

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vildagliptin (Galvus[®], Jalra[®], Xiliarx[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 08.11.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosin-Triphosphat
AV	Außer Vertrieb
CYP450	Cytochrome P450
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DE	Deutschland
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
HbA1c	Glykohämoglobin
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
PPAR- γ -Rezeptor	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT2	Sodium/glucose cotransporter-2

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vildagliptin
Handelsname:	Galvus [®] , Jalra [®] , Xiliarx [®]
ATC-Code:	A10BH02

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN) ^a	Zulassungsnummer ^a	Wirkstärke	Packungsgröße
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/414/001 (Galvus [®]) EU/1/08/485/001 (Jalra [®]) EU/1/08/486/001 (Xiliarx [®])	50 mg	7 Tabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/414/002 (Galvus [®]) EU/1/08/485/002 (Jalra [®]) EU/1/08/486/002 (Xiliarx [®])	50 mg	14 Tabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/414/003 (Galvus [®]) EU/1/08/485/003 (Jalra [®]) EU/1/08/486/003 (Xiliarx [®])	50 mg	28 Tabletten (N1)
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/414/004 (Galvus [®]) EU/1/08/485/004 (Jalra [®]) EU/1/08/486/004 (Xiliarx [®])	50 mg	30 Tabletten
1742979 (Galvus [®]) (AV) 5362713 (Jalra [®]) (AV) in DE nicht im Handel	EU/1/07/414/005 (Galvus [®]) EU/1/08/485/005 (Jalra [®]) EU/1/08/486/005 (Xiliarx [®])	50 mg	56 Tabletten (N2)
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/414/006 (Galvus [®]) EU/1/08/485/006 (Jalra [®]) EU/1/08/486/006 (Xiliarx [®])	50 mg	60 Tabletten
1741916 (Galvus [®]) 5362736 (Jalra [®]) in DE nicht im Handel	EU/1/07/414/007 (Galvus [®]) EU/1/08/485/007 (Jalra [®]) EU/1/08/486/007 (Xiliarx [®])	50 mg	90 Tabletten (N3)
2559289 (Galvus [®] Klinikbaustein) (AV) in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/414/008 (Galvus [®]) EU/1/08/485/008 (Jalra [®]) EU/1/08/486/008 (Xiliarx [®])	50 mg	112 Tabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/414/009 (Galvus [®]) EU/1/08/485/009 (Jalra [®]) EU/1/08/486/009 (Xiliarx [®])	50 mg	180 Tabletten
in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/414/010 (Galvus [®]) EU/1/08/485/010 (Jalra [®]) EU/1/08/486/010 (Xiliarx [®])	50 mg	336 Tabletten
2546513 (Galvus [®] Klinikpackung) (AV) in DE nicht im Handel in DE nicht im Handel	EU/1/07/414/018 (Galvus [®]) EU/1/08/485/011 (Jalra [®]) EU/1/08/486/011 (Xiliarx [®])	50 mg	3x112 Tabletten
a: Angaben Stand 10.07.2014; b: keine Handelspackung (Muster)			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vildagliptin gehört zu der pharmakotherapeutischen Substanzklasse der DPP-4- (Dipeptidylpeptidase-4)-Inhibitoren. Der therapeutische Ansatz liegt in der Verbesserung der pankreatischen Inselzellfunktion durch Erhöhung der Inkretinspiegel. Dies erleichtert die Blutzuckerkontrolle, eine HbA1c Senkung wird erreicht.

Die Inkretine – GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) und GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1) – sind an der Glukose-Homöostase entscheidend beteiligt: Sie werden durch Nahrungsreize (v. a. Kohlenhydrate) freigesetzt und steuern die bedarfsgerechte Sekretion von Insulin und Glukagon. Ein Anstieg des Blutzuckerspiegel durch Nahrungsaufnahme führt über die Wirkung von GIP und GLP-1 physiologisch zu einer verstärkten Insulin-Sekretion aus den Betazellen des Pankreas und zu einer Hemmung der Glukagon-Sekretion aus den Alphazellen und damit zur Blutzuckersenkung (1, 2).

Über die Erhöhung der Inkretinkonzentration durch Vildagliptin wird die Sensitivität der Alpha- und Betazellen gegenüber aufgenommener Glukose verbessert. Die bedarfsgerechte Sekretion von Insulin und Glukagon wird gefördert, der Insulin/Glukagon-Quotient steigt glukoseabhängig (3-5). Dieser Inkretin-vermittelte Anstieg des Insulin/Glukagon-Quotienten bei hyperglykämischer Stoffwechsellaage führt zu einer Verminderung der hepatischen Glukoseproduktion und zu Senkung des Blutzuckers (6).

Die Vildagliptin-induzierte Erhöhung der Inkretinspiegel erklärt sich über eine hochselektive, dosisabhängige Hemmung der DPP-4-Aktivität (7): GLP-1 und GIP werden innerhalb weniger Minuten nach ihrer Freisetzung durch das Enzym DPP-4 gespalten und inaktiviert (1, 2). Vildagliptin bindet kovalent aber voll reversibel an DPP-4 und dissoziiert nur sehr langsam (8). Das bewirkt eine stabile und starke Hemmung des Enzyms. Die DPP-4-Aktivität wird bereits 30 bis 45 Minuten nach der Einnahme von Vildagliptin zu über 90 % gehemmt. Auch nach mehr als 12 Stunden ist nach der zugelassenen Dosis von 50 mg noch eine etwa 80 %ige Hemmung nachweisbar (7). Vildagliptin führt trotz kurzer Plasma-Halbwertszeit zu einer lang anhaltenden Hemmung der DPP-4-Aktivität (9). Die Vildagliptin-induzierte Hemmung von DPP-4 resultiert in einer etwa zwei- bis dreifachen Erhöhung der GLP-1- und GIP-Spiegel (3, 8, 10).

Bei normoglykämischen Probanden hat Vildagliptin nach oraler Glukosegabe keinen Effekt auf Insulinsekretion und Blutzuckerspiegel (11). Aufgrund der nahrungsabhängigen Insulin- bzw. Glukagon-Sekretion gilt Vildagliptin als gewichtsneutral (12) und das Hypoglykämie-Risiko ist äußerst gering (13, 14). Dies stellt einen entscheidenden Vorteil gegenüber anderen antidiabetischen Therapien (z. B. Sulfonylharnstoffe) dar, welche die glukoseunabhängige Insulinsekretion fördern. Dadurch erhöhen sie wie eine Insulingabe das Risiko hypoglykämischer Stoffwechselsituationen und das Körpergewicht deutlich.

Die Verstoffwechslung von Vildagliptin erfolgt nur zu einem nicht nachweisbaren Anteil über die Enzyme des Cytochrom-P450-(CYP450)-Systems, wodurch die Substanz ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit anderen Medikamenten aufweist (15).

Weitere Effekte von Vildagliptin

- Studienergebnisse haben gezeigt, dass Vildagliptin die Endothel-abhängige Vasodilatation verbessert (16). Klinische Daten konnten auch eine signifikante Blutdrucksenkung gegenüber Placebo zeigen (17).
- Vildagliptin reduziert nach einer fettreichen Mahlzeit die Konzentration der Serumtriglyzeride und den Anteil der in Chylomikronen gebundenen Triglyzeride (18). Es verbessert außerdem das nüchterne und postprandiale Lipidprofil (19).
- Vildagliptin reduziert die Pro-Insulinlevel im nüchternen Zustand und senkt das Verhältnis von Pro-Insulin zu Insulin, was einen Hinweis auf eine Betazell-konservierende Wirkung und ein reduziertes kardiovaskuläres Risiko gibt (20).
- Vildagliptin verbessert den retinalen mikrovaskulären Blutfluss (21).
- Vildagliptin verbessert nachweislich die Insulinsensitivität und die Glukoseverwertung im peripheren Gewebe (3, 22), was mit einer verminderten Lipotoxizität und einer verbesserten Fettoxidation assoziiert ist (5, 19).
- Unter Vildagliptin wird der für die Gabe von GLP-1 oder GLP-1-Mimetika bekannte Effekt einer verzögerten Magenentleerung nicht beobachtet (23). Eine verzögerte Magenentleerung ist oftmals Ursache von Übelkeit und Erbrechen und hat damit einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten (24-26).
- Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass Vildagliptin die Betazell-Masse durch Erhöhung der Replikations- und Verminderung der Apoptose-Rate steigert (27). In einer klinischen Studie konnte eine Verbesserung der Betazell-Funktion verzeichnet werden (28).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im Folgenden werden die zugelassenen Arzneimittel beschrieben, die auch gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (29) zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus empfohlen werden.

Generell werden folgende Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus eingesetzt: Metformin, Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren, Inkretin-Mimetika, Glinide, Glitazone, Alpha-Glukosidase-Inhibitoren und SGLT2-Inhibitoren. Die exogene Insulintherapie stellt eine zusätzliche Behandlungsoption dar. Unter den genannten Arzneimitteln zeichnen sich die DPP-4-Inhibitoren und GLP1-Agonisten durch eine vom tatsächlichen Blutzuckerspiegel abhängige Wirkung aus. Im Falle der SGLT2-Inhibitoren ist der Wirkeintritt von der Erreichung eines Schwellenwertes abhängig. Alle weiteren Antidiabetika senken den Blutzucker unabhängig vom tatsächlichen Spiegel.

1. Metformin

Metformin gehört zur Klasse der Biguanide und ist das einzig zugelassene Präparat aus dieser Substanzklasse. Metformin senkt die Glukose-Produktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse, es erhöht die Insulinsensitivität in der Muskulatur und verzögert die intestinale Glukose-Resorption (30). Metformin stimuliert die Insulinsekretion nicht, wodurch das Risiko des Auftretens einer Hypoglykämie und einer Gewichtszunahme gering ist (30).

Das relevante Anwendungsgebiet im vorliegenden Dossier beschränkt die Zielpopulation auf Patienten, bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. Kontraindikationen für eine Behandlung mit Metformin sind (30):

- Überempfindlichkeit gegen Metformin
- diabetische Ketoazidose oder diabetisches Präkoma
- Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60ml/min)
- akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z. B. Dehydratation, schwere Infektionen, Schock
- akute oder chronische Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie kardiale oder respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock
- Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus

Unter Metformin sind Fälle von Laktatazidose bekannt, einer seltenen metabolischen Komplikation, die unbehandelt häufig zum Tod führt (30). Sehr häufig treten unter Metformin gastrointestinale Beschwerden auf, wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust (30). Bei ungefähr 5 % der Patienten kommt eine weitere Metforminbehandlung aufgrund der gastrointestinalen Intoleranz nicht in Frage (31).

2. Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe, wie u. a. Glibenclamid (Euglucon[®]), Gliclazid (Diamicon[®]) oder Glimpirid (Amaryl[®]), hemmen ATP-regulierte Kaliumkanäle in der Plasmamembran der Betazellen, wodurch spannungsgesteuerte Calciumkanäle geöffnet werden und damit Insulin aus den Speichervesikeln in den Blutkreislauf freigesetzt wird. Der beta-zytotrope Effekt tritt dosisabhängig sowohl bei Hyperglykämie als auch bei Normo- und Hypoglykämie ein. Diese glukoseunabhängige Insulinsekretion ist mit Gewichtszunahme (32-35) und einem hohen Hypoglykämierisiko (36, 37) assoziiert.

Die spannungsabhängige Öffnung der Calciumkanäle kann sich bei vorbestehender ischämischer Erkrankung schwerwiegend auf die Herzfunktion auswirken (38). Außerdem werden unter einer Hypoglykämie Endothelschädigungen und Dysfunktionen sowie Störungen der Plättchenaggregation hervorgerufen, was ebenfalls kardiovaskuläre Komplikationen fördern kann (39). Es gibt daneben Hinweise, dass Sulfonylharnstoffe die krebserkrankte Mortalität erhöhen (40, 41). Auch eine Zerstörung der pankreatischen Betazellen wurde unter Sulfonylharnstoffen beobachtet (42, 43). Ebenso gibt es Anhaltspunkte, dass ihre Funktionsfähigkeit über die Zeit weiter abnimmt (42, 43). Erklärt wird dieser Effekt über eine gesteigerte Insensitivität der Betazellen gegenüber Glukose unter Sulfonylharnstoffgabe (44, 45).

3. Glinide

Repaglinid (NovoNorm[®]) und Nateglinid (Starlix[®]) sind hinsichtlich der Molekülstrukturen und des molekularen Wirkmechanismus eng mit den Sulfonylharnstoffen verwandt. Repaglinid und Nateglinid unterscheiden sich vor allem in ihrer kurzen Wirkungsdauer und schnellen Elimination von den in Deutschland verfügbaren Sulfonylharnstoffen (46, 47). Ihre Applikation unmittelbar vor Hauptmahlzeiten senkt die Blutglukoseanstiege während und nach der Mahlzeit – ohne Gefahr von Hypoglykämien zwischen den Mahlzeiten (48). Generell sind die Glinide aufgrund ihres glukoseunabhängigen Effektes aber ebenso wie z. B. Sulfonylharnstoffe mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien verknüpft (47, 49).

4. Alpha-Glukosidase-Inhibitoren

Die in Deutschland zugelassenen Alpha-Glukosidase-Inhibitoren Acarbose (z. B. Glucobay[®]) und Miglitol (Diastabol[®]) sind Enzym-Inhibitoren, die die Aufspaltung von Di- und Oligosacchariden in Monosaccharide im Darm verhindern. Da nur Monosaccharide aus dem Darm aufgenommen werden und ins Blut gelangen, verbleibt unter Therapie mit Alpha-Glukosidase-Inhibitoren ein Anteil der mit der Nahrung aufgenommenen Mehrfachzucker im Darm. Der postprandiale Blutzuckeranstieg und die Menge des aufgenommenen Zuckers werden hierdurch reduziert. Dieser Wirkmechanismus verursacht vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen, so dass Alpha-Glukosidase-Inhibitoren in Europa nur eine untergeordnete Rolle spielen (30, 50).

5. Glitazone (Thiazolidindione)

Pioglitazon (Actos[®]) ist ein selektiver Agonist des PPAR- γ -Rezeptors (Peroxisomal Proliferator Activated Receptor Gamma). Ein weiterer Vertreter ist Rosiglitazon, dessen Zulassung in Europa aufgrund einer erhöhten kardiovaskulären Ereignisrate derzeit ruht. Durch Aktivierung des Zellkern-Rezeptors wird die Insulinresistenz des Fettgewebes, der Skelettmuskulatur und der Leber verringert. Dadurch werden die Glukose-Freisetzung aus der Leber und die Lipolyse reduziert und die Glukose-Verwertung verbessert. Glitazone können zur Bildung peripherer Ödeme führen (51). Diese sind im weiteren Verlauf möglicherweise ursächlich für das Entstehen einer Herzinsuffizienz unter Glitazon-Behandlung (52-54).

6. SGLT2-Inhibitoren

SGLT2 (Sodium Glucose Transporter 2) sorgt für die Reabsorption von Glukose aus dem glomerulären Filtrat und wird selektiv in der Niere exprimiert. Auch bei einer Hyperglykämie wird weiterhin Glukose reabsorbiert. SGLT2-Inhibitoren senken die Nüchtern- und postprandialen Plasmaglukosespiegel, indem sie die renale Reabsorption reduzieren und damit die Ausscheidung über den Harn fördern. Die ausgeschiedene Menge hängt von der Blutglukose-Konzentration und der GFR ab. SGLT2-Inhibitoren sind damit unabhängig von der Insulinsekretion und -sensitivität (55). In Europa sind derzeit drei Präparate dieser Substanzklasse zugelassen: Dapagliflozin (Forxiga[®]), Canagliflozin (Invokana[®]) und Empagliflozin (Jardiance[®]), wovon Canagliflozin auf dem deutschen Markt nicht verfügbar ist. Im Zusammenhang mit SGLT2-Inhibitoren wurde eine erhöhte Rate an genitalen Infektionen berichtet (55, 56), die möglicherweise durch die induzierte Glukosurie hervorgerufen werden (57).

7. DPP-4-Inhibitoren

Der Wirkmechanismus der DPP-4-Inhibitoren wurde bereits ausführlich am Beispiel von Vildagliptin dargelegt. In Deutschland sind aktuell vier Gliptine für die Therapie des Diabetes-Typ-2 zugelassen: Vildagliptin (Galvus[®], Jalra[®], Xiliarx[®]), Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®], Ristaben[®], Tesavel[®]), Saxagliptin (Onglyza[®]) und Linagliptin (Trajenta[®]).

Im Vergleich zu anderen Vertretern der Substanzklasse zeigt Vildagliptin eine lang anhaltende kovalente Bindung an DPP-4, was insbesondere nach zweimal täglicher Gabe eine stabile und starke Hemmung des Enzyms bewirkt (7, 9, 58). Die Verstoffwechslung von Vildagliptin erfolgt im Gegensatz zu der anderer DPP-4-Inhibitoren nur zu einem nicht nachweisbaren Anteil über die Enzyme des CYP450-Systems. Daher weist die Substanz ein geringes Wechselwirkungspotenzial auf (15). Dies ist unter anderem bei älteren, oftmals multimorbiden Patienten und Patienten mit einem nach Transplantation neu auftretendem Diabetes von Vorteil, da bei diesen Patientenkollektiven häufig mehrere Arzneimittel

angewendet werden (Polypharmakotherapie). Gemäß Zulassung gibt es für Vildagliptin im Gegensatz zu anderen Gliptinen keine Einschränkung für die Anwendung bei älteren Patienten (15).

Alle DPP-4-Inhibitoren senken den HbA1c-Wert nur moderat, aber ohne einhergehende Gewichtszunahme oder Erhöhung des Hypoglykämierisikos (59, 60). Sie weisen prinzipiell ein gutes Sicherheitsprofil und gute Verträglichkeit auf (61). DPP-4-Inhibitoren erhöhen im Gegensatz zu anderen Substanzklassen wie Sulfonylharnstoffen das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen nicht (62, 63).

DPP-4-Inhibitoren scheinen auch einen positiven Einfluss auf den Lipidstoffwechsel zu haben. Insbesondere Vildagliptin zeigt eine klare Senkung der Cholesterol-, Low-Density-Lipoprotein- und Triglyzerid-Werte (64, 65). Der Gesamt-Triglyzerid-Wert wurde nach vierwöchiger Vildagliptin-Behandlung um 22 % gesenkt (66). Die Kontrolle des Lipidstoffwechsels ist ein wichtiger Faktor für die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (67).

7. Inkretin-Mimetika (GLP-1-Rezeptoragonisten)

Inkretin-Mimetika, wie Exenatid (Byetta[®]; Bydureon[®]) und Liraglutid (Victoza[®]), binden an den GLP-1-Rezeptor. Ihre Wirkung entspricht deshalb weitgehend derjenigen der Gliptine. Inkretin-Mimetika werden subkutan appliziert. Sie verzögern die Magenentleerung und reduzieren dadurch die Geschwindigkeit, mit der über die Nahrung aufgenommene Glukose in die Blutbahn gelangt (68, 69). Inkretin-Mimetika können zu Gewichtsabnahme führen (68, 69). In Studien traten Hypoglykämien in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff mit erhöhter Inzidenz auf. Ansonsten lag das Hypoglykämie-Risiko auf Placeboniveau (68). Aufgrund des sehr ähnlichen Wirkprinzips und damit auch der Wirkung sind DPP-4-Inhibitoren und Inkretin-Mimetika als vergleichbare Arzneimittel einzustufen.

8. Insulin

Insulin wird nach den Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie erst eingesetzt, wenn orale Therapien den HbA1c-Wert nicht mehr ausreichend senken. Zur Verfügung stehen kurz-, mittellang- und langwirksame Humaninsuline und Insulinaloga sowie Mischinsuline aus kurz- und langwirksamen Zubereitungen. Unter den kurzwirksamen Insulinaloga finden das Insulin lispro, das Insulin aspart und das Insulin glulisin Verwendung; unter den langwirksamen das Insulin glargin und das Insulin detemir. Zu den Humaninsulinen gehören die schnell und kurzwirksamen Normalinsuline sowie die Verzögerungsinsuline wie das NPH-Insulin, auch als Isophan-Insulin bezeichnet. Beim NPH-Insulin ist das Insulin an ein Protein, das Protamin (Neutrales Protamin Hagedorn), gebunden. Der Protein-Insulin-Komplex muss zunächst dissoziieren, wodurch eine Verzögerung der Wirkung erreicht wird. Die Wirkung tritt damit erst nach ungefähr ein bis zwei Stunden ein

und hält bis zu 16 Stunden an (29). Verzögerungsinsuline sollen die Insulin-Basalsekretion nachahmen. NPH-Insulin ist dafür grundsätzlich geeignet, bedingt aber ein erhöhtes absolutes Risiko für Hypoglykämien (29).

Die Therapie kann nach unterschiedlichen Schemata erfolgen (z. B. Basalinsulin-unterstützte orale Therapie, konventionelle Insulintherapie, intensiviert konventionelle Insulintherapie). Erste Interventionsstufe bei Versagen der oralen Therapie und Notwendigkeit einer Intervention mit einem Insulin ist dabei die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie ohne kurzwirksame Insuline (29). Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis wird bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels gesteigert (29). Der HbA1c-Wert bildet die Plasmaglukose-Exposition über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Wochen ab. Kurzfristige Stoffwechselveränderungen und die Therapieadaptation erfolgen daher über die Bestimmung der Plasmaglukosewerte (29). Eine langfristige Kontrolle des HbA1c scheint aber auch bei früher Insulin-Intervention mit Nüchtern-Plasmaglukose-Zielwert nicht gesichert zu sein. Die ORIGIN-Studie zeigt über einen Zeitraum von sieben Jahren trotz Insulintherapie eine, wenn auch leichte, Zunahme des Nüchtern-Plasmaglukosewertes und des HbA1c (70). Eine Insulintherapie birgt zudem das Risiko von Hypoglykämien und unerwünschter Gewichtszunahme (29).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	nein	Erstzulassungen Galvus [®] : 26.09.2007 Jalra [®] , Xiliarx [®] : 19.11.2008	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Als Quellen wurden die Fachinformationen zu Galvus[®] und Jalra[®] herangezogen (15, 71). Der Wortlaut für das Anwendungsgebiet zu Xiliarx[®] ist identisch (72).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.	Zulassungserweiterung Monotherapie Galvus [®] /Jalra [®] /Xiliarx [®] : 30.01.2012
Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.	Erstzulassungen Galvus [®] : 26.09.2007 Jalra [®] , Xiliarx [®] : 19.11.2008
Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.	Erstzulassungen Galvus [®] : 26.09.2007 Jalra [®] , Xiliarx [®] : 19.11.2008
Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen: In einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.	Zulassungserweiterung Dreifachtherapie Galvus [®] /Jalra [®] /Xiliarx [®] : 29.10.2012
Vildagliptin ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.	Zulassungserweiterung Kombinationstherapie mit Insulin Galvus [®] /Jalra [®] /Xiliarx [®] : 29.10.2012

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Als Quellen wurden die Fachinformationen zu Galvus[®] und Jalra[®] herangezogen (15, 71). Der Wortlaut für die Anwendungsgebiete zu Xiliarx[®] ist identisch (72).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Beschreibung der Wirkungsweise von Vildagliptin in Abschnitt 2.1 wurden Daten aus firmeneigenen Studien bzw. aus den dazugehörigen Publikationen herangezogen. Berücksichtigt wurden außerdem Review-Artikel und Primärliteratur aus der firmeneigenen Datenbank. Es wurde darüber hinaus auf Primärliteratur zurückgegriffen, die in Review-Arbeiten identifiziert wurde, sowie auf Kongressbeiträge, die aus den relevanten Publikationen (Review und Primärliteratur) identifiziert wurden. Für die Beschreibung der Wirkmechanismen der Therapieoptionen und zur Beurteilung der Unterschiede zu Vildagliptin wurden unsystematische Recherchen in der MEDLINE-Datenbank durchgeführt und die jeweiligen Fachinformationen verwendet.

Für Abschnitt 2.1 wurden die Fachinformation zu Galvus[®] sowie Fachinformationen weiterer im Anwendungsgebiet zugelassener Arzneimittel herangezogen. Weitere Quellen zur Arzneimitteltherapie des Typ-2-Diabetes mellitus waren die relevanten nationalen Behandlungsempfehlungen (NVL und Praxisempfehlungen der DDG). Diese wurden über den jeweiligen Internetauftritt identifiziert und heruntergeladen. Administrative Angaben zu Galvus[®] wurden der Fachinformation und der firmeninternen Datenbank zum Produkt entnommen.

Für Abschnitt 2.2 wurden neben den Fachinformationen zu Galvus[®] und Jalra[®] weitere zulassungsrelevante Dokumente wie der EPAR zu Xiliarx[®] herangezogen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, Huecking K, Holst JJ. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85(10):3575-81.
2. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology*. 1995;136(8):3585-96.
3. Azuma K, Radikova Z, Mancino J, Toledo FGS, Thomas E, Kangani C, et al. Measurements of Islet Function and Glucose Metabolism with the Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Vildagliptin in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(2):459-64.

4. Mari A, Scherbaum WA, Nilsson PM, Lalanne G, Schweizer A, Dunning BE, et al. Characterization of the Influence of Vildagliptin on Model-Assessed Beta-Cell Function in Patients with Type 2 Diabetes and Mild Hyperglycemia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(1):103-9.
5. Ahren B, Foley JE. The islet enhancer vildagliptin: mechanisms of improved glucose metabolism. *International Journal of Clinical Practice Supplement*. 2008(159):8-14.
6. Balas B, Baig MR, Watson C, Dunning BE, Ligueros-Saylan M, Wang Y, et al. The Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor Vildagliptin Suppresses Endogenous Glucose Production and Enhances Islet Function after Single-Dose Administration in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(4):1249-55.
7. He YL, Serra D, Wang Y, Campestrini J, Riviere GJ, Deacon CF, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical pharmacokinetics*. 2007;46(7):577-88. Epub 2007/06/29.
8. Ahren B, Schweizer A, Dejager S, Villhauer EB, Dunning BE, Foley JE. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011;13(9):775-83. Epub 2011/04/22.
9. He H, Tran P, Yin H, Smith H, Batard Y, Wang L, et al. Absorption, metabolism, and excretion of [¹⁴C]vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in humans. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2009;37(3):536-44. Epub 2008/12/17.
10. Mari A, Sallas WM, He YL, Watson C, Ligueros-Saylan M, Dunning BE, et al. Vildagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor, Improves Model-Assessed Beta-Cell Function in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(8):4888-94.
11. El-Ouaghli A, Rehring E, Holst JJ, Schweizer A, Foley J, Holmes D, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glibenclamide-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4165-71.
12. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther*. 2012;34(6):1247-58.
13. Ahren B, Schweizer A, Dejager S, Dunning BE, Nilsson PM, Persson M, et al. Vildagliptin Enhances Islet Responsiveness to Both Hyper- and Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(4):1236-43.
14. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Kothny W. Assessing the general safety and tolerability of vildagliptin: value of pooled analyses from a large safety database versus evaluation of individual studies. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:49-57.
15. Novartis. Fachinformation Galvus - April 2014. 2014.
16. van Poppel PC, Netea MG, Smits P, Tack CJ. Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2072-7.
17. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of Vildagliptin on Glucose Control Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin. *Diabetes Care*. 2007;30(4):890-5.
18. Foley JE, Jordan J. Weight neutrality with the DPP-4 inhibitor, vildagliptin: Mechanistic basis and clinical experience. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:541-8.
19. Boschmann M, Engeli S, Dobberstein K, Budziarek P, Strauss A, Boehnke J, et al. Dipeptidyl-Peptidase-IV Inhibition Augments Postprandial Lipid Mobilization and Oxidation

in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(3):846-52.

20. Forst T, Dworak M, Berndt-Zipfel C, Loffler A, Klamp I, Mitry M, et al. Effect of vildagliptin compared to glimepiride on postprandial proinsulin processing in the beta cell of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(6):576-9. Epub 2013/02/07.

21. Berndt-Zipfel C, Michelson G, Dworak M, Mitry M, Loffler A, Pfutzner A, et al. Vildagliptin in addition to metformin improves retinal blood flow and erythrocyte deformability in patients with type 2 diabetes mellitus -- results from an exploratory study. *Cardiovascular diabetology*. 2013;12(1):59. Epub 2013/04/10.

22. Ahren B, Pacini G, Tura A, Foley JE, Schweizer A. Improved meal-related insulin processing contributes to the enhancement of B-cell function by the DPP-4 inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme*. 2007;39(11):826-9.

23. Vella A, Bock G, Giesler PD, Burton DB, Serra DB, Saylan ML, et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastrointestinal function, meal appearance, and glucose metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2007;56(5):1475-80.

24. Cherian D, Parkman HP. Nausea and vomiting in diabetic and idiopathic gastroparesis. *NeurogastroenterolMotil*. 2012;24(3):217-22, e103.

25. Cassilly DW, Wang YR, FriedenberG FK, Nelson DB, Maurer AH, Parkman HP. Symptoms of gastroparesis: use of the gastroparesis cardinal symptom index in symptomatic patients referred for gastric emptying scintigraphy. *Digestion*. 2008;78(2-3):144-51.

26. Jaffe JK, Paladugu S, Gaughan JP, Parkman HP. Characteristics of nausea and its effects on quality of life in diabetic and idiopathic gastroparesis. *JClinGastroenterol*. 2011;45(4):317-21.

27. Duttaroy A, Voelker F, Merriam K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. *European Journal of Pharmacology*. 2011;650(2-3):703-7.

28. Derosa G, Ragonesi PD, Carbone A, Fogari E, Bianchi L, Bonaventura A, et al. Vildagliptin added to metformin on beta-cell function after a euglycemic hyperinsulinemic and hyperglycemic clamp in type 2 diabetes patients. *Diabetes TechnolTher*. 2012;14(6):475-84.

29. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie - Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes - Langfassung - Konsultationsfassung. Abrufbar unter: www.diabetes.versorgungsleitlinien.de/.

30. Merck. Fachinformation Glucophage - Oktober 2010. 2010.

31. Bosi E. Metformin--the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? *Diabetes ObesMetab*. 2009;11 Suppl 2:3-8.:3-8.

32. Bolen S, Wilson L, Vassy J, Feldman L, Yeh J, Marinopoulos S, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes - Full Report. 2007.

33. Hermann LS, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Schersten B. Comparative efficacy of metformin and glibenclamide in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabete Metab*. 1991;17(1 Pt 2):201-8.

34. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care*. 1994;17(10):1100-9.

35. Campbell IW, Menzies DG, Chalmers J, McBain AM, Brown IR. One year comparative trial of metformin and glipizide in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 1994;20(4):394-400.
36. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine.* 2007;147(6):386-99.
37. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care.* 2008;31(11):2086-91.
38. Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: Clinical and Experimental.* 2006;55(5 Suppl 1):S20-S7.
39. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1389-94.
40. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin: Response to Farooki and Schneider. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1990-1.
41. Ruiter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP, Coebergh JW, Haak HR, Geelhoed-Duijvestijn PH, et al. Lower risk of cancer in patients on metformin in comparison with those on sulfonylurea derivatives: results from a large population-based follow-up study. *Diabetes Care.* 2012;35(1):119-24.
42. Bagust A, Beale S. Deteriorating beta-cell function in type 2 diabetes: a long-term model. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians.* 2003;96(4):281-8.
43. UKPDS Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16 - overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes.* 1995;44:1249-58.
44. Donath MY, Ehses JA, Maedler K, Schumann DM, Ellingsgaard H, Eppler E, et al. Mechanisms of beta-cell death in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005;54 Suppl 2:S108-13.:S108-S13.
45. Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T, Donath MY. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):501-6.
46. Mark M. Sulfonylharnstoffe und Glinide: Vom Chemotherapeutikum zum Antidiabetikum. *Pharmazie in unserer Zeit.* 2002;31(3):252-62.
47. Landgraf RA. Meglitinide Analogues in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs & Aging.* 2000;17(5).
48. Rosak C. The pathophysiologic basis of efficacy and clinical experience with the new oral antidiabetic agents. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 2002;16(1):123-32.
49. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):CD004654.
50. Sanofi Aventis. Fachinformation Diastabol - Oktober 2010. 2010.
51. Schindler C, Schellong S. Drug-induced oedema. *Phlebologie.* 2009;38(1):33-41.
52. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD006060.
53. Hussein Z, Wentworth JM, Nankervis AJ, Proietto J, Colman PG. Effectiveness and side effects of thiazolidinediones for type 2 diabetes: real-life experience from a tertiary hospital. *Med J Aust.* 2004;181(10):536-9.
54. Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE, Setaro JF, Havranek EP, Foody JM, et al. Metformin and thiazolidinedione use in Medicare patients with heart failure. *JAMA.* 2003;290(1):81-5.

55. Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Forxiga - Juli 2014. 2014.
56. Boehringer Ingelheim. Fachinformation Jardiance - Mai 2014. 2014.
57. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2013;6:453-67. Epub 2013/12/19.
58. Ahren B, Foley JE, Bosi E. Clinical evidence and mechanistic basis for vildagliptin's action when added to metformin. *Diabetes ObesMetab*. 2011;13(3):193-203.
59. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2010;20(4):224-35.
60. Deacon CF, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2013;14(15):2047-58. Epub 2013/08/08.
61. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *CurrMedResOpin*. 2011;27 Suppl 3:57-64.:57-64.
62. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012.
63. Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JM, Dworak, M, Bader G, et al. Treatment persistence, hypoglycemia, and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas: A primary care database analysis. *Diabetes ObesMetab*. 2012;doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01674.x.
64. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *AdvTher*. 2012;29(1):14-25.
65. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs*. 2011;71(11):1441-67.
66. Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, Ulvestad A, Mills D, Dunning BE, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(9):2049-57.
67. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S11-S63.
68. Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Byetta - Juli 2014. 2014.
69. Novo Nordisk. Fachinformation Victoza - April 2014. 2014.
70. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-28. Epub 2012/06/13.
71. UCB. Fachinformation Jalra - Stand April 2014. 2014.
72. European Medicines Agency (EMA). Xiliarx: EPAR Product Information. 2013.