

Kardiovaskuläre Studien-Endpunkte bei Typ-2-Diabetes und die Sulfonylharnstoff-Kontroverse

Rationale für die aktiv kontrollierte CAROLINA®-Studie

Baptist Gallwitz, Sandra Thiemann, Hans-Jürgen Wörle, Nikolaus Marx

Die meisten verfügbaren Antidiabetika zeigen eine ähnliche glukosesenkende Wirkung [1], unterscheiden sich aber in den Nebenwirkungen [2]. 2008 hat US-amerikanische Arzneimittel-Zulassungsbehörde die Anforderungen für neue Antidiabetika erhöht: Sie dürfen das Herz-Kreislauf-Risiko nicht erhöhen [3]. Die Ergebnisse bisheriger Studien mit kardiovaskulären Endpunkten sind in dieser Hinsicht nicht eindeutig – ein Ansatz für die CAROLINA®-Studie, die den Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor Linagliptin mit einem Sulfonylharnstoff vergleicht.

Kardiovaskuläre Wirkung von Antidiabetika? |

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind häufige Komplikationen bei Typ-2-Diabetes und maßgeblich für die vorzeitige Sterblichkeit verantwortlich. Es gibt nur wenige Studien, in welchen die Diabetes-Therapie auch das kardiovaskuläre Risiko bei Typ-2-Diabetes-Patienten gesenkt hat [4–6]. Letztendlich ist nicht geklärt, ob die Antidiabetika per se keinen Einfluss auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben, oder ob ihre positive Wirkung durch Nebenwirkungen aufgewogen wird.

Legacy-Effekt | Die britische UKPDS-Studie zeigte, dass die Therapie mit Sulfonylharnstoffen (SH) oder Insulin den Blutzucker zwar im Normalbereich hielt, das Risiko für Tod, Schlaganfall, Amputation oder Myokardinfarkt aber nicht signifikant senkte [7]. Erst 10 Jahre nach der Intervention war eine kardiovaskulär-protective Wirkung – der sogenannte Legacy-Effekt – erkennbar [8].

Eine normnahe Einstellung des Blutzuckers nach Erstdiagnose kann unabhängig vom Medikament langfristig Diabeteskomplikationen vermeiden. Die positiven Effekte stellen sich aber erst über Jahrzehnte ein.

Risikoreduktion | Eine Meta-Analyse gepoolter Daten von ACCORD [9], ADVANCE [10], VADT [11, 12] und UKPDS hat gezeigt, dass intensive Therapie das kardiovaskuläre Risiko geringfügig, aber signifikant reduzieren kann. Allerdings wurde die kardiovaskuläre Mortalität nicht verbessert [13].

Heterogene Patientenpopulationen | Unterschiede zwischen den Ergebnissen dieser Studien gehen möglicherweise auf die heterogenen Patientenpopulationen zurück. Die Patienten in UKPDS waren neu diagnostiziert, wohingegen die Patienten der anderen Studien einen bereits fortgeschrittenen Diabetes hatten. Rund ein Drittel der Patienten in ACCORD, ADVANCE und VADT hatten bereits zu

Studienbeginn ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, verglichen mit nur 7,5% der Patienten in der UKPDS-Studie [14].

Patienten mit Typ-2-Diabetes profitieren besonders von einer intensiven Blutzuckereinstellung, wenn der Diabetes noch nicht fortgeschritten ist, der HbA_{1c}-Wert nur moderat erhöht ist und die Patienten keine Herz-Kreislauf-Vorerkrankungen haben.

Klinische Studien zu Sulfonylharnstoffen und kardiovaskulären Ereignissen

Sulfonylharnstoff-Kontroverse | Glibenclamid und Glimепirid werden wegen ihrer Wirksamkeit und der geringen Kosten oft als Zweitlinientherapie bevorzugt. Die Ergebnisse einiger klinischer Studien haben jedoch die langfristige Wirksamkeit und kardiovaskuläre Sicherheit dieser Therapeutika in Frage gestellt. Die Kontroverse begann mit der stark kritisierten UGPD-Studie in den 1960er Jahren [15]. Die Studie hatte einige methodischen Schwächen:

- ▶ keine ausreichende Teststärke, um die kardiovaskuläre Sicherheit im Vergleich zu Placebo zu untersuchen
- ▶ keine Korrektur der Daten für die höhere Rate kardiovaskulärer Vorerkrankungen in der SH-Gruppe [16]

Trotz der begrenzten Interpretierbarkeit dieser Studie enthält seitdem jedes in den USA zugelassene SH einen Hinweis auf eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität.

Kardiovaskuläres Risiko nicht erhöht | Wir haben 18 randomisiert-kontrollierte klinische Studien ausgewertet, die SH in Kombination mit anderen Wirkstoffen oder als Teil der Behandlungsstrategie einsetzten (▶ **sTab. 1**, online verfügbar). Die

UGPD-Studie wurde wegen der unklaren Relevanz ihrer Ergebnisse für die aktuelle klinische Praxis ausgeschlossen; retrospektive Kohorten- und Beobachtungsstudien haben wir nicht in die Tabelle aufgenommen, werden aber einige davon diskutieren. In der UKPDS waren

- ▶ Chlorpropamid,
- ▶ Glyburid (= Glibenclamid) und
- ▶ Glipizid

nicht mit kardiovaskulären Nebenwirkungen assoziiert [7, 8]. Auch in den anderen 17 randomisierten Langzeitstudien waren SH im direktem Vergleich mit

- ▶ Thiazolidinedionen,
- ▶ Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP-4),
- ▶ Metformin oder
- ▶ GLP-1-Analoga

nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden. Allerdings hatten die Studien, die auf ähnliche Blutzuckereinstellungen in beiden Armen abzielten, keine ausreichende Teststärke, um Unterschiede in der kardiovaskulären Sicherheit zu demonstrieren. Eine neue Meta-Analyse von 40 Studien mit SH fand kein erhöhtes Risiko für makrovaskuläre Ereignisse oder Tod im Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika oder Placebo [17].

Limitationen der Studien | Die meisten dieser Studien waren nicht konzipiert, um Unterschiede in kardiovaskulären Ereignissen zu untersuchen. Außerdem erschwerten es

- ▶ schlechte Studienqualität,
 - ▶ unzureichende statistische Power,
 - ▶ inkonsistente Berichterstattung von Nebenwirkungen und
 - ▶ Mangel an Langzeitstudien,
- Schlussfolgerungen bezüglich des kardiovaskulären Risikos häufig verschriebener Antidiabetika zu ziehen [17].

Die Daten randomisierter Langzeit- und Beobachtungsstudien [18–21] erlauben keine eindeutige Bewertung der kardiovaskulären Sicherheit von SH.

Methodische Probleme | Die widersprüchlichen Ergebnisse der konzeptionell verschiedener Studien können durch Verzerrungen im Patientenkollektiv zustanden kommen. Bei Beobachtungsstudien könnte die unzureichende Korrektur von Faktoren wie

- ▶ Diabetesdauer,
- ▶ Nierenfunktion und
- ▶ kardiovaskuläre Risikofaktoren

das Ergebnis beeinflussen. Bei randomisierten Studien kann eine starke Selektion der Patienten eine Rolle spielen: Patienten unter Metformin-Monotherapie haben meistens eine relativ kurze Diabetesdauer, während Patienten unter SH-Therapie oft bereits einen fortgeschrittenen Diabetes oder Kontraindikationen gegen Metformin haben.

Weitere Widersprüche | Des Weiteren unterscheiden sich die Ergebnisse neuerer randomisierter klinischer Studien von älteren Daten. Zusätzlich zu der schon erwähnten UGPD-Studie [15] zeigte eine Substudie von UKPDS Probleme bei der SH-Behandlung. Über- und normalgewichtige Patienten, die ihr glykämisches Ziel nicht erreicht hatten, hatten unter der Kombinationstherapie mit Metformin und SH eine höhere diabetesbedingte und allgemeine Sterblichkeit als unter SH-Monotherapie. Diese Ergebnisse sind unvereinbar mit dem UKPDS-Bericht kardiovaskulärer Vorteile in Verbindung mit Metformin-Behandlung [22] und dem Befund dass langfristige SH-Therapie über 10 Jahre nicht mit kardiovaskulären Nebenwirkungen verbunden war [7, 8].

Die Daten zur kardiovaskulären Wirkungen von SH und anderen Antidiabetika sind widersprüchlich. Neue Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit dieser Substanzen sind unbedingt erforderlich.

Aktuelle Studien mit DPP-4-Hemmern

Richtlinien für neue Medikamente | Nach den FDA-Richtlinien muss für ein neues Medikament nachgewiesen werden, dass es das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht [3]. Deshalb fordern die Richtlinien, Risikogruppen mit einzuschließen, z.B. Patienten mit

- ▶ langfristiger Vorerkrankung,
- ▶ Nierenerkrankung oder
- ▶ ältere Patienten.

Ähnliche Empfehlungen sind auch von der EMA veröffentlicht worden [23].

DPP-4-Inhibitoren | Inkretine sind kurzlebige gastrointestinale Peptide, die nach Nahrungsaufnahme sezerniert werden. Bei erhöhtem Blutzucker inhibieren sie die Glukagonsekretion und stimulieren die Insulinsekretion. An dieser Stelle greifen die DPP4-Inhibitoren in den Stoffwechsel ein.

DPP-4-Inhibitoren hemmen die Inaktivierung der Inkretinhormone GLP-1 und GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) [24].

Sie verringern das HbA_{1c} signifikant verglichen mit Placebo und haben zudem ein niedriges Risiko für Hypoglykämien oder Gewichtszunahme [1]. Eine Reihe von kardiovaskulären Vorteilen der DPP-4-Inhibitoren wurde in

- ▶ Tierversuchen,
- ▶ kleinen Proof-of-Concept Studien und
- ▶ Meta-Analysen von klinischen Studien gezeigt. Insbesondere weisen die Daten von Meta-Analysen daraufhin, dass unter DPP-4-Hemmern kardiovaskuläre Ereignisse seltener auftreten.

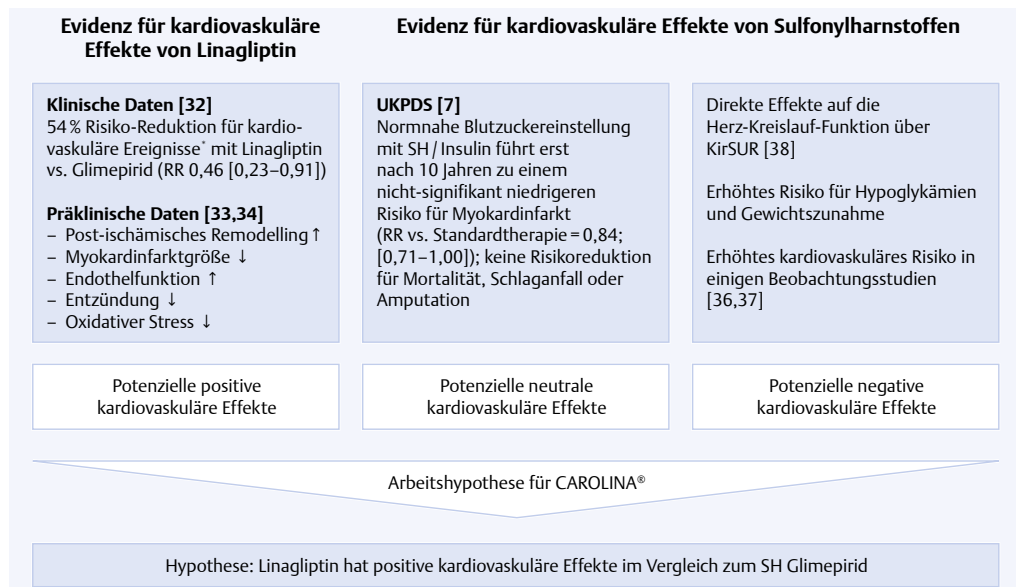


Abb. 1 Rationale für die Durchführung der CAROLINA®-Studie mit kardiovaskulären Endpunkten
 *Kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder kardiovaskuläre Hospitalisierung.
 KI = Konfidenzintervall; RR = Relatives Risiko mit 95 %-Konfidenzintervall; SH = Sulfonylharnstoff

DPP-4-Hemmer und kardiovaskuläres Risiko | Eine signifikante Senkung des kardiovaskulären Risikos verglichen mit Placebo wurde für

- ▶ Linagliptin (Hazard Ratio=0,34) [25] und
- ▶ Saxagliptin (20 Studien; HR=0,75) [26] berichtet. Andererseits konnte für
- ▶ Sitagliptin 100 mg [27],
- ▶ Vildagliptin 50 und 100 mg [28] und für
- ▶ Alogliptin [29]

keine Verringerung des kardiovaskulären Risikos gezeigt werden. Es ist möglich, dass GLP-1-abhängige und GLP-1-unabhängige Wirkungsmechanismen beteiligt sind, die Endothelfunktion, Entzündung und Herzfunktion verbessern, Infarktgröße und Atherosklerose vermindern und post-ischämische Remodelling beschleunigen [24].

Limitationen der Studien | Die Ergebnisse der Meta-Analysen zu verschiedenen DPP-4-Inhibitoren unterstützen die Hypothese, dass diese Wirkstoffklasse im Vergleich zu anderen Antidiabetika günstige Effekte auf kardiovaskuläre Endpunkte haben kann. Limitierend für all diese Analysen ist die Tatsache, dass hier retrospektiv Studien betrachtet wurden, die nicht zur Evaluation kardiovaskulärer Endpunkte konzipiert waren. Um die kardiovaskulären Effekte von DPP-4-Hemmern im direkten Vergleich mit anderen blutzucker-senkenden Therapien zu testen, sind randomisierte Studien erforderlich, die kardiovaskuläre Endpunkte haben.

Saxagliptin | In der SAVOR-TIMI-53-Studie [30] wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin im Vergleich zur Standardtherapie untersucht. An der randomisierten Studie nahmen Patienten mit Typ-2-Diabetes und erhöhtem kardiovaskulären Risiko teil. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus

- ▶ nicht-tödlichem Myokardinfarkt,
- ▶ nicht-tödlichem Schlaganfall und
- ▶ Tod mit kardiovaskulärer Ursache.

Nach 24 Monaten zeigte die Studie kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin. Allerdings konnte die Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen nicht reduziert werden. Überraschenderweise wurden Patienten der Saxagliptin-Gruppe häufiger aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisiert – ein Befund, der bislang noch unerklärt ist.

Alogliptin | Die EXAMINE-Studie [29] untersuchte den Effekt von Alogliptin auf kardiovaskuläre Endpunkte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und akutem Koronarsyndrom. Die Patienten erhielten zusätzlich zur Standardtherapie Alogliptin (n=2701) oder Placebo (n=2679). Der primäre Endpunkt war die gleiche Kombination wie in der SAVOR-TIMI-53-Studie. Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 18 Monaten zeigte die Studie kardiovaskuläre Sicherheit für Alogliptin. Aber wie in der SAVOR-TIMI-53-Studie war die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse unverändert.

Möglicherweise fallen die Ergebnisse dieser beiden Studien moderat aus, weil Interventionen, die kardiovaskuläre Ereignisse beeinflussen, effektiver sind, wenn sie in früheren Stadien der kardiovaskulären Erkrankung und des Typ-2-Diabetes eingesetzt werden.

Vorteile in frühen Stadien? | SAVOR-TIMI-53 und EXAMINE rekrutierten Patienten in einem späten Stadium der Erkrankung. Ferner handelte es sich bei den Arbeiten um Sicherheitsstudien mit einem Nicht-Unterlegenheits-Design, so dass signifikante kardiovaskuläre Vorteile nicht zu erwarten waren. Die Frage, ob die Therapie mit DPP-4-Inhibitoren über einen längeren Zeitraum in einem früheren Stadium des Typ-2-Diabetes kardiovaskuläre Vorteile hat, wird möglicherweise mit den aktuell laufenden Studien mit kardiovaskulären Endpunkten beantwortet werden. (▶ **sTab. 2**).



Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz
ist Stellv. Direktor der Medizinischen Klinik IV, Universitätsklinikum Tübingen
baptist.gallwitz@med.uni-tuebingen.de



Dr. rer. nat. Sandra Thiemann
ist Leiterin von Global Medical Affairs – Linagliptin bei Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co, KG
sandra.thiemann@boehringer-ingelheim.com



Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Wörle
ist medizinischer Leiter für das Therapiegebiet Diabetes und Stoffwechselerkrankungen bei Boehringer-Ingelheim
hans-juergen.woerle@boehringer-ingelheim.com



Prof. Dr. med. Nikolaus Marx
ist Direktor der Medizinischen Klinik I am Universitätsklinikum Aachen
nmarx@ukaachen.de

DOI 10.1055/s-0041-102194
Dtsch Med Wochenschr 2015;
140: 831–834
© Georg Thieme Verlag KG ·
Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472

Sitagliptin | Die TECOS-Studie (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin; NCT 00790205) [31] untersucht die kardiovaskulären Effekte von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo bei 14000 Typ-2-Diabetikern, die schon eine koronare Herzerkrankung aufweisen. Die Studie wird voraussichtlich 4–5 Jahre dauern und wird im Juni 2015 Ergebnisse zeigen.

Linagliptin | Die CARMELINA®-Studie (NCT 01897532) wurde konzipiert, um den Einfluss von Linagliptin im Vergleich zur Placebo auf kardiovaskuläre und renale Ereignisse zu untersuchen. In diese Studie werden 8300 Patienten mit Typ-2-Diabetes, chronischer Nierenerkrankung und erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen eingeschlossen.

Bedarf an aktiv kontrollierten Studien | Ein Nachteil der genannten kardiovaskulären Endpunktstudien ist, dass es sich nur um Placebo-kontrollierte Studien handelt. Eine neue 2-jährige Studie verglich nun den DPP-4-Hemmer Linagliptin mit dem SH Glimperid bei 1519 Patienten mit Typ-2-Diabetes. Die Autoren fanden für Linagliptin ein reduziertes relatives Risiko (0,46 [95%-KI 0,23–0,91]) für einen zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkt. Während die kardiovaskulären Ereignisse prospektiv adjudiziert (d.h. als sekundäre Endpunkte vordefiniert) wurden, war die Teststärke dieser Studie unzureichend, da nur 38 Patienten einen kardiovaskulären Endpunkt erreichten [32].

CAROLINA®-Studie

Erstmals ausreichende Teststärke | Die CAROLINA®-Studie ist die erste Arbeit mit einem aktiven Vergleich eines DPP-4-Inhibitors und eines SH, die eine ausreichende Teststärke aufweist, um Unterschiede in kardiovaskulären Endpunkten zwischen den zwei Therapeutika bestimmen zu können (► Abb. 1).

Design | CAROLINA® (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin versus Glimperid in Patients with Type 2 Diabetes; NCT 1243424) begann im November 2010. An der Studie nahmen insgesamt 6000 Patienten mit Typ-2-Diabetes teil, die eine kardiovaskuläre Vorerkrankung oder ein hohes Risiko für solche hatten. Die Patienten erhielten zusätzlich zu Metformin randomisiert entweder Linagliptin oder Glimperid. Dem Studiendesign liegen 3 Hypothesen zugrunde:

1. Möglicherweise hat Linagliptin vorteilhafte kardiovaskuläre Wirkungen [33–35].
2. Die Ergebnisse der UKPDS deuten darauf hin, dass SH und Insulin nach 10 Jahren kardionutral sind [13]. Diese Hypothese wird jetzt durch CAROLINA® überprüft.
3. Möglicherweise haben SH negative kardiovaskuläre Auswirkungen durch

- eine direkte (KirsUR) oder indirekte Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-Funktion [16],
- ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien und
- Gewichtszunahme [36, 37].

Patientencharakteristika | Eingeschlossen wurden Patienten mit relativ frühem Typ-2-Diabetes (66% mit oralen Antidiabetika, 0% mit Insulintherapie) und niedrigem HbA_{1c} zu Studienbeginn. Zusätzlich wurden auch Patienten mit chronischer Nieren- und Herzkrankheit rekrutiert, z.B. mit

- vorheriger kardiovaskulärer Erkrankung (34%),
- mikrovaskulären Komplikationen (8%),
- Alter > 70 Jahre (20%) beziehungsweise mit
- mindestens 2 traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren (8,5%).

Trotz des substanziellen Anteils von Studienteilnehmern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, hatten Patienten in CAROLINA® zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine geringere Prävalenz manifestester kardiovaskulärer Komplikationen als Patienten in SAVOR-TIMI-53 oder EXAMINE. Kardiovaskuläre Vorerkrankungen hatten:

- 38% der Patienten in CAROLINA®
- 78% in SAVOR-TIMI 53 und
- fast 100% in EXAMINE.

Einen vorherigen Myokardinfarkt hatten:

- 14% der Patienten in CAROLINA®
- 38% in SAVOR-TIMI 53 und
- 88% in EXAMINE.

In dieser „frühen“ Diabetes-Population erwarten wir daher, durch stringente antidiabetische Therapie mit Vermeiden von Hypoglykämien und Gewichtszunahme den Effekt von Antidiabetika auf kardiovaskuläre Ereignisse am ehesten sehen zu können.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- Bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko müssen Hypoglykämien vermieden werden
- Erste Studien zu DPP-4-Inhibitoren haben kardiovaskuläre Sicherheit auch bei Patienten mit hohem Risikoprofil gezeigt
- Die Ergebnisse der CAROLINA®-Studie werden die kardiovaskuläre Sicherheit des DPP-4-Inhibitors Linagliptin im direkten Vergleich zum SH Glimperid zeigen.

Interessenkonflikte

BG ist Mitglied in Advisory Boards für AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Merck, Roche, Sanofi und Takeda. Ferner hat er Vortragshonorare von diesen Firmen erhalten. ST und HJW sind Mitarbeiter von Boehringer Ingelheim. NM ist Sprecher/Berater von Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Cordis, Genfit, GlaxoSmithKline, Lilly, MSD, Novartis, NovoNordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis. Ferner hat er Forschungsförderung von Boehringer Ingelheim erhalten und an gesponserten klinischen Studien teilgenommen. Linda Merkel (Dr. rer. nat., CMPP) und Roland Tacke (Dr. rer. nat., CMPP), Angestellte von Envision Scientific Solutions, assistierten beim Schreiben dieses Artikels, mit Finanzierung von Boehringer Ingelheim.

Vollständiges Literaturverzeichnis unter
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-102194>

Literatur

- 1 Giugliano D, Standl E, Vilsboll T et al. Is the current therapeutic armamentarium in diabetes enough to control the epidemic and its consequences? What are the current shortcomings? *Acta Diabetol* 2009; 46: 173–181
- 2 Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035–3087
- 3 US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry. Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf> Letzter Zugriff am 29.04.2015
- 4 Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 298–304
- 5 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: 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. *Diabetologia* 2009; 52: 17–30
- 6 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012, 35: 1364–1379
- 7 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853
- 8 Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589
- 9 Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559
- 10 Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572
- 11 Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–139
- 12 Moritz T, Duckworth W, Abraira C. Veterans Affairs diabetes trial – corrections. *N Engl J Med* 2009; 361: 1024–1025
- 13 Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288–2298
- 14 UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991; 34: 877–890
- 15 Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE et al. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19 (Suppl.): 789–830
- 16 Seltzer HS. A summary of criticisms of the findings and conclusions of the University Group Diabetes Program (UGDP). *Diabetes* 1972; 21: 976–979
- 17 Selvin E, Bolen S, Yeh HC et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2070–2080
- 18 Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A et al. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006; 49: 930–936
- 19 Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH et al. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2244–2248
- 20 Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K et al. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31: 1672–1678
- 21 Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009; 339: b4731
- 22 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865
- 23 European Medicines Agency. European Medicines Agency 2011 priorities for drug safety research. Anti diabetic drugs: Cardio/cerebrovascular adverse effect and pancreatitis / pancreatic cancer. EMA/425259/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/07/WC500094264.pdf Letzter Zugriff am 29.04.2015
- 24 Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012; 33: 187–215
- 25 Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M et al. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 3
- 26 Iqbal N, Parker A, Frederich R et al. Assessment of the cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of 20 clinical trials. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 33
- 27 Williams-Herman D, Engel SS, Round E et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10, 246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2010; 10: 7
- 28 Schweizer A, Dejager S, Foley JE et al. 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* 2010; 7: 49–57
- 29 White WB, Pratley R, Fleck P et al. Cardiovascular safety of the dipetidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 668–673
- 30 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326
- 31 Green JB, Bethel MA, Paul SK et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013; 166: 983–989
- 32 Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T 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; 380: 475–483
- 33 Balakumar P, Dhanaraj SA. Cardiovascular pleiotropic actions of DPP-4 inhibitors: a step at the cutting edge in understanding their additional therapeutic potentials. *Cell Signal* 2013; 25: 1799–1803

- 34 Kröller-Schön S, Knorr M, Hausding M et al. Glucose-independent improvement of vascular dysfunction in experimental sepsis by dipeptidyl-peptidase 4 inhibition. *Cardiovasc Res* 2012; 96: 140–149
- 35 Hocher B, Sharkovska Y, Mark M et al. The novel DPP-4 inhibitors linagliptin and BI14361 reduce infarct size after myocardial ischemia/reperfusion in rats. *Int J Cardiol* 2013; 167: 87–93
- 36 Klamann A, Sarfert P, Launhardt V et al. Myocardial infarction in diabetic vs non-diabetic subjects. Survival and infarct size following therapy with sulfonylureas (glibenclamide). *Eur Heart J* 2000; 21: 220–229
- 37 Zeller M, Danchin N, Simon D et al. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4993–5002
- 38 Ye Y, Perez-Polo JR, Aguilar D et al. The potential effects of anti-diabetic medications on myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2011; 106: 925–952
- 39 Krall RL. Cardiovascular safety of rosiglitazone. *Lancet* 2007; 369: 1995–1996
- 40 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–2443
- 41 Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2572–2581
- 42 Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1561–1573
- 43 Gerstein HC, Ratner RE, Cannon CP et al. Effect of rosiglitazone on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the assessment on the prevention of progression by rosiglitazone on atherosclerosis in diabetes patients with cardiovascular history trial. *Circulation* 2010; 121: 1176–1187
- 44 Matthews DR, Dejager S, Ahren B et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 780–789
- 45 Foley JE, Sreenan S. Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2009; 41: 905–909
- 46 Seck T, Nauck M, Sheng D et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 562–576
- 47 Chacra AR, Tan GH, Ravichandran S et al. Safety and efficacy of saxagliptin in combination with submaximal sulphonylurea versus up-titrated sulphonylurea over 76 weeks. *Diab Vas Dis Res* 2011; 8: 150–159
- 48 Garber A, Henry RR, Ratner R et al. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, provides sustained improvements in glycaemic control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 348–356
- 49 Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373: 2125–2135
- 50 Frye RL, August P, Brooks MM et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. BARI 2D Study Group. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503–2515
- 51 Abaira C, Duckworth WC, Moritz T. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 150–156
- 52 Calles-Escandon J, Lovato LC, Simons-Morton DG et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 721–727