DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 39, S. 96b; Ausgabe 12 / 2005

Einfluss von Glatiramer auf den Glukose-Stoffwechsel

Frage von Dr. M.E. aus Giessen: >> Eine 26-jährige Patientin mit einem Typ-1 Diabetes mellitus seit 1997 und seit 2000 mit einer Insulinpumpe eingestellt, leidet zudem an seit 1999 bekannter Multipler Sklerose (MS). Wegen Unverträglichkeit der Interferon-Therapie ist sie seitens der betreuenden Neurologen auf Glatiramer (Copaxone®) eingestellt worden (20 mg einmal täglich s.c.). Auffallend in den BZ-Tagesprofilen sind nun wiederholte niedrige BZ-Werte um 30-50 mg/dl an mehreren Tagen in der Woche, nicht zu festen Zeiten, für deren Auftreten keine Erklärung hinsichtlich der Therapiealgorithmen zu finden ist. Zu diskutieren wäre eine mögliche Interaktion mit Glatiramer. In der verfügbaren Literatur habe ich hierzu keine Informationen gefunden. Sind Ihnen vielleicht Erkenntnisse zu dieser Frage bekannt?

Antwort: >> Die vorgestellte Patientin leidet an der seltenen Kombination von Typ-1-Diabetes und MS, beides Erkrankungen, bei denen die Störung des T-lymphozytären Systems mit einer T-Helfer-1(TH1-)-Dominanz als pathogenetisch angenommen wird. Während für Typ-1-Diabetes immunmodulatorische Therapien bislang nur im Rahmen von Studien durchgeführt wurden, sind bei MS mit Interferon beta als auch mit Glatiramer zwei immunmodulatorische Therapieprinzipien zugelassen.

Glatiramer ist ein zufällig generiertes Polymer aus Glutaminsäure, Lysin, Alanin und Tyrosin, das zur Therapie der schubförmig remittierenden MS eingesetzt wird (1-3). Obwohl der Wirkmechanismus nur teilweise bekannt ist, kann davon ausgegangen werden, dass Glatiramer eine polyklonale Expansion der TH2-Zellen induziert, welche die TH1-Antwort hemmt. Eine Verschiebung des TH1/TH2-Gleichgewichts mit TH2-führender Zytokinproduktion wird unter Glatiramer-Therapie beobachtet und als Erklärung des Therapieerfolges bei MS herangezogen (4, 5). Glatiramer behandelte T-Lymphozyten können mit Myelin-Antigenen, die für die MS relevant sind, interagieren, so dass ein direkter Effekt in der primären Antigenpräsentation vermutet wird. Diese Immunmodulation ist in der peripheren Zirkulation nachweisbar. Dabei wird angenommen, dass genügend Zellen die Blut-Hirn-Schranke passieren, um diesen Effekt auch intrazerebral zu erzielen (4, 5). Ob dies auch auf die T-Lymphozyten mit anderen Reaktivitäten wirkt (z.B. gegen Inselzell-Antigene) kann gegenwärtig nur vermutet werden, da weder tierexperimentelle noch Daten am Menschen existieren. Ob es unter einer Glatiramer-Therapie möglicherweise passager zu einer Verbesserung der Insulin-Restsekretion kommt, kann nur spekuliert werden. Neben einer immunologischen kommt aber eine metabolische Erklärung der Wirklichkeit wahrscheinlich näher: Glatiramer führt zu einer Sekretion von einem Hirn-spezifischen neurotrophischen Faktor (Brain derived neurotrophic factor = BDNF) aus Lymphozyten, von dem man weiß, dass er einen indirekten Einfluss auf Energiehaushalt, Zuckerspiegel und Essverhalten im Tierversuch hat. In mehreren Tiermodellen wirkt BDNF anorektisch, antidiabetisch, auch durch Modulation der Glukagonsekretion (6-8).

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Neben der immunologischen bzw. metabolischen Erklärung ist abschließend noch auf die als UAW angegebene Vasodilatation hinzuweisen, die auch zu einer stärkeren Insulinwirkung der Pumpenträgerin beitragen kann.

Pragmatisch empfehlen wir kontinuierliche Glukosemessungen, um die zeitlichen und anderen Zusammenhänge der Hypoglykämien zu erfassen. Ergänzend sollte die Beta-Zell-Restsekretion untersucht werden, auch wenn nach acht Jahren Diabetesdauer eine Veränderung unwahrscheinlich ist.

Literatur

1. AMB 1998, **32**, 9.
2. AMB 2003, **37**, 1.
3. AMB 2004, **38**, 1.
4. Allie, R., et al.: Arch. Neurol. 2005, **62**, 889.
5. Karandikar, N.J., und Racke, M.K.: Arch. Neurol. 2005, **62**, 858.
6. Hanyu, O., et al.: Diabetes Obes. Metab.2003, **5**, 27.
7. Nakagawa, T., et al.: Diabetes Metab. Res. Rev. 2002, **18**, 185.
8. Nakagawa, T., et al.: Diabetes 2000, **49**, 436.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.