

## Von den Vorteilen des Recycling: Bromocriptin als orales Antidiabetikum?

Gérard Waeber



Bromocriptin ist ein Mutterkornalkaloid, das die Dopaminrezeptoren im ZNS stimuliert und seit über 30 Jahren zur Hemmung der Prolaktinsekretion eingesetzt wird. Das Medikament hat ferner eine sympathikolytische Wirkung und wird hauptsächlich in der Behandlung von Hyperprolaktinämie und, heutzutage seltener, bei Morbus Parkinson eingesetzt. Vor über einem Jahr wurde von der *Food and Drug Administration* (FDA) ein spezielles, schnell wirksames Bromocriptin-Präparat (Cycloset<sup>®</sup>) zugelassen. Das altbekannte Bromocriptin soll nun mit neuer Indikation in der Behandlung von Typ-2-Diabetes eingesetzt werden!

Der Mechanismus, aufgrund dessen das Medikament eine positive Wirkung auf die Glukosehomöostase ausübt, wurde auf überraschende Art und Weise entdeckt. Dazu wurden Säugetiere, die einem ausgeprägten jahreszeitlich bedingten Rhythmus folgen und Winterschlaf halten, aufmerksam beobachtet. Im Winter ist die Insulinresistenz der Winterschl fer erhöht; es kommt zu einer verstärkten hepatischen Glukoseproduktion und einer Stimulation der Lipolyse. Wenn der Fr hling kommt, werden die Glukoneogenese, die Glykogenolyse und die Lipolyse hingegen gehemmt, und die Insulinsensitivität wird erhöht. Diese Mechanismen werden durch einen zirkadianen Schrittmacher im ventromedialen Hypothalamus der Tiere gesteuert und sind von dessen Dopamin- und Noradrenalinspiegel abhängig. Im Fr hling und Sommer, bei erhöhter Insulinsensitivität, ist die sympathikotonische Aktivität der Säugetiere verringert und der Dopaminspiegel in ihrem Hypothalamus erhöht. Dieser Zusammenhang wurde an Versuchstieren bestätigt, bei denen die Zerstörung der dopaminergen Neuronen des Hypothalamus zur Erhöhung der Insulinresistenz führte. Im Hypothalamus von genetisch veränderten Modelltieren mit adip sem Genotyp wie der *ob/ob*-Maus oder der Zucker-Ratte wurde ebenfalls ein geringerer Dopaminspiegel festgestellt. Des Weiteren führten Dopamininjektionen ins ZNS der Tiere zu einer Erhöhung ihrer peripheren Insulinsensitivität. Dieser Effekt konnte schliesslich durch die Verabreichung von Bromocriptin an ein Versuchstier reproduziert werden.

Existiert nun ein analoger Mechanismus zur Beeinflussung des zirkadianen Schrittmachers auch im menschlichen Hypothalamus? Ein relativer Dopaminmangel im Hypothalamus des Menschen müsste theoretisch zu einer Veränderung des zirkadianen Rhythmus der Prolaktinproduktion führen. Tatsächlich scheint bei insulinresistenten Adipositas-Patienten eine relative Hyperprolaktinämie zu bestehen. Daher wurde vorgeschlagen, ihren erhöhten Prolaktinspiegel durch die Gabe von Bromocriptin zu verringern und so ihre Glukosehomöostase zu verbessern.

Dazu wurde eine spezielle galenische Form von Bromocriptin verwendet, um nach der morgendlichen Medikamentengabe einen schnellen Anstieg des Dopaminspiegels

zu erreichen.  ber 3000 Diabetiker wurden mit diesem schnell wirksamen Bromocriptin-Präparat als alleiniger Therapie oder in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder anderen oralen Antidiabetika behandelt. Dabei wurde insgesamt eine HbA1c-Verringerung von 0,5 bis 0,9% vs. Plazebo erzielt. Das Medikament wirkt sich nicht auf die Insulinsekretion aus, sondern verringert die hepatische Glukoseproduktion und erhöht die Insulinsensitivität. Als unerwünschte Wirkung wurde lediglich Übelkeit beschrieben, die aber anscheinend vorübergehender Natur war. Es wurde sogar über eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse unter der Bromocriptin-Einnahme berichtet.

Welches Fazit kann aus diesen Beobachtungen gezogen werden? Erstens erscheint die Fortsetzung experimenteller Forschungen *in vitro* und *in vivo* an Tieren äusserst wichtig zu sein, um die Physiologie und die Homöostase von Glukose genau zu verstehen. Denn bei den Untersuchungen des Stoffwechsels von Säugetieren während des Winterschlafs wurde überraschenderweise ein zirkadianer Schrittmacher im Hypothalamus entdeckt, der für eine Insulinresistenz verantwortlich ist, die mit jener von Adipositas-Patienten oder Diabetikern vergleichbar ist. Zweitens muss sichergestellt werden, dass pathophysiologische Konzepte im Tierversuch überprüft werden, insbesondere durch die Verabreichung von Wirkstoffen oder Medikamenten, mit denen ein bestimmtes Defizit korrigiert werden kann. Dies hat das Beispiel von Bromocriptin anschaulich bewiesen. Drittens müssen die in Tierversuchen gewonnenen Erkenntnisse natürlich mit Vorsicht auf den Menschen übertragen werden, was in diesem Fall durch «Recycling» eines altbekannten Medikaments geschah.

Bromocriptin wird niemals die Wunderpille sein, mit der alle Diabetiker behandelt werden können, hat aber trotz alledem den Vorteil eines interessanten Wirkmechanismus, der auf einer wissenschaftlich untersuchten Pathophysiologie beruht. Ausserdem ist es ein bereits seit langem bekanntes Medikament, insbesondere in Bezug auf seine mittel- und langfristigen unerwünschten Wirkungen. Natürlich müssen die im Tierversuch gemachten Beobachtungen in klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien am Menschen überprüft werden. Ein weiterer interessanter Punkt ist meines Erachtens, dass Cycloset<sup>®</sup>, obwohl es bereits vor über einem Jahr von der FDA zugelassen wurde, in Europa noch so gut wie unbekannt ist. Das zeigt, dass die Verbreitung wissenschaftlicher Informationen manchmal länger dauert als die eines Ger chts auf Facebook.

### Literatur

1 DeFronzo RA. Bromocriptine: a sympatholytic, D2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):789-94.