

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur**  
**Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV:**  
**Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren**

Vom 7. Dezember 2010

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2010 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. [ ] [ ]), beschlossen:

- I. Die Anlage IV wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

**Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage IV  
Therapiehinweise nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie**

Wirkstoffklasse: Gliptine bzw. DPP-4 Inhibitoren (z. B. Galvus®, Jalra®, Januvia®, Xelevia®, Onglyza®, Janumet®, Velmetia®, Eucreas®, Icandra®)

**Beschluss vom:**  
**In Kraft getreten am:**  
**BAnz. [ ], Nr. [ ] vom [ ], S. [ ]**

**☒ Zugelassene Anwendungsgebiete**

Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren - auch Gliptine oder Inkretinverstärker genannt - sind orale Antidiabetika. Im März 2007 wurde mit Sitagliptin der erste Vertreter dieser Wirkstoffklasse in Europa zugelassen. Es folgten im September 2007 Vildagliptin und 2009 Saxagliptin. Weitere DPP-4 Inhibitoren wie Alogliptin, Denalipin, Dutogliptin oder Linagliptin sind in der Entwicklung. In Europa sind Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin als Mono- und teilweise auch als fixe Kombinationspräparate mit Metformin verfügbar. Sie sind für die Behandlung erwachsener Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Die zugelassenen Anwendungsgebiete beschränken sich auf Patienten, bei denen mit einer Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielt wurde. Außerdem wird grundsätzlich der vorrangige Einsatz von Metformin vorausgesetzt, es sei denn, es besteht eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Metformin. Für die Add-on Kombinationstherapie mit Gliniden oder Alphaglucosidasehemmern sind die DPP-4 Inhibitoren nicht untersucht.

	<b>Sitagliptin</b>	<b>Vildagliptin</b>	<b>Saxagliptin</b>
<b>Zugelassene Anwendungsgebiete</b>	z.B. Januvia, Xelevia	z.B. Galvus, Jalra	z.B. Onglyza
	1 x 100 mg ggf. Dosisreduktion mit SH / Insulin	2 x 50 mg, 1x 50 mg mit SH	1 x 5 mg, ggf. Dosisreduktion mit SH
<b>Monotherapie</b>	-Diät und Bewegung allein nicht ausreichend und - Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet	nein	nein

<b>Orale Zweifachkombination mit</b>	Metformin	Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin nicht ausreichend	trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen Metformin unzureichend eingestellt	Metformin-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend
	Sulfonylharnstoff (SH)	- Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem SH in der höchsten vertragenen Dosis nicht ausreichend und - Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet	- Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines SH unzureichend und - Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet	- SH-Monotherapie zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend  - Metformin ungeeignet
	Thiazolidindion (TZD) *	- Anwendung eines TZD* angebracht und - Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem TZD* nicht ausreichend	- ungenügende Blutzuckereinstellung und - Patient für Anwendung eines TZD* geeignet	- Patient für die Anwendung eines TZDs* geeignet - TZD*-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend
<b>Orale Dreifachkombination mit</b>	SH und Metformin	Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit SH und Metformin nicht ausreichend	nein	nein
	TZD* und Metformin	Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit TZD* und Metformin nicht ausreichend	nein	nein
<b>zusätzlich zu Insulin</b>		Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) nicht ausreichend	nein	nein

\* Nach Verordnungsausschluss der Glitazone (TZD) in den Arzneimittelrichtlinien und Vertriebeinstellung von Rosiglitazon durch Anordnung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte, stellt die Kombinationstherapie mit Glitazonen keine alternative Behandlungsoption mehr dar.

**⊗ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Die Anwendung von Gliptinen ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können,

unverträglich sind oder nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führen.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt. Metformin, Sulfonylharnstoff oder eine Kombination dieser oralen Antidiabetika sind daher bei günstigen Kosten zu bevorzugende Therapiestrategien.

Wenn eine Kombination von Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt oder wegen Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten nicht indiziert ist, kann die Kombinationstherapie mit einem Gliptin bei Patienten in Betracht kommen, die für eine Insulintherapie nicht geeignet sind oder bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist. Der nachgewiesene Langzeitnutzen und das Hypoglykämierisiko einer Insulintherapie sind dabei abzuwägen gegen den unbekanntes Langzeitnutzen und -schaden einer Kombinationstherapie mit Gliptinen.

Die gegenüber Sulfonylharnstoffen geringere Hypoglykämierate bei allerdings insgesamt geringen, statistisch nicht unterschiedlichen Raten für schwere Hypoglykämien kann bei hypoglykämiegefährdeten Patienten mit niedrigen HbA1c-Zielwerten im Einzelfall relevant sein.

Derzeit ist nur Sitagliptin für die Monotherapie, Basalinsulin unterstützte orale Therapie (BOT) oder orale 3-fach Kombination zugelassen. Unter Berücksichtigung des allgemeinen Stands der medizinischen Erkenntnis ist die Monotherapie nur wirtschaftlich, wenn sowohl Metformin als auch Sulfonylharnstoff kontraindiziert oder unverträglich sind und der Patient für eine Insulintherapie nicht geeignet ist oder eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist. Eine BOT mit einem Gliptin ist nur unter der Voraussetzung wirtschaftlich, dass der Patient nicht für eine Intensivierung der Insulintherapie geeignet ist und eine BOT mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt bzw. diese Wirkstoffe wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht eingesetzt werden können.

Nach Verordnungsausschluss der Glitazone in den Arzneimittelrichtlinien und VertriebsEinstellung von Rosiglitazon durch Anordnung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte, stellt die Kombinationstherapie mit Glitazonen keine alternative Behandlungsoption mehr dar.

Bislang fehlen zu den Gliptinen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität oder diabetesbezogene Folgekomplikationen. Publierte Studien zur Sicherheit der langfristigen Hemmung der Dipeptidyl-Peptidase-4 über 2 Jahre hinaus liegen noch nicht vor.

## ☒ Kosten

Die Tagestherapiekosten für Metformin kombiniert mit einem Gliptin können die Kosten für Metformin kombiniert mit einem Sulfonylharnstoff um das drei- bis 15-fache übersteigen.

Wirkstoffklasse*	Dosis**	Tagestherapie-kosten***	Jahrestherapie-kosten
<b>Gliptine</b>			
Sitagliptin	100 mg	2,09 €	759 €
Vildagliptin	100 (50) mg****	1,96 € (0,98 €)	712 € (356 €)
Saxagliptin	5 mg	1,86 €	678 €
<b>Biguanid</b>			
Metformin	1 - 3 g	0,10 - 0,29 €	35 - 104 €
<b>Sulfonylharnstoff z.B.</b>			
Glibenclamid	1,75 - 10,5 mg	0,04 - 0,23 €	14 - 85 €
Glimepirid	1 - 6 mg	0,08 - 0,46 €	28 - 168 €
<b>Alphaglucoxidasehemmer</b>			
Acarbose	150 - 300 mg	0,93 - 1,87 €	340 - 680 €
Miglitol	150 - 300 mg	0,65 - 1,30 €	236 - 471 €
<b>Glinide</b>			
Repaglinid	1,5 - 16 mg	0,23 - 2,44 €	83 - 887 €
Nateglinid	180 - 360 mg	0,86 - 1,71 €	312 - 624 €
<b>Inkretine</b>			
Exenatide	10 - 20 µg	1,97 - 3,94 €	717 - 1.434 €
Liraglutid	1 - 2 mg	3,90 - 5,85 €	1.419 - 2.129 €
<b>Insulin</b>			
NPH-Insulin	0,5 - 1 I.E./kg*****	0,61 - 1,23 €	223 - 446 €

Stand: Lauer Taxe 1.11.2010

- \* Glitazone sind nach Arzneimittel-Richtlinie von der Verordnungsfähigkeit ausgeschlossen
- \*\* nach Fachinformation
- \*\*\* auf Basis der größten verfügbaren Packung und falls vorhanden Festbetrag
- \*\*\*\* in Kombination mit Sulfonylharnstoff 50 mg empfohlene Tagesdosis
- \*\*\*\*\* durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E. / kg KG /Tag; Bezug 70 kg KG

## ☒ Wirkungen

Gliptine hemmen die Aktivität des Enzymes Dipeptidylpeptidase-4. Die Funktionen der DPP-4 sind noch nicht vollständig aufgeklärt und Gegenstand intensiver Forschung. Unter anderem sind die sogenannten Inkretine Substrate der DPP-4.

Die Inkretine Glucagon-like-Peptid 1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulintropic Peptid (GIP) sind gastrointestinale Peptidhormone, welche in Darmzellen gebildet und nahrungsabhängig sezerniert werden. Sie stimulieren die Synthese und Ausschüttung von Insulin aus den Beta-Zellen des Pankreas. Zugleich wird die Glucagonproduktion in den Alpha-Zellen des Pankreas gebremst, wodurch es zu einer geringeren Abgabe von Glucose aus der Leber in die Blutbahn kommt. Die Glucagonausschüttung als Reaktion auf eine Hypoglykämie wird dagegen nicht beeinträchtigt.

Durch das Enzym DPP-4 werden GLP-1 und GIP innerhalb weniger Minuten zu inaktiven Stoffwechselprodukten abgebaut und ihre Aktivität begrenzt.

Bei Typ-2-Diabetikern ist die Sekretion von GLP-1 verringert und die Wirkung von GIP gemindert. Dadurch fällt insbesondere die postprandiale Insulinausschüttung, auch Inkretineffekt genannt, schwächer aus.

Durch Hemmung der DPP-4 verhindern Gliptine den Abbau der Inkretine und erhöhen die endogene Konzentration aktiver Inkretine. Es kommt glucoseabhängig zu einer Steigerung der Insulinfreisetzung und Senkung der Glucagonspiegel.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 führen diese Veränderungen der Insulin- und Glucagonspiegel zu niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten und damit zu einer Reduzierung des HbA1c-Wertes.

DPP-4 kommt ubiquitär in menschlichen Geweben vor und zeigt als transmembranöses Protein auch Rezeptorfunktion, insbesondere an T-Lymphozyten (CD 26). Neben den Inkretinen zählen auch Zytokine, Chemokine und Neuropeptide zu den natürlichen Substraten der DPP-4. Ob eine DPP-4 Hemmung den Abbau dieser Peptide in klinisch relevantem Ausmaß beeinflusst, ist noch unbekannt.

## **Wirksamkeit**

Für die bislang in Europa zugelassenen Gliptine Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin wurden überwiegend placebokontrollierte Add-On Studien sowie vergleichende oder placebokontrollierte Monotherapie Studien vorgelegt, deren primärer Endpunkt die Veränderung des HbA1c-Wertes war. Klinische Endpunkte wie Mortalität, diabetesbezogene Komplikationen oder Lebensqualität waren nicht Gegenstand dieser Studien. Ob sich hinsichtlich

dieser patientenrelevanten Endpunkte Vorteile oder Nachteile der Gliptine ergeben, kann daher noch nicht beurteilt werden. Ergebnisse zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität aus Langzeitstudien werden für 2014 und 2015 erwartet.

Insgesamt zeigen Studien eine für alle Gliptine vergleichbare moderate blutzuckersenkende Wirkung bei geringem Hypoglykämierisiko. Eine Cochrane Metaanalyse ergibt gegenüber Placebo eine HbA1c-Senkung von 0,7% (95% CI 0,8 bis 0,6%) für Sitagliptin und 0,6% (95% CI 0,7 bis 0,5%) für Vildagliptin. Eine weitere Metaanalyse bestätigt dieses Ergebnis (0,7%, 95% CI 0,6 bis 0,8% für alle Gliptine). Zusätzlich ergibt diese Metaanalyse im Vergleich zu Metformin und Sulfonylharnstoff eine geringere blutzuckersenkende Wirksamkeit und eine zu den Glitazonen vergleichbare Wirkung. In dem einzigen direkten Vergleich zweier Gliptine als Add-On Behandlung bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin ist Saxagliptin in der Per-Protokoll-Analyse Sitagliptin nicht unterlegen. Die HbA1c-Reduktion beträgt nach 18 Wochen 0,52% (95% CI -0,60 bis -0,45%) für Saxagliptin und 0,62% (95% CI -0,69 bis -0,54 %) für Sitagliptin.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit der Gliptine in zugelassenen Indikationen im Vergleich mit anderen Antidiabetika liegen Add-On Studien nach Versagen einer Metformin Monotherapie vor. Dabei wurde Vildagliptin versus Glimepirid, Gliclazid, Pioglitazon, Rosiglitazon, Rosiglitazon oder Pioglitazon, Sitagliptin versus Glipizid, Liraglutid, Exenatide und Saxagliptin versus Glipizid geprüft. Auch in diesen Studien war die blutzuckersenkende Wirkung primärer Endpunkt.

#### Aktiv kontrollierte Add-On Studien versus Sulfonylharnstoff

Vergleichende Add-On Studien versus einem Sulfonylharnstoff wurden über 52 – 104 Wochen als Nichtunterlegenheitsstudien durchgeführt, in denen die Auftitrationsmöglichkeiten des Sulfonylharnstoffs nicht immer voll ausgeschöpft und Hypoglykämien unterschiedlich definiert wurden. Statistisch wird in allen Studien in der Per-Protokoll-Analyse eine Nichtunterlegenheit gegenüber dem jeweiligen Gliptin belegt. In allen Studien kommt es zwischen der 16. und 20. Woche in beiden Behandlungsarmen zur stärksten HbA1c-Senkung, welche für den Sulfonylharnstoff ausgeprägter ist als für das jeweilige Gliptin. Nachfolgend steigen die HbA1c-Werte wieder langsam an, unter Sulfonylharnstoff etwas schneller als unter Gliptinen. In dieser Phase ist

nach Studienprotokoll meist keine Dosisanpassung des Sulfonylharnstoffs mehr erlaubt. Nur in einer Studie, in der die Studienteilnehmer mit 7,3% den niedrigsten HbA1c-Ausgangswert aufweisen, darf im gesamten Studienverlauf die Sulfonylharnstoff-Dosis erhöht werden. Für diese Studie liegt ein Studienregisterbericht mit einer Intention-To-Treat Analyse über einen Zeitraum von zwei Jahren vor, die eine Nichtunterlegenheit gegenüber Glimepirid belegt.

Hypoglykämien, die Fremdhilfe erfordern, treten insgesamt selten auf und werden für Studienkollektive berichtet, die zu Studienbeginn eine relativ gute Blutzuckerkontrolle aufweisen und im Verlauf durchschnittliche HbA1c- Werte von unter 7% erreichen (Vildagliptin 0,1% versus Glimepirid 0,8%, Sitagliptin 0,3% versus Glipizid 3%, Saxagliptin 0% versus Glipizid 0,5%). Aus einem Studienkollektiv mit höherem HbA1c-Ausgangswert von 8,5% werden keine schwerwiegenden Hypoglykämien berichtet. Leichtgradige Hypoglykämien treten unter Gliptinen signifikant seltener auf als unter Sulfonylharnstoff (Vildagliptin 2,3% versus Glimepirid 18,2%, Sitagliptin 3,2% versus Glipizid 25,1%, Saxagliptin 0% versus Glipizid 8,1%). Der Unterschied ist bei schlechterer Ausgangslage des Blutzuckerstoffwechsels (HbA1c-Wert 8,5%) nur gering (Vildagliptin 1,2% versus Gliclazid 2,2%). Die im Versorgungskontext relevanten Abbruchraten wegen Hypoglykämien werden in zwei Studien berichtet und betragen 2,6% und 0,8% unter Sulfonylharnstoffen gegenüber 0% unter Gliptinen.

In allen Studien nimmt das Körpergewicht unter Sulfonylharnstoff zu, während unter Gliptinen sowohl Zu- als auch Abnahmen beobachtet werden. Der Unterschied zugunsten der Gliptine ist signifikant und liegt zwischen 0,56 bis 2,5 kg.

Aus diesen Studien ergibt sich ein Vorteil der Gliptine gegenüber Sulfonylharnstoff hinsichtlich der Hypoglykämierate bei allerdings insgesamt geringen Raten für schwere Hypoglykämien. Dies kann bei hypoglykämiegefährdeten Patienten mit niedrigen HbA1c-Zielwerten im Einzelfall relevant sein.

#### Aktiv kontrollierte Add-On Studien versus Inkretinmimetika bzw. GLP-Analoga

Zwei Studien vergleichen die zusätzliche Gabe von Sitagliptin mit einem Inkretinmimetikum bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin Monotherapie. In einer Studie wird das bislang in Europa noch nicht zugelassene lang wirksame Exenatide LAR eingesetzt.



Liraglutid ist über 26 Wochen stärker blutzuckersenkend wirksam als Sitagliptin. Der Unterschied der HbA1c-Senkung beträgt für Liraglutid 1,2 mg 0,34% und Liraglutid 1,8 mg 0,6%. Es ereignet sich nur eine schwerwiegende Hypoglykämie unter Liraglutid 1,2 mg. Die Rate leichtgradiger Hypoglykämien ist gering und unterscheidet sich nicht, so dass im Hinblick auf das Hypoglykämierisiko beide therapeutische Strategien gleichwertig sind. Das Körpergewicht nimmt unter Liraglutid signifikant stärker ab. Die Differenz zugunsten Liraglutid beträgt 1,9 kg und 2,4 kg. Es treten allerdings deutlich häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen auf (z.B. Übelkeit: Liraglutid 1,2 mg 21%, Liraglutid 1,8 mg 27% versus Sitagliptin 5%). Pankreatitiden werden in dieser Studie in keinem der drei Behandlungsarme beobachtet.

Aus der Studie ergibt sich ein Vorteil der Inkretinmimetika im Hinblick auf das Körpergewicht und die blutzuckersenkende Wirksamkeit. Dem stehen deutlich häufiger auftretende gastrointestinale Nebenwirkungen gegenüber.

Vergleichende Monotherapiestudien für Sitagliptin bei Metformin Unverträglichkeit oder Kontraindikation fehlen. Ebenso sind keine vergleichenden Studien für Sitagliptin in der oralen 3-fach Kombinationstherapie oder BOT verfügbar.

#### **☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

In Studien bis zu zwei Jahren ist die Verträglichkeit der Gliptine insgesamt gut. In Metaanalysen und zulassungsrelevanten Studien werden keine unterschiedlichen Häufigkeiten schwerwiegender unerwarteter Ereignisse oder unterschiedliche Abbruchraten wegen schwerwiegender unerwarteter Ereignisse im Vergleich zu Placebo oder anderen antidiabetischen Behandlungen festgestellt.

Im direkten Vergleich von Saxagliptin und Sitagliptin jeweils kombiniert mit Metformin werden ebenfalls gleich häufig auftretende schwerwiegende unerwartete Ereignisse (1,7% versus 1,3%) und Abbruchraten berichtet. Bei den in Studien häufiger berichteten nicht schwerwiegenden unerwarteten Ereignissen handelt es sich um Erbrechen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Obstipation, Nasopharyngitis und Arthralgien.

## Hypoglykämie

Unter Gliptinen treten Hypoglykämien in Monotherapiestudien oder in Kombinationsstudien mit Glitazonen oder Metformin nicht häufiger auf als unter Placebo. Jedoch werden vereinzelt schwere Hypoglykämien, welche Fremdhilfe erfordern und teilweise auch zum Studienabbruch führen, unter Gliptin-Monotherapie oder in Kombination mit Metformin berichtet.

In aktiv kontrollierten Monotherapiestudien entspricht die Hypoglykämierate unter Sitagliptin derjenigen von Metformin (1,7% versus 3,3%). Die Hypoglykämierate unter Vildagliptin war vergleichbar mit Acarbose (0% versus 0%) und Metformin (0,6% versus 0,4%). In einem direkten Vergleich treten Hypoglykämien unter Vildagliptin seltener auf als unter einem Sulfonylharnstoff (0,7% versus 1,7%). Für Saxagliptin sind keine aktiv kontrollierten Monotherapiestudien publiziert. In Kombination mit Metformin zeigen sich für Saxagliptin und Sitagliptin im direkten Vergleich ähnliche Hypoglykämieraten (3,2% versus 2,8%). In dieser Studie tritt eine klinisch schwerwiegende zum Studienabbruch führende Hypoglykämie unter Sitagliptin auf.

Kombiniert mit Metformin treten unter Gliptinen signifikant seltener Hypoglykämien auf als unter der Kombination Sulfonylharnstoff/Metformin (s. Abschnitt Wirksamkeit).

Das Risiko von Hypoglykämien steigt, wenn Vildagliptin oder Sitagliptin mit einem Sulfonylharnstoff kombiniert wird, verglichen mit einer alleinigen Sulfonylharnstoff Behandlung (Sitagliptin 12,2% versus Placebo 1,8%, Vildagliptin 100 mg 3,6%, Vildagliptin 50 mg 1,2 % versus Placebo 0,6%). Bei Kombination mit einem Sulfonylharnstoff wird für Sitagliptin und Saxagliptin empfohlen, eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffs in Betracht zu ziehen. Für Vildagliptin wird eine niedrigere Dosis von 50 mg empfohlen.

## Hypersensitivitätsreaktionen und Infektionen

DPP-4 entspricht dem membranständigen Peptid CD26, welches auf aktivierten T-Lymphozyten gefunden wurde. Neben den Glucagonpeptiden wird auch der Abbau von vasoaktiven Peptiden wie Bradykinin oder vasoaktivem intestinalen Peptid (VIP), Neuropeptiden wie Substanz P, Neuropeptid Y oder growth hormone releasing factor und Zytokinen wie stromal-cell derived factor 1 und macrophage-derived chemokine gehemmt. Theoretisch wären Auswirkungen auf die Immunfunktion denkbar. In klinischen Studien über Zeiträume von bis zu

2 Jahren führt die längerfristige DPP-4-Hemmung nicht zu einer signifikanten Zunahme immunologischer Reaktionen.

Nach Markteinführung wurde jedoch bei Patienten unter Sitagliptin über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen schlossen Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom ein. Das Auftreten dieser Reaktionen erfolgte innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der Behandlung mit Sitagliptin, einigen Berichten zufolge nach der ersten Dosis. Bei Patienten unter Vildagliptin wurde über Urtikaria und Angioödeme berichtet. In den zulassungsrelevanten Studien wurden unter Saxagliptin etwas häufiger Überempfindlichkeitsreaktionen (0,6% versus 0%) und Hautausschlag (1,4% versus 1,0%) beobachtet. Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion soll die Medikation abgebrochen werden. Die EMA empfiehlt eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung, Ulzera und Hautausschlag, wie es bei der Betreuung diabetischer Patienten Routine ist.

Eine Metaanalyse findet, dass bei gleichzeitiger Einnahme von Vildagliptin und ACE-Hemmern ein erhöhtes, absolut aber geringes Risiko (0,51%) für Angioödeme besteht. Eine weitere Metaanalyse ergibt hingegen für Sitagliptin keinen solchen Zusammenhang.

Ein Cochrane Review ermittelt eine Zunahme von Infektionen (z.B. Nasopharyngitis, Harnwegsinfekte und Infekte der oberen Atemwege), die unter Sitagliptin Behandlung statistische Signifikanz erreicht (RR 1,15, 95% CI 1,02 bis 1,31) und unter Vildagliptin statistische Signifikanz verfehlt (RR 1,04, 95% CI 0,87 bis 1,24) haben. Eine weitere Metaanalyse bestätigt dies grundsätzlich, findet jedoch nur für die Nasopharyngitis ein erhöhtes Risiko unter Sitagliptin (NNH = 98) und für Vildagliptin eine nicht signifikante Zunahme von Harnwegsinfektionen. Aktuellere Metaanalysen der Hersteller zeigen hingegen weder für Vildagliptin noch für Sitagliptin erhöhte Inzidenzen an Infektionen.

### Nierenfunktionsstörung

Die bislang zugelassenen Gliptine werden überwiegend renal ausgeschieden (Sitagliptin 87%, Vildagliptin 85%, Saxagliptin 78%). Bei Patienten mit mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörungen werden unter Vildagliptin leicht erhöhte Inzidenzen unerwünschter Ereignisse gesehen. Sitagliptin wurde nur in einer kleinen Studie bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung untersucht, die aus Sicht der EMA keine adäquate Sicherheitsanalyse zuließ. Für Saxagliptin liegen kaum Daten bei

moderater und keine Daten bei schwerwiegender Niereninsuffizienz vor. Die Anwendung von Gliptinen wird daher von der Zulassungsbehörde bei mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $\leq 50$  ml/min) oder bei Dialysepatienten wegen unzureichender Erfahrung nicht empfohlen. Bei leichten Nierenfunktionsstörungen sind keine Dosisanpassungen notwendig. Nach Markteinführung wurden bei Patienten unter Sitagliptin als mögliche Nebenwirkung selten Nierenfunktionsstörungen einschließlich akutes Nierenversagen, welches in manchen Fällen eine Dialyse erforderte, berichtet.

### Leberfunktionsstörung

Bei Leberfunktionsstörungen soll Vildagliptin nicht angewendet werden, da seltene Fälle von Leberfunktionsstörung einschließlich Hepatitis berichtet wurden. Kontrollen der Leberenzyme sollen vor und während der Behandlung erfolgen. Kommt es unter der Therapie zu einem Transaminasen-Anstieg (mehr als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs), ist Vildagliptin abzusetzen. Die Saxagliptin Exposition verdoppelt sich bei schwerer Leberinsuffizienz, so dass die Anwendung bei schwerer Leberinsuffizienz nicht empfohlen wird. Sitagliptin wurde bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht untersucht.

### Pankreatitis

In klinischen Gliptin-Studien ist die Anzahl von Patienten mit Pankreatitis sehr gering. Aktuelle Metaanalysen der Hersteller zeigen keine erhöhten Inzidenzen. Nach Markteinführung wurden jedoch 108 Fälle von akuter Pankreatitis unter Sitagliptin gemeldet. In vielen dieser Fälle lagen schwerwiegende Komorbiditäten vor und wurden andere Medikamente gleichzeitig eingenommen. Eine kausale Beziehung lässt sich dennoch nicht ganz ausschließen.

### Herzinsuffizienz

Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor, da diese Patienten meist von einer Studienteilnahme ausgeschlossen wurden. Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III und IV sollten nicht mit Gliptinen behandelt werden.

- II. In Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie werden die Therapiehinweise zu Sitagliptin in der Fassung vom 30.07.2008 (Inkrafttreten) - BAnz. Nr. 112 (S. 2746) vom 29.07.2008 und Vildagliptin in der Fassung vom 25.04.2009 (Inkrafttreten) - BAnz. Nr. 62 (S. 1514) vom 24.04.2009 - aufgehoben.
- III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 7. Dezember 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess