



Sitagliptin

Sitagliptin wurde 2007 in den deutschen Markt eingeführt. Es steht als Monopräparat oder als Fixkombination mit Metformin zur Verfügung.

Sitagliptin senkt zwar das HbA_{1c}, verbessert aber nicht die patientenrelevanten Endpunkte wie Morbidität und kardiovaskuläre Mortalität. Symptomatische Hypoglykämien wurden seltener registriert als unter Sulfonylharnstoffen.

Primär sind Wirkstoffe vorzuziehen, bei denen eine Verbesserung der Morbidität und/oder Mortalität gezeigt werden konnte (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulin, bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen auch Empagliflozin und Liraglutid). Sitagliptin ist daher insbesondere für solche Patienten geeignet, bei denen diese Wirkstoffe bezüglich der HbA_{1c}-Senkung nicht ausreichen oder aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden können.

Indikation (1)¹

Als Monotherapie:

- bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit:

- Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Als orale Zwei- oder Dreifachtherapie in Kombination mit:

- einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.
- einem Peroxisomal-Proliferator-activated-Receptor-gamma(PPAR γ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR γ -Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Sitagliptin ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes senkt Sitagliptin in der Monotherapie oder als Add-on zu Sulfonylharnstoffen, Metformin, Pioglitazon oder Insulin das HbA_{1c} um durchschnittlich 0,6–1,0 % (3).
- Auf die Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte wie kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (Reduzierung von Herzinfarkten, instabiler Angina oder Schlaganfällen) hatte Sitagliptin in der kardiovaskulären Outcome-Studie TECOS keinen Einfluss. Auch diabetische Retinopathie und Neuropathien wurden unter Sitagliptin nicht vermindert. Stationäre Behandlungen wegen einer Herzinsuffizienz traten unter einer Behandlung mit Sitagliptin nicht häufiger auf (4).
- Symptomatische Hypoglykämien traten unter Sitagliptin nicht häufiger auf als unter Placebo (4). Jeweils in Kombination mit Metformin eingesetzt, wurden unter Sitagliptin weniger symptomatische Hypoglykämien registriert als unter Glipizid (0,1 vs. 1,1 Ereignisse pro Patientenjahr) (5).
- Die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren (u. a. Sitagliptin) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer

¹ Die zugelassenen Anwendungsgebiete für die Fixkombination Sitagliptin + Metformin sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen (2).

akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden. In einer Stellungnahme der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wird hierzu ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko für akute Pankreatitis unter DPP-4-Inhibitoren hinweisen, eine abschließende Bewertung aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch noch nicht abgegeben werden kann (6).

- Für das Risiko eines Pankreaskarzinoms unter Sitagliptin konnten bisher keine eindeutigen Hinweise gefunden werden. Eine abschließende Beurteilung ist daher weiterhin nicht möglich (7).
- Nach Markteinführung wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hautschädigung wie Stevens-Johnson-Syndrom sowie kutane Vaskulitis berichtet (1).
- In der antidiabetischen Behandlung sind Wirkstoffe vorzuziehen, für die eine Verbesserung der Morbidität und/oder Mortalität gezeigt wurde (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulin, bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen Empagliflozin und Liraglutid). Sitagliptin ist daher insbesondere für solche Patienten geeignet, bei denen diese Wirkstoffe bezüglich der HbA_{1c}-Senkung nicht ausreichen oder aufgrund von Kontraindikationen oder Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden können.

Frühe Nutzenbewertung von Sitagliptin nach § 35a SGB V (8;9)

- Im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Sitagliptin (Aufruf des Bestandmarktes am 01.10.2013) beschloss der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Monotherapie und die Zweifachtherapie Sitagliptin + Metformin aufgrund der Verringerung nicht schwerer Hypoglykämien. Der Beschluss wurde aufgrund des Mangels an Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil befristet.
- Für die erneute Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer 2016 Daten aus der kardiovaskulären Outcome-Studie TECOS und neue Daten aus den Studien HARMONY 3, P024 und P803 vor. Hinsichtlich Mortalität/Morbidität konnten diese Daten keinen Zusatznutzen von Sitagliptin belegen.
- In den drei Studien HARMONY 3, P024 und P803 wurde eine geringere Rate symptomatischer Hypoglykämien unter Sitagliptin verglichen mit Sulfonylharnstoffen beobachtet. Hieraus leitete der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin ab. Für alle anderen klinischen Situationen (Monotherapie, andere orale Zweifachtherapie, Dreifachkombination sowie Kombination mit Insulin) war der Zusatznutzen nicht belegt. Dieser Beschluss ist wiederum befristet bis zum 01.10.2018.

Wirkungsweise

Sitagliptin ist ein Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor (DDP-4-Inhibitor), der den Abbau der Inkretinhormone Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulintropic Polypeptid (GIP) im Körper blockiert und somit deren Plasmakonzentrationen erhöht. Zusätzlich unterdrückt Sitagliptin die Glukagonsekretion und führt zu einer Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion. GLP-1 und Sitagliptin haben keine insulinsekretionssteigernde Wirkung

bei erniedrigten Blutzuckerwerten. Aus diesem Grund führt Sitagliptin selbst nicht zu Hypoglykämien. Nach oraler Gabe werden maximale Plasmakonzentrationen nach ein bis vier Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 87 %. Ca. 79 % von Sitagliptin werden unverändert überwiegend renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit liegt bei zwölf Stunden (1;10).

Wirksamkeit

In vier randomisierten, doppelblinden Zulassungsstudien wurde die Wirksamkeit von Sitagliptin auf die Senkung der Blutglukose in Monotherapie sowie in Kombination mit Metformin oder Pioglitazon über 18 bzw. 24 Wochen gegenüber Placebo geprüft. In beiden Studien mit Monotherapie führte die Behandlung mit Sitagliptin im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Senkung des HbA_{1c} (in der 18-wöchigen Studie (11) -0,60 % und in der 24-wöchigen Studie (12) -0,79 %, bei einem HbA_{1c}-Ausgangswert von ca. 8 % in beiden Studien). Die Kombination von Sitagliptin mit Metformin (13) und Pioglitazon (14) führte zu einer signifikanten Reduzierung des HbA_{1c} (-0,65 % und -0,70 %

respektive bei einem HbA_{1c}-Ausgangswert von ca. 8 % in beiden Studien) (1;10).

In einer doppelblinden vom Hersteller gesponserten Studie (TECOS) zur Untersuchung der kardiovaskulären Langzeitsicherheit wurde die zusätzliche Gabe von Sitagliptin zur bisherigen antidiabetischen Therapie mit dem Addition von Placebo bei 14.671 Patienten mit Typ-2-Diabetes und manifester kardiovaskulärer Erkrankung verglichen. Die HbA_{1c}-Werte der Patienten lagen zwischen 6,5 % und 8 % (Ø 7,2 %). Die Nichtunterlegenheit von Sitagliptin gegenüber Placebo wurde für den primären kombinierten Endpunkt (kardiovaskuläre Todesfälle, Herzinfarkte,

Schlaganfälle und stationäre Aufnahmen wegen instabiler Angina pectoris in der Intention-to-treat-Analyse (Hazard Ratio [HR] 0,98; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,88–1,09) und auch in der Per-Protokoll-Analyse (HR 0,98; 95 % CI 0,89–1,08)) gezeigt. Für die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes lag ebenfalls kein statistisch signifikanter oder numerischer Unterschied vor. Auch Todesfälle

insgesamt (7,5 % vs. 7,3 %), schwere Hypoglykämien (2,2 % vs. 1,9 %) und stationäre Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz (je 3,1 %, HR 1,0; 95 % CI 0,83–1,20) zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied. Numerisch häufiger sind Retinopathien und Neuropathien unter Sitagliptin (2,8 % vs. 2,2 % bzw. 4,1 % vs. 3,8 %; keine Angabe zu p-Wert) (4).

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen(1)¹

□ Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels.

□ Interaktionen

- Sitagliptin wird zum überwiegenden Teil renal eliminiert. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung und/oder dialysepflichtigen Patienten kann die Sitagliptin-Ausscheidung durch potente CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir oder Clarithromycin verändert sein.

□ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Sitagliptin wird mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten informiert werden, dass anhaltende starke Bauchschmerzen ein charakteristisches Symptom für eine akute Pankreatitis sein können. Nach Absetzen von Sitagliptin wurde ein Abklingen der Pankreatitis beobachtet, aber es wurde auch über sehr seltene schwerwiegende Fälle nekrotisierender oder hämorrhagischer Pankreatitis und/oder Todesfälle berichtet.

Bei Verdacht auf eine Pankreatitis ist Sitagliptin sofort abzusetzen; bei Bestätigung der Diagnose einer akuten Pankreatitis darf Sitagliptin nicht mehr verabreicht werden. Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte sollten kein Sitagliptin erhalten.

- Sitagliptin kann zu schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen führen: Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom. Die Reaktionen treten meist innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der Behandlung auf. Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion ist Sitagliptin sofort abzusetzen und eine alternative Diabetesbehandlung einzuleiten.
- Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter DPP-4-Inhibitoren einschließlich Sitagliptin über das Auftreten eines bullösen Pemphigoids berichtet. Falls ein Verdacht auf bullöses Pemphigoid besteht, ist Sitagliptin abzusetzen.

Nebenwirkungen

häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Hypoglykämie, Kopfschmerzen
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Schwindel, Obstipation, Pruritus
Häufigkeit nicht bekannt	interstitielle Lungenkrankheit, Erbrechen, akute Pankreatitis, letale und nicht letale hämorrhagische und nekrotisierende Pankreatitis, Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, kutane Vaskulitis, exfoliative Hauterkrankungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, bullöses Pemphigoid, Arthralgie, Myalgie, Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen

Hinweise zu besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten	keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich
Kinder und Jugendliche	keine Zulassung
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte (GFR ≥ 60 bis < 90 ml/min) und mäßige Nierenfunktionsstörung (GFR ≥ 45 bis < 60 ml/min): keine Dosisanpassung. Mäßige Nierenfunktionsstörung (GFR ≥ 30 bis < 45 ml/min): einmal täglich 50 mg Sitagliptin. Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR ≥ 15 bis < 30 ml/min) oder Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) (GFR < 15 ml/min) einschließlich Patienten, die eine Hämo- oder Peritonealdialyse benötigen: einmal täglich 25 mg Sitagliptin.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte bis mäßige Leberfunktionsstörung: keine Dosisanpassung erforderlich. Schwere Leberfunktionsstörung: Untersuchungen liegen nicht vor. Einsatz nur zurückhaltend und mit Vorsicht.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	keine Anwendung

¹ Die Angaben zu Nebenwirkungen beziehen sich auf eine Sitagliptin-Monotherapie aus placebokontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung. In Abhängigkeit der Kombination von Sitagliptin mit oralen Antidiabetika kann die Häufigkeit der Nebenwirkungen variieren. Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben ¹	Dosis ²	Kosten pro Jahr [€] ³
Gliptine				
Saxagliptin	Onglyza [®] 5 mg TAB	5 mg	5 mg / Tag	400,23
Saxagliptin/ Metforminhydrochlorid	Komboglyze [®] 2,5 mg/850 mg TAB	Standarddosis: 2 DE	5 mg/1700 mg / Tag	400,23
Sitagliptin	Januvia [®] ; Xelevia [®] 100 mg TAB	100 mg	100 mg / Tag	505,00
Sitagliptin/ Metforminhydrochlorid	Janumet [®] 50 mg/850 mg TAB	Standarddosis: 2 DE	100 mg/1700 mg / Tag	472,27 ⁴
Sitagliptin/ Metforminhydrochlorid	Velmetia [®] 50 mg/850 mg TAB	Standarddosis: 2 DE	100 mg/1700 mg / Tag	472,71
GLP-1-Analoga				
Albiglutid	Eperzan [®] 30 mg Einzeldosispen	5,7 mg	30 mg / Woche	1286,10
Dulaglutid	Trulicity [®] 0,75 mg Fertigpen	0,16 mg	0,75 mg / Woche	1324,56
Exenatid	Byetta [®] 10 µg Fertigpen	15 µg	20 µg / Tag ⁵	1257,59 ^{4,6}
Liraglutid	Victoza [®] 6 mg/ml Fertigpen	1,2 mg	1,2 mg / Tag ⁷	1308,84 ⁶
Insuline und Insulinanaloga				
Insulin-Isophan, human (Basalinsulin)	Humulin [®] Basal (NPH) KwikPen [™] 8 100 I.E./ml Fertigpen	40 E.	0,5 – 1 I.E. / kg KG / Tag	377,26 ^{4,6,9} – 754,53 ^{4,6,9}
Insulin glargin	Biosimilar (Abasaglar [®]) 100 E./ml Fertigpen	40 E.	0,5 – 1 E. / kg KG / Tag	541,76 ^{4,6,9} – 1083,52 ^{4,6,9}
Insulin detemir	Levemir [®] FlexPen [®] 100 E./ml Fertigpen	40 E.	0,5 – 1 E. / kg KG / Tag	621,88 ^{4,6,9} – 1243,77 ^{4,6,9}
SGLT2-Inhibitoren				
Dapagliflozin	Forxiga [®] 10 mg TAB	10 mg	10 mg / Tag	402,54
Empagliflozin	Jardiance [®] 10 mg TAB	17,5 mg	10 mg / Tag	657,22 ⁴
Biguanid				
Metforminhydrochlorid	Generikum 850 mg TAB	2000 mg	1700 mg / Tag	57,18
Sulfonylharnstoffe				
Glibenclamid	Generikum 3,5 mg TAB	7 mg	3,5 mg / Tag	25,85
Glimepirid	Generikum 3 mg TAB	2 mg	3 mg / Tag	59,23

Stand Lauertaxe: 15.05.2018

¹nach (15); ²Dosierung gemäß Fachinformation (FI); ³Kostenberechnung bezogen auf die Dosis der FI anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁴preisgünstiger Import; ⁵Anfangsdosis für mindestens 1 Monat: 10 µg/d; ⁶Kosten für Nadeln nicht enthalten; ⁷Anfangsdosis bis zu 1 Woche: 0,6 mg/d; ⁸preisgünstiger Import von Huminsulin[®] Basal KwikPen[™]; ⁹Kostenberechnung für eine 76,3 kg schwere Person.

Neben den dargestellten Wirkstärken/Darreichungsformen stehen weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen/Titrierungsempfehlungen sowie Dosierungen bei Kombinationstherapie sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

1. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Januvia® 100 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2017.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Janumet® 50 mg/850 mg Filmtabletten - Janumet® 50 mg/1000 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2017.
3. Lee M, Rhee MK: Sitagliptin for Type 2 diabetes: a 2015 update. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; 13: 597-610.
4. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al.: Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (incl. Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242.
5. Nauck MA, Meininger G, Sheng D et al.: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 194-205.
6. EMA: European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type-2 diabetes: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (letzter Zugriff: 16. Mai 2018). London, 26. März 2013.
7. Egan AG, Blind E, Dunder K et al.: Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014; 370: 794-797.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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 – Sitagliptin (erneute Bewertung nach Fristablauf): https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=089a0268a6b5896b339a84efb476e3fb&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&ts_search_list.selected=59c63baf33ad0938&fts_search_list.destHistoryId=50263 (letzter Zugriff: 16. Mai 2018). Berlin, 16. Januar 2017.
9. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) (frühe Nutzenbewertung, Neubewertung nach Ablauf der Befristung). *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2017; 44: 81-84.
10. EMA: Januvia®: European Public Assessment Report (EPAR): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000722/WC500039057.pdf (letzter Zugriff: 16. Mai 2018) Stand: 26. März 2007.
11. Raz I, Hanefeld M, Xu L et al.: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 2564-2571.
12. Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK et al.: Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2632-2637.
13. Charbonnel B, Karasik A, Liu J et al.: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006; 29: 2638-2643.
14. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ et al.: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006; 28: 1556-1568.
15. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. Berlin 2018.