

Sitagliptin (Januvia®)

Insulin ist Mittel der Wahl bei Typ-2-Diabetikern, bei denen mit oralen Antidiabetika keine stabile Normoglykämie erreicht werden kann. Wenn die parenterale Applikation mit Insulin nicht möglich ist oder wenn sich mit anderen oralen Antidiabetika die Blutzuckerwerte nicht kontrollieren lassen, sollte Sitagliptin in Kombination mit Metformin oder einem PPAR γ -Agonisten erwogen werden. Die hohen Behandlungskosten sind zu berücksichtigen.

Indikation

- Sitagliptin ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Kombination mit Metformin indiziert, wenn Diät und Bewegung plus Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, für die eine Anwendung eines PPAR γ -Agonisten (Synonym: Thiazolidindion, Glitazon) geeignet ist, ist Sitagliptin in Kombination mit einem PPAR γ -Agonisten indiziert, wenn Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR γ -Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Bezüglich der Senkung der HbA_{1c}-Werte (0,6 % bis 0,8 % gegenüber Plazebo) (1;2) zeigt das teure Sitagliptin für die Therapie des Typ-2-Diabetikers nur einen geringen Nutzen gegenüber der Insulintherapie oder anderen oralen Antidiabetika (3). Hypoglykämien scheinen unter Sitagliptin seltener vorzukommen (4). Bei Niereninsuffizienz (GFR < 50 ml) ist Sitagliptin kontraindiziert (5).
- Bei der Kombination von Sitagliptin mit glitazonhaltigen Arzneimitteln ist zu beachten, dass Glitazone ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen (6;7).
- Sitagliptin sollte nicht mit Rosiglitazon kombiniert werden, da Rosiglitazon per se das Herzinfarktrisiko und die kardiovaskuläre Mortalität erhöht (8).
- Zu Sitagliptin fehlen Daten zum Langzeitnutzen (bisher keine Endpunktstudien zur Reduktion makro- und mikrovaskulärer Folgekomplikationen) und zur Langzeittoxizität.
- Das Potenzial für unerwartete unerwünschte Arzneimittelwirkungen für Sitagliptin, einem Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor, ist erhöht, da eine Hemmung dieses Enzyms den Stoffwechsel immunologisch wirksamer Proteine beeinflussen könnte (3).

Wirkungsweise

Sitagliptin ist ein Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor (DDP-4-Hemmer), der den Abbau der Inkretinhormone Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) und Glucose-dependent-insulinotropic Peptid (GIP) im Körper blockiert und somit deren Plasmakonzentrationen erhöht. Diese Hormone regen bei normalen oder erhöhten Blutglukosekonzentrationen die Bauchspeicheldrüse zur Insulinsynthese und -freisetzung an. Zusätzlich unterdrückt Sitagliptin die Glukagonsekretion und führt somit 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 wird Sitagliptin schnell resorbiert; maximale Plasmakonzentrationen werden nach ein bis vier Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 87 %. Ca. 79 % von Sitagliptin werden unverändert überwiegend renal mit Hilfe aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden.

Wirksamkeit

In vier randomisierten, doppelblinden Studien wurde die Wirksamkeit von Sitagliptin in der Monotherapie sowie in Kombination mit Metformin oder Pioglitazon über 18 bzw. 24 Wochen gegenüber Plazebo geprüft. In den beiden Studien mit Monotherapie führte die Behandlung mit

Sitagliptin in einer Dosis von 100 mg täglich im Vergleich zu Plazebo zu signifikanten Verbesserungen des HbA_{1c} (in der 18-wöchigen Studie (2) –0,60 % und in der 24-wöchigen Studie (1) –0,79 %, bei einem HbA_{1c}-Ausgangswert von ca. 8 % in beiden Studien), der Nüchternblutglukosewerte

(fasting plasma glucose FPG) (–18,0 mg/dl [–1,0 mmol/l] und –19,8 mg/dl [–1,1 mmol/l] respektive) und der postprandialen Blutglukosewerte (zwei Stunden nach dem Essen) (post prandial glucose PPG) (–46,8 mg/dl [–2,6 mmol/l] und –46,8 mg/dl [–2,6 mmol/l] respektive) im Vergleich zu Placebo. Bei Typ-2-Diabetikern führte die Kombination von

Sitagliptin mit Metformin (9) und Pioglitazon (4) zu signifikanter Reduzierung des HbA_{1c} (–0,65 % und –0,70 % respektive bei einem HbA_{1c}-Ausgangswert von ca. 8 % in beiden Studien) und der FPG (–15,2 mg/dl [–1,4 mmol/l] und –17,7 mg/dl [–0,98 mmol/l] respektive).

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (5;10)

- Nebenwirkungen
 - Häufig: Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Diarrhoe, Kopfschmerzen,
 - gelegentlich: Osteoarthritis.

Kombination mit Metformin:

- Häufig: Übelkeit,
- gelegentlich: Schläfrigkeit, Oberbauchschmerzen, Diarrhoe, erniedrigte Blutglukosewerte, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme.

Kombination mit einem PPAR γ -Agonisten (Pioglitazon):

- Häufig: Hypoglykämie, Flatulenz, periphere Ödeme.

- Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Keine Anwendung:

- bei Typ-1-Diabetikern und bei diabetischer Ketoazidose,
- bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 50 ml/min),
- in der Schwangerschaft und Stillzeit,
- bei Kindern unter 18 Jahren.

Besondere Aufmerksamkeit für Nebenwirkungen in folgenden Bereichen:

- Gastrointestinale Störungen, Infektionen, Neurotoxizität, Suizidalität, Depression, Myalgie/Myopathie, Hautreaktionen, Interaktionen bei Niereninsuffizienz.

Kosten

Die monatlichen Kosten einer Therapie des Typ-2-Diabetes mit Sitagliptin liegen um das Dreifache höher als mit

Humaninsulin und um bis zum Neunfachen über denen einer Behandlung mit Metformin.

| Typ-2-Diabetes | | | |
|--------------------|---|------------------|-----------------------|
| Wirkstoff | Präparat | Dosis täglich | Kosten 4 Wochen [€] |
| Sitagliptin | Januvia® | 1 x 100 mg p.o. | 54,78 ¹ |
| Metformin | Generikum | 2 x 500 mg p.o. | ab 6,22 |
| | | 2 x 850 mg p.o. | ab 6,85 |
| | | 2 x 1000 mg p.o. | ab 7,08 |
| Rosiglitazon | Avandia® | 1 x 4 mg p.o. | 36,83 |
| | | 1 x 8 mg p.o. | 55,05 |
| Pioglitazon | Actos™ | 1 x 15 mg p.o. | ab 36,04 ² |
| | | 1 x 30 mg p.o. | ab 53,63 ² |
| | | 1 x 45 mg p.o. | 66,29 |
| Humaninsulin (NPH) | Huminsulin Basal (NPH) für Pen 3 ml | 25 I.E. s.c. | 21,11 ^{1,3} |
| Humaninsulin (NPH) | Generikum | 25 I.E. s.c. | 18,61 ^{1,3} |
| Insulinglargin | Lantus® Injektionslösung in einer Patrone | 25 I.E. s.c. | 34,34 ^{1,3} |
| Insulindetemir | Levemir® Penfill® | 25 I.E. s.c. | 34,34 ^{1,3} |

Stand Lauertaxe: 15.11.2007, Packungsgrößen N2

¹ zuzüglich Kosten für Metformin oder Pioglitazon, ² Import, ³ Preis für Zylinderampulle (Patrone)

Literatur

1. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford 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.
2. 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.
3. Nathan DM: Finding new treatments for diabetes – how many, how fast... how good? *N Engl J Med* 2007; 356: 437-440.
4. 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.
5. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Januvia® 100 mg Filmtabletten". Stand: August 2007.
6. Takeda Pharma GmbH: Wichtige Sicherheitsinformation zu Frakturen unter Pioglitazon-Einnahme: <http://www.akdae.de/20/40/index.html>. Rote-Hand-Brief vom 28. März 2007, zuletzt geprüft: 08. November 2007.
7. Safety information to health care providers (Februar 2007): http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Avandia_GSK_Ltr.pdf. Zuletzt geprüft: 08. November 2007
8. Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471.
9. 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.
10. EMEA: Januvia®: European Public Assessment Report (scientific discussion, 26.03.2007): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/januvia/januvia.htm>. Zuletzt geprüft: 08. November 2007.