

Jahrgang 32

Nummer 1/2010

<b>Saxagliptin</b> (E. Gysling) .....	1
Ein weiteres «Gliptin-Antidiabetikum», das den Abbau der Inkretine hemmt. Gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin sind keine grossen Unterschiede zu erkennen.	
<b>Liraglutid</b> (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<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup>)<sup>1</sup> und Vildagliptin (Galvus<sup>®</sup>)<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup>

#### Pharmakokinetik

Nach oraler Aufnahme wird Saxagliptin rasch resorbiert: nach 2 Stunden sind maximale Plasmaspiegel erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 70%.<sup>3</sup> 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.<sup>3,4</sup> 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%.<sup>5</sup> 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.<sup>5</sup>

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.<sup>6</sup>

### *Saxagliptin in Kombination mit Metformin*

Bei 991 Personen mit HbA1c-Werten zwischen 8 und 12%, die *vorher nicht behandelt* worden waren, wurden Metformin (Glucophage® u.a., 500 bis 2000 mg/Tag) allein, Saxagliptin allein (10 mg/Tag) und die Kombination der beiden Medikamente während 24 Wochen doppelblind verglichen. Falls keine adäquate Blutzuckerkontrolle erreicht wurde, konnte zusätzlich Pioglitazon (Actos®) gegeben werden. Mit der Metformin-Saxagliptin-Kombination liess sich das beste Resultat erreichen (mittlere HbA1c-Senkung um 2,5% gegenüber dem Ausgangswert), wobei in Kombination 5 mg Saxagliptin ebenso wirksam war wie 10 mg. Metformin allein ergab im Durchschnitt eine HbA1c-Senkung um 2,0%. Auch die Nüchtern- und Postprandial-Blutzuckerwerte wurden von der Kombination signifikant günstiger beeinflusst als von den Monotherapien.<sup>7</sup>

In einer Doppelblindstudie, in die 743 Diabetesranke *unter einer stabilen Metformindosis* (1500 bis 2550 mg/Tag) aufgenommen wurden, wurde während 24 Wochen zusätzlich Saxagliptin oder Placebo verabreicht. Auch hier war bei ungenügender Wirkung die Verabreichung von Pioglitazon erlaubt. Der beste Effekt ergab sich mit der 5-mg-Tagesdosis von Saxagliptin: eine HbA1c-Senkung um durchschnittlich 0,69%. Dank der Metformin-Saxagliptin-Kombination erreichten etwa 40% der Behandelten HbA1c-Werte unter 7%.<sup>8</sup>

### *Kombination mit anderen oralen Antidiabetika*

Eine 24-wöchige Doppelblindstudie diente dem Vergleich einer Monotherapie mit *Glibenclamid* (Daonil® u.a.) in einer Dosis von 7,5 bis 15 mg/Tag mit der Kombination Glibenclamid-Saxagliptin. Bei ungenügender Wirkung konnte Metformin gegeben werden. 768 Personen mit initialen HbA1c-Werten im Bereich von 7,5 bis 10% nahmen an der Studie teil. In Kombination mit dem Sulfonylharnstoff war die Tagesdosis von 2,5 mg Saxagliptin mit einer HbA1c-Senkung um 0,54% nur marginal weniger wirksam als die 5-mg-Dosis (-0,69%).<sup>9</sup> In einer weiteren Doppelblindstudie erhielten 565 Diabetesranke Saxagliptin (2,5 oder 5 mg/Tag) oder Placebo zusätzlich zu einer stabilen Grundbehandlung mit einem Glitazon. In der Studie wurde generell *Pioglitazon* (30 bis 45 mg/Tag) verabreicht. Auch in dieser Studie konnte innerhalb von 24 Wochen mit der Kombination eine signifikante Verbesserung der Stoffwechsellaage erreicht werden.<sup>10</sup>

### **Unerwünschte Wirkungen**

Unter Saxagliptin wurden bei mehr als 5% der Behandelten Kopfschmerzen sowie Infekte der oberen Luftwege und der Harnwege beobachtet. Solche unerwünschte Ereignisse waren in den Studien unter Placebo ähnlich häufig. Bei mehr als 2% der aktiv Behandelten und um wenigstens 1% häufiger als unter Placebo wurden Sinusitiden, Bauchschmerzen, Gastroenteritis oder Erbrechen registriert. Die absolute Lymphozytenzahl nimmt unter Saxagliptin dosisabhängig ab. Bei einem Patienten kam es zu einer Lymphozytopenie, die jedoch möglicherweise durch eine gleichzeitig durchgeführte Radiotherapie erklärt ist. Allergische Reaktionen (Urtikaria, Gesichtssödem) traten bei 1,5% der mit Saxagliptin Behandelten auf. Eindeutige Hypoglykämien wurden fast nur unter einer kombinierten Therapie mit einem Sulfonylharnstoff festgestellt. Generell führt Saxagliptin nicht zu

einer Gewichtszunahme. Bei der Kombination einer 5-mg-Tagesdosis von Saxagliptin mit Pioglitazon wurden jedoch häufig periphere Ödeme beobachtet. Gemäss den Angaben der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA kann Sitagliptin eine akute Pankreatitis verursachen; für Saxagliptin ist bisher kein entsprechendes Risiko dokumentiert.

### *Interaktionen*

Starke CYP3A4/5-Hemmer wie Ketoconazol (Nizoral®) können zu einem deutlichen Anstieg der Plasmaspiegel von Saxagliptin führen; ist eine gleichzeitige Verabreichung notwendig, so sollte die Tagesdosis 2,5 mg nicht übersteigen. Schwächere CYP3A4/5-Hemmer wie Diltiazem (Dilzem® u.a.) erfordern nicht unbedingt eine Dosisbeschränkung. Saxagliptin beeinflusst nach bisherigem Wissen die Kinetik anderer Medikamente nicht.

### **Dosierung, Verabreichung, Kosten**

Saxagliptin (Onglyza®) ist als Filmtabletten zu 2,5 mg und zu 5 mg erhältlich und in der Schweiz beschränkt kassenzulässig. Es ist zur Behandlung von Erwachsenen mit einem Typ-2-Diabetes in einer Tagesdosis von 2,5 oder 5 mg als Monotherapie oder als Zusatz zu Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen zugelassen. Eine Kombination mit Insulin wird nicht empfohlen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance <50 ml/min) beträgt die Höchstdosis 2,5 mg/Tag. Bei Clearancewerten unter 30 ml/min soll Saxagliptin nicht verwendet werden. Vor der ersten Verabreichung sollte der Kreatinin-Plasmaspiegel überprüft werden. Bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren ist das Medikament nicht untersucht worden; auch bei Schwangeren und bei stillenden Frauen wird Saxagliptin besser vermieden. Die Behandlung mit Saxagliptin kostet, unabhängig von der Dosis, CHF 74.30 monatlich. Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) ist teurer (CHF 84.75), Vildagliptin (Galvus®) wesentlich billiger (CHF 40.50 monatlich). (Ob allerdings die empfohlenen Dosierungen äquivalent sind, ist nicht eindeutig geklärt.) Metformin-Generika ermöglichen eine nochmals viel günstigere Therapie (monatlich CHF 13.- bei einer Tagesdosis von 2 g).

### **Kommentar**

*Obwohl keine direkten Vergleiche vorliegen, lässt sich annehmen, dass Saxagliptin das glykosylierte Hämoglobin und die Glukosespiegel in ähnlichem, relativ bescheidenem Ausmass senkt wie die anderen beiden DPP-4-Hemmer Sitagliptin und Vildagliptin. Mit dem letzteren wurden in Tierversuchen kutane und renale Probleme beobachtet, weshalb es in den USA bisher nicht zugelassen ist.<sup>2</sup> Vildagliptin ist jedoch wesentlich kostengünstiger. Andere relevant erscheinende Unterschiede zwischen den DPP-4-Hemmern lassen sich nicht erkennen. Da diese Medikamente nicht nur Inkretine, sondern noch weitere Peptide hemmen, ist ihre langfristige Verträglichkeit aber schwer abzuschätzen.*

*Im Vergleich mit den Inkretin-ähnlichen Polypeptiden Exenatid und Liraglutid (siehe den folgenden Text) sind DPP-4-Hemmer weniger wirksam, jedoch auch einfacher anzuwenden (oral statt subkutan), besser verträglich und billiger.*

*Solange wir nicht mehr über Vor- und Nachteile einer längerfristigen Therapie mit DPP-4-Hemmern wissen, empfiehlt es sich weiterhin, diese Mittel mit grösster Zurückhaltung zu verschreiben.*

## Literatur

- 1 Masche UP. *pharma-kritik* 2007; 29: 17-19
- 2 Masche UP. *pharma-kritik* 2008; 30: 39-40
- 3 Borja-Hart NL, Whalen KL. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1046-53
- 4 Scheen AJ. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 648-58
- 5 Rosenstock J et al. *Diabetes Obes Metab* 2008 10: 376-86
- 6 Rosenstock J et al. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2401-11
- 7 Jadzinsky M et al. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 611-22
- 8 DeFronzo RA et al. *Diabetes Care* 2009; 32: 1649-55
- 9 Chacra AR et al. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1395-406
- 10 Hollander P et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4810-9

---

## Synopsis

---

# Liraglutid

E. Gysling

Liraglutid (Victoza<sup>®</sup>) wird in Kombination mit oralen Antidiabetika zur parenteralen Behandlung des Typ-2-Diabetes empfohlen.

### Chemie/Pharmakologie

Inkretine – insbesondere das Glukagon-ähnliche Peptid Typ 1 (GLP-1) – werden im Darm gebildet und bei Nahrungsaufnahme freigesetzt. Sie führen zur Stimulierung der Insulinausschüttung und zur Hemmung der Glukagon-Produktion. Wie Exenatid (Byetta<sup>®</sup>)<sup>1</sup> ist Liraglutid ein gentechnisch hergestelltes Polypeptid, das die Wirkung des GLP-1 imitiert. So bewirken diese beiden Polypeptide einen analogen Effekt wie die Gliptine (Sitagliptin [Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup>], Vildagliptin [Galvus<sup>®</sup>], Saxagliptin [Onglyza<sup>®</sup>], siehe im vorausgehenden Text). Die Wirkung der letzteren beruht auf der Hemmung der Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), die für den GLP-1-Abbau wichtig ist. Exenatid und Liraglutid werden von der DPP-4 nicht inaktiviert. Wie Exenatid führt Liraglutid zu einem Gefühl der Sättigung und deshalb auch zur Gewichtsabnahme; diese Wirkungen beruhen wahrscheinlich einerseits auf einer Verlangsamung der Magenentleerung, andererseits auf zentralnervösen Mechanismen.<sup>2</sup>

### Pharmakokinetik

Nach subkutaner Injektion wird Liraglutid nur langsam resorbiert und zu etwa 55% biologisch verfügbar. Maximale Plasmaspiegel sind 8 bis 12 Stunden nach der Injektion erreicht. Das Medikament wird wie andere Polypeptide endogen metabolisiert, ohne dass ein Organ spezifisch als Ort der Biotransformation bezeichnet werden kann. Die bei anderen Medikamenten bedeutsamen Zytochrome spielen dabei keine Rolle. Die Plasmahalbwertszeit wird auf 13 Stunden geschätzt. Über den Zeitraum von 6 bis 8 Tagen finden sich etwa 6% einer Liraglutid-Dosis als Metaboliten im Urin und etwa 5% im Stuhl.<sup>2</sup>

### Klinische Studien

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liraglutid sind in zahlreichen Studien untersucht worden. Von besonderer Bedeutung

sind sechs grosse Studien, die unter dem Titel LEAD-Programm («Liraglutide Effects and Action in Diabetes») liefen, sowie eine Vergleichsstudie mit Sitagliptin. Alle diese Studien wurden randomisiert (aber teilweise offen) durchgeführt; Personen mit einem Typ-2-Diabetes und erhöhten HbA1c-Werten (in der Regel zwischen 7 und 11%, bei vorausgehender Mehrfachtherapie zwischen 7 und 10%) wurden aufgenommen. Die Mittelwerte des HbA1c in den verschiedenen Studien betragen initial 8,2 bis 8,5%.

Die sechs LEAD-Studien lassen sich folgendermassen zusammenfassen (die HbA1c-Veränderungen entsprechen den in den Studien erreichten Mittelwerten):

LEAD-3, eine 52wöchige Studie mit 746 Teilnehmenden: Die *Monotherapie* mit Liraglutid (1,2 oder 1,8 mg/Tag) führte zu einer signifikant deutlicheren Senkung des HbA1c (um 0,84 bis 1,14%) als eine Monotherapie mit dem Sulfonylharnstoff Glimperid (Amaryl<sup>®</sup> u.a., 8 mg/Tag: Senkung um 0,51%).<sup>3</sup>

LEAD-1, eine 26wöchige Studie mit 1041 Teilnehmenden: Eine Basistherapie mit Glimperid (2-4 mg/Tag) wurde durch Liraglutid (0,6 oder 1,2 oder 1,8 mg/Tag) *ergänzt*; so erhielt man ein besseres Resultat (HbA1c minus 0,6 bis 1,1%) als wenn Rosiglitazon (Avandia<sup>®</sup>, 4 mg/Tag) hinzugefügt wurde (HbA1c minus 0,4%).<sup>4</sup>

LEAD-2, eine 26wöchige Studie mit 1091 Teilnehmenden: Eine Basistherapie mit Metformin (Glucophage<sup>®</sup> u.a., 2 g/Tag) wurde durch Liraglutid (0,6 oder 1,2 oder 1,8 mg/Tag) *ergänzt*; so erhielt man ein ähnliches Resultat (HbA1c minus 0,7 bis 1,0%) wie wenn statt Liraglutid Glimperid (4 mg/Tag) hinzugefügt wurde (HbA1c minus 1,0%).<sup>5</sup>

LEAD-4, eine 26wöchige Studie mit 533 Teilnehmenden: Wurde eine kombinierte orale Therapie mit Metformin (2 g/Tag) und Rosiglitazon (8 mg/Tag) mit Liraglutid *ergänzt*, so erreichte man sowohl mit 1,2 mg/Tag als auch mit 1,8 mg/Tag eine HbA1c-Senkung um 1,5%, mit Placebo aber lediglich um 0,5%.<sup>6</sup>

LEAD-5, eine 26wöchige Studie mit 581 Teilnehmenden: Wurde eine kombinierte orale Therapie mit Metformin (2 g/Tag) und Glimperid (4 mg/Tag) mit Liraglutid (1,8 mg/Tag) *ergänzt*, so erhielt man eine signifikant bessere HbA1c-Senkung (um 1,33%) als mit einer individuell dosierten Therapie mit Insulin-Glargin (Lantus<sup>®</sup>, Senkung um 1,09%).<sup>7</sup>

LEAD-6, eine 26wöchige Studie mit 464 Teilnehmenden: Wurde eine orale Therapie mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff mit Liraglutid (1,8 mg/Tag) *ergänzt*, so erhielt man eine signifikant deutlichere HbA1c-Senkung (um 1,2%) als mit *Exenatid* (zweimal täglich 10 mcg: Senkung um 0,79%).<sup>8</sup>

In allen LEAD-Studien wurde unter Luraglutid auch eine *Gewichtsabnahme* (meistens in der Grössenordnung von 2 bis 3 kg) und eine leichte Senkung des systolischen Blutdrucks beobachtet.

*Vergleich mit Sitagliptin:* 665 Diabeteskranke wurden während 26 Wochen entweder mit Liraglutid (entweder 1,2 oder 1,8 mg täglich s.c.) oder mit Sitagliptin (100 mg/Tag per os) behandelt. Die höhere Liraglutid-Dosis senkte das HbA1c durchschnittlich um 1,5%, die niedrigere Dosis um 1,24%. Mit Sitagliptin wurde eine HbA1c-Senkung um 0,9% erreicht (signifikant weniger als mit Liraglutid).<sup>9</sup>

Studien, die über die Morbidität und Mortalität unter Liraglutid Auskunft gäben, liegen bisher nicht vor.

Erwähnenswert ist auch eine Doppelblindstudie bei 564 *übergewichtigen Personen ohne Diabetes*, in der Liraglutid in verschiedenen Dosierungen während 20 Wochen mit *Orlistat* (Xenical<sup>®</sup>, dreimal täglich 120 mg) und mit *Placebo* verglichen wurde. Alle Teilnehmenden befolgten eine Diät mit nur 500 kcal täglich und wurden aufgefordert, ihre körperliche Aktivität zu intensivieren. In vergleichsweise hohen Tagesdosen (2,4 oder 3,0 mg) führte Liraglutid zu einer signifikant stärkeren Gewichtsreduktion als Orlistat. In niedrigeren Dosen war das neue Medikament zwar dem Placebo überlegen, aber nicht signifikant wirksamer als Orlistat. Die durchschnittliche Gewichtsreduktion nach 20 Wochen unter 3 mg Liraglutid täglich betrug 7,2 kg. Auch in dieser Studie wurde unter Liraglutid eine Blutdrucksenkung beobachtet; die Glukosetoleranz oder der Nüchtern-Glukosewerte wurden vorteilhaft beeinflusst.<sup>10</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Liraglutid verursacht – besonders in den ersten Wochen der Behandlung – dosisabhängig bei mindestens 10 bis 20% der Behandelten *Brechreiz, Erbrechen und Durchfall*. Auch *Dyspepsie* und *Verstopfung* kommen vor. Eine akute *Pankreatitis* ist bei Diabeteskranken generell häufiger als bei Personen ohne Diabetes; unter Liraglutid war diese Komplikation in den Studien aber eindeutig häufiger als unter anderen Antidiabetika.<sup>11</sup> Da es sich aber dennoch um ein sehr seltenes Ereignis handelt – bisher wurden unter Liraglutid 7 Fälle bekannt –, gilt ein Zusammenhang mit dem Medikament bisher als ungesichert.

Unter Liraglutid werden auch häufig *Kopfschmerzen*, *Pharyngitis* und *Inappetenz* beobachtet. Eine *Hypoglykämie* kann besonders bei kombinierter Therapie mit Sulfonylharnstoffen auftreten, ist aber selten ausgeprägt (bei weniger als 1% der Behandelten). *Antikörper* gegen Liraglutid können bei weniger als 10% der Behandelten nachgewiesen werden; die Wirksamkeit von Liraglutid scheint jedoch von Antikörpern nicht beeinflusst zu werden. In Tierversuchen traten unter Liraglutid medulläre *Schilddrüsentumoren* auf;<sup>11</sup> gemäss Firmenangaben sind auch beim Menschen Schilddrüsenprobleme (Anstieg des Plasma-Calcitonins, Strumen, Schilddrüsentumoren) unter Liraglutid häufiger als in den Vergleichsgruppen.

### Interaktionen

Das Sulfonylharnstoff-bedingte Hypoglykämie-Risiko kann ansteigen, wenn zusätzlich Liraglutid verabreicht wird; die Dosis des Sulfonylharnstoffs muss eventuell reduziert werden. Ob Liraglutid die Wirkung von oralen Antikoagulantien beeinflussen kann, ist nicht geklärt, weshalb die INR initial häufiger überprüft werden soll.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Liraglutid (Victoza<sup>®</sup>) ist als «Fertigpen» mit 3 ml Injektionslösung, die total 18 mg Liraglutid enthalten, verfügbar und limitiert kassenzulässig. Das Präparat ist in der Schweiz zur *kombinierten* Therapie des Typ-2-Diabetes zugelassen, wenn die orale Therapie mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff bzw. mit Metformin und einem Glitazon nicht genügt. Liraglutid wird einmal täglich zu einem beliebigen Zeitpunkt subkutan injiziert; in der ersten Woche beträgt die Dosis 0,6 mg/Tag, von der zweiten Woche an wird 1,2 mg/Tag verabreicht. Die Dosis kann frühestens von der dritten Woche an auf maximal 1,8 mg/Tag erhöht werden. Zur Verabreichung

bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren, bei schwangere- ren und stillenden Frauen und bei Personen mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz liegen keine genügenden klinischen Daten vor; bei diesen Personen soll Liraglutid nicht verwendet werden. Bei Personen über 75 und bei solchen mit Leberfunktionsstörungen sind die Erfahrungen gering. Für eine Tagesdosis von 1,2 mg betragen die Kosten CHF 171.90 pro Monat, für die höhere Dosis (1,8 mg/Tag) sind es CHF 257.85 pro Monat. Exenatid (Byetta<sup>®</sup>) kostet CHF 164.35 monatlich (unabhängig von der Tagesdosis). Alle anderen antidiabetischen Therapien sind sehr viel billiger (beispielsweise kostet Insulin-Glargin in einer Dosis von 25 E/Tag monatlich nur rund 53 Franken.)

### Kommentar

*Es ist denkbar, dass wir uns an einer Wegscheide der Diabetestherapie befinden: eine tägliche Liraglutid-Injektion genügt offenbar, um ohne nennenswerte Hypoglykämiegefahr und ohne Gewichtszunahme eine bessere Senkung der HbA1c- und Blutzuckerwerte zu erreichen als mit Insulin-Glargin. Und es kommt noch besser: bereits liegen Daten zu einem langwirkenden Exenatid-Präparat vor, das – bei vergleichbaren Resultaten – nur einmal wöchentlich verabreicht werden muss.<sup>12</sup> Umso wichtiger ist es, dass wir nicht wie hypnotisiert auf die positiven Auswirkungen auf Surrogatendpunkte starren, sondern uns daran erinnern, dass nur zählt, was am Ende praktisch herauskommt. Mit anderen Worten: solange wir nicht über überzeugende Daten zu klinisch «harten» Endpunkten verfügen, kann die «Inkretin-Therapie» nicht als gute Alternative angesehen werden. Soviel sollten wir eigentlich aus der neueren Medizingeschichte (Rofecoxib, Rosiglitazon) gelernt haben.*

### Literatur

- 1 Ritzmann P. *pharma-kritik* 2007; 29: 41-3
- 2 Neumiller JJ, Campbell RK. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1433-44
- 3 Garber A et al. *Lancet* 2009; 373: 473-81
- 4 Marre M et al. *Diabet Med* 2009; 26: 268-78
- 5 Nauck M et al. *Diabetes Care* 2009; 32: 84-90
- 6 Zinman B et al. *Diabetes Care* 2009; 32: 1224-30
- 7 Russell-Jones D et al. *Diabetologia* 2009; 52: 2046-55
- 8 Buse JB et al. *Lancet* 2009; 374: 39-47
- 9 Prately RE et al. *Lancet* 2010; 375: 1447-56
- 10 Astrup A et al. *Lancet* 2009; 374: 1606-16
- 11 Parks M, Rosebraugh C. *N Engl J Med* 2010; 362: 774-7
- 12 Diamant M et al. *Lancet* 2010; 375: 2234-43

## pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etzel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer  
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 32 (2010): 102 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2010 Infomed Wil. All rights reserved.