken dabei vor allem an jene Patienten, die ältere Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe und namentlich Metformin) schlecht tolerieren und eine ausgeprägte Insulinresistenz aufweisen.
Besser belegt als die Häufung akuter kardiovaskulärer Ereignisse ist die durch Glitazone ausgelöste Herzinsuffizienz, deren Prävalenz ungefähr 1% aller Patienten pro Behandlungsjahr beträgt. Da Glitazone aber weder in vitro noch in vivo kardiotoxisch sind, dürften solche Fälle von Herzinsuffizienz die Folge einer chronischen Volumenüberlastung sein. Durch die Überwindung der Insulinresistenz kann bei den betreffenden Patienten das Insulin im Nierentubulus seine natriumretinierende Wirkung voll entfalten. In aller Regel sollte der behandelnde Arzt die Entwicklung einer solchen Volumenüberlastung wohl durch sorgfältige Kontrollen und allenfalls durch eine konkomittierende diuretische Therapie zu verhindern wissen.
Während bezüglich der kardiovaskulären Morbidität – falls sie existiert – für die Glitazone noch kein plausibler pathophysiologischer Mechanismus bekannt ist, ist ein solcher im Hinblick auf die ebenfalls neu ins Bewusstsein getretene mögliche Risikoerhöhung für das Erleiden einer Osteoporose unter Glitazonen gegeben. Wie Abbildung 1 illustriert, wird die Differenzierung einer Knochenmarkstromazelle entweder in Osteoblasten oder – alternativ – (durch PPAR-γ) in Adipozyten determiniert. Beim Beispiel der Inaktivität und Immobilisierung findet man eine RUNX2-induzierte Hemmung der Osteoblastengenese und gleichzeitig eine PPAR-γ-abhängige Stimulierung der Adipogenese. Somit würde man als Effekt der PPAR-γ-Stimulierung (z.B. durch Glitazone) erwarten, dass die Knochenmasse zu Lasten der ossären Fettgewebemasse abnehmen würde. Eine kürzlich erschienene, sorgfältig durchgeführte, aber kleine Studie hat gezeigt, dass das getestete Glitazon nach einem Beobachtungszeitraum von lediglich 14 Wochen

zu einer signifikanten Abnahme der Knochenaufbaumarker und zu einer signifikanten Abnahme der Knochendichte (densitometrisch gemessen) im Bereich der Hüfte und der Lendenwirbelsäule geführt hat. Wir wissen noch nicht, ob dieser Effekt anhaltend ist, oder ob kompensatorische Mechanismen zum Wiederaufbau der Knochendichte bestehen und ob der Effekt bei allen Glitazonen derselbe ist. Ebenfalls unbekannt ist, ob sich die Veränderungen der Knochendichte auch in einer Erhöhung der Frakturinzidenz manifestierten [5].

Was bedeutet dies für den Praxisalltag? Da Diabetiker auch ohne Glitazone schon eine erhöhte Inzidenz von pathologischen Frakturen aufweisen [6], scheint es bis zum Vorliegen konklusiverer Daten angezeigt, die Patienten vor einer Glitazontherapie bezüglich ihrer Knochenreserven abzuklären und unter der Therapie den Verlauf der Knochendichte (z.B. nach drei bis sechs Monaten) zu kontrollieren. Leider ist dazu (noch) eine Kostengutsprache notwendig …

Korrespondenz:
Dr. med. Barbara Felix
Leitende Ärztin Diabetologie
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz
barbara.felix@ksbh.ch

Literatur

1 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.
2 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy (ADOPT Study). New Engl J Med. 2006;355(23):2427–43. Erratum in: N Engl J Med. 2007;356(13):1387–8.
3 DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, 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(9541):1096–105. Erratum in: Lancet. 2006;368(9549):1770.
4 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.
5 Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:1305–10.
6 Bonds DE, Larson, JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:3404–10.