



Fricke / Beck

Neue Arzneimittel

Fakten und Bewertungen

BAND 21

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Fricke / Beck
Neue Arzneimittel
Band 21

Fricke / Beck

Neue Arzneimittel

Fakten und Bewertungen

Band 21

von

Prof. Dr. Uwe Fricke

Institut für Pharmakologie, Universitätsklinikum Köln

und

Prof. Dr. Thomas Beck

Institut für Anatomie der Universität Rostock

Mit Beiträgen von

Thomas Beck, Volker Burst, Annette Freidank,
Judith Günther, Annette Immel-Sehr, Detlef Klauck,
Christoph Lüke, Jan Matthes, Hela-Felicitas Petereit,
Susanne Picker, Susanne Quellmann, Birgit Schindler,
Sven Schmiedl, Bettina Siegrist, Stephan Sollberg,
Valérie Straßmann, Christina Wagner, Anette Zawinell
und Rana Zeidan.

Mit 57 Abbildungen und 110 Tabellen

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Anschriften der Herausgeber:

Prof. Dr. rer. nat. Uwe Fricke
Institut für Pharmakologie
Universitätsklinikum Köln
Gleueler Str. 24
50931 Köln

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Beck
Institut für Anatomie
Universität Rostock
Gertrudenstr. 9
18057 Rostock

**Diese Buchreihe wurde begründet von Prof. Dr. Uwe Fricke und Prof. Dr. Wolfgang Klaus,
Institut für Pharmakologie, Universitätsklinikum Köln.**

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-8047-3182-0
ISSN: 0934-5159

Die in diesem Werk aufgeführten Angaben zu Medikation wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können Herausgeber, Autoren und Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Dem Leser wird empfohlen, sich vor einer Medikation in eigener Verantwortung anhand der Fachinformation oder anderen Herstellungsunterlagen kritisch zu informieren.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Übersetzung, Nachdruck, Mikroverfilmung oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

© 2014 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Printed in Germany
Satz: le-tex publishing services GmbH, Leipzig
Druck und Bindung: Kösel, Krugzell
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Vorwort

Im vorliegenden Band »NEUE ARZNEIMITTEL Band 21« werden 30 neue, bisher nicht allgemein bekannte Arzneistoffe, die in den Jahren 2009 bis 2012 offiziell in den Markt eingeführt wurden, vor dem Hintergrund der jeweils aktuellen Arzneimittelmarktsituation ausführlich beschrieben. Unabhängige Informationen bereitzustellen zu neuen Wirkstoffen und Einschätzungen ihrer therapeutischen Wertigkeit ist das Ziel der der Reihe »NEUE ARZNEIMITTEL«. Seit Erscheinen des ersten Bandes dieser Reihe im Jahr 1987 sind nunmehr insgesamt 663 neue Arzneistoffe vorgestellt und entsprechend den in der *Einleitung* näher erläuterten Kriterien bewertet worden. Dabei orientiert sich die Zuordnung der neuen Arzneistoffe zu den Kategorien »A–D« (siehe *Einleitung*) jeweils an der bei Markteinführung aktuellen Marktsituation. Da im Gegensatz zu vorhergehenden Bänden seit »NEUE ARZNEIMITTEL Band 11« Arzneistoffe mit gleicher Indikation jahresübergreifend zusammengefasst werden, kann es vorkommen, dass diese – trotz ähnlicher chemischer Struktur sowie identischem Wirkprinzip und vergleichbarer klinischer Wirksamkeit – zum Teil unterschiedlich bewertet werden, wenn sie erst zu einem späteren Zeitpunkt, d. h. in einem späteren Kalenderjahr, in den Markt eingeführt wurden.

Weiterhin ist es keine Selbstverständlichkeit, dass überhaupt unabhängige Informationen zu Arzneimitteln umfassend

verfügbar sind¹. Die Medizin gehört anders als die Naturwissenschaften nicht zu den exakten Wissenschaften, sondern bedient sich in großem Umfange empirischer Methoden zum Erkenntnisgewinn. Es sind stets aufwendige Vorkehrungen notwendig, um dann zu gewährleisten, dass diese Erkenntnisse verlässlich und auch klinisch bedeutsam sind. Es wiegt daher umso schwerer, wenn Daten zu klinischen Studien zwar einzelnen Akteuren intern bekannt, aber nicht allgemein zugänglich sind. Damit werden dem behandelnden Arzt und dem in der täglichen Beratung tätigen Apotheker Informationen vorenthalten. Wenn die bei *clinicaltrials.gov* registrierten klinischen Versuchsreihen auch 30 Monate nach ihrer Beendigung in mehr als der Hälfte der Fälle keine pflichtgemäße veröffentlichte Zusammenfassung aufweisen und selbst 3 Jahre nach Studienabschluss noch bei einem Drittel die Publikationspflicht nicht erfüllt ist, andererseits nur bei 22% die in den USA gesetzliche Publikationsfrist innerhalb von 12 Monaten eingehalten wird, wirft dies ein schlechtes Licht auf die Usancen in diesem Bereich². Anlass zu ernster Besorgnis sind aktuell auch die fragwürdigen Abläufe bei der Bewertung des Pankreatitisrisikos der Gliptine, u. a. kein Zugang zu Rohdaten

¹Lehman R, Loder E (2012) Missing clinical trial data, *Brit Med J* 344: d8158

²Ross JS, et al. (2012) Publication of NIH funded trials registered in *ClinicalTrials.gov*: cross sectional analysis. *Brit Med J* 344: d7292

für unabhängige Forscher, keine unabhängige Bewertung von Gewebeproben sowie Mängel in der Planung von Sicherheitsstudien³.

Wir hoffen, dass die mit »NEUE ARZNEIMITTEL 1986/87« erstmalig in dieser Form dargestellten umfassenden Informationen zur Pharmakologie, Pharmakokinetik und Klinik neu in den Markt eingeführter Arzneimittel auch weiterhin nützliche Anwendung finden. Unser besonderer Dank gilt den Autoren, die ganz wesentlich durch ihre Fachkunde zum vorliegenden Band beigetragen haben. Die Anerkennung aus Fach- und Leserkreisen ebenso wie kritische Anmerkungen und Hinweise haben wir dankbar aufgenommen. Dank gilt fer-

ner den pharmazeutischen Herstellern, die uns auf Anfrage mit zum Teil zusätzlicher Originalliteratur zu den dargestellten Arzneistoffen versehen haben. Nicht zuletzt ist es der hervorragenden Betreuung und zügigen Bearbeitung von Dr. Tim Kersebohm sowie den Mitarbeitern der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft Stuttgart zu verdanken, dass dieser Band 21 der Reihe »NEUE ARZNEIMITTEL« vorgelegt werden kann.

Für kritische Hinweise und Anregungen seitens der Nutzer dieser Buchreihe sind wir stets dankbar!

Köln und Rostock,
im November 2013

Uwe Fricke
Thomas Beck

³Cohen D (2013) Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed? Brit Med J 346: f3680

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Autoren	XI
Einleitung	1

A ALIMENTÄRES SYSTEM UND STOFFWECHSEL

A10	Antidiabetika	
A10B	Antidiabetika, exkl. Insuline	
A10BH	Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren)	7
A10BX	Andere Antidiabetika, exkl. Insuline	7
A10BH03	Saxagliptin (<i>Onglyza</i> [®])	17
A10BX07	Liraglutid (<i>Victoza</i> [®])	45

B BLUT UND BLUTBILDENDE ORGANE

B02	Antihämorrhagika	
B02B	Vitamin K und andere Hämostatika	
B02BX	Andere systemische Hämostatika	73
B02BX04	Romiplostim (<i>Nplate</i> [®])	83
B02BX05	Eltrombopag (<i>Revolade</i> [®])	102
B06	Hämatologika	
B06A	Andere Hämatologika	
B06AC	Mittel zur Behandlung des hereditären Angioödems	127
B06AC04	Conestat alfa (<i>Ruconest</i> [®])	130

C KARDIOVASKULÄRES SYSTEM

C03	Diuretika	
C03X	Andere Diuretika	
C03XA	Vasopressin-Antagonisten	141
C03XA01	Tolvaptan (<i>Samsca</i> [®])	144
C09	Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	
C09C	Angiotensin-II-Antagonisten, rein	
C09CA	Angiotensin-II-Antagonisten, rein	157
C09CA09	Azilsartanmedoxomil (<i>Edarbi</i> [®])	161

C10	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	
C10A	Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein	
C10AA	HMG-CoA-Reduktasehemmer	181
C10AA08	Pitavastatin (<i>Livazo</i> [®])	188
<hr/>		
G	UROGENITALSYSTEM UND SEXUALHORMONE	
G03	Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	
G03A	Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung	
G03AA	Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen	203
G03AD	Notfallkontrazeptiva	203
G03AA14	Nomegestrolacetat (<i>Zoely</i> [®])	209
G03AD02	Ulipristalacetat (<i>ellaOne</i> [®] , <i>Esmya</i> [®])	232
<hr/>		
J	ANTIINFEKTIVA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	
J05	Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	
J05A	Direkt wirkende antivirale Mittel	
J05AG	Nicht-nukleosidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase ...	255
J05AG05	Rilpivirin (<i>Edurant</i> [®] , <i>in Eviplera</i> [®])	263
J07	Impfstoffe	
J07B	Virale Impfstoffe	
J07BA	Enzephalitis-Impfstoffe	303
J07BA02	Japanische-Enzephalitis-Virus Stamm SA14-14-2 (inaktiviert) (<i>Ixiaro</i> [®])	307
<hr/>		
L	ANTINEOPLASTISCHE UND IMMUNMODULIERENDE MITTEL	
L01	Antineoplastische Mittel	
L01B	Antimetaboliten	
L01BC	Pyrimidin-Analoga	319
L01BC07	Azacitidin (<i>Vidaza</i> [®])	325
L01	Antineoplastische Mittel	
L01C	Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel	
L01CA	Vinca-Alkaloide und Analoga	345
L01CA05	Vinflunin (<i>Javlor</i> [®])	349
L01	Antineoplastische Mittel	
L01X	Andere antineoplastische Mittel	
L01XC	Monoklonale Antikörper	373
L01XE	Proteinkinase-Inhibitoren	373
L01XC11	Ipilimumab (<i>Yervoy</i> [®])	375
L01XE15	Vemurafenib (<i>Zelboraf</i> [®])	392

L03	Immunstimulanzien	
L03A	Immunstimulanzien	
L03AX	Andere Immunstimulanzien	407
L03AX14	Histamin (<i>Ceplene</i> [®])	414
L03AX15	Mifamurtid (<i>Mepact</i> [®])	428
L03AX16	Plerixafor (<i>Mozobil</i> [®])	443
L04	Immunsuppressiva	
L04A	Immunsuppressiva	
L04AC	Interleukin-Inhibitoren	461
L04AC05	Ustekinumab (<i>Stelara</i> [®])	466
L04AC08	Canakinumab (<i>Ilaris</i> [®])	479
L04	Immunsuppressiva	
L04A	Immunsuppressiva	
L04AX	Andere Immunsuppressiva	491
L04AX02	Thalidomid (<i>Thalidomide Celgene</i> [®])	496
L04AX05	Pirfenidon (<i>Esbriet</i> [®])	521
<hr/>		
N	NERVENSYSTEM	
N02	Analgetika	
N02A	Opioide	
N02AX	Andere Opioide	535
N02AX06	Tapentadol (<i>Palexia</i> [®])	540
N02	Analgetika	
N02B	Andere Analgetika und Antipyretika	
N02BG	Andere Analgetika und Antipyretika	555
N02BG10	Cannabinoide (Nabiximols) (<i>Sativex</i> [®])	559
N03	Antiepileptika	
N03A	Antiepileptika	
N03AX	Andere Antiepileptika	581
N03AX21	Retigabin (<i>Trobal</i> [®])	592
N05	Psycholeptika	
N05A	Antipsychotika	
N05AH	Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine	609
N05AH05	Asenapin (<i>Sycrest</i> [®])	614
<hr/>		
R	RESPIRATIONSTRAKT	
R03	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	
R03A	Inhalative Sympathomimetika	
R03AC	Selektive Beta₂-Adrenozeptor-Agonisten	629
R03AC18	Indacaterol (<i>Onbrez</i> [®] <i>Breezhaler</i> [®])	633

R06	Antihistaminika zur systemischen Anwendung	
R06A	Antihistaminika zur systemischen Anwendung	
R06AX	Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung	645
R06AX29	Bilastin (<i>Bitosen</i> [®])	649

S SINNESORGANE

S01	Ophthalmika	
S01B	Antiphlogistika	
S01BC	Nichtsteroidale Antiphlogistika	659
S01BC11	Bromfenac (<i>Yellox</i> [®])	661

Neue Arzneimittel (Kumulativer Index 1986/87 bis Band 20)	675
Sachregister	699
Interaktionen	723

Autoren

Prof. Dr. rer. nat. habil. Thomas Beck
Institut für Anatomie
Universität Rostock
Gertrudenstr. 9
18057 Rostock

Priv.-Doz. Dr. med. Volker Burst
Klinik II für Innere Medizin
Klinikum der Universität zu Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Dr. rer. nat. Annette Freidank
Apotheke und Patienten-Beratungs-Zentrum
Klinikum Fulda gAG
Pacelliallee 4
36043 Fulda

Dr. rer. nat. Judith Günther
Kurt-Tucholsky-Str. 38
79100 Freiburg

Dr. rer. nat. Annette Immel-Sehr
Behringstraße 44
53177 Bonn-Bad Godesberg

Dr. rer. nat. Detlef Klauck
Apothekerkammer Sachsen-Anhalt
Dr.-Eisenbart-Ring 2
39120 Magdeburg

Prof. Dr. med. Christoph Lüke
Bunzlauer Str. 3
50858 Köln

Priv.-Doz. Dr. med. Jan Matthes
Institut für Pharmakologie
Universitätsklinikum Köln
Gleueler Str. 24
50931 Köln

Priv.-Doz. Dr. med. Hela-Felicitas Petereit
Praxis rechts vom Rhein
Böckingstr. 54–56
51063 Köln

Priv.-Doz. Dr. med. Susanne Picker
Tilsiter Str. 65
59558 Lippstadt

Dr. rer. medic. Susanne Quellmann
Siegfriedstr. 7
50678 Köln

Dr. rer. nat. Birgit Schindler
Fürstenbergstr. 17
79102 Freiburg

Dr. med. Sven Schmiedl
Helios Klinikum Wuppertal
Philipp Klee-Institut für Klinische Pharmakologie
Heusnerstr. 40
42283 Wuppertal

Dr. rer. nat. Bettina Siegrist
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Apotheke des Klinikums
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Prof. Dr. med. Stephan Sollberg
Mittelstr. 10
19370 Parchim

Dr. rer. nat. Valérie Straßmann
Ubierstr. 15
53173 Bonn

Christina Wagner
Bornheimer Str. 106
53119 Bonn

Dr. rer. nat. Anette Zawinell
Koppenplatz 6
10115 Berlin

Rana Zeidan
Wolfensteindamm 2
12165 Berlin

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, siehe

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 Gliclazid Glimepirid 	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"> Proglitazon 	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.

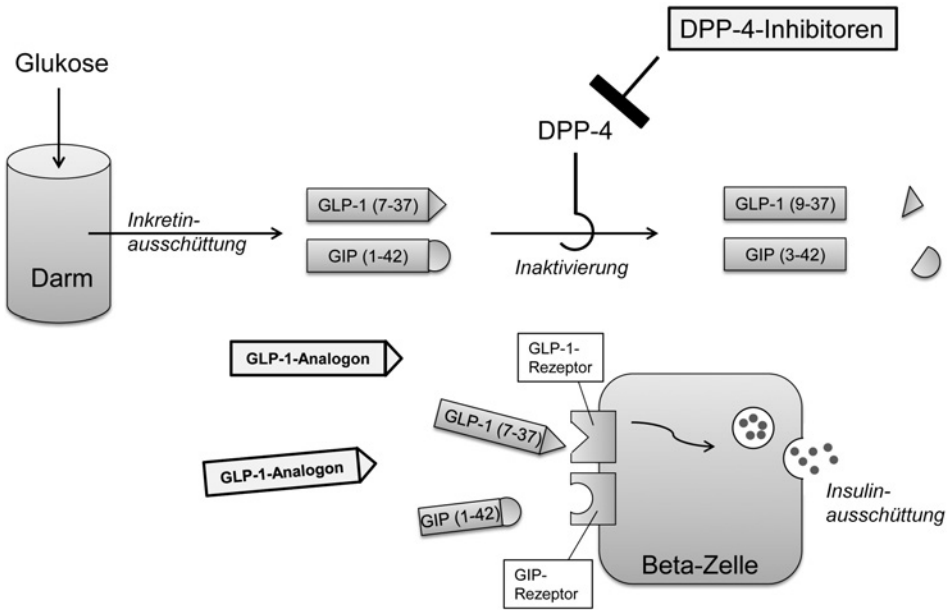


Abb. A10B-1: Schematische Darstellung des Wirkungsmechanismus inkretinbasierter Therapieprinzipien (modifiziert nach [13, 16]). Hemmstoffe der Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) hemmen den Abbau der vom Darm bei enteraler Glukoseaufnahme ausgeschütteten Inkretine GLP-1 und GIP, die durch Abspaltung eines 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-

naler 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].

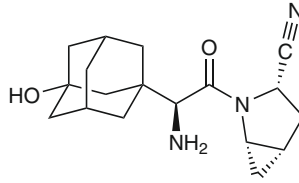
Literatur

- [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,