

Haben Glitazone noch einen Platz in der Behandlung des Typ-2-Diabetes?

Sébastien Thalmann, Christoph A. Meier

Departement Innere Medizin, Triemlispital, Zürich

Einleitung

Angesichts der weltweit immer weiteren Verbreitung des Typ-2-Diabetes und der damit verbundenen Morbidität und Mortalität kommt einer fachgerechten Behandlung dieser Erkrankung grosse Bedeutung zu. Mehrere Studien konnten zeigen, dass durch eine wirksame Behandlung, d.h. eine Senkung des HbA1c unter 7%, die mikrovaskulären Komplikationen wie Retinopathie und Nephropathie verringert werden können.

Wirkungsmechanismus der Glitazone

Zu Insulin, Sulfonylharnstoffen und Metformin – nach wie vor die Medikamente der ersten Wahl bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes – sind vor einigen Jahren die sogenannten Insulinsensitizer, Glitazone resp. Thiazolidindione (TZD), hinzugekommen. TZD sind PPAR γ (Peroxisom-Proliferator-aktivierter-Rezeptor)-Agonisten. Bei PPAR γ handelt es sich um intrazelluläre Rezeptoren, die unter anderem in den Adipozyten exprimiert werden und Gene steuern, die bei der Differenzierung der Adipozyten, der Regulierung des Stoffwechsels der freien Fettsäuren, der Lipolyse und vor allem beim Glukosestoffwechsel eine Rolle spielen [1]. Auf muskulärer Ebene bringt dies eine verbesserte Insulinsensitivität mit sich, und in der Leber resultiert zusammen mit der erhöhten Insulinsensitivität und einer Verminderung der Glukoneogenese eine Verringerung der Steatose. Im Plasma werden die freien Fettsäuren sowie die zahlreichen mit einer Insulinresistenz einhergehenden pro-inflammatorischen Moleküle wie Interleukin-6, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 sowie Entzündungsmarker wie hs-CRP oder TNF- α verringert. Im Fettgewebe erfolgt eine Umverteilung mit einer Zunahme des subkutanen auf Kosten des viszeralen Fettgewebes. Überdies nimmt der Adiponektinspiegel zu, was die erhöhte Insulinsensitivität teilweise erklärt.

Wirksamkeit der Glitazone

In der praktischen Anwendung senken Glitazone als Monotherapie das glykosylierte Hämoglobin um 0,5 bis 1,4%. Damit ist es weniger wirksam als Metformin mit einer Senkung zwischen 1 und 2% oder Lifestyle-Modifikationen mit einer Senkung von ebenfalls 1 bis 2%. Die Glitazone wurden allein aufgrund ihres günstigen Effekts auf das HbA1c zur Behandlung von Diabetes Typ 2 zugelassen, sei es als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, Insulin oder Sulfonylharnstoffen.

Die verschiedenen Glitazone

In dieser Gruppe wurden drei verschiedene Wirkstoffe entwickelt und im Laufe der letzten zehn Jahre auf den Markt gebracht. Der erste, Troglitazon, musste im Jahr 2000 drei Jahre nach Einführung wegen Fällen von letaler akuter Leberinsuffizienz zurückgezogen werden. So sind derzeit noch zwei Wirkstoffe auf dem Markt: Rosiglitazon (Avandia[®]) und Pioglitazon (Actos[®]). Bekannte und bedeutende Nebenwirkungen, in erster Linie Salz-Wasser-Retention mit peripheren Ödemen und Gewichtszunahme, beeinträchtigen leider ihren Nutzen. Das Risiko von Herzinsuffizienz erhöht sich um mehr als das Doppelte. Glitazone sind daher bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz kontraindiziert. Kürzlich hat man auch festgestellt, dass TZD mit Osteoporose und demzufolge einem erhöhten Risiko von Handgelenks- und Hüftgelenksfrakturen belastet sind [2].

In der Diabetesprävention bei Patienten mit Glukoseintoleranz reduziert sich – wie in der Studie Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone (DREAM) [3] gezeigt wurde – durch die Zugabe von Rosiglitazon die Inzidenz von Diabetes um 60%. Damit ist diese Massnahme so wirksam wie eine Anpassung des Lebensstils und doppelt so wirksam wie Metformin. Allerdings bestand in der DREAM-Studie bei den 5000 Patienten unter Rosiglitazon eine – wenn auch statistisch nicht signifikante – Tendenz zu erhöhter Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen, Infarkt und zerebrovaskulären Insulten ($p = 0,2$). In der ADOPT-Studie (A Diabetes Outcome Progression Trial) [4] wurde untersucht, wie nachhaltig Rosiglitazon als Monotherapie zur Diabeteskontrolle wirkt. Es wurde gezeigt, dass man dank Rosiglitazon länger bei einer Therapie mit einem einzigen Wirkstoff bleiben kann, dies allerdings zum Preis einer deutlich stärkeren Gewichtszunahme und eines höheren Frakturrisikos. Aufgrund ihrer Wirksamkeit fanden Glitazone – ob schon eine Wirkung auf mikro- und makrovaskuläre Komplikationen nie nachgewiesen worden ist – breite Anwendung, dies vor allem in den USA, wo 20% der Patienten mit Diabetes diese Behandlung erhielten, gegenüber nur 5% in Europa.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen der Glitazone


Die Frage nach einer Schutzwirkung dieser Medikamente auf das Herz-Kreislauf-System gab Anlass zu lebhaften Diskussionen. Die erste Studie, in der die makro-

Tabelle 1. Odds Ratio kardiovaskulärer Ereignisse unter Rosiglitazon und Pioglitazon in den publizierten Metaanalysen (adaptiert nach [6, 8–10, 12]).

Wirkstoff	Studie	Anzahl eingeschlossene Studien	Endpunkte	
			Myokardinfarkt	Kardiovaskuläre Mortalität
Rosiglitazon	Nissen et al. [6]	42	1,43 (1,03–1,98) *p = 0,03	1,64 (0,98–2,74) p = 0,06
Rosiglitazon	Singh et al. [8]	4	1,42 (1,06–1,91) *p = 0,02	0,90 (0,63–1,26) p = 0,53
				Mortalität und kardiovaskuläre Hospitalisationen
Rosiglitazon	Home et al. [9]	–	1,14 (0,80–1,63) *p = 0,47	0,99 (0,85–1,16) p = 0,93
			Myokardischämie	Myokardinfarkt, zerebrovaskulärer Insult oder kardiovaskuläre Mortalität
Rosiglitazon	FDA [12]	42	1,4 (1,1–1,8) *p = 0,02	1,2 (0,7–1,8) p = 0,40
			Myokardinfarkt, zerebrovaskulärer Insult oder Mortalität	
Pioglitazon	Lincoff et al. [10]	19		0,82 (0,72–0,94) *p = 0,005

* Zeigt einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe.

vaskulären Wirkungen der Glitazone untersucht wurden, war der Prospective Pioglitazon Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive) [5]. Diese Studie warf zahlreiche Fragen zur Interpretation der Resultate auf, denn das Resultat beim wichtigsten, aus verschiedenen kardiovaskulären Parametern zusammengesetzten primären Endpunkt war statistisch nicht signifikant. Der sekundäre Endpunkt – Gesamtmortalität, Herzinfarkte und zerebrovaskuläre Insulte – zeigte hingegen eine signifikante Abnahme um 16%. Jedenfalls konnte die PROactive-Studie nicht klar und eindeutig nachweisen, dass Pioglitazon sich günstig auf kardiovaskuläre Ereignisse auswirkt.

Als Folge vor allem der DREAM-Studie, deren Daten sogar auf die Möglichkeit eines ungünstigen Einflusses der Glitazone hinweisen, erschien 2007 eine Metaanalyse [6]. Bei dieser Metaanalyse, in die 42 Studien mit insgesamt 27 000 mit Rosiglitazon behandelte Patienten für mindestens 24 Wochen eingeschlossen waren, zeigte es sich, dass Rosiglitazon die Zahl der Myokardinfarkte signifikant erhöht (Odds Ratio 1,43, p = 0,03). Für die kardiovaskuläre Mortalität zeigte sich ein deutlicher, wenn auch statistisch nicht signifikanter Trend (OR 1,64, p = 0,06). In der Folge führte die FDA eine weitere Metaanalyse durch [7], welche das erhöhte Risiko für Myokardischämie bestätigte (OR 1,4, p = 0,02). Eine dritte Publikation [8] im Jahr 2007, in welcher Langzeitstudien mit besonderem Schwergewicht auf kardiale Zwischenfälle eingeschlossen waren, kam ebenfalls zum Schluss, dass das Infarktrisiko unter Rosiglitazon um 42% erhöht war, wobei allerdings kein Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität festgestellt wurde (Tab. 1 ). In der im Juni 2009 in *Lancet* [9] publizierten prospektiven multizentrischen Open-Label-Studie RECORD wurde die Wirkung einer zusätzlichen Gabe von Rosiglitazon bei mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetikern untersucht. Gemessen am primären Studienendpunkt (kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisation wegen

kardiovaskulärer Erkrankungen) zeigte sich, dass eine Kombination von Rosiglitazon mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen für die Dauer von 5,5 Jahren einer Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff nicht unterlegen ist (OR 0,99, p = 0,93) (siehe Tab. 1). Allerdings kann man aufgrund dieser Studie wegen der geringer als erwarteten Zahl kardiovaskulärer Ereignisse keine Rückschlüsse auf das Myokardinfarkttrisiko durch Rosiglitazon ziehen; dieses war zwar erhöht, aber statistisch nicht signifikant (HR 1,14; 0,80–1,63; p = 0,47). Andererseits verwendeten die mit Rosiglitazon behandelten Patienten mehr Statine und Diuretika, was einen nicht unerheblichen Einfluss auf die kardiovaskulären Studienendpunkte gehabt haben könnte. Als wichtiger Punkt sei festgehalten, dass auch diese Studie eine Verdoppelung des Risikos für Herzinsuffizienz und distale Frakturen unter Rosiglitazon bestätigt hat, vor allem bei Frauen. Aufgrund dieser Resultate schloss die FDA, dass sich beim gegenwärtigen Wissensstand ein Rückzug von Rosiglitazon nicht rechtfertigt, jedoch ein Warnhinweis unerlässlich sei. Eine weitere, neue Metaanalyse [10] untersuchte den zweiten zurzeit auf dem Markt verfügbaren Wirkstoff. Sie zeigte, dass Pioglitazon kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkte und zerebrovaskuläre Insulte um 18% verminderte (p = 0,005), allerdings mit dem Nachteil einer Zunahme der Fälle von Herzinsuffizienz um 41% (p = 0,002) (Tab. 1).

Ein ganz anderer, beunruhigender Aspekt wurde allerdings im offiziellen Bericht an den amerikanischen Senat publik [11], in welchem Druckversuche der Herstellerfirma von Rosiglitazon (GlaxoSmithKline) auf J. Buse, Professor für Diabetologie in North Carolina, erwähnt werden. Buse hatte schon 1999 vor möglichen negativen Wirkungen von Rosiglitazon auf das Herz-Kreislauf-System gewarnt. Im erwähnten Bericht beschreibt der Senatsausschuss ausführlich, dass Manager von

GSK Druck auf Buse ausübten, um diesen zum Schweigen zu bringen. Im Bericht wurde die Beunruhigung darüber zum Ausdruck gebracht, dass derartige Praktiken in der Pharmaindustrie auch in anderen Fällen vorkommen könnten. Man erinnere sich auch an die Vioxx®-Affäre.

Schlussfolgerungen

Glitazone haben zwar einen günstigen Effekt auf das Glykohämoglobin, den Messparameter für den Blutzuckerspiegel. Sie sind aber mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz und – im Falle von Rosiglitazon – zusätzlich für Herzinfarkt und möglicherweise auch erhöhter Mortalität belastet. Dies lässt ihre Anwendung in der Klinik mehr als fragwürdig erscheinen, vor allem bei Rosiglitazon. Dieses Beispiel zeigt, dass sich die Prüfung eines Medikaments zur Behandlung chronischer Krankheiten nicht allein auf einen Marker wie den Blutzuckerspiegel stützen darf, sondern dass unbedingt Daten über klinische Endpunkte (Komplikationen von mikro- und makrovaskulären Schäden) beigezogen werden müssen. Überdies muss das Sicherheitsprofil jedes neuen Wirkstoffs langfristig evaluiert werden. Die Zulassungsbehörden müssen daher von den Herstellern neuer Wirkstoffe Studien zum Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit über eine längere Zeitdauer verlangen. Ferner erinnert uns das Beispiel von Rosiglitazon daran, dass selbst innerhalb einer bestimmten Wirkstoffklasse nicht unbedingt von einer Substanz auf die andere geschlossen werden kann, sondern jeder Wirkstoff in eigenen Studien geprüft werden muss. Schliesslich müssen wir uns als Kliniker unbedingt unser unabhängiges, kritisches wissenschaftliches Urteil bewahren und den zuständigen Behörden allfällige Probleme bei der Anwendung neuer Medikamente melden.

Korrespondenz:

Dr. Sébastien Thalmann
 Departement Innere Medizin
 Triemlihospital
 CH-8063 Zürich
sebastien.thalmann@triemli.stzh.ch

Literatur

- 1 Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004;351:1106–18.
- 2 Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med.* 2008;168:820–5.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 Division of Metabolism and Endocrine Products and Office of Surveillance and Epidemiology, US Food and Drug Administration. FDA Briefing Document: joint meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. July, 30, 2007. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4308b1-02-fda-backgrounder.pdf>. 2007.
- 8 Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA.* 2007;298:1189–95.
- 9 Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet.* 2009;373(9681):2125–35.
- 10 Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298:1180–8.
- 11 <http://finance.senate.gov/press/Bpress/2007press/prb111507a.pdf>
- 12 Rosen CJ. The rosiglitazone story-lessons from an FDA Advisory Committee meeting. *N Engl J Med.* 2007;357(9):844–6.