

Jahrgang 32

Nummer 1/2010

Saxagliptin (E. Gysling)	1
Ein weiteres «Gliptin-Antidabetikum», das den Abbau der Inkretine hemmt. Gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin sind keine grossen Unterschiede zu erkennen.	
Liraglutid (E. Gysling)	3
Wie Exenatid hat Liraglutid eine anhaltendere Wirkung als das physiologische Inkretin GLP-1, das die Insulinausschüttung stimuliert und die Glukagon-Produktion hemmt. Noch ist unklar, wie sich diese Medikamente auf Morbidität und Mortalität auswirken.	

Synopsis

Saxagliptin

E. Gysling

Saxagliptin (Onglyza®) wird – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika – zur Behandlung des Typ-2-Diabetes empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Saxagliptin ist das dritte «Gliptin», das in der Schweiz zugelassen wurde. Gliptine sind selektive Hemmer der Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). DPP-4 ist für den Abbau der «Inkretine» verantwortlich. Inkretine werden in endokrinen Darmzellen gebildet; die wichtigsten sind das Glukagon-ähnliche Peptid Typ 1 (GLP-1) und das Glukose-abhängige insulinotrope Polypeptid (GIP). Diese Peptide werden nach Nahrungsaufnahme vermehrt sezerniert, was zur Stimulierung der Insulinausschüttung sowie zur Hemmung der Glukagon-Produktion führt. Wie die schon früher eingeführten Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)¹ und Vildagliptin (Galvus®)² bewirkt Saxagliptin gemäss diesem Mechanismus eine anti-diabetische Wirkung. Zu beachten ist, dass DPP-4 nicht nur den Abbau der Inkretine katalysiert, sondern auch denjenigen von Zytokinen und anderen Peptiden.³

Pharmakokinetik

Nach oraler Aufnahme wird Saxagliptin rasch resorbiert: nach 2 Stunden sind maximale Plasmaspiegel erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 70%.³ Saxagliptin wird via CYP3A4 und CYP3A5 in eine aktive Verbindung, 5-Hydroxy-saxagliptin (M2), sowie in weitere, weniger bedeutsame Metaboliten umgewandelt. M2 hat etwa die Hälfte der pharmakologischen Aktivität von Saxagliptin.^{3,4} Die Plasmahalbwertszeit von Saxagliptin beträgt rund 2½ Stunden, diejenige von M2 etwa 3 Stunden. Saxagliptin wird vorwiegend renal ausgeschieden: etwa 70% einer Dosis findet sich in Form der Muttersub-

stanz oder von M2 im Urin. Entsprechend ist die Kinetik bei reduzierter Leberfunktion kaum verändert; bei Niereninsuffizienz (Kreatininclearance unter 50 ml/min) ist dagegen mit einer signifikanten Verzögerung der Ausscheidung zu rechnen.

Klinische Studien

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Saxagliptin liegen sechs publizierte Studien vor, in denen die neue Substanz als Monotherapie oder als Zusatztherapie getestet wurde. Auswirkungen auf die Morbidität und die Mortalität wurden in diesen Studien *nicht* untersucht. Bisher liegen auch keine Vergleiche mit anderen Gliptinen vor.

Saxagliptin-Monotherapie

In einer Doppelblindstudie erhielten Personen mit einem Typ-2-Diabetes und HbA1c-Werten zwischen 6,8 und 9,7% Saxagliptin in verschiedenen Dosierungen oder Placebo. Keine anderen Antidiabetika waren erlaubt. In der Kohorte, die «niedrige» Tagesdosen (zwischen 2,5 und 40 mg/Tag) erhielt, konnten 282 Personen während 12 Wochen behandelt werden. Die Placebobehandlung ergab eine HbA1c-Senkung um 0,27%; signifikant mehr liess sich in allen Dosisgruppen mit Saxagliptin erreichen (HbA1c-Senkung um 0,7 bis 0,9%). Eine Tagesdosis von 5 mg Saxagliptin erbrachte das beste Resultat. Unter dieser Dosis hatten 47%, in der Placebogruppe aber nur 20% der Behandelten einen HbA1c-Wert von weniger als 7%.⁵ In einer kleinen Hochdosis-Kohorte lagen die HbA1c-Werte nach 6 Wochen mit Placebo um 0,36%, mit Saxagliptin (100 mg/Tag) um 1,09% niedriger als initial.⁵

Eine zweite Doppelblindstudie, in der 265 Personen mit HbA1c-Werten zwischen 7 und 10% bis zum Studienende behandelt werden konnten, dauerte 24 Wochen. Drei Saxagliptin-Dosisgruppen (2,5 oder 5 oder 10 mg/Tag) und eine Placebogruppe wurden verglichen. Während unter Placebo der durchschnittliche HbA1c-Wert leicht anstieg (+0,19%), nahm dieser Wert unter Saxagliptin um 0,43 bis 0,54% ab. 35 bis 41% der aktiv Behandelten hatten schliesslich ein HbA1c unter 7%. Auch die Blutzuckerwerte (nüchtern und 2 Stunden postprandial) waren unter Saxagliptin signifikant niedriger als unter Placebo.⁶

75. B

2201

ig 32, Nr. 1/2010