

**Läkemedel:** Januvia (sitagliptin)  
**Företag:** MSD  
**Godkänt för försäljning:** 2007-03-21

### Utlåtande från Läksaks expertgrupper för endokrinologiska och metabola sjukdomar

Januvia med dess måttliga effekt på HbA1c, osäkra långtidssäkerhet och helt okända effekter på diabeteskomplikationer inklusive hjärt-kärl-risk bör förskrivas med stor återhållsamhet och under noggrann uppföljning.

Basen i behandlingen av typ 2-diabetes är kost och levnadsråd. Sjukdomen är progressiv men hos många finns komplikationer redan vid diagnos eller tidigt i sjukdomsförloppet. Att minska utvecklingen av mikro- och makrovaskulära komplikationer är därför målsättningen med behandlingen.

# Januvia ger sällan hypoglykemi men har oklara långtidseffekter

## Sammanfattning

Sitagliptin (Januvia) är ett nytt läkemedel vid typ 2-diabetes som ingår i läkemedelsförmånen sedan juni 2007. Preparatet är godkänt som tillägg till antingen metformin, sulfonureider (SU), glitazoner eller till kombinationen metformin och sulfonureider. Den enda dos som för närvarande tillhandahålls är en tablett (100 mg) dagligen. Kostnaden är cirka 5500 kronor per år, vilket är ungefär tio gånger dyrare än SU-preparat.

Sitagliptin hämmar enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidas-4) som bryter ned de två inkretinhormonerna GIP (glukosberoende insulinfrisättande peptid) och GLP-1 (glukagonlik peptid-1). En ökad halt av dessa hormoner sänker blodsockernivån genom att främst öka mängden insulin och därmed minska mängden glukagon i kroppen.

I de största studierna sänker sitagliptin HbA1c med cirka 0,6-0,7 procentenheter jämfört med placebo när substansen ges som tillägg till metformin, pioglitazon eller glimepirid. Som tillägg till kombinationen glimepirid/metformin sänker sitagliptin HbA1c med cirka en procentenhet jämfört med placebo. Utgångsvärdet för HbA1c var i genomsnitt 7,2-7,6 procent i dessa studier. Företaget presenterar en studie som visar att sitagliptin inte är sämre än SU-preparatet glipizid, men studiens upplägg kan kritiseras och man kan inte utesluta att SU-preparat ger en kraftfullare sänkning av HbA1c hos många patienter med typ 2-diabetes. Effekten på diabeteskomplikationer är inte fastställd.

Data från djurstudier antyder en skyddande effekt på insulinproducerande betaceller i pankreas men det finns inget stöd för att initiering av insulinbehandling skjuts upp hos sitagliptinbehandlade patienter med typ 2-diabetes och det är oklart om en sådan effekt skulle vara prognostiskt gynnsam.

Cirka 400 patienter har behandlats med sitagliptin i två år eller längre. I fas 3-studierna fram till oktober 2005 hade bara elva individer över 75 år fått preparatet i godkänd behandlingsdos. Erfarenheten av patienter med nedsatt njurfunktion är begränsad.

I kombination med metformin är illamående, övre buksmärtor, diarré och somnolens vanligare biverkningar än med placebo. När sitagliptin kombineras med glimepirid och metformin är hypoglykemi och förstoppning de vanligaste biverkningarna. Sammantaget för de kliniska studierna har man sett en ökad förekomst av infektioner såsom urinvägsinfektioner, bronkit och övre luftvägsinfektioner med sitagliptin.

Som tillägg till SU-preparat är risken för hypoglykemi en mycket vanlig biverkan av sitagliptin. Som tillägg till metformin eller en glitazon är risken för hypoglykemi med sitagliptin likvärdig med placebo eller något högre. SU-preparat ger högre risk för hypoglykemi än sitagliptin, men risken verkar ha överdrivits i en studie som presenteras av företaget. Vikten ökar med 0-1,2 kg jämfört med placebo men sitagliptin ger mindre viktökning än SU-preparatet glipizid. Blodfetter och insulinresistens påverkas dock inte.

En hämning av DPP-4 riskerar att öka nivån av även andra bioaktiva peptider än inkretinerna. Ett 20-tal peptider som inaktiveras av DPP-4 finns beskrivna med effekter på t.ex. inflammation och celltillväxt. Det är ett observandum att DPP-4 kan ha en hämmande effekt på tumörutveckling och en stimulerande effekt på sårsläkning. Vad en långvarig DPP-4-hämning leder till är okänt.

## Bakgrund

I Sverige finns cirka 365 000 patienter med diagnosen diabetes varav 85-90 procent har typ 2-diabetes. Komplikationer är vanliga efter många års sjukdom; av svenska patienter med typ 2-diabetes som haft sjukdomen i 15-24 år hade 55 procent retinopati, 34 procent angina eller genomgången hjärtinfarkt och 15 procent diabetesnefropati [1,2].

Genom att förbättra blodsockerkontrollen vid typ 2-diabetes kan man minska risken för mikroangiopati i ögon, nerver och njurar. Sambandet mellan blodsockerkontroll och makrovaskulära komplikationer såsom ischemisk hjärtsjukdom och stroke är inte lika tydligt visat. Av dagens preparat vid typ 2-diabetes är det bara metformin som hittills visat sig minska risken för makrovaskulära komplikationer, vilket kan vara en effekt separerad från blodsockersänkningen [3].

Januvia tillhör en ny grupp av läkemedel som påverkar nivån av glukosreglerande inkretinhormoner i kroppen. Preparatet är godkänt i USA och Europa sedan oktober 2006 respektive mars 2007. Godkänd indikation i Sverige är som

tilläggsbehandling när livsstilsbehandling tillsammans med metformin, glitazoner, sulfonureider, eller kombinationen sulfonureider och metformin inte givit tillräcklig blodsockerkontroll vid typ 2-diabetes. Preparatet ingår i den svenska läkemedelsförmånen sedan juni 2007 med villkoret att företaget (MSD) senast 2010 lämnar kompletterande uppgifter om sitagliptins effekt på hypoglykemier, livskvalitet och tid till påbörjad insulinbehandling [4].

### Verkningsmekanism - ökar nivån av inkretiner

Inom några minuter efter födointag ökar frisättningen av hormonerna GLP-1 och GIP från celler i tunntarm och colon. Dessa hormoner kallas inkretiner och underlättar för kroppen att ta hand om näringen i födan. GLP-1 ökar insulinfrisättningen och minskar glukagonfrisättningen från bukspottkörteln, hämmar tömningen av magsäcken och minskar aptiten. GIP ökar främst frisättningen av insulin. Båda hormonerna inaktiveras snabbt av enzymet DPP-4 som finns på celltytor i bland annat endotel, lever, lungor, njurar samt fritt i plasma. Sitagliptin hämmar detta enzym vilket leder till minst fördubblade nivåer av aktivt GLP-1 och GIP efter glukosbelastning. Detta anses vara mekanismen bakom sitagliptins glukossänkande effekt. Effekterna som GLP-1 och GIP har på frisättningen av insulin och glukagon är beroende av glukosnivån i blodet vilket gör att risken för hypoglykemi av sitagliptin är låg. Dessutom påverkas inte kroppens förmåga att utsöndra glukagon vid hypoglykemi. Vid typ 2-diabetes är känsligheten för GIP nedsatt och nivån av GLP-1 efter måltid något sänkt [5,6].

DPP-4 klyver även andra substanser än GLP-1 och GIP in vitro. Åtminstone ett tjugotal andra bioaktiva peptider som inaktiveras av DPP-4 är kända, till exempel substans P, SDF-1 ("stromal cell-derived factor 1"), neuropeptid Y, endomorf-2, eotaxin och GHRH. Den biologiska betydelsen av en hämmad nedbrytning av dessa är oklar [6,7].

Två andra preparat som är godkända i Sverige utnyttjar också inkretinsystemet. Vildagliptin (Galvus) är, liksom sitagliptin, en DPP-4-hämmare och godkändes september 2007 inom EU. Lanseringen har blivit fördröjd på grund av leverbiverkningar. Exenatid (Byetta), är en GLP-1-receptoragonist för subkutan injektion med delvis samma aminosyrasekvens som humant GLP-1. En långverkande beredning av samma substans för injektion en gång i veckan är under utveckling. Fas 3-studier pågår också med bland annat GLP-1-receptoragonisten liraglutid och DPP4-hämmaren saxagliptin [5].

### Farmakokinetik

Sitagliptin utsöndras till 75-80 procent oförändrat via njurarna; förmodligen genom aktiv tubulär sekretion. Preparatet rekommenderas inte till patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion eftersom erfarenheten av att behandla dessa patienter är begränsad. En mindre del metaboliseras via CYP3A4 och CYP2C8. Sex metaboliter har identifierats, men anses inte ha några betydelsefulla effekter. Sitagliptin påverkar inte effekten av de viktigaste enzymerna i cytokrom P450-systemet in vitro. Halveringstiden var 12,4 timmar efter en engångsdos till friska. Den maximala digoxinkoncentrationen ökar med cirka 18 procent under

sitagliptinbehandling, troligen via en svag hämning av p-glykoprotein. Bortsett från detta har inga relevanta interaktioner påträffats med andra läkemedel om man undantar de läkemedel som påverkar blodsockret via andra mekanismer [6,8].

## **Effekt på HbA1c – centrala studier**

I sex publicerade, randomiserade studier använde man sitagliptin enligt den nuvarande godkända indikationen i Sverige, alltså som tillägg när livsstilsbehandling i kombination med antingen metformin, glitazoner, sulfonureider eller sulfonureider kombinerat med metformin inte givit tillräcklig blodsockerkontroll vid typ 2-diabetes [9-13, 34]. Primärt effektmått i alla studierna var förändring i HbA1c från utgångsvärdet. Observera att samtliga HbA1c-värden nedan (även de uppmätta förändringarna) översatts till den svenska HbA1c-standarden [14], vilket inte skett i FASS-texten och produktresumén.

### ***Vilka studerades?***

I alla sex studierna inkluderades män och kvinnor med typ 2-diabetes utan insulinbehandling. I fyra av studierna fanns inga exklusionskriterier som gällde aktuell diabetesbehandling, utan individer med peroral monoterapi, kombinationsterapi eller enbart kostbehandling kunde inkluderas. Före randomisering slussades samtliga över till basbehandling med antingen metformin (minst 1500 mg per dygn) [9,11], pioglitazon (30-45 mg per dygn) [10] eller glimepirid (4-8 mg per dygn) med eller utan metformin (1500-3000 mg per dygn) [12].

I en studie inkluderades individer som redan stod på monoterapi med minst 1500 mg metformin [34]. I en annan slussades individer med peroral monoterapi (ej glitazon) eller peroral kombinationsbehandling (med metformin) över till enbart basbehandling med minst 1500 mg metformin [13].

I de sex studierna inkluderade man individer mellan 18-78 år [9,11,13], 18-75 år [12,34] respektive över 18 år [10]. Medelåldern var 54-57 år och medelvärdet för BMI 30-32.

### ***Tillägg av sitagliptin eller placebo till metformin***

I en studie randomiserades de som med metformin i monoterapi hade HbA1c mellan cirka 6,1 och 9,4 procent till tillägg av antingen placebo (n=237) eller sitagliptin (n=464) i 24 veckor. Från ett utgångsvärde på i genomsnitt 7,2 sjönk HbA1c cirka 0,7 procentenheter i sitagliptingruppen men var oförändrat i placebogruppen. Skillnaden var signifikant ( $p < 0,001$ ). Vid högt fastesocker (p-glukos  $> 15$  mmol/l vecka 1-6,  $> 13,3$  vecka 6-12 eller  $> 11,1$  efter vecka 12) gavs tillägg med pioglitazon och individernas senaste HbA1c-värde före tilläggsbehandlingen användes i resultatberäkningen enligt metoden "last observation carried forward", vilket också var metoden att hantera saknade data för övriga studiedeltagare.

Bortfallet var 19 procent i placebogruppen och tio procent i sitagliptingruppen. En del av denna skillnad förklaras av bortfall på grund av utebliven effekt (fem och en halv procent respektive en och en halv procent). Siffrorna över bortfallet inkluderar inte de som krävt tilläggsbehandling ("rescue") på grund av högt

fastesocker. Sådan gavs till 13,5 procent i placebogruppern och fyra och en halv procent i sitagliptingruppen [9].

I en något mindre studie sänkte sitagliptin (n=96) HbA1c med cirka 1,1 procentenheter vecka 18 och 30 jämfört med utgångsvärdet medan placebogruppern (n=94) hade oförändrat HbA1c. Den kraftfullare effekten kan sannolikt förklaras av ett högre ingångsvärde för HbA1c vid studiestarten (åtta och en halv procent) [13].

I ytterligare en mindre studie sänkte sitagliptin (n=94) HbA1c med 0,55 procentenheter jämfört med placebo (n=92) under studiens 18 veckor medan rosiglitazon (n=87) sänkte HbA1c med 0,62 procentenheter från det genomsnittliga utgångsvärde 6,9 procent. Skillnaden mot placebo var signifikant, men inte skillnaden mot rosiglitazon [34].

#### ***Tillägg av sitagliptin eller placebo till pioglitazon***

Efter att alla individer ställts in på 30-45 mg pioglitazon i monoterapi randomiserades de som hade HbA1c mellan cirka 6,1 och 9,4 procent till tillägg av antingen sitagliptin (n=175) eller placebo (n=178) i 24 veckor. Från ett medelvärde omkring 7,2 procent minskade HbA1c med 0,9 enheter i sitagliptingruppen och 0,2 i placebogruppern. Skillnaden var signifikant ( $p < 0,001$ ).

Även här gavs "rescue"-behandling med metformin vid samma fastesockernivåer som i studien ovan. Den senaste observationen före tilläggsbehandlingen räknades in i resultatberäkningen och vid saknade data användes det senast registrerade värdet enligt "last observation carried forward".

Bortfallet var 14,9 procent i sitagliptingruppen och 11,2 procent i placebogruppern. Sitagliptingruppen hade bland annat fler bortfall än placebogruppern på grund av biverkningar (6,3 procent respektive 1,1 procent). "Rescue"-terapi gavs till fler i placebogruppern (14 procent respektive 6,9 procent) [10].

#### ***Tillägg av sitagliptin eller placebo till glimepirid med eller utan metformin***

När sitagliptin eller placebo gavs som tillägg till SU-preparatet glimepirid (n=212) eller till en kombination av glimepirid och metformin (n=229) under 24 veckor sågs en större sänkning av HbA1c i sitagliptingrupperna (0,6 procentenheter lägre än placebo med glimepirid som basbehandling och 1,0 procentenheter med metformin + glimepirid som basbehandling).

Utgångsvärdet var cirka 7,6 procent. Individer med HbA1c mellan 6,7-9,9 procent efter insatt basbehandling (glimepirid eller glimepirid + metformin) randomiserades. "Rescue"-behandling med pioglitazon gavs vid höga fastesockernivåer och efterföljande HbA1c-värden utgick ur resultatberäkningen. Om en individs HbA1c saknades vid 24 veckor användes det senast registrerade värdet. Sammantaget var bortfallet likvärdigt mellan placebo- och sitagliptingrupp (18,3 respektive 16,7 procent) [12].

#### ***Tillägg av sitagliptin eller glipizid till metformin***

Patienter med metformin som basbehandling och HbA1c mellan 5,6 och 9,4 procent randomiserades till tillägg av antingen sitagliptin (n=588) eller glipizid (n=584) i 52 veckor. Syftet med studien var att visa att sitagliptin inte är sämre än

glipizid. Från medelvärdet 6,7 procent minskade HbA1c likvärdigt i båda grupperna (med cirka 0,7 enheter). Bara de som fullföljde hela studien var med i analysen av effekt (per protokoll-analys). Glipiziddosen styrdes utifrån blodglukosvärden. För diskussion om resultatet av denna studie, se nedan under rubriken ”Lika bra som SU?” [11].

## Effekt på HbA1c – övriga studier

I en studie randomiserades 1091 patienter med typ 2-diabetes och svikt på enbart livsstilsbehandling till kombinationsbehandling med sitagliptin och metformin, monoterapi med sitagliptin eller metformin, eller enbart placebo. Initial kombinationsbehandling med sitagliptin eller sitagliptin i monoterapi är dock inte godkända indikationer i Sverige. Jämfört med placebogruppen (där HbA1c steg lätt under studien) sänkte kombinationsbehandlingen HbA1c med 1,7-2,2 procent beroende på metformindos (1000 eller 2000 mg), med 1,1 eller 1,4 procent vid monoterapi med metformin (1000 respektive 2000 mg) och med 0,9 procent med sitagliptin i monoterapi. Utgångsvärdet var 8,1 procent i genomsnitt och studiens längd var 24 veckor [15].

I två studier (18 respektive 24 veckors längd) med totalt cirka 1250 individer med typ 2-diabetes sänkte sitagliptin i monoterapi HbA1c med 0,6-0,9 enheter jämfört med placebo i dosen 100 mg dagligen och med 0,5-1,0 enheter jämfört med placebo med dosen 200 mg dagligen. Utgångsvärdet för HbA1c var i genomsnitt 7,2-7,4 procent [16,17].

I en tolv-veckorsstudie (n=743) gavs sitagliptin i monoterapi i doser från 10 mg till 100 mg dagligen. Effekten jämfördes mot placebo och monoterapi med glipizid (som upptitrerades utifrån blodsockernivåerna). Den högsta sitagliptindosen (100 mg dagligen) gav störst blodsockersänkning (0,8 procent jämfört med placebo) men var mindre effektiv (dock ej signifikant) än glipizid (1,1 procent lägre än placebo). Utgångsvärdet för HbA1c var cirka 7,1 procent [18].

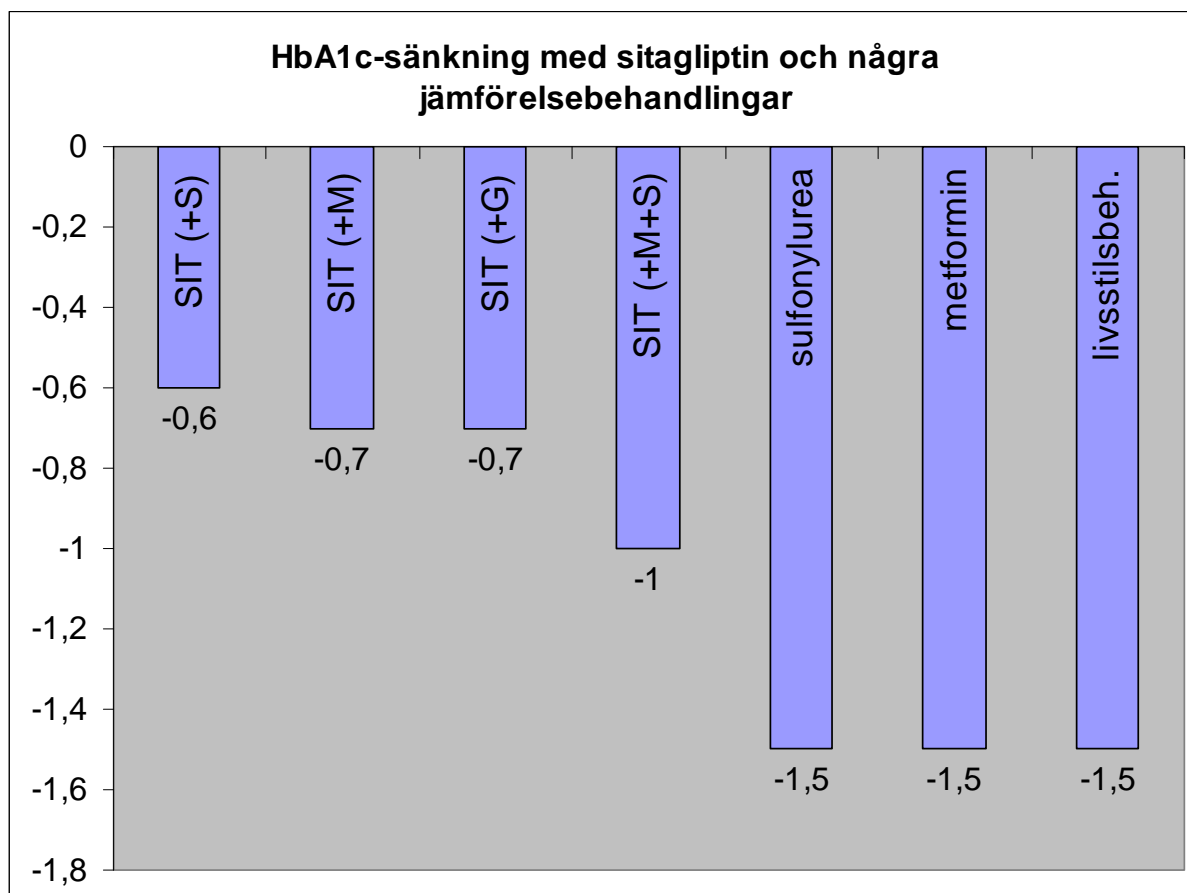
I en annan monoterapi-studie (tolv veckor, n=555) sänkte sitagliptin (i dosen 100 mg x 1, även andra doser) HbA1c med 0,6 procent jämfört med placebo från ett utgångsvärde av cirka 6,9 procent [19].

Nyligen har ytterligare en monoterapi-studie publicerats (tolv veckor, n=152) som bekräftar sitagliptins effekt på japanska patienter med typ 2-diabetes. Från utgångsvärdet 6,8 minskade sitagliptin (100 mg dagligen) HbA1c med 1,1 procent jämfört med placebo [20].

## Lika bra som SU?

Viktnedgång och motion sänker HbA1c med en till två procentenheter och metformin eller SU med 1,5 procentenheter enligt en grov uppskattning av effekten av olika behandlingar i monoterapi vid typ 2-diabetes [21]. I den jämförelsen är effekten av sitagliptin blygsam med en sänkning av HbA1c med cirka 0,5-1,1 procentenheter jämfört med placebo när sitagliptin ges som

monoterapi eller tilläggsbehandling (se figur 1). Resultaten är dock inte helt jämförbara. Ett högre utgångsvärde ger t.ex. större sänkning i absoluta tal. Därför bör direkta jämförelser göras och företaget framhåller resultatet från en sådan studie. I den var sitagliptin inte sämre än SU-preparatet glipizid när båda gavs som tillägg till metformin under 52 veckor (se ovan).



SIT=sitagliptin. S=sulfonylurea. M=metformin. G=glitazon.

**Figur 1.** Sänkning av HbA1c med sitagliptin jämfört med placebo redovisas för de största studierna där sitagliptin givits som tilläggsbehandling enligt den nuvarande godkända indikationen [9,10,12]. Ytterligare två studier finns där sitagliptin kombinerades med metformin, i en av dessa sänktes HbA1c med 0,6 procent, i den andra med 1,1 procent [13,32]. För jämförelse finns en uppskattning av effekten av sulfonylurea, metformin och strukturerad livstilsbehandling i monoterapi [21].

Granskar man studien närmare kan man dock notera att glipizid gav signifikant större HbA1c-sänkning vecka 12, 18 och 24, men inte vecka 52 vilket var det primära effektmåttet. Dostitreringen av glipizid fick bara fortgå under 18 veckor, därefter kunde dosen inte ökas ytterligare vilket kan ha begränsat glipizidgruppens resultat. Under hela studien kunde dock glipizid-dosen sänkas vid hypoglykemi, vilket ledde till att cirka 10 procent av individerna i glipizidgruppen inte stod på glipizid vid studiens slut men ändå genererade data till resultatberäkningen.

I studien inkluderades individer med cirka 0,5-0,9 enheter lägre HbA1c än i övriga effektstudier som ger sitagliptin enligt godkänd indikation, vilket gjorde att många var relativt välbehandlade redan vid studiestart. Detta kan ha gjort att man inte gav "sänkingsutrymme" åt en eventuellt kraftfullare glipizid-behandling och

minskar generaliserbarheten av resultaten till det stora flertalet patienter med typ 2-diabetes som ligger högre i HbA1c än dessa studiepatienter (medelvärde 6,7 procent i studien).

Slutligen avbröt fler behandling med sitagliptin än glipizid på grund av utebliven effekt (15 procent respektive 10 procent), vilket inte syns i resultatberäkningen eftersom bara de som fullföljde studien ingick i resultatberäkningen. Om man inkluderar även de som avbröt studien i resultatberäkningen (med deras senaste HbA1c-värde före avbrottet) var glipizid numerärt, men inte signifikant, bättre (sänkning med 0,5 respektive 0,6 procentenheter) [11].

I sammanhanget kan nämnas att en tolv-veckorsstudie antydde en bättre effekt av glipizid än sitagliptin (båda i monoterapi), även om skillnaden inte var signifikant (sänkning med 1,1 respektive 0,8 procent, se ovan) [18]. En annan studie visade signifikant bättre effekt av monoterapi med metformin (2000 mg dagligen) än monoterapi med sitagliptin [15].

Sammanfattningsvis är bevisen inte övertygande för att sitagliptin har en likvärdig effekt som SU-preparaten. Man kan inte utesluta att ett SU-preparat är ett mer effektivt alternativ till många individer med typ 2-diabetes.

### **Lätt sänkt socker fastande och efter måltid**

Sitagliptins effekt på faste-plasmaglukos var likvärdig den av glipizid när båda gavs som tillägg till metformin [11]. Från ett utgångsvärde kring 8,7-11,3 mmol/l sänkte sitagliptin fastande plasmaglukos med 1-1,8 mmol/l jämfört med placebo i både monoterapi och som tilläggsbehandling [9,10,12,13,15-20,34].

Plasmaglukosvärdet två timmar efter måltid var cirka 15-16 mmol/l vid studiens slut med placebo och cirka 11,5-13,5 med sitagliptin [9,12,13,15-18,20].

### **Påverkar inte blodfetter eller insulinresistens**

Sitagliptin hade försumbara effekter på blodfetter [9,10,13,17,19,34]. Insulinresistensen mätt med HOMA-IR (förhållandet mellan fastesocker och fastenivå av insulin) påverkades inte [9-12,13,16,17,19,20,34].

### **Skydd av betaceller hos människa inte fastställt**

Det har hävdats att GLP1-analoger och DPP4-hämmare har en skyddande effekt på de insulinproducerande betacellerna i pankreas vid typ 2-diabetes och därigenom kan skjuta fram tidpunkten då insulin måste sättas in. Påståendet är inte unikt – även metformin och glitazoner har ansetts skydda från betacellsdöd och har visat sig förhindra eller försena uppkomsten av typ 2-diabetes hos människor [22].

Att GLP1-agonister och DPP4-hämmare skyddar betaceller bygger på djurförsök där sitagliptin minskar betacellernas apoptos (celldöd) och stimulerar till



cellnybildning av betaceller i rått- och musmodeller av typ 2-diabetes. För sitagliptin redovisas en studie med sitagliptinanalogen des-fluoro-sitagliptin på en musmodell som skapats genom en fettrik kost kombinerat med administreringen av ett toxin som skadar betaceller. Efter elva-veckorsbehandling sågs större betacellsarea med sitagliptin än med vehikel ("placebo"). I diskussionen tar man upp att sitagliptins normaliserande effekt på plasmalipiderna hos musmodellen kan ha bidragit till den gynnsamma effekten genom frånvaro av lipotoxicitet på betacellerna [23]. Man kan notera att sitagliptin inte har någon effekt på lipider hos människa (se ovan).

I flera studier [9,11,12,13,16,17,19,20,34] nämns att sitagliptin ökar betacellernas funktion mätt med "HOMA-beta". Ett högre värde på HOMA-beta är dock en direkt följd av ökad insulinfrisättning (en känd och förväntad effekt) och har inget att göra med läkning eller nybildning av betaceller i pankreas. Sitagliptin hade en svagare effekt än glipizid på HOMA-beta [11].

Sitagliptin minskar kvoten mellan proinsulin och insulin jämfört med placebo [9-11,13,15-17]. En hög kvot mellan proinsulin och insulin är korrelerad med typ 2-diabetes och dålig betacellsfunktion [24]. Sitagliptin minskar kvoten men det är inte visat att det innebär någon långsiktigt (eller kortsiktigt) gynnsam effekt på betacellerna.

Något riktigt stöd för att betacellerna hos människor med typ 2-diabetes skyddas eller nybildas av sitagliptin saknas. Inga studier på människa bekräftar att sitagliptin skjuter upp starten av insulinbehandling.

### **Okänd effekt på "hårda effektmått"**

Målet med diabetesbehandling är, förutom att minska symtomen av hyperglykemi, att minska risken för hjärt-kärlsjukdom och mikrovaskulära skador på njurar, nerver och näthinna. Hur dessa variabler påverkas av sitagliptin är okänt.

### **Biverkningar**

Cirka 2300 patienter har fått behandling med sitagliptin i över ett år och cirka 400 patienter i två år eller längre i de kliniska studierna fram till oktober 2007 [25]. Endast få äldre är studerade. Av de totalt 1082 individer som fått sitagliptin (100 mg per dygn) i fas 3-studier fram till oktober 2005 var bara elva individer 75 år eller äldre [26].

I Sverige kommer sannolikt kombinationen med metformin med eller utan sulfonureid att bli den mest använda. När sitagliptin ges med enbart metformin är illamående, övre buksmärta, diarré, somnolens och blodglukossänkning vanligare än med kombinationen placebo/metformin. När sitagliptin kombineras med glimepirid och metformin är hypoglykemi och förstoppning de vanligaste biverkningarna [8].

En lätt stegring av neutrofila granulocyter sågs med sitagliptin, men detta bedömdes inte som kliniskt signifikant. En lätt ökning av artros och smärta i armar eller ben noterades också [8].

Sammantaget för alla fas 2- och 3-studier noterades infektioner hos cirka 34 procent av sitagliptinexponerade jämfört med cirka 30 procent hos dem som fått andra perorala diabetespreparat eller placebo. Sitagliptin förefaller öka risken för bronkit, nasofaryngit och sinusit. Sammanräknat för sitagliptin och DPP-4-hämmaren vildagliptin sågs en signifikant ökad risk även för urinvägsinfektion jämfört med kontrollgrupperna [6,27].

I LäkeMedelsverkets svenska biverkningsdatabas finns i december 2007 två rapporter för sitagliptin. Den ena gäller en 45-årig man som efter insättning av sitagliptin gick upp cirka tio kg i vikt och fick svullna händer, fötter och ben. Symtomen gick tillbaka efter utsättning. Han stod även på bisoprolol, metformin och simvastatin. Det andra fallet gäller urtikaria som uppträdde efter insättning av sitagliptin men som inte avtagit en vecka efter utsättning [28].

### Låg risk för hypoglykemi

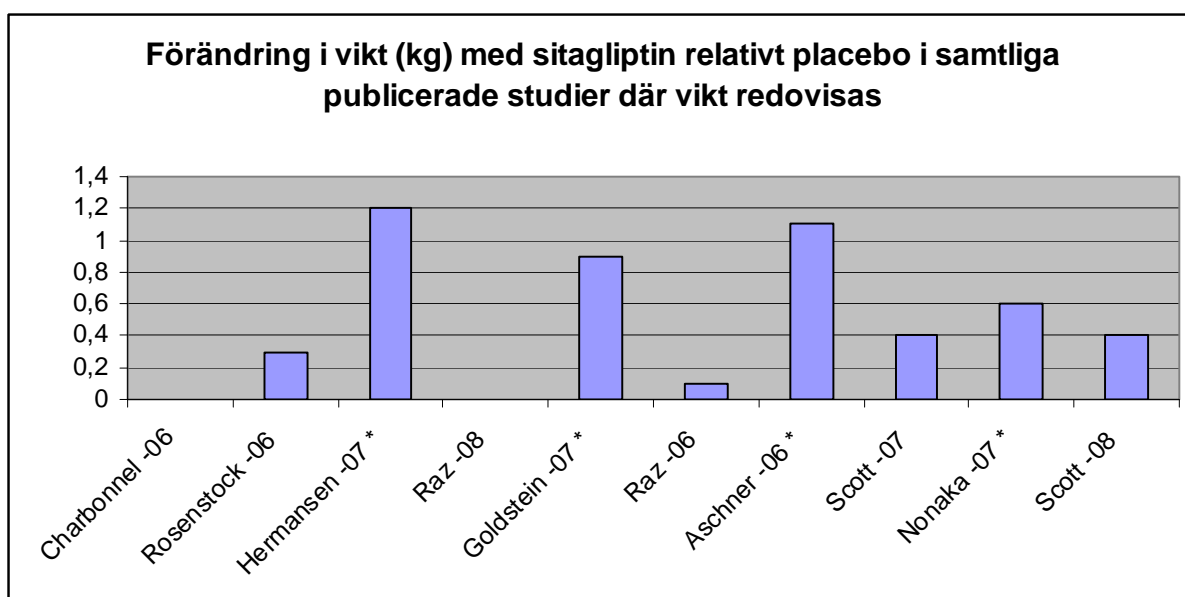
Hypoglykemi eller blodglukossänkning nämns som en biverkan i FASS/SPC både när sitagliptin kombineras med metformin och med pioglitazon, vilket innebär att dessa biverkningar varit något vanligare än i placebogrupperna vid sådan kombinationsterapi. Skillnaden mot placebo var dock liten. Som tillägg till en sulfonureid var hypoglykemi dock en mycket vanlig biverkning. I en ett-årsstudie anges förekomsten av hypoglykemi med sitagliptin till 4,9 procent jämfört med 32 procent med glipizid (båda gavs som tillägg till metformin) [11]. Risken för hypoglykemi med glipizid är förvånansvärt hög i denna studie. Det var dock bara 1,2 procent av glipizidpatienterna som krävde medicinsk assistans för sin hypoglykemi.

Enligt FASS drabbar hypoglykemi 1/100-1/1000 av patienter som står på Mindiab (glipizid). Enligt data från UKPDS-studien är den årliga risken för hypoglykemi cirka 7,9 procent med SU-preparat [4]. I en av företagens egna studier gav kombinationen metformin, sulfonyleiden glimepirid och placebo hypoglykemi hos endast 0,9 procent av patienterna under studiens 24 veckor jämfört med 16 procent med kombinationen metformin, glimepirid och sitagliptin [12].

Risken för hypoglykemi är alltså hög när sitagliptin kombineras med SU-preparat, medan den ligger på placebonivå eller strax över som tillägg till preparat som i sig inte ger hypoglykemi. Med metformin som basbehandling ger tillägg av sitagliptin lägre risk för hypoglykemi än tillägg av glipizid, men i studien som företaget framhåller verkar man ha överdrivit risken för hypoglykemi med kombinationen SU-preparat och metformin. De höga siffrorna kan bero på att HbA1c redan var lågt vid studiestarten (medelvärde 6,7 procent) samt på en känslig metod för att fånga upp hypoglykemier.

## Vikten förändras inte eller ökar lätt

I en studie minskade sitagliptinpatienterna en och en halv kg i vikt medan de som fick glipizid ökade 1,1 kg i vikt under studiens 52 veckor. Preparaten gavs som tillägg till metformin. Båda förändringarna var signifikanta. Skillnaden mellan grupperna var dock inte progredierande utan minskade något mellan vecka 36 och 52 [11]. Viktnedgången kan i detta fall bero på andra faktorer än sitagliptin, t.ex. livsstilsbehandling. I studier som innehåller placebo grupp gav sitagliptin (100 mg dagligen) en *viktökning* relativt placebo på 0-1,2 kg under studiernas 12-24 veckor [9,10,12,13,15-18,20,34]. I fyra av studierna var skillnaden signifikant [12,15,17,20]. Sitagliptin ger alltså signifikant lägre vikt än glipizid men verkar i sig ha en neutral eller lätt viktökande effekt (se figur 2).



\* Signifikant ökning jämfört med placebo.

**Figur 2.**

## Kända och okända risker med DPP-4-hämning

Som nämnts ovan finns det en risk att även andra bioaktiva peptider än GLP-1 och GIP ökar i nivå genom sitagliptinets hämning av DPP-4. Bland dessa finns neuropeptider och peptider som är inblandade i inflammation och celltillväxt [7]. Det är svårt att överblicka långtidseffekterna av en ökad nivå av dessa och eventuella andra, idag okända peptider.

Man kan notera att risken för neoplasier (både benigna och maligna) anges till 1,8 procent bland sitagliptinexponerade jämfört med 1,3 procent bland icke-exponerade i samtliga fas 2- och 3-studier. Skillnaden är sannolikt inte signifikant, men någon vidare diskussion om detta saknas i EMEA:s offentliga ”scientific discussion” [6]. Studier talar för att DPP-4 kan ha en hämmande effekt på malignt melanom [29] och minskar effekten av en angiogenes-stimulerande faktor (”basic fibroblast growth factor”) som stimulerar tumörtillväxt in vitro [30] t.ex. prostatacancerceller [31]. I studier på råttor sågs en ökad förekomst av

lever tumörer med sitagliptin, men det bedömdes som sekundärt till den levertoxicitet som sågs vid den mycket höga exponeringen [6].

Det finns stöd för att DPP-4 har en gynnsam effekt vid sårhäkning men fortfarande är det okänt om sitagliptin försämrar sårhelingsprocessen [30].

DPP-4 finns på lymfocytens cellyta och det är ett observandum att risken för infektioner är ökad med sitagliptin (se ovan). En låg aktivitet av DPP-4 i slemhinnebiopsier från näsan är associerad med inflammation i nässlemhinnan [32]. Man kan notera att risken för nasofaryngit och sinusit är ökad med sitagliptin.

En hämning av DPP-8 och 9 ger bl.a. trombocytopeni, ödem i huden och ökad dödlighet i djurförsök. I koncentrationen 50  $\mu\text{mol}$  hämmar sitagliptin 50 procent av DPP-8/9-effekten. Den maximala plasmakoncentrationen vid doseringen 100 mg dagligen är ungefär 1  $\mu\text{mol}$ , vilket är så lågt att en hämning av DPP-8/9 inte förväntas [6].

Med tanke på de oklara långtidseffekterna av en hämning av DPP4 bör man vara extra vaksam på sent uppträdande och oväntade biverkningar hos dessa patienter.

### Kostnadseffektivitet

Preparatet kostar cirka 5500 kronor per år, vilket är ungefär tio gånger dyrare än SU-preparat. I sin ansökan till Läkemedelsförmånsnämnden menar företaget att sitagliptin ändå är lika kostnadseffektivt som SU-preparaten genom att ge färre hypoglykemier, mindre viktuppgång och fördröja tiden till insulininsättning. Man har då räknat på en mycket hög incidens av hypoglykemier för SU-preparaten från studien av Nauck och medarbetare och en sannolikt hög kostnad per hypoglykemitillfälle. Något stöd för att tiden till insulininsättning fördröjs med sitagliptin finns inte (se ovan) och utan detta antagande blir SU-preparaten mer kostnadseffektiva enligt företagets egen analys [4].

### Diskussion

Sitagliptins enda visade behandlingseffekt vid typ 2-diabetes är en relativt beskedlig sänkning av HbA1c. Även om detta anses korrelera med en minskad risk för mikrovaskulära komplikationer finns ännu inga data som visar att sitagliptin minskar risken för diabeteskomplikationer. Vikten av att mäta det man egentligen vill påverka illustreras av den *ökade* kardiovaskulära risk som misstänkts för rosiglitazon [33].

De främsta fördelarna med sitagliptin ligger på biverkningssidan. Viktuppgången är beskedlig och risken för hypoglykemi låg, vilket skulle kunna vara relevant för de individer som har stora problem med dessa biverkningar orsakade av andra behandlingar. Samtidigt bör risken för hypoglykemi med SU-preparaten inte överdrivas. Insättning av insulin bör inte heller fördröjas alltför länge.

En farhåga med preparatet är att hämningen av DPP-4 medför oönskade effekter på sikt. DPP-4 och dess substrat är inblandade i celledelning, tumörutveckling,

sårläkning och inflammation. Hur kroppen påverkas av många års behandling är oklart. Det är därför viktigt att tillsvidare förskriva preparatet restriktivt och med noggrann uppföljning.

Björn Belfrage  
ST-läkare

Rickard Malmström  
Docent, specialistläkare

Klinisk farmakologi  
Karolinska universitetssjukhuset, Solna

## Referenser

1. Nationella diabetesregistret. [Årsrapport 2007](#).
2. Soffia Gudbjörnsdottir och medarbetare; The Swedish National Diabetes Register; 1996-2005. *The Swedish National Diabetes Register, NDR*. Hämtat från <https://www.ndr.nu/pdf/NDR%2010-year%20report%20070107.pdf>
3. [Uwaifo GI, Ratner RE](#). Differential effects of oral hypoglycemic agents on glucose control and cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2007 Feb 19;99(4A):51B-67B. Epub 2006 Dec 27. PMID: 17307058.
4. Läkemedelsförmånsnämndens beslut om Januvia 2007-06-05. [http://www.lfn.se/upload/Beslut\\_2007/BES\\_070605\\_januvia.pdf](http://www.lfn.se/upload/Beslut_2007/BES_070605_januvia.pdf)
5. [Drucker DJ, Nauck MA](#). The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006 Nov 11;368(9548):1696-705. PMID: 17098089.
6. European Public Assessment Report. Scientific discussion, Januvia. EMEA 07-11-07. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/januvia/januvia.htm>
7. [Mentlein R](#). Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)--role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept*. 1999 Nov 30;85(1):9-24. PMID: 10588446.
8. Produktresumé. Januvia. [Fass.se](http://www.fass.se) [www]. Läkemedelsindustriföreningen. [Hämtad 2008-03-04, uppdaterad 2007-12-19] Hämtad från <http://www.fass.se>.
9. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Sitagliptin Study 020 Group. 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 Dec;29(12):2638-43. PMID: 17130197.
10. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P; Sitagliptin Study 019 Group. 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 Oct;28(10):1556-68. PMID: 17157112.
11. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. 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 Mar;9(2):194-205. PMID: 17300595.
12. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P; Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2007 Sep;9(5):733-45. Epub 2007 Jun 26. PMID: 17593236.

13. Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, Langdon RB, Stein PP, Alba M. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jan 11; [Epub ahead of print] PMID: 18194595.
14. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, Hoshino T, John WG, Kobold U, Little R, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Susanto F, Takei I, Thienpont L, Umemoto M, Wiedmeyer HM; IFCC Working Group on HbA1c Standardization. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem*. 2004 Jan;50(1):166-74. PMID: 14709644.
15. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Aug;30(8):1979-87. Epub 2007 May 7. PMID: 17485570.
16. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H; Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006 Nov;49(11):2564-71. Epub 2006 Sep 26. PMID: 17001471.
17. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE; Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Dec;29(12):2632-7. PMID: 17130196.
18. Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2007 Jan;61(1):171-80. Epub 2006 Dec 5. PMID: 17156104.
19. Hanefeld M, Herman GA, Wu M, Mickel C, Sanchez M. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2007 Apr 30; [Epub ahead of print] PMID: 17559733.
20. Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, Okuyama K, Fujimoto G, Kato N, Suzuki H, Hirayama Y, Ahmed T, Davies MJ, Stein PP. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Oct 12; [Epub ahead of print] PMID: 17933414.
21. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Aug;29(8):1963-72. PMID: 16873813.
22. Ritzel RA, Butler AE, Rizza RA, Veldhuis JD, Butler PC. Relationship between beta-cell mass and fasting blood glucose concentration in humans. *Diabetes Care*. 2006 Mar;29(3):717-8. PMID: 16505537.
23. Mu J, Woods J, Zhou YP, Roy RS, Li Z, Zycband E, Feng Y, Zhu L, Li C, Howard AD, Moller DE, Thornberry NA, Zhang BB. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006 Jun;55(6):1695-704. PMID: 16731832.
24. Røder ME, Porte D Jr, Schwartz RS, Kahn SE. Disproportionately elevated proinsulin levels reflect the degree of impaired B cell secretory capacity in patients

- with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Feb;83(2):604-8. PMID: 9467581.
25. Merck. FDA Approves Supplemental New Drug Applications for Januvia (sitagliptin). [Press release 2007-10-17](#).
  26. Medical review. Januvia. Drug Approval Packages (Drugs@fda). [www] U.S. Food and Drug Administration, FDA. [Uppdaterad 2006-10-16] Hämtat från <http://www.fda.gov>.
  27. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007 Jul 11;298(2):194-206. PMID: 17622601.
  28. Läkemedelsverkets biverkningsdatabas. December 2007.
  29. McGuinness C, Wesley UV. Dipeptidyl peptidase IV (DPPIV), a candidate tumor suppressor gene in melanomas is silenced by promoter methylation. *Front Biosci.* 2008 Jan 1;13:2435-43. PMID: 17981724.
  30. Parker SL, Balasubramaniam A. Neuropeptide Y Y2 receptor in health and disease. *Br J Pharmacol.* 2007 Sep 10; [Epub ahead of print] PMID: 17828288.
  31. Wesley UV, McGroarty M, Homoyouni A. Dipeptidyl peptidase inhibits malignant phenotype of prostate cancer cells by blocking basic fibroblast growth factor signaling pathway. *Cancer Res.* 2005 Feb 15;65(4):1325-34. PMID: 15735018.
  32. [Giger R, Nicoucar K, Kurt AM, Grouzman E, Lacroix JS](#). Study of the enzyme peptidyl peptidase IV in nasal mucosa. *Schweiz Med Wochenschr.* 2000;Suppl 125:99S-101S. French. (Abstract). PMID: 11141955.
  33. Solomon DH, Winkelmayr WC. Cardiovascular risk and the thiazolidinediones: déjà vu all over again? *JAMA.* 2007 Sep 12;298(10):1216-8. PMID: 17848659.
  34. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Jan 14; [Epub ahead of print] PMID: 18201203.