

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Aktuelles: Antidiabetisches
Potential und kardiovaskuläre
Sicherheit der
GLP-1-Rezeptoragonisten**

Schernthaner GH

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2016; 23

(11-12), 315-318

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the ESC-Editors' Club



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



www.kup.at/kardiologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

ARTERIOprotect

AB-LIFE®

Cholesterinsenkung MIT DER KRAFT DES MIKROBIOMS

- Natürliche Cholesterinsenkung
auf Basis von Milchsäurebakterien
- Durch **Verstärkung physiologischer
Stoffwechselprozesse**
- **LDL-C: -14,65 %¹**

Geeignet für PatientInnen:

- mit **leichtem bis mittlerem
Cholesterin-Risiko**
- wenn andere cholesterinsenkende
Maßnahmen nicht möglich sind
- Keine Neben- und Wechselwirkungen
bekannt – **mit Statinen kombinierbar**



 **Sanova**
Gesundheit richtig bewegen

Diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (Bilanzierte Diät) zur diätetischen Behandlung erhöhter Cholesterinwerte.

¹ Fuentes MC et al., Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism 9 (2016) 125–135

www.arterioprotect.at

Aktuelles: Antidiabetisches Potential und kardio-vaskuläre Sicherheit der GLP-1-Rezeptoragonisten

G.-H. Scherthner

Der erste Vertreter des Glukagon-Rezeptor-like-Protein-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) Exenatid (Byetta®) wurde vor rund 10 Jahren für die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes zur Verfügung gestellt. Diese injizierbare Arzneimittelgruppe brachte innovative Aspekte in das bisherige Diabetes-Management. In der Insulin/Glukagon-Sekretionssteuerung konnte nun erstmals die GLP-1-Achse eingesetzt werden: effektive Blutzuckerreduktion ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko mit positiver Auswirkung auf das Körpergewicht dank verlangsamter Magenentleerung und appetithemmender Wirkung auf das Sättigungszentrum.

Allerdings zeigten die GLP-1-RA auch ein spezifisches Spektrum unerwünschter Wirkungen, primär bezogen auf den Verdauungstrakt: Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Diese Nebenwirkungen zeigen in der Regel einen milden und transienten Charakter und die Therapieakzeptanz und Adhärenz kann im Allgemeinen als gut bewertet werden. Von großem Interesse sind die rezent präsentierten und publizierten Ergebnisse dreier kardiovaskulärer Endpunkt-Studien: ELIXA, LEADER und SUSTAIN-6, welche das unbedenkliche kardiovaskuläre Sicherheitsprofil unterstreichen.

Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administra-

tion) fordert den Nachweis eines unbedenklichen kardiovaskulären Sicherheitsprofils für jedes neue Antidiabetikum [1]. Diese Leitlinie basiert auf der inzwischen umstrittenen Behauptung [2, 3], dass der Einsatz von Rosiglitazon (Avandia®) das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei den behandelten Typ-2-Diabetikern erhöhe, welche die Produktrücknahme vom europäischen Markt 2010 zur Folge hatte.

Die Inkretin-Mimetika/Gliptine und GLP-1-RA – als darauffolgend neu entwickelte Substanzgruppe – mussten aus diesem Grund die geforderten kardiovaskulären Endpunktstudien parallel zu ihrer Markteinführung initiieren –

Tabelle 1: Kardiovaskuläre Endpunktstudien mit GLP-1-Rezeptoragonisten: Status. © G.-H. Scherthner

Akronym Sponsor clinicaltrials.gov ID	Substanz Handels- name	Population	1' Endpunkt	Design	Status
Lixisenatid ELIXA Sanofi NCT01147250	Liraglutid Lyxumia®	T2DM (HbA _{1c} 5,5–11 %) + Hospitalisierung wegen ACS innerhalb 180 Tagen vor Randomisierung	Zeit bis zum ersten CV-Ereignis im kombinierten 4 MACE-Endpunkt	n = 6068 randomisiert placebokontrolliert doppelblind	abgeschlossen publiziert: Marso SP et al. N Engl J Med 2015; 373: 2247–57.
Liraglutid LEADER Novo Nordisk NCT01179048	Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes Liraglutid Victoza®	T2DM (HbA _{1c} ≥ 7 %) + CVD (≥ 50 Jahre) oder + CV-Risikofaktoren (≥ 60 Jahre)	Zeit bis zum ersten CV-Ereignis im kombinierten 3 MACE-Endpunkt	n = 9340 randomisiert placebokontrolliert doppelblind	abgeschlossen publiziert: Marso SP et al. N Engl J Med 2016; 375: 311–22.
Semaglutid SUSTAIN 6 Novo Nordisk NCT01720446	Semaglutid 0,5 mg & 1,0 mg 1×/Wo.	T2DM (HbA _{1c} ≥ 7 %) + CVD (≥ 50 Jahre) oder + CV-Risikofaktoren (≥ 60 Jahre)	Zeit bis zum ersten CV-Ereignis im kombinierten 3 MACE-Endpunkt	n = 3297 randomisiert placebokontrolliert doppelblind	abgeschlossen publiziert: Marso SP et al. N Engl J Med 2016; [Epub ahead of print]
Exenatid LAR 1×/Wo. EXSCEL Amylin/Eli Lilly NCT01144338	CV event-lowering trial evaluating CV outcomes after treatment with exenatide QW in patients with T2DM Exenatid (Bydureon®)	T2DM (HbA _{1c} 6,5–10 %) + CVD	Zeit bis zum ersten CV-Ereignis im kombinierten 3 MACE-Endpunkt	n = ~14.000 randomisiert placebokontrolliert doppelblind	laufend Start: Juni 2010 Abschluss: April 2018 Follow-up 5,5 Jahre
Exenatid DUROS Intarcia Therapeutics NCT01455896	A randomised, multi-center study to evaluate CV outcomes with ITCA 650 in patients treated with T2DM standard of care Exenatid 60 µg/day in DUROS	T2DM (HbA _{1c} > 6,5 %) + CVD	Zeit bis zum ersten CV-Ereignis im kombinierten 4 MACE-Endpunkt	n = ~2000 randomisiert placebokontrolliert doppelblind	laufend Start: März 2013 Abschluss: Juli 2018 Follow-up 2 Jahre
Dulaglutide REWIND Eli Lilly NCT01394952	Researching Cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) Dulaglutid (Trulicity®) 1,5 mg 1×/Wo.	T2DM (HbA _{1c} ≤ 9,5 %) + manifeste CVD (≥ 50 J.) + subklin. CVD (≥ 55 J.) + 2 CV-Risikofaktoren (≥ 60 J.)	Zeit bis zum ersten CV-Ereignis im kombinierten 3 MACE-Endpunkt	n = ~9622 randomisiert placebokontrolliert doppelblind	laufend Start: Juli 2011 Abschluss: April 2019 Follow-up 6,5 Jahre

ACS: akutes Koronarsyndrom; CV: cardiovascular; CVD: cardiovascular disease (kardiovaskuläre Erkrankung); MACE: major adverse cardiovascular event; 3 MACE: CV-Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall; 4 MACE: 3 MACE + Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris

einige dieser Langzeitstudien wurden bereits publiziert (Tab. 1). Im Gegensatz zu einheitlich gezeigten neutralen Auswirkungen der untersuchten DPP4-Hemmer Saxagliptin (SAVOR-TIMI-53) [4], Alogliptin (EXAMINE) [5] und Sitagliptin (TECOS) [6] auf den primären kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) sehen wir bei den GLP-1-RA unterschiedliche Ergebnisse, welche in diesem Artikel detailliert analysiert werden.

■ ELIXA, LEADER und SUSTAIN-6: Gemeinsamkeiten und Unterschiede

Die erste kardiovaskuläre Endpunkt-Studie mit einem GLP-1-RA ELIXA [7] (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) endete in allen Aspekten neutral – somit war das Zulassungskriterium der Behörde erfüllt.

Die beiden anderen Outcome-Studien LEADER [8] (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results – A Long Term Evaluation) – untersucht wurde der 1× täglich verabreichte GLP-1-RA Liraglutid (Victoza®) – und SUSTAIN-6 [9] (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) mit der 1× wöchentlich injizierten, noch nicht zugelassenen Substanz Semaglutid, zeigen die Überlegenheit versus Placebo in Bezug auf den kombinierten Endpunkt.

■ Patientenpopulation

In der ELIXA-Studie wurde der Anforderungskatalog der FDA sehr genau abgebildet: Es wurde eine Hochrisiko-Population gewählt und die Sicherheit der Langzeitanwendung mit 4-Punkt-MACE (Major Adverse Cardiac Event) beurteilt. Der Einsatz des kurzwirksamen GLP-1-RA Lixisenatid (Lyxumia®) resultierte bei vulnerablen Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem rezenteren (innerhalb der 180 Tage vor dem Einschluss in die Studie) kardiovaskulären Ereignis nicht in einem Anstieg der kardiovaskulären Endpunkte.

Hingegen schloss sowohl die LEADER- als auch die SUSTAIN-6-Studienanord-

nung derartige Patienten aus der Untersuchung aus. Beide Studien untersuchten 2 Gruppen der Teilnehmer: > 50 Jahre mit gestellter Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung bzw. > 60 Jahre mit subklinischer Evidenz einer kardiovaskulären Erkrankung.

Die beobachteten Ereignisse waren daher erwartungsgemäß wesentlich häufiger in der ELIXA-Studie (844 von 6068 Teilnehmern) als beispielweise in der SUSTAIN-6-Studie (254 von 3297 Teilnehmern).

Auch der gewählte kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt war unterschiedlich: 4 MACE in ELIXA vs. 3 MACE (Kombination aus kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall ohne Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris) bei LEADER und SUSTAIN-6.

■ Blutzuckereinstellung

Da ein erhöhter HbA_{1c}-Wert einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt, ist ein wichtiger Aspekt auch die beobachtete große Differenz (zwischen 0,66 % und 1,5%) in den HbA_{1c}-Werten zwischen Semaglutid (beide Stärken 0,5 mg und 1,0 mg) und Placebo, obwohl laut Protokoll die vergleichbare gute/akzeptable glykämische Kontrolle in beiden Gruppen – gerade aus diesem Grund – anzustreben war.

In der LEADER-Studie findet man ebenfalls eine ungleiche HbA_{1c}-Einstellung in den Vergleichskollektiven – die Kontrollgruppe blieb während der gesamten Beobachtungszeit schlecht eingestellt mit einem HbA_{1c} von ca. 8 %. Der HbA_{1c}-Unterschied zwischen der Liraglutid- und Placebogruppe schwankte zwischen 1 % und 0,4 % während der Studie, wobei auch die HbA_{1c}-Senkung unter Liraglutid rasch eintrat.

Somit stellt sich die Frage, ob nicht die positiven Ergebnisse auf den blutzuckersenkenden Effekt und nicht auf die spezifische Eigenschaften beider untersuchten GLP-1-RA zurückzuführen sind.

Auch die 50 % höhere Rate schwerer Hypoglykämien in der LEADER-Kontrollgruppe (1,5 % vs. 1,0 %) könnte für den Anstieg der kardiovaskulären Er-

eignisse in ebendieser zum Vorteil der Verumgruppe angestiegen sein. Da die Rate an Ereignissen in der Verum- und der Kontrollgruppe in LEADER insgesamt niedrig war, könnten die schweren Hypoglykämien für diesen Unterschied mitverantwortlich sein.

■ Mortalität

In der LEADER-Studie wurde der primäre Endpunkt um 13 % gesenkt ($p = 0,01$), vor allem aufgrund der hochsignifikanten Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 22 % ($p = 0,007$) – in den beiden anderen Studien wurden die Sterblichkeitsraten nicht-signifikant beeinflusst. Unter Semaglutid (Ergebnisse beider Dosierungen 0,5 mg und 1,0 mg wurden gepoolt) wurde der primäre Endpunkt sogar um 22 % reduziert (relative Risikoreduktion), vermutlich aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer von nur 2 Jahren, es kam aber im Gegensatz zu Liraglutid bei der LEADER-Studie zu keinen signifikanten Änderungen in der Überlebenskurven vs. Placebo. Besorgniserregend erscheint allerdings der nicht-signifikante Anstieg der „all-cause mortality“ unter Semaglutid um 3,3 %. Ein nicht-signifikanter 11-%-Anstieg der Hospitalisation für Herzinsuffizienz unter Semaglutid erhellt das Potential ebenso wenig.

■ Subgruppen

In der Subgruppen-Analyse der LEADER-Studie fiel auf, dass die nordamerikanische Population (bezug ca. 30 %; 2847 von 9340 Teilnehmern) nicht den MACE-Benefit zeigte. Des Weiteren ist keine Signifikanz bei Frauen, Schwarzsamerikanern, Patienten mit BMI < 30, Teilnehmern > 60 Jahren mit 1 kardiovaskulärem Risikofaktor, bei einer langen Diabetesdauer > 11 Jahre und unter multipler antidiabetischer Therapie (mehr als 1 Antidiabetikum mit oder ohne Insulin) meistens aufgrund der großen Streubreite, nachgewiesen worden. Ähnliche Abgrenzungen sind in der SUSTAIN-6-Studie bemerkbar.

■ Retinopathie

Für das unerwartet ungünstige Ergebnis bei der Retinopathie (Retinopathie neu diagnostiziert oder verschlechtert; 50 Patienten in der Semaglutid- vs. 29 Pa-

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Endpunktstudien mit GLP-1-Rezeptorantagonisten: Hauptergebnisse publizierter Studien.
© G.-H. Scherthaner

Beobachtungsdauer (Median; Monate)	ELIXA 25		LEADER 45,6		SUSTAIN-6 25	
	Lixisenatid n = 3034	Placebo n = 3034	Liraglutid n = 4668	Placebo n = 4672	Semaglutid n = 1648	Placebo n = 1649
Endpunkte/Wirksamkeit						
Primärer Endpunkt; n (%) Ereignisse/100 Pat.Jahre Hazard-Ratio (HR)	406 (13,4) 6,4 HR 1,02	399 (13,2) 6,3	608 (13,0) 3,4 HR 0,87	694 (14,9) 3,9	108 (6,6) 3,24 HR 0,74	146 (8,9) 4,44
CV-Mortalität n (%)	88 (2,9)	93 (3,1)	219 (4,7)	278 (6,0)	44 (2,7)	46 (2,8)
Nicht-tödlicher Herzinfarkt n (%)	255 (8,4)	247 (8,1)	281 (6,0)	278 (6,0)	44 (2,7)	46 (2,8)
Nicht-tödlicher Schlaganfall n (%)	54 (1,8)	49 (1,6)	159 (3,4)	177 (3,8)	27 (1,6)	44 (2,7)
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris n (%)	9 (0,3)	10 (0,3)	122 (2,6)	124 (2,7)	22 (1,3)	27 (1,6)
Gesamtmortalität n (%)	211 (7,0)	223 (7,4)	381 (8,2)	447 (9,6)	62 (3,8)	60 (3,6)
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz n (%)	122 (4,0)	127 (4,2)	218 (4,7)	248 (5,3)	59 (3,6)	54 (3,3)
HbA _{1c} % (Ausgang–Ende)	7,7–7,4	7,6–7,6	8,7–7,8	8,7–8,2	8,7–7,6 _{0,5 mg} 8,7–7,3 _{1 mg} 0,7–1,0	8,7–8,3
Differenz vs. Placebo	0,3	0,0	0,4 (36 Mo.)			
Mikroangiopathie						
– Retinopathie	o. A.	o. A.	106 (2,3)	92 (2,0)	50 (3,0)	29 (1,8)
– Nephropathie	Alb/Crea + 24 %	Alb/Crea + 34 %	268 (5,7)	337 (7,2)	62 (3,8)	100 (6,1)
Sicherheit/Verträglichkeit						
Hypoglykämien						
– Schwere (Pat./Episoden)	14/16	24/37	o. A./114	o.A./153	o. A.	o. A.
– Bestätigte n (%)	504 (16,6)	462 (15,2)	2039 (43,7)	2130 (45,6)	191 (23,1) _{0,5 mg} 178 (21,7) _{1 mg}	191 (23,1) _{0,5 mg} 178 (21,7) _{1 mg}
Gallenblasen-/Gallengangs- entzündung n (%)	36 (1,2)	28 (0,9)	145 (3,1)	90 (1,9)	58 (3,5)	61 (3,7)
Akute Pankreatitis n	5	8	18	23	9	12
Pankreaskarzinom n	3	9	13	5	1	4
Maligne Neoplasmen n (%)	72 (2,4)	61 (2,0)	296 (6,3)	279 (6,0)	26 (3,1) _{0,5 mg} 40 (4,9) _{1 mg}	35 (4,2)
Systemische Allergien	27 (0,9)	25 (0,8)	59 (1,3)	44 (0,9)	49 (6,0)	51 (6,2)
Therapieabbruch %	11,4	7,2	16,0	17,0	20,0	20,0

tienten in der Placebogruppe; Hazard-Ratio 1,76; $p = 0,02$) könnte der schnelle Blutzuckerabfall verantwortlich sein. Diese Erklärung ist wahrscheinlich auch für Liraglutid zutreffend – einen ungünstigen Retinopathie-Verlauf zeigt auch die LEADER-Studie im Gegensatz zu ELIXA-Ergebnissen. In diesem Zusammenhang sind möglicherweise die unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften kontinuierlich wirkender GLP-1-RA Liraglutid und Semaglutid

versus prandial wirkendem GLP-1-RA Lixisenatid mit einer deutlich kürzeren Bindung an den GLP-1-RA von Bedeutung.

■ Studienabbrüche und Therapieadhärenz

Für Liraglutid und Lixisenatid ist eine hohe Adhärenz mit wenigen Studienabbrüchen (95–97 % aller Teilnehmer beendeten die Studie wie vorgesehen)

charakteristisch, bei Semaglutid ist diese Rate mit 9,4 % Abbrüche in der 1,0-mg-Gruppe wegen gastrointestinaler Unverträglichkeit etwas ungünstiger.

Ebenfalls mit dem Wirkstoff assoziierte systemische Allergien traten nicht gehäuft auf.

Es gab jedenfalls keine Erhöhung des Pankreatitis-Risikos, auch bei den malignen Neoplasmen und bei den Gallen-

erkrankungen gab es kein Signal für eine Risikosteigerung.

Auch eine rezente Publikation mit 1.532.513 Patienten einer populationsbasierten Kohortenstudie in den USA, Kanada und UK konnte keinen Hinweis auf einen Anstieg von Pankreatitis unter GLP-1-RA im Vergleich zu anderen Therapien der Hyperglykämien zeigen [10]. Allerdings ist ein Anstieg von Cholelithiasis, Cholezystitis, Cholangitis unter GLP-1-RA, nicht aber unter DDPIVi, in einer Studie mit 71.369 Patienten der United Kingdom Clinical Practice Research Database nachgewiesen worden [11]. Wahrscheinlich waren ELIXA, LEADER und SUSTAIN-6 zu klein, um dies nachweisen zu können. Die Ursache für den Anstieg der Gallengangs- und Gallenblasenentzündungen könnte entweder im raschen Gewichtsverlust unter GLP-1-RA liegen oder aber GLP-1-RA könnten die Entleerung der Gallenblase verzögern bzw. Cholangiozyten zur Proliferation anregen.

Bezüglich der Hypoglykämien zeigt Liraglutid eine signifikante Überlegenheit bei den schweren Hypoglykämien (114 vs. 153 Episoden in der Placebo-gruppe), was einer relativen Risikoreduktion von 31 % entspricht. Auch in der ELIXA-Studie schneidet Lixisenatid besser als die Vergleichsgruppe ab (16 vs. 37 Episoden); allerdings waren diese Zahlen zu niedrig, um einen statistischen Unterschied zu verifizieren. Hingegen gab es in der SUSTAIN-6-Studie bei Hypoglykämien keinen Unterschied zu Placebo – unabhängig von der Semaglutid-Dosierung.

Die Gegenüberstellung wesentlicher Aspekte aller 3 Outcome-Studien ist Tabelle 2 zu entnehmen.

■ Fazit für die Praxis

1. Die bisherigen Outcome-Studien mit GLP-1-RA ermöglichen den unbedenklichen Einsatz bei kardiologisch vorbelastenden Patienten mit Typ-2-Diabetes.
2. Die Ergebnisse der kardiovaskulären Endpunktstudien mit GLP-1-RA erfordern einer sorgfältigen Interpretation hinsichtlich:
 - a) Studiendesign: untersuchtes Patientenkollektiv, Beobachtungsdauer, Stichprobengröße,
 - b) HbA_{1c}: Ausgangswert, Verlauf in untersuchten Gruppen,
 - c) Begleiterkrankungen und Medikation.
3. Eventuelle pleiotrope Eigenschaften verlangen weitere genaue Observationen sowohl im klinischen Alltag als auch im Rahmen gezielter Forschungsstudien und detaillierter Subgruppenanalysen der Langzeitstudien.
4. Neben der kardiovaskulären Sicherheit ist die Neutralität der angewandten Antidiabetika auf die Entstehung und Progression maligner Erkrankungen von zunehmender Wichtigkeit.

■ Schlussfolgerung

GLP-1-RA entfalten wesentliche positive Aspekte eines Antidiabetikums (niedrige Hypoglykämierate, Gewichtsabnahme) und eignen sich hervorragend als Kombinationspartner für komplexe Therapiestrategien im Management eines Typ-2-Diabetes [9]. Die Ergebnisse kardiovaskulärer Endpunktstudien weisen auf unbedenklichen Einsatz dieser Substanzklasse für den kardiovaskulären Risikopatienten mit Typ-2-Diabetes.

Literatur:

1. FDA Guidance for Industry: Diabetes Mellitus – Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes 2008. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf> (zuletzt gesehen: 17.10.2016)
2. Nissen SE, Wolinski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction or death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–71.
3. Stone JC, Furuya-Kanamori L, Barendregt JJ, Doi SA. Was there really any evidence that rosiglitazone increased the risk of myocardial infarction or death from cardiovascular causes? *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2015; 24: 223–7.
4. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–26.
5. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–35.
6. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–42.
7. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–57.
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–22.
9. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; [Epub ahead of print]
10. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, et al. Association between incretin-based drugs and the risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1464–73.
11. Faillie JL, Yu OH, Yin H, Hillaire-Buys D, Barkun A, Azoulay L. Association of bile duct and gallbladder diseases with the use of incretin-based drugs in patients with type 2 diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1474–81.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Gerit-Holger Schernthaner
 Universitätsklinik für Innere Medizin II
 A-1090 Wien
 Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail:
 gerit.schernthaner@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)