

Einleitung

In den Jahren 2010–2012 sind nach Angaben des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) insgesamt 8344 Fertigarzneimittel zugelassen worden, weitere 205 Fertigarzneimittel wurden zentral aufgrund eines Votums der *European Medicines Agency* (EMA) durch die Europäische Kommission in Brüssel zugelassen. Insgesamt 799 in diesem Zeitraum zugelassene Fertigarzneimittel enthalten neue, bisher wissenschaftlich nicht allgemein bekannte Arzneistoffe. Damit liegt die Innovationsrate mit einem Anteil von 9,6% an den insgesamt zugelassenen Fertigarzneimitteln erstmals deutlich unter dem langjährigen Durchschnitt (15–20%). Ferner wurden in den Jahren 2010–2012 zwei Arzneimittel nach der Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AMRadV) und weitere 189 Fertigarzneimittel nach §39 AMG als Homöopathika registriert.

Den Markteinführungen der Jahre 2010–2012 liegen 68 neue Arzneistoffe zugrunde, darunter 59 Wirkstoffe (= 86,8%), die im zentralen europäischen Verfahren (siehe oben) zugelassen wurden. Nationale Zulassungen haben damit kaum noch eine Bedeutung für den Marktzugang neuer Wirkstoffe. Seit dem 1. Januar 1998 besteht die Verpflichtung für das zentrale europäische Zulassungsverfahren, wenn ein Arzneimittel gentechnisch hergestellt wurde. Das europäische Zulassungsverfahren ist optional, wenn neue oder noch

innovative Wirkstoffe in mehr als einem Mitgliedstaat der Europäischen Union (EU) in den Verkehr gebracht werden sollen. Daneben besteht noch das nationale Zulassungsverfahren durch das BfArM sowie das dezentrale Zulassungsverfahren als gegenseitiges Anerkennungsverfahren innerhalb von 90 Tagen, wenn eine Zulassung bereits in einem anderen Mitgliedsstaat der EU erfolgt ist.

In »NEUE ARZNEIMITTEL Band 21« werden 30 neue, bisher nicht allgemein bekannte Wirkstoffe ausführlich besprochen. Entsprechend den Anforderungen des AMG '76 werden die Arzneimittel von den Zulassungsbehörden (BfArM, EMA) auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit geprüft. Eine Beurteilung des therapeutischen Zusatznutzens innerhalb des Indikationsgebietes ist nicht Bestandteil des Zulassungsverfahrens. Sie erfolgt in Deutschland seit dem 1. Januar 2011 nach den Bestimmungen des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelneuordnungsgesetz – AMNOG) vom 22. Dezember 2010.

Die frühe Nutzenbewertung erfolgt durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Dieser kann hierfür das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragen. Der Bewertung des Zusatznutzens liegt nach §5 Abs. 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung des Bundesministers für Gesundheit (2010) eine Einteilung in 6

Kategorien zugrunde:

1. erheblicher Zusatznutzen,
2. beträchtlicher Zusatznutzen,
3. geringer Zusatznutzen,
4. nicht quantifizierbarer Zusatznutzen,
5. kein Zusatznutzen,
6. Nutzen geringer als Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (*Orphan Drugs*) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen für diese Arzneimittel nicht vorgelegt werden, solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) eine Höhe von 50 Millionen Euro (Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer) innerhalb von 12 Kalendermonaten nicht übersteigt (Verfahrensordnung des G-BA, Stand 6. Dezember 2012). Der G-BA bestimmt bei *Orphan Drugs* das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Für diese Fälle wird eine zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung nicht herangezogen. Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung werden auf der *Homepage* des G-BA (www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) veröffentlicht und durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Bundesanzeiger amtlich gestellt (www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet). Entsprechende Angaben finden sich jeweils – sofern verfügbar – in den betreffenden Arzneistoffmonografien unter *Indikationen*.

Die Bewertung des Innovationsgrades von Arzneimitteln, die einen neuen Wirkstoff enthalten und erstmals in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführt wurden, wird seit 1982 durchgeführt [1] und

ist seit einigen Jahren auch im Internet abrufbar (www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/amp.htm). Sie geht von pharmakologischen Kriterien aus und bewertet primär die Neuartigkeit des Wirkungsmechanismus der Arzneistoffe. Dabei wird folgendes Klassifikationsschema angewandt:

- A** Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz
- B** Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien
- C** Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten
- D** Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert.

Dennoch liegt das Hauptgewicht der Bewertung auf dem angestrebten therapeutischen Effekt. In die Bewertung werden nur neue Wirkstoffe einbezogen. Nicht bewertet werden zusätzlich zugelassene Indikationen oder neue Kombinationen bekannter Wirkstoffe. Die Bewertung der neu eingeführten Arzneimittel orientiert sich an der jeweils aktuellen, vorjährigen Marktsituation innerhalb des zugelassenen Indikationsgebietes. Sie basiert auf publizierten Ergebnissen zur Pharmakologie (Pharmakodynamik, Pharmakokinetik) sowie auf publizierten klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der jeweiligen Wirk- bzw. Impfstoffe. Führt ein neuer Wirkungsmechanismus (A) oder ein verbessertes Wirkprinzip (B) nicht zu der entsprechenden Verbesserung des therapeutischen Nutzens, wird die unterschiedliche Bewertung der klinischen Eigenschaften durch eine zusätzliche Kennzeichnung hervorgehoben. Solche Doppelbewertungen ergeben sich aus einer unterschiedlichen Beurteilung der pharmakologischen

Aspekte (zum Beispiel neuartiges Wirkprinzip) und der klinischen Studiendaten, wenn ein pharmakologisch innovatives (oder verbessertes) Arzneimittel keine therapeutische Überlegenheit beim Vergleich mit bereits verfügbaren Arzneimitteln mit gleicher Indikation gezeigt hat (A/C bzw. B/C) oder ein neuartiges Wirkprinzip unter anderem wegen eines potenziellen schweren Sicherheitsrisikos nicht ausreichend belegt ist (A/D).

Bei der Markteinführung neuer Arzneimittel fehlen ausreichende therapeutische Erfahrungen auf breiter Basis (Klinische Phase IV). Insofern ist die Beurteilung der therapeutischen Wertigkeit neuer Arzneimittel prinzipiell nur vorläufig. Sie kann sich gegebenenfalls ändern, wenn genauere Informationen über die Wirkungsweise sowie vor allem über die therapeutische Wirksamkeit und die unerwünschten Wirkungen vorliegen, die eine bessere Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erlauben, als dies zum Zeitpunkt der Markteinführung möglich ist. In der Regel haben sich die ursprünglichen Bewertungen neuer Arzneimittel jedoch als korrekt erwiesen und sind durch spätere Studienergebnisse bestätigt worden. Ausnahmen betreffen vor allem Arzneimittel mit gefährlichen unerwünschten Wirkungen, die erst bei breiterer Anwendung erkannt wurden und zu einer Marktrücknahme geführt haben. Neuestes Beispiel ist die am 1.9.2008 in den deutschen Arzneimittelmarkt eingeführte fixe Kombination von Nicotinsäure und Laropiprant (*Tredaptive*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 19, S. 257. ff.), die zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen zugelassen war und wegen eines von der EMA negativ bewerteten Nutzen-Schaden-Verhältnis am 21.1.2013 vom Hersteller weltweit vom Markt genommen wurde. Letztlich stellt die Bewertung des Innovationsgrades je-

doch die persönliche Meinung des Autors aufgrund der möglichst vollständig recherchierten aktuellen Sachlage zum Zeitpunkt der Markteinführung dar.

Nach der *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL)* werden die an der kassenärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärzte zur wirtschaftlichen Verordnungsweise angehalten. Die Beurteilung neuer Arzneimittel sollte sich daher nicht nur an der therapeutischen Wertigkeit im Vergleich zu bereits verfügbaren Therapieprinzipien orientieren, sondern auch die Kosten dieser Therapie berücksichtigen. Die aufgeführten rechnerisch mittleren Tagesbehandlungskosten (DDD-Kosten) werden in der Regel anhand der größten, therapeutisch relevanten Packungsgröße, ggf. auch unter Berücksichtigung sämtlicher im Handel befindlichen Darreichungsformen und Packungsgrößen, auf der Basis der von der WHO (*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2013*, www.whocc.no/atc_ddd_index/) bzw. in der Amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013 (siehe unten) festgelegten definierten Tagesdosen (*Defined Daily Dose*, DDD) berechnet. Die Kosten geben die reinen Arzneimittelkosten wieder. Zusätzliche Kosten, z. B. für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder für eine gegebenenfalls erforderliche Begleittherapie, werden in die Kostenberechnung in der Regel nicht aufgenommen. Angaben zu den DDD für die neuen Arzneimittel finden sich jeweils unter *Dosierung*, DDD-Angaben nach der amtlichen deutschen Fassung, denen bisher keine WHO-DDD zugeordnet wurde, sind *kursiv* gehalten. Sind keine diesbezüglichen Angaben verfügbar, wur-

den die Herstellerempfehlungen aus der Fachinformation zur Ermittlung der DDD herangezogen. Sie gelten in der Regel für den Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70kg bzw. einer Körperoberfläche von 1,80m². Die DDD-Angaben sind eine rechtssichere Grundlage für die Bestimmung von Tagestherapiekosten, durch die dem Arzt der Vergleich von Arzneimittelkosten erleichtert werden soll. Sie gewährleisten für alle Hersteller und Präparate einen einheitlichen Bezug für die Angabe von Tagestherapiekosten. Dabei dienen die DDD-Angaben als Durchschnittsgröße, die nicht notwendigerweise die im Einzelfall angewendete Dosierung eines Arzneimittels wiedergibt. Dies gilt entsprechend auch für die auf dieser Basis errechneten Tagestherapiekosten (Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen, Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013, www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2013/atcddd-amtlich-2013.pdf). Die aufgeführten DDD-Kosten sind lediglich als Orientierung aufzufassen und gehen nicht in die Bewertung der Arzneimittel ein. Zu Vergleichszwecken herangezogene DDD-Kosten bereits im Handel befindlicher Arzneimittel gleicher Indikation wurden gegebenenfalls – soweit enthalten – dem ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2012 (Hrsg.: U. Schwabe, D. Paffrath, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2012) entnommen.

Das summarische Ergebnis der Bewertung (Tab. 1) zeigt, dass von den insgesamt 30 neuen Wirkstoffen 12 – entweder aufgrund ihrer chemischen Struktur oder ihres Wirkprinzips – als wirklich neuartig bezeichnet werden können, wenn auch bei zwei Arzneistoffen (Nabiximols, siehe S. 559 ff., Pirfenidon, sie-

Tab. 1: Klassifikation der in NEUE ARZNEIMITTEL Band 21 besprochenen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. A: Innovative Struktur oder neuartiges Wirkprinzip mit therapeutischer Relevanz, B: Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien, C: Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten, D: Nicht ausreichend gesichertes Wirkprinzip oder unklarer therapeutischer Stellenwert.

Bewertung	Anzahl der Arzneistoffe
A	12
A/D	2
B	7
C	9
Gesamt	30

he S. 521 ff.) der therapeutische Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden kann. Sieben Arzneistoffe stellen eine Verbesserung pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Eigenschaften bereits bekannter Wirkprinzipien dar, die restlichen 9 Wirkstoffe sind im Wesentlichen Strukturanaloga bereits verfügbarer Arzneimittel mit gleicher Indikation. Therapeutische Vorteile vor diesen sind derzeit nicht erkennbar.

Die einzelnen Präparate sind nachfolgend ausführlich dargestellt. Um die Bewertung der neuen Arzneimittel zu erleichtern, wurde besonderer Wert auch auf das entsprechende therapeutische Umfeld gelegt. Diese Abhandlungen sind den jeweiligen Kapiteln vorangestellt. Die Gruppeneinteilung der Präparate erfolgt nach ihrem vorherrschenden Anwendungsbereich. Grundlage ist der Anatomisch-Therapeutisch-Chemische (ATC) Klassifikationsindex der Weltgesundheitsorganisation (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) sowie die

im Wesentlichen darauf aufbauende *Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland* (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2013). Vorläufige, d. h. noch nicht endgültig festgelegte ATC-Codes sind in vorliegendem Band »NEUE ARZNEIMITTEL« in kursiver Schrift gelistet.

Im ATC-Index werden Arzneimittel entsprechend dem Organ oder dem Organsystem, auf das sie einwirken, sowie nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen eingeteilt. Insgesamt gibt es fünf Ebenen: 14 Hauptgruppen (1. Ebene), eine pharmakologisch/therapeutische Untergruppe (2. Ebene), 2 chemisch/pharmakologisch/therapeutische Untergruppen (3. und 4. Ebene) und die 5. Ebene, die den Wirkstoff benennt. Die Klassifikation der Arzneimittel erfolgt in der Regel nach ihrem primären therapeutischen Einsatz. Dabei gilt als Grundregel, dass

jede pharmazeutische Zubereitung (d. h. ähnliche Bestandteile, Stärke und Darreichungsform) nur einen ATC-Code erhält. Mehr als ein ATC-Code wird vergeben, wenn es zwei oder mehr Dosierungsstärken oder Zubereitungen mit eindeutig unterschiedlicher Anwendung gibt. Ziel des ATC/DDD-Systems ist, einen internationalen Standard für Untersuchungen des Arzneimittelverbrauchs zur Verfügung zu stellen, die in einen rationalen Gebrauch von Arzneimitteln münden sollen. Angaben zum ATC werden von der Europäischen Zulassungsbehörde bei der Antragstellung auf Zulassung eines Arzneimittels gefordert und finden sich seit einigen Jahren auch in den Fachinformationen.

Literatur

- [1] Fricke U (2000) Arzneimittelinnovationen – Neue Wirkstoffe: 1978–1999. Eine Bestandsaufnahme. In Klauber J, Schröder H, Selke GW (Hrsg.) *Innovation im Arzneimittelmarkt*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, pp. 85–97.

A Alimentäres System und Stoffwechsel

A10 Antidiabetika

A10B Antidiabetika, exkl. Insuline

A10BH Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren)

A10BX Andere Antidiabetika, exkl. Insuline

VALERIE STRASSMANN

Pathogenese Diabetes mellitus ist ein Sammelbegriff für chronische Stoffwechselerkrankungen mit dem Leitsymptom Hyperglykämie. Dabei liegen eine gestörte Insulinsekretion, eine verminderte Insulinwirkung (Insulinresistenz) oder beide Störungen gemeinsam vor. Neben dem Glukosestoffwechsel sind auch Protein-, Lipid- und Elektrolytstoffwechsel betroffen. Diese Störungen führen chronisch über eine Mikroangiopathie vor allem zu Folgeerkrankungen der Augen, Nieren und des Nervensystems und über Makroangiopathie zu Folgeerkrankungen, die vorwiegend Herz, Gehirn und periphere Arterien betreffen. Ein Diabetes mellitus vom Typ 2 ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die sich von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz erstrecken kann und häufig mit anderen Symptomen des sogenannten metabolischen Syndroms assoziiert ist [1–3]. In Europa liegt in etwa 85% bis 95% aller Fälle von Diabetes-Erkrankungen ein Typ-2-Diabetes vor. Mehr als 7% der Bevölkerung in Deutschland sind nach Schätzungen an Typ-2-Diabetes erkrankt [4]. Weltweit nehmen Inzidenz und Prävalenz des Typ-2-Diabetes zu. Dies betrifft vor allem die entwickelten Länder und geht einher mit zunehmenden Raten an Übergewicht und einem vermehrten „westlichen“ Lebensstil. We-

gen der hohen Kosten für eine Behandlung und für Diabetes-assoziierte Komplikationen stellt Typ-2-Diabetes eine große ökonomische Herausforderung für die betroffenen Gesundheitssysteme dar. Typ-2-Diabetes ist eine der häufigsten Ursachen für kardiovaskuläre Erkrankungen, Blindheit, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen und Krankenhauseinweisungen [5, 6].

Eine abnormale Funktion der Inselzellen des Pankreas ist ein herausragendes Merkmal des Typ-2-Diabetes. In frühen Krankheitsstadien ist die Insulinproduktion normal oder absolut erhöht, aber im Verhältnis gering gegenüber der Insulinsensitivität, welche typischerweise vermindert ist. Die pankreatischen Beta-Zellen sind nicht mehr in der Lage, bei steigenden Glukose-Spiegeln ausreichend Insulin zu sezernieren. Diese funktionelle Störung der Inselzellen ist bestimmend für die Entstehung einer Hyperglykämie und nimmt mit fortschreitender Erkrankung weiter zu. Zusätzlich kommt es bei Typ-2-Diabetes zu einer Hypersekretion von Glukagon durch pankreatische Alpha-Zellen, wodurch die hepatische Glukose-Produktion gesteigert wird. Bei den meisten Typ-2-Diabetikern und insbesondere bei Übergewichtigen besteht eine Insulinresistenz in den Zielgeweben (Leber, Muskeln, Fettgewebe, Myokard), was sowohl zu einem Überangebot an Glukose als auch zu einer verminderten Verwertung von Glukose führt [6].

Therapie Wichtige Ziele der Behandlung des Typ-2-Diabetes sind eine Senkung der Mortalität und Morbidität durch die antihyperglykämische Therapie. Ferner sollen dadurch die chronische diabetische Mikro- und Makroangiopathie und damit verbundene Organschäden möglichst verhindert sowie eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung durch Normalisierung bzw. Erhöhung der Insulinempfindlichkeit der Gewebe und Organe angestrebt werden. Grundlage der Therapie sind eine Umstellung der Ernährung, vermehrte körperliche Aktivität und eine Reduktion des Körpergewichts. Reichen diese Interventionen nicht aus, stellt die medikamentöse Therapie mit oralen Antidiabetika meist den nächsten Schritt der Therapie dar. Kann unter Monotherapie keine ausreichende Kontrolle des Blutzuckers erreicht werden, erfolgt als weiterer Schritt meist eine Kombinationstherapie mit weiteren oralen Antidiabetika oder ggf. mit subkutan zu applizierenden Inkretinmimetika. Dazu stehen in Deutschland die folgenden Wirkstoffgruppen zur Verfügung:

- die nicht- β -zytotrop (nicht die Insulinsekretion verstärkend) wirkenden Stoffe Metformin (*Glucophage*[®] u. a.)
- Alpha-Glucosidasehemmer wie Acarbose (*Glucobay*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1990/91, S. 62 ff) oder Miglitol (*Diastabol*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 14, S. 69 ff)
- PPAR (*Peroxisomal Proliferator Activated Receptor*)- γ -Agonisten (Glitazone) wie Pioglitazon (*Actos*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 14, S. 92 ff), mit Einschränkungen wegen ungünstiger Nutzen-Risiko-Bewertung [5]
- β -zytotrop wirkende Substanzen wie Sulfonylharnstoffe, z. B. Glibenclamid (*Euglucon N*[®] u. a.), Gliclazid (*Diamicron Uno*[®]), Glimepirid (*Amaryl*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 11, S. 165 ff) oder Gliquidon (*Glurenorm*[®])
- Sulfonylharnstoff-Analoga (Glinide) wie Repaglinid (*NovoNorm*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 14, S. 103 ff.) oder Nateglinid (*Starlix*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 14, S. 115 ff.)
- Dipeptidylpeptidase(DPP)-4-Hemmer wie Saxagliptin (*Onglyza*[®], siehe S. 17), Sitagliptin (*Januvia*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 18, S. 11 ff.) und Vildagliptin (*Galvus*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 19, S. 71 ff.);
- GLP-1-Analoga wie Exenatid (*Byetta*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 18, S. 23 ff), Liraglutid (*Victoza*[®] u. a., siehe S. 45), oder Lixisenatid (*Lyxumia*[®]);
- Natrium-Glucose-Cotransporter (*Sodium Glucose Linked Transporter*) SGLT-2-Inhibitoren wie Dapagliflozin (*Forxiga*[®]).

Das Biguanid Metformin hemmt die hepatische Glukose-Abgabe und steigert den peripheren Glukose-Verbrauch. Alpha-Glucosidasehemmer bewirken eine Hemmung der Disaccharid-Spaltung am Bürstensaum der Darmepithelzellen und verzögern somit die enterale Glukose-Aufnahme. PPAR- γ -Agonisten wirken als Liganden des Kernrezeptors PPAR- γ und aktivieren die Transkription von Genen, die am Glukose- und Lipidmetabolismus beteiligt sind. Sulfonylharnstoffe und deren Analoga (Glinide) stimulieren die Insulinsekretion, indem sie ATP-abhängige Kaliumkanäle der Beta-Zellen blockieren. Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren hemmen den Abbau der Inkretinhormone *Glucagon-like-Peptide* (GLP-1) und *Glucose-dependent Insulinotropic Peptide* (GIP), stimulieren so glukoseabhängig die Synthese und Abgabe von Insulin und hemmen die Ausschüttung von Glukagon. GLP-1-Analoga wirken als Ago-

nisten am GLP-1-Rezeptor und vermitteln so ebenfalls glukoseabhängig Synthese und Abgabe von Insulin sowie eine Hemmung der Glukagon-Ausschüttung.

Metformin wird derzeit insbesondere bei übergewichtigen und adipösen Typ-2-Diabetikern als Pharmakotherapie der ersten Wahl empfohlen. Bei Unverträglichkeit oder dem Vorliegen von Kontraindikationen für Metformin werden Sulfonylharnstoffe eingesetzt. Bei mehrjährigem Krankheitsverlauf und mit Fortschreiten der Erkrankungen werden meist zusätzliche Maßnahmen wie eine Kombinationstherapie mit weiteren oralen Antidiabetika oder aber eine Insulingabe erforderlich [1, 2]. Therapieempfehlungen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes wurden als Positionspapier der amerikanischen (*American Diabetes Association*) und europäischen Fachgesellschaften (*European Association for the Study of Diabetes*) veröffentlicht [5]. Deutsche Empfehlungen veröffentlichten die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und die Deutsche Gesellschaft für Diabetes [1–3]. Für das geplante Modul zur Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes der Nationalen Versorgungsleitlinie endete am 31. Oktober 2012 die Konsultationsphase. Eine Übersicht der verschiedenen medikamentösen Therapieprinzipien zur Behandlung des Typ-2-Diabetes findet sich in Tab. A10B-1.

Inkretinhormone Inkretine sind nahrungsabhängig gastrointestinal sezernierte Hormone, die glukoseabhängig die Insulinausschüttung im Pankreas erhöhen [8]. Der sogenannte Inkretineffekt zeigt sich darin, dass nach oraler Glukoseaufnahme mehr Insulin ausgeschüttet wird als nach intravenöser Glukosegabe. Die beiden Inkretine Gastrisches inhibitorisches

Polypeptid (*Gastric Inhibitory Polypeptide*, GIP) und Glukagon-ähnliches Peptid-1 (*Glucagon-like Peptide-1*, GLP-1) sind für einen großen Teil der postprandialen Insulinausschüttung verantwortlich und werden innerhalb von Minuten nach Nahrungsaufnahme ausgeschüttet. GIP wird von vorwiegend im Duodenum vorhandenen K-Zellen sezerniert, während GLP-1 aus überwiegend distal im Ileum und Kolon lokalisierten L-Zellen ausgeschüttet wird [9]. Beide Inkretine werden rasch enzymatisch abgebaut und renal ausgeschieden und besitzen daher eine kurze Halbwertszeit: GIP hat eine Halbwertszeit von etwa 4 Minuten, GLP-1 von etwa 1 bis 2 Minuten. Der Abbau beider Peptide erfolgt durch Abspaltung zweier Aminosäuren durch die Dipeptidylpeptidase-4, einer Serin-Protease. GIP und GLP-1 vermitteln ihre Effekte über jeweils strukturell verschiedene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die unterschiedliche Expressionsmuster aufweisen. GIP-Rezeptoren werden vorwiegend in den Beta-Zellen des Pankreas und in geringerem Ausmaß in Fettgewebe und im zentralen Nervensystem exprimiert. GLP-1-Rezeptoren hingegen finden sich in pankreatischen Alpha- und Beta-Zellen und in anderen Geweben, darunter im zentralen und peripheren Nervensystem, im Herzen, in Nieren, Lunge und im Gastrointestinaltrakt. Die Aktivierung der in Beta-Zellen exprimierten GIP- und GLP-1-Rezeptoren führt zum Anstieg von zyklischem Adenosin-Monophosphat (cAMP) und intrazellulären Calcium-Konzentrationen, wodurch die glukoseabhängige Exozytose von Insulin stimuliert wird. Die Aktivierung dieser Inkretin-Rezeptoren ist assoziiert mit einer Aktivierung der Proteinkinase A, der Induktion von Gentranskription, einer erhöhten Insulinbiosynthese, sowie einer Stimulation der Beta-Zell-Pro-

Tab. A10B-1: Übersicht zu antihyperglykämischen Therapieoptionen bei Typ 2 Diabetes adaptiert nach dem Positionspapier der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) aus dem Jahr 2012 (modifiziert nach [6]).

Substanzklasse	Arzneistoff	Zellulärer Wirkungsmechanismus	Primäre physiologische Wirkung	Vorteile	Nachteile	Therapiekosten
Biguanide	Metformin	Aktivierung der AMP-Kinase (Wirkungsmechanismus nicht genau geklärt)	Verminderung der hepatischen Glukoseproduktion	<ul style="list-style-type: none"> ● Weitreichende Er-fahrung ● Keine Gewichtszu-nahme ● Geringes Hypoglyk-ämierisiko ● Wahrscheinlich Verringerung kar-diovaskulärer Ereignisse (UKPDS)* 	<ul style="list-style-type: none"> ● Gastrointestinale Neben-wirkungen (Diarrhö, abdo-minelle Beschwerden) ● Laktatazidose (selten) ● Vitamin B₁₂-Mangel ● Viele Kontraindikationen: chronische Nierenkrankung, Azidose, Hypoxie, Dehydratation etc. 	gering
Sulfonylharnstoffe	<ul style="list-style-type: none"> ● Glyburid/ Glibenclamid ● Glipizid ● Gliazid ● Glimperid 	Hemmung ATP-gesteuerter Kaliumkanäle an Beta-Zell-Membran	Vermehrte Insulinsekretion	<ul style="list-style-type: none"> ● Weitreichende Er-fahrung ● Verminderung mikrovaskulärer Ereignisse (UKPDS)* 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hypoglykämierisiko ● Gewichtszunahme ● häufig Sekundärversagen und Fortschreiten der Erkrankung ● Unklarheit über evtl. nachteilige Effekte auf ischämische Präkonditionierung 	gering
Sulfonylharnstoff-Analoga (Glinide)	<ul style="list-style-type: none"> ● Repaglinid ● Nateglinid 	Hemmung ATP-gesteuerter Kaliumkanäle an Beta-Zell-Membran	Vermehrte Insulinsekretion	<ul style="list-style-type: none"> ● Verminderung postprandialer Glukosespitzen ● Flexible Dosierung 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hypoglykämierisiko ● Gewichtszunahme ● Häufige Dosierung 	hoch
Thiazolidindione	<ul style="list-style-type: none"> ● Pioglitazon 	Aktivierung des Peroxisomen Proliferator-aktivierten Rezeptors vom Subtyp γ (PPAR γ)	Vermehrte Insulinsensitivität	<ul style="list-style-type: none"> ● Geringes Hypoglyk-ämierisiko ● Verringerung von Triglyceridwerten, Erhöhung des HDL-C 	<ul style="list-style-type: none"> ● Gewichtszunahme ● Ödeme/Herzinsuffizienz ● Erhöhte Frakturrate ● Unklarheit über ein mögliches erhöhtes Risiko für Blasenkarzinome 	hoch

Tab. A10B-1: (Fortsetzung)

Substanzklasse	Arzneistoff	Zellulärer Wirkungsmechanismus	Primäre physiologische Wirkung	Vorteile	Nachteile	Therapiekosten
Alpha-Glucosidase-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> • Acarbose • Miglitol 	Hemmung der intestinalen α -Glucosidase	Verzögerte intestinale Kohlenhydrat-Spaltung und Glukose-Resorption	<ul style="list-style-type: none"> • Geringes Hypoglykämierisiko • Verminderung postprandialer Glukosespitzen 	<ul style="list-style-type: none"> • Grundsätzlich moderater Einfluss auf HbA_{1c}-Werte • Gastrointestinale Nebenwirkungen (Flatulenz, Diarrhoe) • Häufige Dosierung 	moderat
DPP-4-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptin • Vildagliptin • Saxagliptin • Linagliptin (in Deutschland nicht vertreiben) 	Hemmung der Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), Erhöhung der Inkretinkonzentration (GLP-1, GIP)	<ul style="list-style-type: none"> • Vermehrte Insulinsekretion (glukoseabhängig) • Verminderte Glukagonsekretion (glukoseabhängig) 	<ul style="list-style-type: none"> • Geringes Hypoglykämierisiko 	<ul style="list-style-type: none"> • Hautreaktionen/Angioedeme • Vermehrte Infekthäufigkeit 	hoch
GLP-1-Rezeptor-Agonisten	<ul style="list-style-type: none"> • Exenatid • Liraglutid • Lixisenatid 	Aktivierung des GLP-1-Rezeptors	<ul style="list-style-type: none"> • Vermehrte Insulinsekretion (glukoseabhängig) • Verminderte Glukagonsekretion (glukoseabhängig) 	<ul style="list-style-type: none"> • Geringes Hypoglykämierisiko • Gewichtsreduktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit/ Erbrechen) • Subkutane Gabe • C-Zell-Hyperplasien/Schilddrüsenkarzinome im Tierversuch 	hoch
Insulin	<ul style="list-style-type: none"> • NPH** Insulin • Normalinsulin • Lispro • Aspart • Glulisin • Glargin • Detemir • Mischinsuline 	Aktivierung des Insulinrezeptor	<ul style="list-style-type: none"> • Vermehrte Glukoseverwertung • Verringerung hepatischer Glukoseproduktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Universelle Wirksamkeit • Verminderung mikrovaskulärer Ereignisse (UKPDS*) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämierisiko • Gewichtszunahme • Subkutane Gabe • Unklarheiten über mitogenetische Effekte 	variabel (Insulinanaloge mit höheren Kosten verbunden als humanes Insulin)

*United Kingdom Prospective Diabetes Study; ** Neutral Protamin Hagedom; Verzögerungsinsulin.

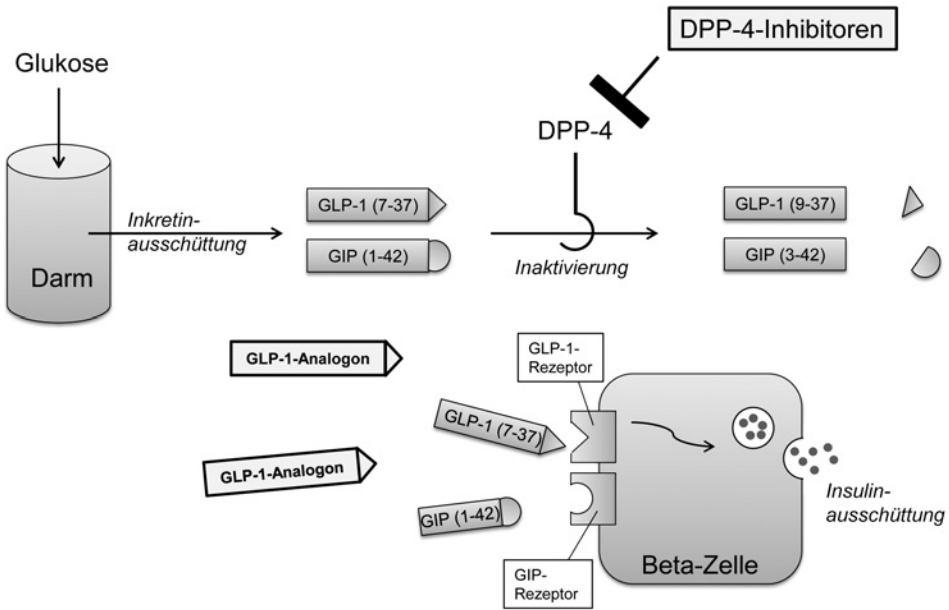


Abb. A10B-1: Schematische Darstellung des Wirkungsmechanismus inkretinbasierter Therapieprinzipien (modifiziert nach [13, 16]). Hemmstoffe der Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) hemmen den Abbau der vom Darm bei enteraler Glukoseaufnahme ausgeschütteten Inkretine GLP-1 und GIP, die durch Abspaltung eines Dipeptidylrestes durch DPP-4 inaktiviert werden. GLP-1-Analoga wirken als Agonisten an GLP-1-Rezeptoren. An der pankreatischen Betazelle wird durch Aktivierung von GLP-1- und/oder GIP-Rezeptoren die glukoseabhängige Insulinsekretion erhöht.

liferation. GLP-1 hemmt außerdem die Glukagon-Sekretion und die Magenentleerung. Entsprechend dem Expressionsmuster von GLP-1-Rezeptoren vermittelt GLP-1 auch durch neurale Mechanismen seine Wirkung [10]. Bei Typ-2-Diabetikern ist der Inkretineffekt im Vergleich zu Gesunden reduziert, GLP-1 wird vermindert ausgeschüttet, während die insulinotrope Wirkung weiter erhalten bleibt. Demgegenüber ist die insulinotrope Wirkung von GIP bei Typ-2-Diabetikern verringert [11].

Inkretinbasierte Behandlungsstrategien beruhen zum einen auf dem Prinzip der Stimulation von GLP-1-Rezeptoren durch Agonisten, die bisher nur parenteral ver-

fügar sind. Zum anderen kann der Abbau der beiden Inkretine GLP-1 und GIP durch die Hemmung der Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) verhindert werden (siehe auch Abb. A10B-1).

Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren und GLP-1-Mimetika Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren stellen gemeinsam mit den parenteral applizierten GLP-1-Mimetika bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten zwei neue Substanzklassen zur Therapie des Typ-2-Diabetes dar, deren Wirkung über das System der Inkretinhormone vermittelt wird. Zu Beginn des Jahres 2013 waren in Europa die GLP-1-Analoga Exenatid, Liraglutid und Lixisenatid zugelassen.

Diese Rezeptoragonisten aktivieren als GLP-1-Analoga GLP-1-Rezeptoren an den Beta-Zellen des Pankreas und erhöhen so die glukoseabhängige Insulinsekretion. GLP-1 (1–37) ist ein inaktives Peptid mit 37 Aminosäuren, das durch posttranslationale N-terminale Spaltung von 6 Aminosäuren aktiviert wird. Es existieren zwei zirkulierende aktive Formen von GLP-1: GLP-1(7–37) und das Amid GLP-1(7–36) (Amidbildung am C-terminalen Glycin). Beide werden rasch durch N-terminale Spaltung an Position 8 durch die Dipeptidylpeptidase-4 inaktiviert, wobei GLP-1(9–36) entsteht [12, 13]. Wegen der geringen Halbwertszeit eignet sich GLP-1 selbst nicht als Therapeutikum, und es wurden modifizierte Peptide entwickelt, die einem geringeren Abbau unterliegen und bessere pharmakokinetische Eigenschaften aufweisen. Exendin-4 ist ein Peptid mit 36 Aminosäuren, welches aus dem Gift der Speicheldrüsen einer Echse (Gila-Krustenechse, *Heloderma suspectum*) isoliert wurde und langsamer abgebaut wird. Die synthetische Form des Exendin-4 ist Exenatid, welches als erstes GLP-1-Analagon zugelassen wurde [12, 13]. Als weiteres GLP-1-Analagon mit längerer Halbwertszeit wurde im Jahr 2009 Liraglutid (siehe S. 45 ff.) zugelassen, welches durch den Austausch von Aminosäuren und durch die Einführung einer Lipid-Seitenkette stabiler gegen enzymatischen Abbau ist. Daneben wurde eine Formulierung von Exenatid (*Bydureon*[®]) entwickelt, bei der durch Verkapselung in Microsphaeren aus biologisch abbaubaren Polymeren eine verzögerte Freisetzung erreicht wird [12, 13].

Physiologische Bedeutung der Dipeptidylpeptidase-4 Die Dipeptidylpeptidase-4 gehört zu den Serinproteasen und spaltet bevorzugt Peptide, die in aminotermini-

aler Position als zweite Aminosäure Alanin oder Prolin enthalten. DPP-4 (MG 110 kDa) besitzt verglichen mit anderen Serin-Proteasen als nicht-klassische Serin-Protease eine inverse Anordnung der in der C-terminalen Region lokalisierten katalytischen Triade (Serin-Asparagin-Histidin). Sie wird konstitutiv als membranassoziertes Enzym in zahlreichen Geweben wie Leber, Lunge, Nieren, Dünndarm, Lymphozyten und endothelialen Zellen gebildet. Die extrazelluläre Domäne der Dipeptidylpeptidase kann von der membranverankerten Form gespalten werden, so dass DPP-4 auch im Plasma zirkuliert, wobei die volle enzymatische Aktivität erhalten bleibt. DPP-4 ist durch Effekte auf Immunmodulation, Zelladhäsion und Zellbewegung auch als T-Zell-Antigen CD26 bekannt, agiert als T-Zell-Co-Stimulator, aktiviert T-Lymphozyten und spaltet zahlreiche physiologisch wirksame Peptide [10, 12, 13].

Die immunmodulierenden Effekte werden jedoch nicht durch die enzymatische Aktivität von DPP-4 vermittelt. Als Substrate von DPP-4 sind bisher gastrointestinale Hormone, Neuropeptide, Zytokine und Chemokine identifiziert worden. Die selektive Inhibition von DPP-4 besitzt eine große Bedeutung bei der Entwicklung von DPP-4-Inhibitoren. Obwohl die *In-vivo*-Funktionen anderer Mitglieder der Familie der Dipeptidylpeptidasen wie DPP-2, DPP-8 und DPP-9 weitgehend unbekannt sind, sind physiologische Effekte der Hemmung dieser Enzyme beschrieben. So führt die Inhibition von DPP-2 zur Apoptose von ruhenden T-Zellen. DPP-8 ist eine zytoplasmatische Protease, die eine 51%ige Homologie mit DPP-4 in der Aminosäuresequenz besitzt. In Tierversuchen wurden bei selektiver Inhibition von DPP-8 und DPP-9 toxische Reaktionen wie Alopezie, Thrombozytopenie und Splenomegalie be-

Tab. A10B-2: Übersicht über laufende Langzeit-Studien (> 52 Wochen) zu kardiovaskulären Effekten neuer Inkretinmimetika (modifiziert nach [17, 18]).

Arzneistoff	Studie	Intervention	Primärer Endpunkt	Anzahl eingeschlossener Patienten	Voraussichtliches Studienende
Exenatid	EXSCEL (<i>Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial</i>).	Exenatid 1mal wöchentlich 2 mg s.c. versus Placebo	Zeit bis zum ersten Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses (kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt)	ca. 9.500	März 2017
Linagliptin	CAROLINA (<i>Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes</i>)	Linagliptin 5 mg versus Gimepirid 1–4 mg jeweils 1mal täglich p.o.	Zeit bis zum ersten Auftreten eines kardiovaskulären Todesfalls, nichttödlichen Myokardinfarkts, nichttödlichen Schlaganfalls oder Krankenhauseinweisung wegen instabiler Angina Pectoris	ca. 6.000	September 2018
Liraglutid	LEADER (<i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results—A Long-Term Evaluation</i>)	Liraglutid \leq 1,8 mg s.c. 1mal täglich versus Placebo.	Zeit bis zum ersten Auftreten eines kardiovaskulären Todesfalls, eines nichttödlichen Myokardinfarkts oder eines nichttödlichen Schlaganfalls	ca. 8.750	Januar 2016
Saxagliptin	SAVOR-TIMI 53 (<i>Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications</i>)	Saxagliptin 2,5 oder 5 mg 1mal täglich p.o. versus Placebo	Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt oder nichttödlichem ischämischen Schlaganfall	ca. 16.500	Juli 2013
Sitagliptin	TECOS (<i>Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study</i>)	Sitagliptin 50 mg oder 100 mg 1mal täglich p.o. versus Placebo	Zeit bis zum ersten Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses (zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt, nichttödlichem Schlaganfall oder Krankenhauseinweisung wegen instabiler Angina Pectoris)	ca. 14.000	Dezember 2014

obachtet. Wegen der vielfältigen Funktionen der DPP-4 und verwandter Enzyme kommt der Untersuchung der Langzeiteffekte von DPP-4-Inhibitoren insbesondere in Bezug auf immunologische und onkologische Effekte eine große Bedeutung zu [10, 12, 13].

DPP-4-Inhibitoren erhöhen den Effekt der durch DPP-4 abgebauten Peptide und vermitteln dadurch inkretinartige Effekte, vor allem durch Verhinderung des Abbaus von GLP-1 und GIP. Zahlreiche DPP-4-Inhibitoren, die oral verfügbar sind, wurden mittlerweile entwickelt. Es wird angenommen, dass eine etwa 80%ige Hemmung von DPP-4 notwendig ist, um die Konzentration von GLP-1 für einen klinischen Effekt ausreichend zu erhöhen. DPP-4-Inhibitoren vermitteln in präklinischen Studien Insulinausschüttung, verhindern die Glukagon-Sekretion und erhöhen die Masse an Beta-Zellen durch Stimulation der Zellproliferation und Apoptose-Inhibition. DPP-4-Inhibitoren sollen jedoch im Gegensatz zu GLP-1-Rezeptoragonisten nicht mit einer deutlichen Verlangsamung der Magenentleerung oder einer Gewichtsabnahme assoziiert sein [10, 12, 13].

Aktuelle Bedeutung von DPP-4-Inhibitoren In Europa waren zu Beginn des Jahres 2013 die DPP-4-Inhibitoren Linagliptin (*Trajenta*[®]), Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin zugelassen. Linagliptin wird derzeit wegen Unsicherheiten für den pharmazeutischen Unternehmer durch das Verfahren der frühen Nutzenbewertung nicht auf dem deutschen Arzneimittelmarkt angeboten [14]. Im erneuten Verfahren der Nutzenbewertung nach §35a Absatz 5b SGB V beschloss der Gemeinsame Bundesausschuss, dass Linagliptin keinen belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besitzt [15].

Studien zu harten klinischen Endpunkten und Langzeiteffekten der DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Analoga liegen bisher noch nicht vor. Daher lassen sich zum derzeitigen Zeitpunkt weder zum Einfluss der DPP-4-Inhibitoren auf Morbidität und Mortalität, noch zur Langzeitsicherheit der Anwendung abschließende Aussagen treffen [16]. Entsprechende Studien (Tab. A10B-2) werden derzeit für neu zugelassene DPP-4-Inhibitoren und GLP-1-Analoga durchgeführt [17, 18].

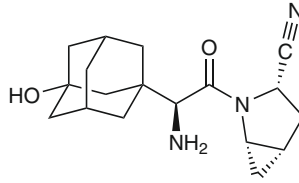
Literatur

- [1] Kerner W, Brückel J, Böhm BO (2004) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus, Scherbaum WA, Kiess W (Hrsg): Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Klassifikation_Update_2004.pdf
- [2] Kerner W, Brückel J (2010) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel* 5 (Suppl 2):7–192.
- [3] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2009) Diabetes mellitus Typ 2, Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2. Auflage.
- [4] Stefan N, Fritsche A, Häring HU (2009) Individualisierte Prävention des Typ-2-Diabetes. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 52: 677–682.
- [5] Whiting DR, Guariguata L, Weil C et al. (2011) IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 94: 311–321.
- [6] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. (2012) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 55:1577–1596.
- [7] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2012) Leitfaden für die Verordnung und das Risikomanagement www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2012/RI-pioglitazon.html
- [8] Drucker DJ (2006) The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 3: 153–165.

- [9] Gerich J (2010) DPP-4 inhibitors: what may be the clinical differentiators? *Diabetes Res Clin Pract* 90: 131–140.
- [10] Drucker DJ, Nauck MA (2006) The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368: 1696–1705.
- [11] Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C et al. (1993) Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7–36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 91: 301–307.
- [12] Havale SH, Pal M (2009) Medicinal chemistry approaches to the inhibition of dipeptidyl peptidase-4 for the treatment of type 2 diabetes. *Bioorg Med Chem* 17: 1783–1802.
- [13] Verspohl EJ (2009) Novel therapeutics for type 2 diabetes: incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacol Ther* 124: 113–138.
- [14] Sucker-Sket S (2012) Frühe Nutzenbewertung. Boehringer erstellt neues Dossier für Linagliptin *Deutsche Apotheker Zeitung* 32: 25
- [15] Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V (nach §2 Abs. 2 VerfO des G-BA). Wirkstoff: Linagliptin nach §2 Abs. 2 VerfO des G-BA www.g-ba.de/downloads/92-975-184/Nutzenbewertung_Linagliptin%20Neues%20AWG_G-BA.pdf
- [16] Nauck MA, Vilsbøll T, Gallwitz B et al. (2009) Incretin-based therapies: viewpoints on the way to consensus. *Diabetes Care* 32 (Suppl 2): S223–S231.
- [17] Fonseca VA (2011) Ongoing clinical trials evaluating the cardiovascular safety and efficacy of therapeutic approaches to diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 108: 52B–8B.
- [18] Ussher JR, Drucker DJ (2012) Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 33: 187–215.

Saxagliptin

Onglyza®



A10BH03

C

Analogpräparat mit keinen oder nur marginalen Unterschieden zu bereits eingeführten Präparaten

Wertende Zusammenfassung. Saxagliptin ist neben Sitagliptin (*Januvia*® u. a.), Vildagliptin (*Galvus*® u. a.) und Linagliptin (*Trajenta*®, in Deutschland nicht im Handel) ein weiteres orales Antidiabetikum zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ-2 aus der Wirkstoffklasse der Dipeptidyl-Peptidase(DPP)-4-Inhibitoren. Es ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Kombination mit einem oralen Antidiabetikum wie Metformin (*Glucophage*® u. a.), vom Sulfonylharnstoff-Typ, einem Glitazon oder mit Insulin (mit oder ohne gleichzeitige Metformin-Gabe), wenn unter der jeweiligen Monotherapie in Kombination mit Diät und Bewegung keine ausreichende Kontrolle des Blutzuckerspiegels erreicht werden kann. Saxagliptin wird in einer Dosierung von 5 mg 1mal täglich angewendet, bei Patienten mit mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz soll die Dosis auf 2,5 mg reduziert werden. Über die Hemmung des Enzyms DPP-4, welches als Dipeptidase unter anderem die Inkretine *Glucagon-like Peptide 1* (GLP-1) und *Glucose-dependent Insulinotropic Peptide* (*Gastric Inhibitory Polypeptide*, GIP) inaktiviert, führt Saxagliptin zu einer Erhöhung der Inkretinspiegel. Dadurch wird die Insulinfreisetzung glukoseabhängig verstärkt und der Glucagonspiegel wird gesenkt. Dies führt bei Typ-2-Diabetikern zu niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten sowie zu einer Reduktion des HbA_{1c}-Wertes. DPP-4 ist neben dem Abbau von GLP-1 und GIP auch am Abbau weiterer Peptide beteiligt und u. a. auch in immunologischen Prozessen involviert. Eine Risikobewertung der langfristigen Hemmung von DPP-4 durch Saxagliptin kann auf Basis bisher veröffentlichter Studien nicht abschließend vorgenommen werden. Saxagliptin wird hauptsächlich über CYP3A4/5 zu dem aktiven Metaboliten 5-Hydroxy-Saxagliptin verstoffwechselt und besitzt somit ein entsprechendes Potential für Wechselwirkungen. Die Gabe von CYP3A4/5-Inhibitoren wie Ketoconazol (*Nizoral*® u. a.) führt zu erhöhten Saxagliptin-Plasmaspiegeln während die Gabe von CYP3A4/5-Induktoren wie Rifampicin (*Eremfat*® u. a.) zu verringerten Saxagliptin-Plasmaspiegeln führt. Die Wirksamkeit von Saxagliptin in der Kombinationstherapie mit Metformin,

Glibenclamid (*Euglucon N*[®] u. a.), einem Thiazolidindion oder mit Insulin (mit oder ohne Metformin) wurde in mehreren randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien untersucht. In diesen Studien zeigte Saxagliptin einen größeren Effekt auf eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes als die Placebo-Therapie. In Studien zum Vergleich der Saxagliptin-Add-on-Therapie zusätzlich zu Metformin mit einer Add-on-Therapie mit Glipizid (*Glibenese*[®]; in Deutschland nicht im Handel) oder Sitagliptin war Saxagliptin in Bezug auf die Senkung des HbA_{1c}-Wertes nicht unterlegen. Im Rahmen der Langzeitstudie SAVOR (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus*) -TIMI 53 wird aktuell der Einfluss einer Saxagliptin-Therapie auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Typ-2-Diabetikern untersucht. Studien zum Einfluss von Saxagliptin auf harte klinische Endpunkte wie z. B. Mortalität oder diabetische Spätfolgen wie mikro- oder makrovaskuläre Ereignisse liegen bisher noch nicht vor. Bis zum Vorliegen von entsprechenden Daten zu Nutzen und Schaden einer Langzeittherapie kann daher der therapeutische Nutzen von Saxagliptin nicht abschließend beurteilt werden.

Hersteller: Bristol-Myers Squibb EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich; AstraZeneca AB, Forskargatan 18, 15185 Södertälje, Schweden.

Endfreigabe: Bristol-Myers Squibb S.R.L. (BS 2), Contrada Fontana del Ceraso, 03012 ANAGNI, Italien.

Kontaktadresse in Deutschland: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Arnulfstr. 29, 80636 München, Postfach, 80632 München, Tel.: (089) 1 21 42-0, Telefax: (089) 1 21 42-3 92

Darreichungsformen und Apothekenabgabepreise:

Onglyza[®] 2,5 mg/5 mg Filmtabletten
 28 Filmtbl. 2,5 mg € 58,89
 98 Filmtbl. 2,5 mg € 179,11
 28 Filmtbl. (N1) 5 mg € 58,89
 98 Filmtbl. (N3) 5 mg € 179,11

Zusammensetzung: *Onglyza*[®] 2,5 mg/5 mg Filmtabletten enthalten 2,5 mg/5 mg Saxagliptin als Hydrochlorid.

Hilfsstoffe: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat Mikro kristalline Cellulose (E 460i), Croscarmellose-Natrium (E 468), Magnesiumstearat; Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172); Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Eisen(III)-oxid (E 172); Drucktinte: Schellack, Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132).

Chemische Bezeichnung: (1S,3S,5S)-2-((2S)-2-Amino-2-(3-hydroxyadamantan-1-yl)-acetyl)-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitril hydrate.

Summenformel: C₁₈H₂₅N₃O₂ · H₂O.

Mol.-Gew.: 333,43.

pK_a-Wert: 7,3.

Zulassung: 1.10.2009.

Zulassungsnummer: *Onglyza*[®] 2,5 mg Filmtabletten: EU/1/09/545/011-015; *Onglyza*[®] 5 mg Filmtabletten: EU/1/09/545/001-010.

Markteinführung: 15.11.2009.

Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise:

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Dauer der Haltbarkeit: 3 Jahre.

Verschreibungsstatus: Verschreibungspflichtig.

Indikationen

- Saxagliptin ist zugelassen [1] zur Add-on-Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:
- in Kombination mit Metformin (*Glucophage*[®], u. a.), wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert;
- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- in Kombination mit einem Thiazolidindion, z. B. Pioglitazon (*Actos*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL, Band 14, S. 92 ff.) bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für die Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträg-

lichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Sulfonylharnstoff, d. h. Glibenclamid (*Euglucon*[®] N u. a.) oder Glimepirid (*Amaryl*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 11, S. 165 ff.) + Metformin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Für die Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin ist dagegen der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Metformin + Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) nicht belegt [2]. Für die Zweifachkombination Saxagliptin + Sulfonylharnstoff, wenn die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint und wenn die Sulfonylharnstoff-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, ist kein Zusatznutzen gegenüber einer Vergleichstherapie mit Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) belegt. Ferner ist für die orale Dreifachkombination von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn die Behandlung mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, im Vergleich zu Humaninsulin + Metformin ein Zusatznutzen nicht belegt. Ebenfalls nicht belegt ist ein Zusatznutzen für die Kombination von Saxagliptin mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne Metformin) allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, im Vergleich zu Humaninsulin + Metformin (www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin.pdf).

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirk-

stoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen jeglichen Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP4)-Inhibitor, einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödem. Ferner sind folgende *Vorsichtsmaßnahmen* für die Anwendung sowie *Warnhinweise* zu beachten [1]:

- Saxagliptin sollte nicht zur Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Saxagliptin ist kein Ersatz für Insulin bei insulinpflichtigen Patienten.
- Pankreatitis: Im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung sind Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden. Die Patienten sollten über das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis informiert werden: persistierende, starke Abdominalschmerzen. Nach Absetzen von Saxagliptin wurde ein Rückgang der Pankreatitis beobachtet. Wenn eine Pankreatitis vermutet wird, sollten Saxagliptin und andere potenziell unter Verdacht stehende Arzneimittel abgesetzt werden.
- Niereninsuffizienz: Eine Anpassung der Einzeldosis wird bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Saxagliptin sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, und wird für die Anwendung bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht empfohlen. Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird vor Beginn der Behandlung mit Saxagliptin empfohlen, und danach sollten im Rahmen von Routineuntersuchungen weitere Kontrollen in regelmäßigen Abständen stattfinden.
- Leberinsuffizienz: Saxagliptin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz angewendet werden und wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz empfohlen.
- Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hypoglykämien verursachen: Sulfonylharnstoffe und Insulin sind bekannt dafür, Hypoglykämien auszulösen. Um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, kann es erforderlich sein, die Sulfonylharnstoff- oder Insulin-Dosis bei Kombination mit Saxagliptin zu reduzieren.
- Überempfindlichkeitsreaktionen: Saxagliptin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die schon einmal eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion gegen einen Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP4)-Inhibitor hatten. Im Rahmen der Erfahrungen seit Markteinführung, einschließlich Spontanberichten und klinischen Studien, wurden folgende Nebenwirkungen während der Anwendung von Saxagliptin gemeldet: schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödem. Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion gegen Saxagliptin vermutet wird, ist Saxagliptin abzusetzen, andere potenzielle Ursachen für das Ereignis sind zu bewerten und eine alternative Diabetes-Behandlung ist einzuleiten.
- Ältere Patienten: Für Patienten im Alter von 75 Jahren und älter liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor, daher muss bei einer Behandlung dieser Population entsprechend vorsichtig vorgegangen werden.
- Hauterkrankungen: In nicht-klinischen toxikologischen Studien wurden ulzerative und nekrotisierende Hautläsionen

an Extremitäten von Affen berichtet. Bei Cynomolgus-Affen verursachte Saxagliptin reversible Hautläsionen (Schorf, Geschwürbildung sowie Nekrosen) an den Extremitäten (Schwanz, Fingern, Skrotum und/oder Nase) bei Dosen ≥ 3 mg/kg/Tag. Der *No Effect Level (NOEL)* für Läsionen beträgt das einfache der empfohlenen Humandosis von 5 mg/Tag für Saxagliptin bzw. das zweifache der empfohlenen Humandosis von 5 mg/Tag für den Hauptmetaboliten. Die klinische Bedeutung der Hautveränderungen ist nicht bekannt, jedoch wurden keine klinisch vergleichbaren Hautläsionen in klinischen Studien mit Saxagliptin am Menschen beobachtet. Obwohl in klinischen Studien keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet wurde, gibt es begrenzte Erfahrung bei Patienten mit diabetischen Hautkomplikationen. Nach Markteinführung wurde Hautausschlag in der DPP-4-Inhibitor-Klasse beschrieben. Hautausschlag ist zudem als ein unerwünschtes Ereignis (UE) von Saxagliptin. Daher wird eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung, Ulzera und Hautausschlag, wie es bei der Betreuung diabetischer Patienten Routine ist, empfohlen.

- Herzinsuffizienz: Erfahrungen bei Patienten in den *New York Heart Academy (NYHA)*-Klassen I–II sind limitiert. Es liegen keinerlei Erfahrungen aus klinischen Studien mit Saxagliptin bei Patienten in den *NYHA*-Klassen III–IV vor.
- Immunsupprimierte Patienten: Immunsupprimierte Patienten, z.B. Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, oder Patienten, bei denen das humane Immunschwäche-syndrom diagnostiziert wurde, wurden im klinischen Programm von Saxagliptin nicht untersucht. Daher ist

das Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprofil von Saxagliptin bei diesen Patienten nicht bekannt.

Von immunologischen Befunden minimaler, nicht-progressiver lymphoider Hyperplasien in Milz, Lymphknoten und Knochenmark, ohne Spätkomplikationen, wurde bei allen Species berichtet, die, beginnend mit dem 7-fachen der empfohlenen Humandosis, getestet wurden. Saxagliptin führte zu gastrointestinaler Toxizität bei Hunden, einschließlich blutiger/schleimiger Fäzes und Enteropathie bei höheren Dosen mit einem *NOEL*, der für Saxagliptin und seinen Hauptmetaboliten dem 4- bzw. 2-fachen der menschlichen Exposition bei der empfohlenen Humandosis entsprach.

- Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren: Die Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Saxagliptin reduzieren.
- Lactose: Die Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
- Schwangerschaft: Die Anwendung von Saxagliptin wurde bei Schwangeren nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosen Reproduktionstoxizität gezeigt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Saxagliptin sollte während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Saxagliptin zeigte bei Untersuchungen an Ratten und Kaninchen bei keiner Dosierung teratogene Effekte. Hohe Saxagliptin-Dosen führten bei Ratten zu einer Reduktion der Ossifikation

(Entwicklungsverzögerung) des fetalen Beckens und einer Abnahme des fetalen Körpergewichts (bei maternaler Toxizität) bei einem NOEL, der für Saxagliptin dem 303fachen bzw. für den Hauptmetaboliten dem 30fachen der menschlichen Exposition bei der empfohlenen Humandosis entsprach. Bei Kaninchen beschränkten sich die Wirkungen von Saxagliptin auf geringfügige Veränderungen des Skeletts, die nur bei maternal toxischen Dosen beobachtet wurden (*NOEL*: 158fach bzw. 224fach erhöht gegenüber der menschlichen Exposition von Saxagliptin bzw. seines Hauptmetaboliten bei der empfohlenen Humandosis). In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten führte Saxagliptin bei Rattenwelpen zu einer Gewichtsabnahme bei maternal toxischen Dosen, mit einem *NOEL*, der für Saxagliptin 488fach bzw. für den Hauptmetaboliten 45fach gegenüber der menschlichen Exposition bei der empfohlenen Humandosis lag. Die Auswirkungen auf das Körpergewicht wurden bei weiblichen Nachkommen bis zum 92. Tag nach der Geburt und bei männlichen Nachkommen bis zum 120. Tag nach der Geburt beobachtet.

- **Stillzeit:** Ob Saxagliptin beim Menschen in die Muttermilch übertritt, ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Saxagliptin und/oder Metabolit in die Milch gezeigt. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob mit dem Stillen aufgehört oder die Behandlung abgesetzt wird. Bei der Entscheidung müssen der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Mutter berücksichtigt werden.

- **Fertilität, Genotoxizität, Karzinogenität:** Die Wirkung von Saxagliptin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Wirkungen auf die Fertilität wurden bei hohen Dosen, die zu offensichtlichen Anzeichen von Toxizität führten, beobachtet. *In vivo* und *in vitro* zeigte Saxagliptin in einer konventionellen Reihe von genotoxischen Studien keine genotoxischen Effekte. In einer Karzinogenitätsuntersuchung über 2 Jahre wurde bei Mäusen und Ratten kein kanzerogenes Potenzial festgestellt.

Dosierung

- 5 mg einmal täglich als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin, Insulin, einem Thiazolidindion oder einem Sulfonylharnstoff.

Saxagliptin kann unabhängig von einer Mahlzeit zu jeder Tageszeit eingenommen werden. Wenn eine Dosis ausgelassen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Die Einnahme der doppelten Dosis an einem Tag sollte vermieden werden.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Saxagliptin in einer oralen Dreifachtherapie mit Metformin und einem Thiazolidindion oder mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff ist nicht belegt.

- **Ältere Menschen (≥ 65 Jahre):** Eine altersbedingte Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Für Patienten im Alter von 75 Jahren und älter liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor, daher muss bei einer Behandlung dieser Population entsprechend vorsichtig vorgegangen werden.
- **Niereninsuffizienz:** Für Patienten mit leichter Niereninsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz sollte die Dosis von Saxagliptin

tin auf 2,5 mg einmal täglich reduziert werden. Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor. Daher sollte Saxagliptin bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden. Saxagliptin wird für hämodialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht empfohlen. Da die Dosis von Saxagliptin, basierend auf der Nierenfunktion, auf 2,5 mg begrenzt werden sollte, wird eine Kontrolle der Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung mit Saxagliptin empfohlen, und danach sollten im Rahmen von Routineuntersuchungen weitere Kontrollen der Nierenfunktion in regelmäßigen Abständen stattfinden.

- **Leberinsuffizienz:** Für Patienten mit leichter oder mäßiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Saxagliptin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz angewendet werden und wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz empfohlen.
- **Kinder und Jugendliche:** Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Saxagliptin bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

DDD = 5 mg.

Chemische Struktur, Strukturverwandte.

Saxagliptin gehört wie der DPP-4-Inhibitor Vildagliptin (*Galvus*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 19, S. 71 ff.) zu den Cyanopyrrolidin-Derivaten, die zur Gruppe der peptidomimetischen, glycinbasierten Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) gehören (Abb. A10BH-1). DPP-4 inaktiviert als nicht-klassische Serinprotease biologisch aktive Peptide durch N-terminale Spaltung von Dipeptiden der Struktur Xaa-Ala oder Xaa-Pro. Wegen der Spezifität der DPP-4 für Substrate

mit einer aminoterminalen Prolingruppe an C-2 imitieren viele DPP-4-Inhibitoren Abbauprodukte der DPP-4-Substrate und enthalten Strukturen, die Prolin imitieren. Cyanopyrrolidin-Derivate besitzen eine elektrophile Cyanogruppe innerhalb eines peptidartigen Grundgerüsts. Es wird postuliert, dass bei der Hemmung des Enzyms die Cyanogruppe von Saxagliptin als elektrophile Gruppe fungiert, während der Pyrrolidin-Ring die Aminosäure Prolin der von DPP-4 gespaltenen Dipeptidylreste imitiert. Die katalytische Hydroxygruppe der Aminosäure Serin 630 der DPP-4 bildet dabei eine reversible kovalente Bindung mit der Substanz durch Ausbildung einer Imidoester-Partialstruktur (Abb. A10BH-2) [3, 4]. Wie bei dem strukturverwandten Vildagliptin enthält Saxagliptin einen Adamantylrest, der als raumgreifender Substituent neben dem Amin die bei allen Cyanopyrrolidinen in wässriger Lösung bestehende Cyclisierungstendenz durch nucleophilen Angriff desamins an der Cyano-Gruppe (unter Ausbildung eines zyklischen Imidoesters und Reaktion zum inaktiven Diketopiperazin) vermindert. Zur Umgehung von Stabilitätsproblemen enthält Saxagliptin neben dem voluminösen Adamantylrest ein Cyclopropyl-Strukturelement im Pyrrolidinring [3, 4].

Wirkungen und Wirkungsmechanismus.

Saxagliptin ist ein kompetitiver reversibler Inhibitor der DPP-4 (siehe Einleitung, S. 1. Sowohl für Saxagliptin als auch für Vildagliptin (*Galvus*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 19, S. 71 ff.) wird postuliert, dass die DPP-4-Hemmung als zweistufiger Prozess die Bildung eines reversiblen kovalenten Enzym-Inhibitor-Komplexes beinhaltet, der durch geringe Bindungs- und Dissoziationsgeschwindigkeiten gekennzeichnet ist. Dadurch hält

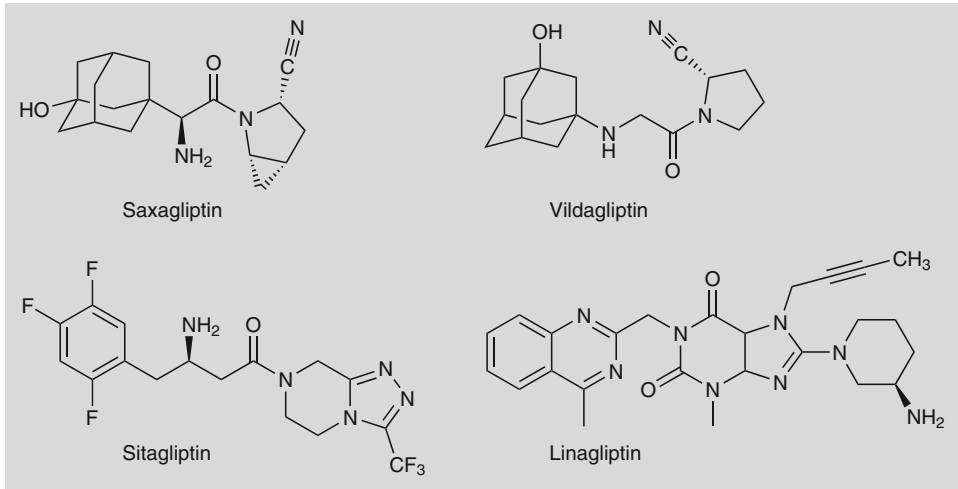


Abb. A10BH-1: Saxagliptin (*Onglyza*®) und strukturverwandte Dipeptidyl-Peptidase(DPP)-4-Inhibitoren, Sitagliptin (*Januvia*® u. a.), Vildagliptin (*Galvus*®) und Linagliptin (*Trajenta*®, in Deutschland nicht im Handel).

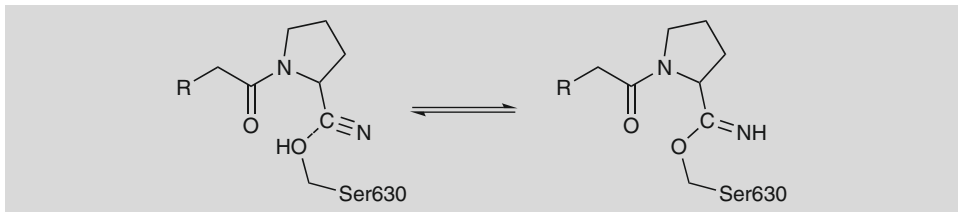


Abb. A10BH-2: Hemmung der Dipeptidyl-Peptidase(DPP)-4 durch Cyanopyrrolidin-Derivate durch Bildung einer Imidoester-Partialstruktur (mod. nach [3, 4]).

die inhibierende Wirkung auf das Enzym DPP-4 auch nach Ausscheidung von Saxagliptin länger an. Dies soll der Grund dafür sein, dass die Wirkung der beiden Inhibitoren auf DPP-4 trotz der vergleichsweise relativ kurzen Halbwertszeiten länger andauert [5, 6].

Die Konzentration für eine halbmaximale Hemmung (IC_{50}) der DPP-4 durch Saxagliptin lag in präklinischen Versuchen bei 50 nmol/l [7, 8]. In Versuchen zum Vergleich der inhibierenden Wirkung auf DPP-4 und DPP-8/9 lag

die Inhibitionskonstante (K_i) gegenüber DPP-4 bei 1,3 nmol/l, gegenüber DPP-8 bei 508 nmol/l und gegenüber DPP-9 bei 98 nmol/l [9]. Damit ist die Affinität gegenüber anderen DPP-Subtypen mit einem Verhältnis von 75 für DPP-9 und 391 für DPP-8 geringer [10]. Der aktive Metabolit von Saxagliptin, 5-Hydroxy-Saxagliptin, besitzt mit einer Inhibitionskonstante K_i von 2,6 nmol/l im Vergleich zu Saxagliptin eine 2fach geringere Affinität gegenüber DPP-4. Eine Selektivität gegenüber DPP-8 und DPP-9 ist auch für den

aktiven Metaboliten mit einem Verhältnis der Inhibitionskonstanten von 950, bzw. 160 gegeben [9, 11]. Obwohl die Funktionen dieser Mitglieder der Familie der Dipeptidylpeptidasen noch weitgehend unbekannt sind, konnte gezeigt werden, dass die Hemmung von DPP-8 und DPP-9 mit toxischen Effekten wie Alopezie, Thrombozytopenie oder Splenomegalie verbunden waren, so dass der selektiven Wirkung von DPP-4-Inhibitoren eine große Bedeutung zukommt (siehe auch S. 1).

Außer am Abbau von GLP-1 und GIP ist DPP-4 auch in den Metabolismus anderer physiologischer Substrate involviert, so z. B. von vasoaktivem intestinalen Peptid, Neuropeptid Y, Bradykinin, Substanz P, Mediatoren der Gastrin- und Wachstumshormonfreisetzung oder von Cytokinen. Daneben ist DPP-4, synonym bezeichnet als CD26, als Oberflächenmolekül auf Immunzellen präsent und stellt ein wichtiges co-stimulatorisches Molekül bei der Immunaktivierung dar. Ob die dauerhafte Hemmung von DPP-4 Einfluss auf Funktionen des Immunsystems hat, kann derzeit nicht abschließend bewertet werden. In klinischen Studien und einigen Meta-Analysen publizierter Studien fanden sich erhöhte Raten an Infektionen unter der Therapie mit DPP-4-Inhibitoren. Auch die klinische Relevanz der Subtypspezifität der DPP-4-Inhibitoren sowie der Bedeutung der DPP-4-Hemmung für andere Substrate des Enzyms und dadurch eventuell vermittelte Effekte ist derzeit noch unklar [10, 14].

Die Selektivität gegenüber DPP-8 und DPP-9 ist wegen beobachteter präklinischer toxischer Effekte und einer in einigen Studien beobachteten Unterdrückung der T-Zell-Aktivierung und -Proliferation bedeutsam (siehe auch S. 1). Allerdings ist die klinische Bedeutung *in vivo* noch unklar [6]. Studien zur Immunotoxizität

von Saxagliptin deuten auf ein potentiell immunotoxisches Potential von Saxagliptin hin, allerdings zeigten die jeweiligen Studien statistisch nicht signifikante oder nur geringe Effekte bei hoher Variabilität und lassen daher keine abschließenden Schlussfolgerungen zu [10].

Saxagliptin führt bei Typ-2-Diabetikern und Gesunden nach oraler Gabe dosisabhängig zu einer bis zu 24stündigen Hemmung der DPP-4-Aktivität. Postprandiale *Glucagon-like Peptide 1* (GLP-1)-Spiegel erhöhen sich nach Gabe bei Typ-2-Diabetikern 1,3fach bis 3fach, ebenso erhöhen sich *Gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP)-Konzentrationen. Nach Gabe steigt die Sensitivität pankreatischer Beta-Zellen an, wodurch es zu einer höheren Insulinsekretion und einer Verringerung der Glukagonkonzentration kommt, außerdem werden Nüchternblutzuckerwerte und postprandiale Glukosespitzen verringert [1, 11].

Pharmakokinetik. Das pharmakokinetische Profil von Saxagliptin bei Typ-2-Diabetikern und gesunden Patienten ist grundsätzlich ähnlich. Saxagliptin wird nach oraler Gabe im nüchternen Zustand schnell resorbiert und hat eine orale Bioverfügbarkeit von mindestens 75% [10, 15]. Dabei werden maximale Plasmaspiegel innerhalb von 2 Stunden für Saxagliptin und innerhalb von 4 Stunden für den aktiven Hauptmetaboliten 5-Hydroxy-Saxagliptin erreicht. Bis zu einer Dosierung von 400 mg wurde Dosisproportionalität gezeigt. Nach oraler Einzelgabe an gesunde Probanden beträgt die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve (*Area under the Curve*, AUC) 78 ng h/ml für Saxagliptin und 214 ng h/l für den Hauptmetaboliten 5-Hydroxy-Saxagliptin, wobei die jeweiligen maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) 24 µg/l und 47 µg/l betragen. Die intraindividuell-

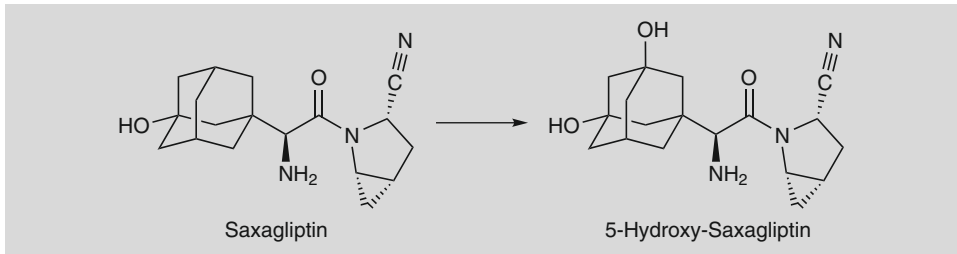


Abb. A10BH-3: Saxagliptin (Onglyza®) und der aktive Hauptmetabolit 5-Hydroxy-Saxagliptin (mod. nach [9]).

le Variabilität von C_{\max} und AUC betrug 12% [10, 11]. Durch Nahrung wird die Aufnahme von Saxagliptin nur gering beeinflusst. Die AUC wurde in entsprechenden Studien dadurch um 27% erhöht und C_{\max} wurde nicht beeinflusst. Daher kann Saxagliptin mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen werden [10, 11]. Bei *In vitro*-Untersuchungen konnte sowohl für Saxagliptin als auch für den aktiven Hauptmetaboliten 5-Hydroxy-Saxagliptin keine nennenswerte Bindung an Plasmaprotein beobachtet werden [10, 11].

Saxagliptin wird vor allem über die Cytochrom-P₄₅₀ (CYP)3A4- und CYP3A5-Isoenzyme zum Hauptmetaboliten 5-Hydroxy-Saxagliptin metabolisiert (Abb. A10BH-3, A10BH-4) [15, 16]. 5-Hydroxy-Saxagliptin ist pharmakologisch aktiv und hemmt ebenfalls DPP-4. Das genaue Ausmaß des aktiven Metaboliten an der Wirkung von Saxagliptin lässt sich jedoch nicht beurteilen [10]. Saxagliptin wird sowohl hepatisch als auch renal eliminiert, wobei die renale Ausscheidung eine große Rolle spielt. Die renale Clearance von Saxagliptin war in Untersuchungen größer als die glomeruläre Filtrationsrate (230 ml/min im Vergleich zu 120 ml/min), was auf eine teilweise aktive renale Ausscheidung hindeutet [1, 11]. Die terminale Halbwertszeit von Saxagliptin betrug 2,5 Stunden und

die des aktiven Hauptmetaboliten 3,1 Stunden, wobei die mittlere Plasmahalbwertszeit für die DPP-4-Hemmung 26,9 Stunden betrug [1, 11].

Der Metabolismus von Saxagliptin wird vor allem über CYP3A4 und CYP3A5 vermittelt. Weder für Saxagliptin noch für den aktiven Hauptmetaboliten 5-Hydroxy-Saxagliptin konnte ein hemmender Effekt auf CYP1A2, -2A6, -2B6, -2C9, -2C19, -2D6, -2E1 oder -3A4 festgestellt werden. Auch konnte keine Induktion von CYP1A2, -2B6, -2C9 oder -3A4 beobachtet werden [6, 17]. In Studien bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurden bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz etwa 1,2fach erhöhte AUC-Werte für Saxagliptin und 1,7fach erhöhte AUC-Werte für den aktiven Hauptmetaboliten im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet. Diese geringe Erhöhung wird jedoch als klinisch nicht relevant angesehen und daher wird keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz empfohlen [1, 11]. Hingegen waren bei Patienten mit moderater und schwerer Niereninsuffizienz die AUC-Werte im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion 2,1fach für Saxagliptin und 4,5fach für den aktiven Hauptmetaboliten 5-Hydroxy-Saxagliptin erhöht. Daher wird bei diesen Patienten eine Dosisreduk-

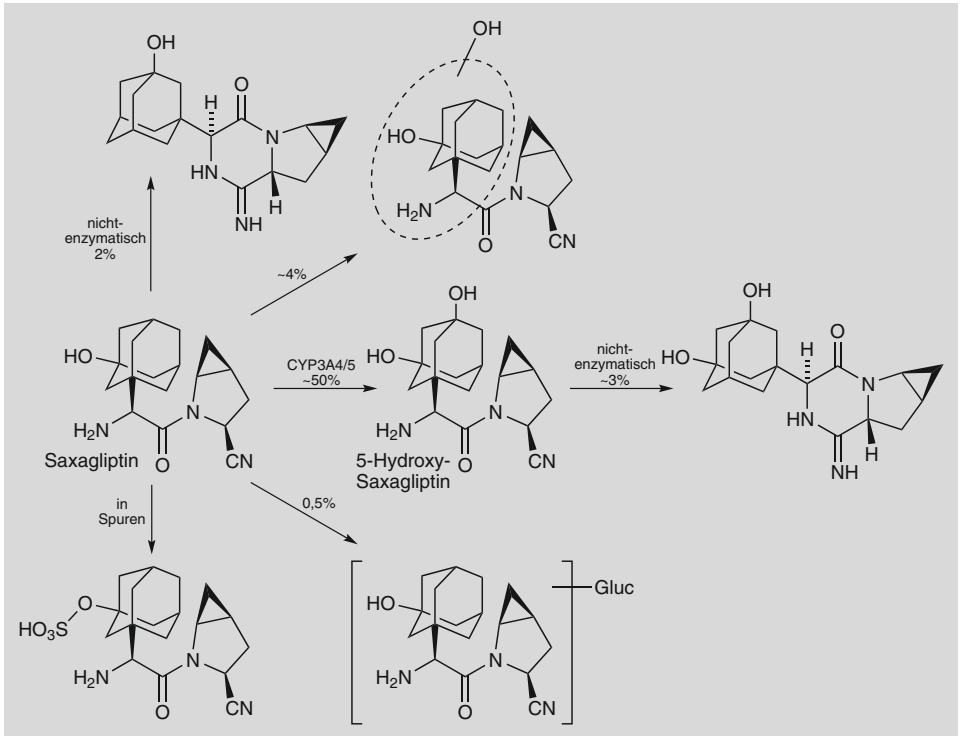


Abb. A10BH-4: Metabolismus von Saxagliptin (*Onglyza*[®]) (mod. nach [16]). Das Glucuronsäurekonjugat ist mit „Gluc“ gekennzeichnet.

tion auf 2,5 mg pro Tag empfohlen. Da die klinische Erfahrung der Anwendung von Saxagliptin bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sehr gering ist, wird die Anwendung bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz („*End Stage Renal Disease*“) nicht empfohlen [10, 18, 19].

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A), moderater (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberinsuffizienz war die systemische Saxagliptin-Exposition jeweils 1,1-, 1,4- und 1,8fach erhöht, während die Exposition gegenüber dem aktiven Hauptmetaboliten 5-Hydroxy-Saxagliptin jeweils um 22%, 7% und 33% geringer war als im Vergleich

zu Patienten mit normaler Leberfunktion. Bei Patienten mit milder oder moderater Leberinsuffizienz werden daher keine Dosisanpassungen empfohlen. Die klinischen Erfahrungen bei der Anwendung bei Patienten mit moderater und schwerer Leberinsuffizienz sind jedoch sehr gering. Daher soll Saxagliptin bei Patienten mit moderater Leberinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden und die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wird nicht empfohlen [10, 18, 19].

Bei der Anwendung bei älteren Patienten (65–80 Jahre) wurden im Vergleich zu jüngeren (18–40 Jahre) nur leichte Erhöhungen der Saxagliptin-Exposition beobachtet. Daher wird keine Dosisanpassung

für ältere Patienten empfohlen. Insgesamt gibt es jedoch nur wenige klinische Daten zur Anwendung bei Patienten über 75 Jahre [10, 19].

In den Studien konnte kein Einfluss ethnischer Gruppen auf das pharmakokinetische Profil von Saxagliptin beobachtet werden. Da Saxagliptin nicht durch polymorphe Enzyme metabolisiert wird, ist kein solcher Unterschied zu erwarten [10]. Ebenso konnte kein klinisch relevanter Einfluss des Körpergewichts auf die Pharmakokinetik von Saxagliptin beobachtet werden. Zu Anwendung bei Kindern liegen keine pharmakokinetischen Daten vor [10].

In präklinischen Studien bei Ratten erwies sich Saxagliptin als placentagängig und in hohen Dosen zeigte sich in tierexperimentellen Studien Reproduktionstoxizität. In tierexperimentellen Studien konnte ein Übertritt von Saxagliptin in die Muttermilch beobachtet werden. Die Anwendung von Saxagliptin in Schwangerschaft und Stillzeit wird daher grundsätzlich nicht empfohlen [1, 10].

Klinische Prüfung. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Saxagliptin wurde in mehreren klinischen Studien untersucht. Zwei Studien prüften die Wirksamkeit von Saxagliptin in der Monotherapie, eine weitere Studie untersuchte Saxagliptin in der initialen *Add-on*-Therapie mit Metformin (*Glucophage*® u. a.) [20, 23]. Saxagliptin ist allerdings weder in der Monotherapie noch zur initialen Zusatztherapie mit Metformin zugelassen. In mehreren Studien wurde Saxagliptin in der Metformin-Kombinationstherapie mit Placebo und mit mehreren oralen Antidiabetika wie Glipizid (*Glibenese*®, in Deutschland nicht im Handel), auftitriertes Metformin, Sitagliptin (*Januvia*® u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 18, S. 11 ff.) verglichen [24, 27].

Weitere Studien untersuchten Saxagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen wie Glibenclamid (*Euglucon N*® u. a.) oder einem Thiazolidindion [28, 29]. Daneben wurde Saxagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne gleichzeitige Metformingabe untersucht [30]. Zusätzlich wurde Saxagliptin bei Patienten mit renaler Niereninsuffizienz als Zusatz zur bestehenden antidiabetischen Therapie untersucht [31, 32]. Basierend auf diesen Studien ist Saxagliptin derzeit in der Europäischen Union (EU) zugelassen zur *Add-on*-Kombinationstherapie mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, einem Thiazolidindion oder Insulin mit oder ohne Metformin nach jeweils unzureichender Monotherapie.

Daneben wurde die Wirksamkeit von Saxagliptin bei asiatischen Patienten sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie mit Metformin geprüft [33, 34].

- Studien zur Monotherapie und zur initialen *Add-on*-Kombinationstherapie (nicht zugelassene Indikationen).

Zwei Studien untersuchten die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Saxagliptin in der Monotherapie bei behandlungsnaiven Patienten mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 24 Wochen (CV181011, CV181038) [1, 10, 11, 21]. Details zu einer dieser beiden Studien (CV181038) sind bisher nicht vollständig publiziert und lediglich in der Fachinformation [1] und im *European Public Assessment Report* (EPAR) enthalten [10]. Beide Studien schlossen erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes ein, die einen HbA_{1c}-Wert von 7,0% bis 12% hatten, wobei in einer der Studien (CV181011) ein offener Behandlungsarm Patienten mit einem HbA_{1c} zwischen 10% und 12% einschloss [11]. In der Studie CV18011 erhielten die Patienten

ten mit HbA_{1c}-Werten <10% 2,5 mg, 5 mg oder 10 mg Saxagliptin täglich, während Patienten mit HbA_{1c}-Werten von 10% bis 12% 10 mg Saxagliptin täglich erhielten. In beiden Studien konnte eine Senkung der HbA_{1c}-Werte unter Saxagliptin beobachtet werden, die im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant war. Die beiden Studien werden im Bewertungsbericht des *Committee for Human Medicinal Products* (CHMP) kritisch beurteilt, weil nur mit der hohen Dosis von 10 mg Saxagliptin eine HbA_{1c}-Senkung von nur 0,7% in Studie CV181011 erreicht wurde und außerdem keine Dosisabhängigkeit der HbA_{1c}-Senkung nach 2,5 mg und 5 mg Saxagliptin feststellbar war. Es wurde jedoch kein Antrag auf Zulassung der Monotherapie gestellt [10].

In einer weiteren Monotherapie-Studie zur Dosisfindung im Bereich zwischen 2,5 mg und 100 mg Saxagliptin 1-mal täglich über einen Zeitraum von 6 oder 12 Wochen, wurden Placebo-korrigierte Veränderungen des HbA_{1c}-Wertes von 0,45–0,63% beobachtet [20]. Die Studie, die eine initiale Kombinationstherapie mit Metformin untersuchte, schloss erwachsene behandlungsnaive Patienten mit Typ-2-Diabetes oder Patienten mit einer antidiabetischen Therapie für weniger als 1 Monat ein, die einen HbA_{1c}-Wert zwischen 8% und 12% aufwiesen [22]. Die Patienten erhielten randomisiert 5 mg (n = 306) oder 10 mg (n = 315) Saxagliptin in Kombination mit 500 mg Metformin oder Saxagliptin 10 mg plus Placebo (n = 317) bzw. Metformin 500 mg plus Placebo (n = 313). Der primäre Endpunkt der Studie war die HbA_{1c}-Änderung im Vergleich zum Basiswert nach 24 Wochen. Für beide Saxagliptin-Kombinationsarme der Studie konnten statistisch signifikante Änderungen des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zu Metformin beobachtet werden. Die adjustierte Ände-

rung im Vergleich zum Ausgangswert betrug unter 5 mg Saxagliptin plus Metformin $-2,53 \pm 0,07\%$, unter 10 mg Saxagliptin plus Metformin $-2,49 \pm 0,07\%$, unter der Monotherapie mit Saxagliptin 10 mg $-1,69 \pm 0,07\%$ und unter Metformin-Monotherapie $-1,99 \pm 0,067\%$. Obwohl die Änderungen des HbA_{1c}-Wertes durch Saxagliptin im Vergleich zur Metformin-Monotherapie jeweils statistisch signifikant waren, wurde die klinische Relevanz im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens vom CHMP als diskussionswürdig angesehen [10]. Die jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle (KI) sind auch als weit kritisiert worden. Beispielsweise betrug die Differenz der Änderung des HbA_{1c}-Wertes beim Vergleich der Kombination aus 5 mg Saxagliptin plus Metformin mit der Metformin-Monotherapie $-0,54\%$ (95% KI $-0,73$ bis $-0,35$) und beim Vergleich der Kombination aus 10 mg Saxagliptin plus Metformin mit der Metformin-Monotherapie $-0,50\%$ (95% KI $-0,70$ bis $-0,31$) [10]. Es wurde weiterhin angemerkt, dass bisher keine Studie einen Vorteil einer initialen Kombinationstherapie gegenüber einer anfänglichen Monotherapie und dem späterem Hinzufügen eines zweiten Antidiabetikums beim Versagen der Monotherapie gezeigt hat. Es hätte für einen Teil der Patienten auch eine Monotherapie ausgereicht, um die glykämischen Therapieziele zu erreichen, und die gültigen EU-Leitlinien empfehlen zur Zeit eine initiale Monotherapie, die auch für Patienten mit hohem HbA_{1c}-Wert von über 10% gilt. Ob Patienten mit so hohem HbA_{1c}-Wert von über 10% für die europäische Bevölkerung überhaupt repräsentativ sind, wurde außerdem bezweifelt. Die Therapieantwort in dieser Subgruppe war basierend auf entsprechenden Post-hoc-Analysen für alle behandelten Patienten natürlich höher, aber dies war auch der Fall für jene Pati-

enten, die keine Saxagliptin, sondern eine Metformin-Monotherapie erhielten. Daher wurde in Europa die ursprünglich beantragte Zulassung zur initialen Kombinationstherapie mit Saxagliptin und Metformin vom CHMP abgelehnt [10].

- Studien zur *Add-on*-Therapie in Kombination mit Metformin.

Fünf randomisierte, kontrollierte Studien bei Typ 2 Diabetikern mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter Metformin Monotherapie untersuchten die Wirksamkeit von Saxagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Metformin plus Placebo über 24 Wochen [24, 33], ferner zu auftitriertem Glipizid oder zu Sitagliptin (Tab. A10BH-1) [27]. Die Studien zum Vergleich mit Glipizid und Sitagliptin waren als Nichtunterlegenheitsstudien ausgelegt [19]. Eine weitere Studie untersuchte die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit Saxagliptin und Metformin im Vergleich zu auftitriertem Metformin bei Patienten, die mit einer submaximalen Dosis Metformin behandelt wurden [26].

In den beiden Placebovergleichsstudien wurde Saxagliptin als Zusatztherapie bei Patienten angewendet, deren Diabetes nicht ausreichend durch eine Metformin-Monotherapie kontrolliert werden konnte [24, 33]. Eine der beiden Studien schloss überwiegend asiatische Patienten ein [33]. Der primäre Endpunkt der beiden Studien war die Änderung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zu Placebo. In beiden Studien zeigte Saxagliptin gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung der HbA_{1c}- und der Nüchtern-Plasmaglucosewerte. Der Einfluss auf postprandiale Glucosewerte war hingegen nur in einer der beiden Studien statistisch signifikant [19, 24].

Die Kombinationstherapie aus Saxagliptin (5 mg täglich) und Metformin (1900 mg täglich) wurde über 52 Wochen vergli-

chen mit einer Kombinationstherapie aus 5–20 mg täglich Glipizid und Metformin (1900 mg täglich) bei Patienten, die unter Metformin-Monotherapie eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufwiesen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Differenz der HbA_{1c}-Senkung zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Saxagliptin und Glipizid führten jeweils zu ähnlichen mittleren Reduktionen der HbA_{1c}-Werte (–0,7% und –0,8%). Die Differenz der HbA_{1c}-Wert Senkung betrug 0,06% und der obere Wert des 95%-Konfidenzintervalls lag mit 0,16% unter der festgelegten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,35%. In beiden Behandlungsgruppen erreichte ein vergleichbarer Anteil von Patienten einen HbA_{1c}-Wert <6,5%. Die Senkung der Nüchternplasmaglucose-Werte war in der Glipizid-Gruppe höher als in der Saxagliptin-Gruppe (Δ 0,33 mmol/l, 95% KI 0,09 bis 0,58). Es gab ebenfalls mehr Abbrüche wegen mangelnder Wirksamkeit in der Saxagliptin-Gruppe (3,5% vs. 1,2%, Abbruchkriterien basierend auf Kriterien für die Senkung des Nüchternblutzuckers in den ersten 24 Wochen der Studie). In der Saxagliptin-Gruppe traten weniger Hypoglykämien auf als unter Glipizid (3% vs. 36,3%) [1, 25].

Zum Vergleich mit dem DPP-4-Inhibitor Sitagliptin wurde eine 18wöchige Studie bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin-Monotherapie durchgeführt. Patienten erhielten entweder Metformin in Kombination mit 5 mg Saxagliptin täglich oder Metformin in Kombination mit 100 mg Sitagliptin täglich. Die Differenz der Senkung des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert betrug 0,09% (95% KI –0,01 bis 0,20) und der obere Wert des Konfidenzintervalls lag unter dem festgelegten Wert von 0,30% für die Nichtunterlegenheitsgrenze [1, 27].

Tab. A10BH-1: Randomisierte, kontrollierte klinische Studien zur Add-on-Therapie mit Saxagliptin (Onglyza®) zusätzlich zu Metformin (Glucophage® u. a.) bei Erwachsenen mit nicht ausreichend durch Metformin-Monotherapie kontrolliertem Typ-2-Diabetes (mod. nach [19]).

Studie (Dauer in Wochen)	Intervention ^a	Anzahl Patienten ^b	Mittlere Ausgangswerte					HbA _{1c}		Mittlerer Nüch- ternblutzucker (mmol/L)
			Alter [Jahre]	BMI [kg/m ²]	Diabetes- Dauer [Jahre]	HbA _{1c} [%]	Mittlerer Nüchtern- blutzucker [mmol/l]	Ände- rung ^{c,d} [%]	Anspre- chen [% der Pati- enten]	
Vergleich mit Placebo und Metformin										
DeFrongo et al. [24] (24)	Saxagliptin 2,5 mg/d + Metformin	186	54,7 ± 10,1	31,7 ± 5,2	6,7 ± 5,6	8,1 ± 1,0	9,66 ± 2,44	-0,59 ± 0,07*	37,7** ^e (< 7,0%)	-0,79 ± 0,14** ^e
	Saxagliptin 5 mg/d + Metformin	186	54,7 ± 9,6	31,2 ± 4,7	6,4 ± 4,7	8,1 ± 0,8	9,99 ± 2,61	-0,69 ± 0,07*	43,5** ^e (< 7,0%)	-1,22 ± 0,14** ^e
	Saxagliptin 10 mg/d + Metformin	180	54,2 ± 10,1	31,1 ± 4,8	6,3 ± 4,4	8,0 ± 1,0	9,77 ± 2,78	-0,58 ± 0,07*	44,4** ^e (< 7,0%)	-1,14 ± 0,14** ^e
Yang et al. [33] (24)	Placebo + Metformin	175	54,8 ± 10,2	31,6 ± 4,8	6,7 ± 5,6	8,1 ± 0,9	9,66 ± 2,44	0,13 ± 0,07	16,6 (< 7,0%)	0,07 ± 0,14
	Saxagliptin 5 mg/d + Metformin	275	53,8 ± 10,4	26,3 ± 3,6	5,1 ± 5,0	7,9 ± 0,8	8,6 ± 2,0	-0,78** ^e	46,5** (< 7,0%)	-1,14**
	Placebo + Metformin	279	54,4 ± 10,1	26,1 ± 3,5	5,1 ± 4,9	7,9 ± 0,8	8,9 ± 2,3	-0,37	30,5 (< 7,0%)	-0,58

Tab. A10BH-1: (Fortsetzung)

Studie (Dauer in Wochen)	Intervention ^a	Anzahl Patienten ^b	Mittlere Ausgangswerte				HbA _{1c}		Mittlerer Nüch- ternblutzucker (mmol/L)	
			Alter [Jahre]	BMI [kg/m ²]	Diabetes- Dauer [Jahre]	HbA _{1c} [%]	Mittlerer Nüchtern- blutzucker [mmol/l]	Ände- rung ^{c,d} [%]		Anspre- chen [% der Pati- enten]
Vergleich mit Glipizid und Metformin										
Göke et al. [25] (52)	Saxagliptin 5 mg/d + Metformin	293	57,5 ± 10,26	31,5 ± 5,7	5,5 ± 4,5	7,7 ± 0,9	9,05 ± 2,29	-0,74 ± 0,04 ^f	35,9 ($< 6,5\%$)	-0,50 ± 0,09 ^e
	Glipizid 5- 20 mg/d + Metformin	293	57,6 ± 10,37	31,3 ± 6,17	5,4 ± 4,7	7,7 ± 0,9	8,94 ± 2,18	-0,80 ± 0,04	34,3 ($< 6,5\%$)	-0,89 ± 0,09
Vergleich mit Sitagliptin und Metformin										
Scheen et al. [27] (18)	Saxagliptin 5 mg/d + Metformin	334	58,8 ± 10,1	31,1 ± 5,3	6,3 ± 5,0	7,7 ± 1,0	8,9 ± 2,5	-0,52 ± 0,04 ^g	26,3 ($< 6,5\%$)	-0,60 ± 0,08 ^e
	Sitagliptin 100 mg/d + Metformin	343	58,1 ± 10,5	30,9 ± 5,5	6,3 ± 4,7	7,7 ± 0,9	8,9 ± 2,4	-0,62 ± 0,04	29,1 ($< 6,5\%$)	-0,90 ± 0,08

^a die Metformin-Dosis betrug 1500–2550 mg/Tag ([24]) oder 1500–3000 mg/Tag ([25, 27, 33]);

^b Anzahl der Patienten für die der primäre Endpunkt evaluierbar war.

^c Primärer Endpunkt;

^d adjustierte mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert.

^e Das 95%-Konfidenzintervall der Differenz zwischen Saxagliptin + Metformin und dem Vergleichsarm schloss den Wert 0 nicht ein.

^f Differenz zwischen den Behandlungsgruppen 0,06% (95% Konfidenzintervall (KI) -0,05-0,16), Nichtunterlegenheitsgrenze $< 0,35\%$

^g Differenz zwischen den Behandlungsgruppen 0,09% (95% KI -0,01-0,20), Nichtunterlegenheitsgrenze $< 0,3\%$

* $p \leq 0,0002$ versus Placebo + Metformin

BMI: Body Mass Index. Mittlere Ausgangswerte sind als Punktschätzer mit Standardabweichung angegeben, Änderungswerte zum Ausgangswert als Mittelwert mit Standardfehler, sofern diese der Originalpublikation zu entnehmen waren.

In einer Studie zum Vergleich mit auftitriertem Metformin wurden 286 Patienten eingeschlossen, deren Blutzucker unter submaximaler Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert war [26]. Die Patienten erhielten randomisiert für 24 Wochen zusätzlich zu 1500 mg Metformin täglich entweder einmal täglich 5 mg Saxagliptin oder weitere 500–1000 mg Metformin täglich. Der primäre Endpunkt war die Änderung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zum Basiswert nach 24 Wochen Therapie. Die adjustierte mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes betrug –0,47% in der Saxagliptin um –0,38% in der Metformin-Gruppe bei einem mittleren HbA_{1c}-Ausgangswert von 7,7% bzw. 7,8%. Die mittlere Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen betrug –0,10% (95% KI –0,26 bis 0,07) und war nicht statistisch signifikant.

- Studien zur *Add-on*-Therapie in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika
Die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit Saxagliptin und anderen oralen Antidiabetika außer Metformin wurde für die Kombination mit Glibenclamid und auch für die Kombination mit einem Thiazolidindion überprüft [28, 29]. Beide Studien waren als 24wöchige randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien mit einer jeweils 52wöchigen Verlängerungsphase ausgelegt (Tab. A10BH-2 [35, 36]).

Die Studie zur Wirksamkeit der *Add-on*-Therapie mit Saxagliptin zu Glibenclamid schloss 768 Patienten im Alter von 18 bis 77 Jahren ein, deren Typ 2 Diabetes mit einer submaximalen Dosis von Sulfonylharnstoffen nicht ausreichend kontrolliert war. Die Patienten erhielten randomisiert Saxagliptin 2,5 mg oder 5 mg täglich in Kombination mit 7,5 mg Glibenclamid oder Placebo plus Glibenclamid. In der Placebo-Gruppe wurde Gli-

benclamid von einer initialen Dosis von 10 mg pro Tag auf eine Dosis von 15 mg pro Tag auftitriert. In allen Behandlungsgruppen konnte die Glibenclamid-Dosis nach hypoglykämischen Ereignissen reduziert werden. Nach 24 Wochen zeigte sich unter Saxagliptin in Kombination mit Glibenclamid eine größere Senkung des HbA_{1c}-Wertes als unter auftitriertem Glibenclamid. Die adjustierte Differenz der HbA_{1c}-Werte und der Anteil der Patienten, die HbA_{1c}-Werte <7,0% erreichten, unterschieden sich in der Saxagliptin-Gruppe signifikant von Placebo. In der Placebo-Gruppe waren nach 24 Wochen 92% der Patienten auf eine Glibenclamid-Dosis von 15 mg pro Tag eingestellt. Es gab keine Unterschiede zwischen den Therapiegruppen bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von hypoglykämischen Ereignissen.

Zum Nachweis der Wirksamkeit der Kombination von Saxagliptin in Kombination mit Thiazolidindionen erhielten 565 Patienten, deren Typ-2-Diabetes mit einer Thiazolidindion-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wurde, randomisiert 2,5 mg oder 5 mg Saxagliptin täglich oder Placebo zusätzlich zur bestehenden Thiazolidindion-Therapie. Patienten, die Rosiglitazon (*Avandia*[®] a. H., siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 14, S. 79 ff.) erhielten, konnten wegen Sicherheitsbedenken während der Studie auf Pioglitazon (*Actos*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 14, S. 92 ff.) umgestellt werden. Nach 24 Wochen senkte Saxagliptin den HbA_{1c}-Wert als primären Endpunkt stärker als Placebo-Gabe.

- Studie zur Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin)
Die Wirksamkeit von Saxagliptin als Zusatztherapie zur Insulingabe mit oder Metformin wurde in einer 24wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie evaluiert [30]. Es gab

Tab. A10BH-2: Randomisierte, kontrollierte klinische Studien zur Add-on-Therapie von Saxagliptin (Onglyza®) zu Sulfonylharnstoff- oder Thiazolidindionen (mod. nach [19]).

Studie [Dauer in Wochen]	Intervention	Anzahl Patienten ^a	Mittlere Ausgangswerte					HbA _{1c}		Mittlerer Nüch- terblutzucker (mmol/L)
			Alter [Jahre]	BMI [kg/m ²]	Diabetes- Dauer [Jahre]	HbA _{1c} [%]	Mittlerer Nüchtern- blutzucker [mmol/l]	Änderung ^{b,c} [%]	HbA _{1c} <7,0% [Anteil der Patienten in %]	
Kombination mit Glibenclamid^d										
Chacra et al. [28] (24)	Saxagliptin 2,5 mg/d + Glibenclamid	246	55,4 ± 9,6	29,1 ± 4,5	7,1 ± 5,9	8,4 ± 0,9	9,93 ± 2,33	-0,54 * **#	22,4 * **	-0,39*
	Saxagliptin 5 mg/d + Glibenclamid	250	54,9 ± 10,0	29,2 ± 4,6	6,8 ± 5,8	8,5 ± 0,9	9,71 ± 2,46	-0,64 * **#	22,8 * **	-0,56 * *
	Placebo + aufitriertes Glibenclamid	264	55,1 ± 10,7	28,8 ± 4,7	6,8 ± 5,7	8,4 ± 0,9	9,71 ± 2,38	0,08	9,1	0,06

Tab. A10BH-2: (Fortsetzung)

Studie [Dauer in Wochen]	Intervention	Anzahl Patienten ^a	Mittlere Ausgangswerte				HbA _{1c}		Mittlerer Nüch- ternblutzucker (mmol/L)	
			Alter [Jahre]	BMI [kg/m ²]	Diabetes- Dauer [Jahre]	HbA _{1c} [%]	Mittlerer Nüchtern- blutzucker [mmol/l]	Änderung ^{b,c} [%]		HbA _{1c} <7,0% [Anteil der Patienten in %]
Kombination mit Thiazolidindion^e										
Hollander et al. [29] (24)	Saxagliptin 2,5 mg/d + Thiazolidindi- on	192	54,9 ± 9,7	30,0 ± 5,8	5,3 ± 4,6	8,3 ± 1,1	9 ± 2,7	-0,7 * * * * [#]	42,2 * * * *	-0,8 * *
			53,2 ± 10,6	29,8 ± 5,3	5,2 ± 5,6	8,4 ± 1,1	9 ± 2,5	-0,9 * * * * [#]	41,9 * * *	-1,0 * * * *
Placebo+ Thiazolidindi- on	180	54,0 ± 10,1	30,3 ± 5,8	5,1 ± 5,4	8,2 ± 1,1	9 ± 2,5	-0,3	25,6	-0,2	

^a Anzahl der Patienten für die der primäre Endpunkt evaluierbar war.

^b Primärer Endpunkt

^c adjustierte mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert

^d Die Glitbenclamid-Dosis betrug 7,5 mg/d in der Saxagliptin-Gruppe, in der Placebo-Gruppe konnte die Dosis von Glipizid (*Glitbenese*®, in D nicht im Handel) auf 15 mg/d erhöht werden.

^e Alle Patienten erhielten weiter die vorangehende Thiazolidindion-Therapie) Proglitazon 30 oder 45 mg/d oder Rosiglitazon 4 oder 8 mg/d

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p ≤ 0,001 vs. Placebo

[#] Das 95%-Konfidenzintervall der Differenz zwischen Saxagliptin + Glipizid (*Glitbenese*®, in D nicht im Handel) und Placebo + Glipizid oder Placebo + Thiazolidindion schloss den Wert 0 nicht ein.

Mittlere Ausgangswerte sind als Punktschätzer mit Standardabweichung angegeben, Änderungswerte zum Ausgangswert als Mittelwert mit Standardfehler, sofern diese der Originalpublikation angegeben waren.

eine 28wöchige Verlängerungsphase der Studie [19, 37]. Eingeschlossene Patienten hatten einen HbA_{1c}-Wert zwischen 7,5% und 11,0% und erhielten Insulin-Monotherapie (30–150 Einheiten pro Tag, stabil für mindestens 8 Wochen) oder Insulin in Kombination mit Metformin (Patienten wurden nach Metformin-Gabe stratifiziert). Während der Studie wurden die Insulin-Dosen beibehalten, wobei eine Dosisreduktion zur Vermeidung von Hypoglykämien möglich war. Ebenso wurden die Metformin-Dosen während der Studie beibehalten. Patienten erhielten randomisiert im Verhältnis 2:1 Saxagliptin 5 mg täglich oder Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert. Die eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 57 Jahre alt und waren im Mittel seit 12 Jahren an Typ 2 Diabetes erkrankt. Nach 24 Wochen wurde unter Saxagliptin (n = 304) eine stärkere Senkung des HbA_{1c}-Wertes als unter Placebo (n = 151) erreicht. Die adjustierte mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert (HbA_{1c} = 8,7% in beiden Gruppen) betrug nach 24 Wochen -0,73% (95%-KI -0,83 bis -0,62) in der Saxagliptin-Gruppe und -0,32% (95%-KI -0,46 bis -0,17) in der Placebo-Gruppe. Die mittlere adjustierte Differenz der Änderung zwischen Saxagliptin und Placebo betrug -0,42 (95%-KI -0,59 bis -0,24). 17,3% der Patienten in der Saxagliptin-Gruppe und 6,7% der Patienten in der Placebo-Gruppe erreichten in Woche 24 einen HbA_{1c}-Wert <7%. In beiden Patientengruppen lagen die Abbruchraten wegen mangelnder glykämischer Kontrolle relativ hoch (22,7% unter Saxagliptin und 32,8% unter Placebo) [19, 37]. Hypoglykämien wurden während der Studie für 18,4% der Patienten unter Saxagliptin und 19,9% der Patienten unter Placebo berich-

tet (bestätigte Hypoglykämien: 5,3% unter Saxagliptin und 3,3% unter Placebo).

- Studie bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Wirksamkeit von Saxagliptin bei 129 Patienten mit Typ-2-Diabetes und Niereninsuffizienz wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie untersucht, die aus einer 12wöchigen initialen Studie und einer 40wöchigen doppelblinden Verlängerungsphase bestand [31, 32]. Eingeschlossene Patienten hatten einen HbA_{1c} zwischen 7,0% und 11,0% und eine Kreatinin-Clearance von unter 50 ml/min und erhielten entweder 2,5 mg Saxagliptin oder Placebo täglich über 12 Wochen zusätzlich zur bestehenden antidiabetischen Therapie. Die adjustierte mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes war nach 12 Wochen unter Saxagliptin mit -0,86% signifikant höher als in der Placebo-Gruppe mit -0,44%. Die mittlere Differenz der HbA_{1c}-Werte zwischen beiden Gruppen betrug -0,42% (95% Konfidenzintervall -0,71 bis -0,12%) [31]. Die Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes konnte auch in der Verlängerungsphase der Studie beobachtet werden, wobei die mittlere Änderung des HbA_{1c}-Wertes nach 52 Wochen bei -1,08% in der Saxagliptin-Gruppe und bei -0,36% in der Placebo-Gruppe lag. Die mittlere Differenz der HbA_{1c}-Werte betrug -0,73 (95%-KI -1,11 bis -0,34) [32]. Die Anzahl der Patienten, die die Verlängerungsphase, jedoch ohne Änderung der diabetischen Basismedikation, beendete war jedoch relativ gering (26 von 85 Patienten in der Saxagliptin-Gruppe und 34 von 85 Patienten in der Placebo-Gruppe) [32].

In Subgruppenanalysen niereninsuffizienter Patienten lag bei terminaler Niereninsuffizienz kein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Saxagliptin und Place-

bo vor ($-0,84\%$ versus $-0,87\%$) [31, 32]. Saxagliptin wurde in einer Dosierung von 2,5 mg täglich zur Behandlung von Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz zugelassen, jedoch nicht zur Behandlung von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz [1, 31, 32, 38]. Basierend auf der geringen Anzahl eingeschlossener Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wird jedoch auf die geringe Erfahrung in dieser Patientengruppe hingewiesen [1, 38].

- **Langzeitstudie zum Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse**

Eine prospektive Langzeitstudie untersucht derzeit den Einfluss von Saxagliptin auf kardiovaskuläre Ereignisse. Die SAVOR (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus*)-TIMI 53 Studie untersucht den Einfluss einer Saxagliptin Mono- oder Kombinationstherapie bei Typ 2 Diabetikern, die über 40 Jahre alt sind, einen HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5\%$ aufweisen, unter koronarer Herzerkrankung leiden oder weitere Risikofaktoren haben. Der primäre Endpunkt der Studie ist ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem ischämischem Schlaganfall. Die Studie wird etwa 16.500 Patienten einschließen und wahrscheinlich im Juli 2013 beendet werden [39, 41]. Im Jahr 2010 wurde eine retrospektive Meta-Analyse von 8 randomisierten kontrollierten klinischen Studien aus Phase 2 und 3 veröffentlicht, die Daten von 3356 mit Saxagliptin und 1251 mit einer Vergleichstherapie behandelten Patienten untersuchte [42]. Die Studie erfasste 22 kardiovaskuläre Ereignisse unter Saxagliptin und 18 unter Kontrolltherapie und zeigt somit keinen negativen Einfluss einer Saxagliptin-Therapie auf kardiovaskuläre Ereignisse. Die Studie hat jedoch zahlreiche Limitationen [42].

Verlässlichere Aussagen zum Einfluss von Saxagliptin auf kardiovaskuläre Ereignisse können erst aufgrund der Daten von SAVOR-TIMI 53 getroffen werden.

Unerwünschte Wirkungen. Zum Zulassungszeitpunkt lagen Daten zu 4042 Saxagliptin-behandelten Patienten vor, weitere 1459 Patienten waren länger als 24 Wochen mit Saxagliptin behandelt worden [10]. Damit existieren nur geringe Erfahrungen in der Langzeittherapie im Rahmen klinischer Studien. Aussagen zu seltenen unerwünschten Wirkungen (UAW) sind basierend auf diesen Daten nur begrenzt möglich. Sicherheitsdaten liegen aus 6 randomisierten, kontrollierten klinischen Doppelblindstudien vor. In einer zusammenfassenden Analyse dieser Daten war die Gesamthäufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse unter Saxagliptin vergleichbar mit Placebo, die Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse lag mit 3,3% unter Saxagliptin höher als mit 1,8% unter Placebo (Tab. A10BH-3, A10BH-4). Neben den in den Tabellen aufgeführten Nebenwirkungen wurden die folgenden unerwünschten Ereignisse bei mindestens zwei mit 5 mg Saxagliptin behandelten Patienten und häufiger als in der Placebogruppe beobachtet. Unter Monotherapie wurden häufig Schwindel und Müdigkeit berichtet. In der *Add-on*-Therapie zu Metformin wurden häufig Dyspepsien und Myalgien beobachtet. In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff traten gelegentlich Müdigkeit, Dyslipidämie und Hypertriglyceridämien auf. Im Rahmen der *Add-on*-Therapie mit Insulin wurden Hypoglykämien bei 18,4% der Patienten unter Saxagliptin und bei 19,9% der Patienten unter Placebo berichtet [1, 10, 11, 19].

Bei Kombinationen mit Sulfonylharnstoffen wurden Hypoglykämien beobachtet.

Tab. A10BH-3: Tabellarische Zusammenstellung der unerwünschten Wirkungen unter Saxagliptin (*Onglyza*[®]), basierend auf zulassungsrelevanten, randomisierten klinischen Studien (mod. nach [1])

Systemorganklasse Unerwünschte Wirkung	Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen nach Therapieregime			
	Saxagliptin Monotherapie	Saxagliptin + Metformin ¹	Saxagliptin + Sul- fonylharnstoffe (Glibenclamid)	Saxagliptin + Thiazolidindion
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Infektionen der oberen Atemwege	häufig	häufig	häufig	häufig
Harnwegsinfektion	häufig	häufig	häufig	häufig
Gastroenteritis	häufig	häufig	häufig	häufig
Sinusitis	häufig	häufig	häufig	häufig
Nasopharyngitis		häufig ²		
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen				
Hypoglykämie			sehr häufig	
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	häufig	häufig	häufig	häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Erbrechen	häufig	häufig	häufig	häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Periphere Ödeme				häufig

Häufigkeitsklassen: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

¹: initiale Metformin-Kombinationstherapie und *Add-on*-Kombinationstherapie

²: nur bei initialer Kombinationstherapie mit Metformin

tet. Die Inzidenz in der Gruppe mit Kombinationstherapie war nicht unterschiedlich zu der unter Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen. Eine Dosisreduktion von Saxagliptin ist bei Kombination mit Sulfonylharnstoffen daher nicht erforderlich, eine Dosisreduktion des Sulfonyl-

harnstoffes kann jedoch notwendig sein, um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren [1, 10].

In zusammenfassenden Analysen zur Monotherapie mit Saxagliptin traten Hautausschläge unter Saxagliptin mit 2,5% häufiger auf als in der Placebogruppe mit

Tab. A10BH-4: Unerwünschte Wirkungen, die zusätzlich nach Markteinführung in klinischen Studien oder in Spontanberichten beobachtet wurden (mod. nach [1]).

Systemorganklasse Unerwünschte Wirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Übelkeit	Häufig
Pankreatitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeitsreaktionen	Gelegentlich
Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischem Schock	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Angioödem	Selten
Dermatitis	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich
Hautausschlag	Häufig
Urtikaria	Gelegentlich

Häufigkeitsklassen: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

0,6% [1, 10, 11, 19]. Auch Kontaktdermatitis trat mit 1,2% vs. 0% häufiger unter Saxagliptin auf. Keiner der Fälle wurde jedoch als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend bewertet [10]. Da für andere DPP-4-Inhibitoren Bedenken in Bezug auf Hautläsionen bestehen und die Erfahrungen bei Typ-2-Diabetikern mit Hautkomplikationen begrenzt sind, wird empfohlen, behandelte Patienten auf das Auftreten von Hautreaktionen hin zu überwachen [1, 10, 11, 19].

Aspekte der Sicherheit und Verträglichkeit für die gesamte Klasse der DPP-4-Inhibitoren betreffen Hautläsionen (beobachtet in Studien bei Affen), gastrointestinale Toxizität (beobachtet bei Hunden), Hypersensitivitätsreaktionen, abnormale Leberfunktionstests, eine erhöhte Inzidenz von Infektionen, verminderte Lymphozyten-Werte und verminderte Blut-

plättchen-Werte sowie lokalisierte Ödeme [10]. Daneben wurde basierend auf einer erhöhten Anzahl von Infektionen unter Sitagliptin (*Januvia*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 18, S. 11 ff.) in einer 2008 erschienen Cochrane Meta-Analyse ein Einfluss von DPP-4-Inhibitoren auf das Immunsystem vermutet [14].

Bei anderen DPP-4-Inhibitoren wurden schwere allergischen Reaktionen wie Anaphylaxie, Angioödem, lokalisierte Ödeme und exfoliative Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom beobachtet. Es ist daher möglich, dass diese auch unter Saxagliptin auftreten können [10]. Auf schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Angioödem und anaphylaktische Reaktionen, sowie über das Auftreten von akuter Pankreatitis in Zusammenhang mit der Anwendung von Saxagliptin wies ein Rote-Hand-Brief hin.

Danach soll Saxagliptin nicht bei Patienten angewendet werden, die in ihrer Vorgeschichte bereits schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen gegen DPP-4-Inhibitoren entwickelt haben. Patienten sollen ebenfalls darüber aufgeklärt werden, dass anhaltende starke Bauchschmerzen ein charakteristisches Symptom einer akuten Pankreatitis sein können [44].

In den zulassungsrelevanten Studien wurde eine Erniedrigung der Lymphozyten-Werte beobachtet, die klinische Signifikanz dieser Beobachtungen ist jedoch nicht bekannt. Die entsprechenden Erniedrigungen waren nicht korreliert mit einem Auftreten von Infektionen, jedoch stehen keine Langzeitdaten zur Verfügung. Nach der Zulassung wird daher eine pharmakoepidemiologische Studie durchgeführt, um Änderungen der Lymphozyten-Werte und einen möglichen Zusammenhang mit Infektionen (aktive Tuberkulose, Herpes zoster) zu untersuchen [10]. Gleiches gilt für die Sicherheit bei immunsupprimierten Patienten und für die kardiovaskulären Langzeitwirkungen. Mehrere retrospektive Analysen sind mithilfe von Sekundärdatenanalysen von Versichertendaten in den USA (*Medicare, HealthCore Integrated Research Database*) und in Großbritannien (*General Practice Research Database, The Health Improvement Network Database*) geplant. Die Studien werden Daten zum Auftreten von Leberversagen, Nierenschädigungen, Hypersensitivitätsreaktionen, schweren Infektionen, Infektionen im Zusammenhang mit Fehlfunktionen der T-Lymphozyten sowie von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen evaluieren [43].

Arzneimittelwechselwirkungen. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Saxagliptin oder seinem aktiven Hauptmetaboliten wurden bei gesunden Patienten

durch gleichzeitige Gabe von Metformin (*Glucophage*[®] u. a.), Glibenclamid (*Euglucon N*[®] u. a.), Pioglitazon (*Actos*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 14, S. 92 ff.), Digoxin (*Lanicor*[®] u. a.), Simvastatin (*Zocor*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 19 90/91, S. 205 ff.), Omeprazol (*Antra*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1989/90, S. 229 ff.), Antacida oder Famotidin (*Pepdul*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL 86/87, S. 77 ff.) nicht in klinisch relevantem Ausmaß beeinflusst. Saxagliptin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik der gleichzeitig gegebenen Arzneistoffe Metformin (*Glucophage*[®] u. a.), Glibenclamid (*Euglucon N*[®] u. a.), Pioglitazon, Digoxin, Simvastatin, Diltiazem (*Dilzem*[®] u. a.) oder Ketoconazol (*Nizoral*[®] u. a.) [19, 45, 47].

Saxagliptin wird hauptsächlich über Cytochrom-P₄₅₀-CYP 3A4/5 abgebaut. Dementsprechend beeinflusste die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und dem starken CYP3A4/5-Inhibitor Ketoconazol die Pharmakokinetik von Saxagliptin: die maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) wurde um 62% erhöht und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve (*Area under the Curve*, AUC) um das 2,5fache. Für den aktiven Hauptmetaboliten 5-Hydroxy-Saxagliptin wurden die entsprechenden Werte dabei um 95% bzw. 88% gesenkt. Bei gleichzeitiger Gabe des mäßigen CYP3A4/5-Inhibitors Diltiazem wurde die C_{\max} von Saxagliptin um 63% und die AUC um das 2,1fache erhöht. Für den aktiven Metaboliten erniedrigten sich die entsprechenden Werte um 44%, bzw. 34% [1, 46, 47]). Bei der Kombination von Saxagliptin mit starken CYP3A4/5 Inhibitoren wie Atazanavir (*Ziagen*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 15, S. 262 ff.), Clarithromycin (*Klacid*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1991/92, S. 44 ff.), Indinavir (*Crixivan*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL

Tab. A10BH-5: Kosten je definierter Tagesdosis (*Defined Daily Dose*, DDD) in Deutschland von Antidiabetika (Quelle: Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen, WidO/Lauer-Taxe, Stand September 2012).

Wirkstoffklasse	Wirkstoff	DDD (mg)	Kosten je DDD (€)
Biguanide	Metformin	2000	0,18–5,46
Sulfonylharnstoff-Derivate	Glibenclamid	7	0,16–3,77
	Gliquidon	60	0,74–1,34
	Gliclazid	60	0,54–1,34
	Glimepirid	2	0,11–1,06
Alpha-Glucosidasehemmer	Acarbose	300	0,99–5,53
	Miglitol	300	1,04–3,91
Thiazolidindione (Glitazone)	Pioglitazon	30	1,32–3,04
Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren	Sitagliptin	100	1,88–8,73
	Vildagliptin	100	1,98–2,57
	Saxagliptin	5	1,77–4,19
	Linagliptin	5	1,91–2,16
Sulfonylharnstoff-Analoga	Repaglinid	4	0,50–5,24
	Nateglinid	360	1,64–4,96
GLP-1-Analoga	Exenatide	0,015, bzw. 0,286 (depot)	2,88–6,12
	Liraglutid	1,2	3,76–4,08

Band 11, S. 85 ff.), Ketoconazol, Itracozazol (*Sempera*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL 1991/92, S. 117 ff.), Nefazodon (*Nefadar*[®] a. H., siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 11, S. 424 ff.), Nelfinavir (*Viracept*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 11, S. 137 ff.), Ritonavir (*Norvir*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 11, S. 106 ff.), Saquinavir (*Invirase*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 11, S. 121 ff.) oder Telithromycin (*Ketek*[®], siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 14, S. 339 ff.) wird jedoch nach europäischer Fachinformation keine Dosisreduktion von Saxagliptin empfohlen. Jedoch sollen Patienten auf das Auftreten von Nebenwirkungen hin überwacht werden [1, 10]. Hingegen empfiehlt die amerikanische Fachinformation bei gleichzeitiger Gabe von starken CYP3A4/5-

Inhibitoren die Dosis auf 2,5 mg Saxagliptin pro Tag zu reduzieren [48].

Bei Anwendung von Saxagliptin mit dem starken CYP3A4/5-Induktor Rifampicin (*Eremfat*[®] u. a.) reduzierte sich die C_{max} von Saxagliptin um 53% und die AUC um 76%. Es zeigte sich jedoch innerhalb des Dosierungsintervalls kein Einfluss auf den aktiven Metaboliten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Saxagliptin mit starken CYP3A4/5-Induktoren wird eine sorgfältige Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen [1, 47].

Saxagliptin stellt im Gegensatz zu seinem aktiven Hauptmetaboliten ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) dar [10]. Bei gleichzeitiger Gabe des P-gp-Substrates Digoxin konnte kein klinisch relevanter Einfluss von Digoxin auf die Exposition

mit Saxagliptin oder 5-Hydroxy-Saxagliptin festgestellt werden. Saxagliptin zeigte auch keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin [10].

Wirtschaftliche Aspekte. Für Saxagliptin wird in der *Add-on*-Kombinationstherapie eine Dosierung von 5 mg einmal täglich in Kombination mit Metformin (*Glucophage*[®] u. a.), Insulin, einem Thiazolidindion oder einem Sulfonylharnstoff als definierte Tagesdosis (*Defined Daily Dose*, DDD) empfohlen, bei mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz 2,5 mg einmal täglich. Die Tagestherapiekosten für Saxagliptin sind je nach Packungsgröße mit € 1,77 bis € 4,19 im Vergleich zu anderen Antidiabetika hoch (Tab. A10BH-5).

Für Sitagliptin (*Januvia*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 18, S. 11 ff.) und Vildagliptin (*Galvus*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL Band 19, S. 71 ff.) ist nach Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) eine wirtschaftliche Verordnung auf jene Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen [49]. Für Saxagliptin wurde durch den G-BA ebenso wie für die Wirkstoffe Sitagliptin, Vildagliptin und für die Wirkstoffkombinationen Metformin/Sitagliptin und Metformin/Vildagliptin eine Nutzenbewertung veranlasst [2].

Literatur

- [1] Bristol-Myers Squibb (2011) *Onglyza*[®] Fachinformation.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (2013). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Saxag-

liptin/Metformin vom 2. Mai 2013
www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/
2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin
%20Metformin_BAnz.pdf.

- [3] Havale SH, Pal M (2009) Medicinal chemistry approaches to the inhibition of dipeptidyl peptidase-4 for the treatment of type 2 diabetes. *Bioorg Med Chem* 17: 1783–1802.
- [4] Zettl H, Schubert-Zsilavecz M, Steinhilber D (2010) Medicinal Chemistry of Incretin Mimetics and DPP-4 Inhibitors. *ChemMedChem* 5: 179–185.
- [5] Kim YB, Kopcho LM, Kirby MS, et al. (2006) Mechanism of Gly-Pro-pNA cleavage catalyzed by dipeptidyl peptidase-IV and its inhibition by saxagliptin (BMS-477118). *Arch Biochem Biophys* 445: 9–18.
- [6] Deacon CF (2011) Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 13: 7–18.
- [7] Thomas L, Eckhardt M, Langkopf E, Tadayyon M, Himmelsbach F, Mark M (2008) (R)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione (BI 1356), a novel xanthine-based dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, has a superior potency and longer duration of action compared with other dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 325: 175–182.
- [8] Baetta R, Corsini A (2011) Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs* 71: 1441–1467.
- [9] Wang A, Dorso C, Kopcho L, et al. (2012) Potency, selectivity and prolonged binding of saxagliptin to DPP4: maintenance of DPP4 inhibition by saxagliptin in vitro and ex vivo when compared to a rapidly-dissociating DPP4 inhibitor. *BMC Pharmacol* 12:2; doi: 10.1186/1471-2210-12-2.
- [10] European Medicines Agency (2009). *Onglyza*: EPAR – Public assessment report. Doc.Ref.: EMEA/538345/2009. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001039/WC500044319.pdf.
- [11] Dhillon S, Weber J (2009) Saxagliptin. *Drugs* 69:2103–2114.
- [12] Amori RE, Lau J, Pittas AG (2007) Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 298:194–206.
- [13] Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, et al. (2010) Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of rando-

- midized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20: 224–235.
- [14] Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. (2008) Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* CD006739.
- [15] Fura A, Khanna A, Vyas V, et al. (2009) Pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor saxagliptin in rats, dogs, and monkeys and clinical projections. *Drug Metab Dispos* 37: 1164–1171.
- [16] Su H, Boulton DW, Barros A Jr, et al. (2012) Characterization of the in vitro and in vivo metabolism and disposition and cytochrome P450 inhibition/induction profile of saxagliptin in human. *Drug Metab Dispos* 40: 1345–1356.
- [17] Augeri DJ, Robl JA, Betebenner DA, et al. (2005) Discovery and preclinical profile of Saxagliptin (BMS-477118): a highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 48: 5025–5037.
- [18] Boulton DW, Li L, Frevert EU, et al. (2011) Influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of saxagliptin. *Clin Pharmacokinet* 50: 253–265.
- [19] Yang LPH (2012) Saxagliptin: a review of its use as combination therapy in the management of type 2 diabetes mellitus in the EU. *Drugs* 72: 229–248.
- [20] Rosenstock J, Sankoh S, List JF (2008) Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 10: 76–86.
- [21] Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, et al. (2009) Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 25: 2401–2411.
- [22] Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, et al. (2009) Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 11: 611–622.
- [23] Pfützner A, Paz-Pacheco E, Allen E, et al. (2011) Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. *Diabetes Obes Metab* 13: 567–576.
- [24] DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al. (2009) The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 32: 1649–1655.
- [25] Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, et al. (2010) Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 64: 1619–1631.
- [26] Hermans MP, Delibasi T, Farmer I, et al. (2012) Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with uptitration of metformin in type 2 diabetes: the PROMPT study. *Curr Med Res Opin* 28: 1635–1645.
- [27] Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, et al. (2010) Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 26: 540–549.
- [28] Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, et al. (2009) Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 63: 1395–1406.
- [29] Hollander P, Li J, Allen E, et al. (2009) Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 4810–4819.
- [30] Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, et al. (2012) Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin* 28: 513–523.
- [31] Nowicki M, Rychlik I, Haller H, et al. (2011) Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 13: 523–532.
- [32] Nowicki M, Rychlik I, Haller H, et al. (2011) Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract* 65: 1230–1239.
- [33] Yang W, Pan CY, Tou C, et al. (2011) Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 94: 217–224.
- [34] Pan CY, Yang W, Tou C et al. (2012) Efficacy and safety of saxagliptin in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a ran-

- domized controlled trial. *Diabetes Metab Res Rev* 28: 268–275.
- [35] Chacra AR, Tan GH, Ravichandran S, et al. (2011) Safety and efficacy of saxagliptin in combination with submaximal sulphonylurea versus up-titrated sulphonylurea over 76 weeks. *Diab Vasc Dis Res* 8: 150–159.
- [36] Hollander PL, Li J, Frederich R, et al. (2011) Safety and efficacy of saxagliptin added to thiazolidinedione over 76 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 8: 125–135.
- [37] European Medicines Agency (2011). Onglyza-H-C-1039-II-11: EPAR – Assessment Report – Variation. Doc.Ref.: EMA/43321/2012. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001039/WC500121620.pdf.
- [38] European Medicines Agency (2011). Onglyza-H-C-1039-X-04: EPAR – Assessment Report – Variation. Procedure No. EMEA/H/C/001039/X/0004. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001039/WC500104371.pdf.
- [39] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al (2011) The design and rationale of the saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus-thrombolysis in myocardial infarction (SAVOR-TIMI) 53 study. *Am Heart J* 162: 818–825.e6.
- [40] Fonseca VA (2011) Ongoing clinical trials evaluating the cardiovascular safety and efficacy of therapeutic approaches to diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 108: 52B–8B.
- [41] Cobble ME, Frederich R (2012) Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: assessing cardiovascular data. *Cardiovasc Diabetol* 11: 6.
- [42] Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, et al. (2010) A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 122:16–27.
- [43] Lo Re V 3rd, Haynes K, Ming EE, et al. (2012) Safety of saxagliptin: rationale for and design of a series of postmarketing observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 21: 1202–1215.
- [44] Bristol-Myers Squibb (2012). Wichtige Informationen über das Auftreten schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen und akuter Pankreatitis in Zusammenhang mit der Anwendung von Saxagliptin (Onglyza®). www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2012/info-onglyza.html.
- [45] Patel CG, Kornhauser D, Vachharajani N, et al. (2011) Saxagliptin, a potent, selective inhibitor of DPP-4, does not alter the pharmacokinetics of three oral antidiabetic drugs (metformin, glyburide or pioglitazone) in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 13: 604–614.
- [46] Patel CG, Li L, Girgis S, et al. (2011) Two-way pharmacokinetic interaction studies between saxagliptin and cytochrome P450 substrates or inhibitors: simvastatin, diltiazem extended-release, and ketoconazole. *Clin Pharmacol* 3:13–25.
- [47] Scheen AJ (2010) Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 49: 573–588.
- [48] FDA (2011). Onglyza. Prescribing Information. Revision 12/2011. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022350s004lbl.pdf.
- [49] Gemeinsamer Bundesausschuss (2012). Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung. Therapiehinweise gemäß §92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i.V.m. §17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. www.g-ba.de/downloads/83-691-290/AM-RL-IV-Therapie_2012-05-01.pdf.