

Diabetes aufgefrischt Folge Nr. 9: Glitazone

Historie und Verordnungsfähigkeit:

Seit dem Jahr 2000 sind in Deutschland Rosiglitazon (Avandia®) und Pioglitazon (Actos®) verordnungsfähig. Diese Medikamente gehören zur Gruppe der Glitazone. Ende der 70er Jahre war im Tierversuch bei der Entwicklung von Antioxidantien der blutzuckersenkende Effekt bei genetisch insulinresistenten Tieren aufgefallen. Im Rahmen der Abklärung dieser Eigenschaft der „Insulinsensitizer“ wurden die PPAR (Peroxisomen-proliferator-aktivierte) Rezeptoren entdeckt. Über die Aktivierung der PPAR- γ -Rezeptoren durch Glitazone wird die Transkription von Schlüsselenzymgenen insulinabhängiger Prozesse ebenso wie die Zelldifferenzierung mesenchymaler Stammzellen (u.a. Adipozyten und Osteoblasten) beeinflusst.

Die erste vermarktete Substanz **Troglitazon** wurde noch vor Zulassung in Deutschland weltweit nach dem Auftreten fatalen Leberversagens unter den Anwendern zurückgezogen. Auch der Vertrieb für **Rosiglitazon** muss zum 01.11.2010 in Deutschland auf Anordnung des Bundesinstituts für Arzneimittel-sicherheit und Medizinprodukte (BfArM) eingestellt werden. Anlass war die Bewertung der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA), dass insbesondere aufgrund kardiovaskulärer Risiken aktuell die Risiken den möglichen Nutzen nicht mehr rechtfertigen und für Europa bis zum Vorliegen weiterer Daten ein Aussetzen der Zulassung empfohlen wurde.

Bleibt zunächst, wie mit Metformin bei den Biguaniden, mit Pioglitazon noch ein verordnungsfähiger Vertreter der Substanzklasse. Allerdings droht auch hier eine Einschränkung: mit Beschluss vom 17. Juni diesen Jahres wollte der gemeinsame Bundesausschuss die Glitazone

in die Anlage III der Arzneimittelrichtlinie (Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse) aufnehmen und somit wegen Unwirtschaftlichkeit die Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausschließen. Dieser Beschluss wurde mit Anforderung einer ergänzenden Stellungnahme durch das Bundesministerium für Gesundheit am 04. August zunächst nicht wirksam.

pharmakologische Basisdaten, Zulassung: Pioglitazon wird rasch und fast vollständig resorbiert, über Cytochrom P3A4 in der Leber verstoffwechselt und überwiegend über die Galle ausgeschieden. Dieses ermöglicht auch den Einsatz bei Niereninsuffizienz (außer Dialyse). Dosen von 15, 30 oder 45 mg werden 1x tgl eingenommen. Die Substanz ist zugelassen zur Monotherapie (bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation von Metformin), zur Zweifachkombination (mit Metformin oder Sulfonylharnstoff), zur Dreifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff sowie zur Kombination mit Insulin bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation von Metformin.

Der blutzuckersenkende Effekt liegt, analog Metformin und den Sulfonylharnstoffen, je nach Ausgangs-HbA1c zwischen 0,8 und 1,5% HbA1c-Abfall. Dieser zeigt sich jedoch erst langsam, der volle Effekt ist erst nach 2-3 Monaten sichtbar. Die Primärversagerquote liegt bei ca. 25% (insbesondere bei Insulinmangel).

Weitere **günstige Effekte** sind neben der Senkung der Insulinresistenz: keine Hypoglykämien bei Monotherapie oder Kombination mit Metformin, eine milde Blutdrucksenkung, eine günstige Beeinflussung Gerinnung (PAI-1-Senkung) und Inflammation (CRP-Senkung), eine Verbesserung einer NASH sowie ein günstiger Einfluss auf das Lipidprofil. In



der PROactive-Studie ergaben sich Hinweise auf eine Verbesserung kardiovaskulärer Endpunkte (signifikanter Vorteil beim aus Gesamtmortalität, Anzahl der nicht-tödlichen Myokardinfarkte sowie Anzahl der Schlaganfälle zusammengesetzten sekundären Endpunkt der Studie).

Als **unerwünschte Nebenwirkungen** können eine Gewichtszunahme (durchschnittlich 3-6 kg), Leberfunktionsstörung (cave: Alkohol), eine Flüssigkeitsretention (mit dem Auftreten von Ödemen, einer milden Anämie und in Einzelfällen eines Maculaödems; cave: NSAR, Ca-Antagonisten), eine Herzinsuffizienz sowie osteoporotische Frakturen (2-3 fach erhöhtes Risiko) auftreten.

Kontraindikationen und mögliche Nebenwirkungen erfordern eine entsprechende **ärztliche Vorsorge**:

- Bei Verdacht auf eine Herzinsuffizienz vor Ansetzen Durchführung einer Echokardiographie
- Kontrolle der Leberwerte (zumindest GPT) vor und unter Therapie, insbesondere zu Beginn (Absetzen bei einer GPT über dem 3-fachen der Norm)
- Vorsicht bei regelmäßigem Alkoholkonsum
regelmäßiger NSAR-Einnahme
bekannter Osteoporose

Norbert Demandt, Helmut Kleinwechter
- diabetologikum kiel
arzt@diabetologikum-kiel.de
Nächste Folge Nr.10: DPP 4-Hemmer, GLP 1-Analoga HKI