

Jahrgang 36

Nummer 1/2014

<b>Canagliflozin</b> (E. Gysling) .....	1
Canagliflozin senkt die Glykämie, indem es durch die Hemmung eines Membranproteins in der Niere die Glukose-Rückresorption reduziert. Sein Stellenwert in der Therapie eines Typ-2-Diabetes ist zur Zeit noch sehr unbestimmt.	
<b>Alogliptin</b> (E. Gysling) .....	3
Mit Alogliptin ist ein weiterer DPP-4-Hemmer in der Schweiz eingeführt worden. Die Substanz führt zwar zu einer mässigen Senkung des HbA1c, konnte aber die Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen nach einem akuten koronaren Ereignis nicht vorteilhaft beeinflussen.	

## Synopsis

### Canagliflozin

E. Gysling

Canagliflozin (Invokana<sup>®</sup>) ist ein neues Medikament zur oralen Behandlung eines Typ-2-Diabetes.

#### Chemie/Pharmakologie

Canagliflozin hemmt den Natrium-Glukose-Cotransporter 2 («sodium-glucose co-transporter 2», SGLT2). SGLT2 ist ein Membranprotein, das vorwiegend in der Niere vorkommt; es ist dafür verantwortlich, dass Glukose aus dem Primärurin in den proximalen Nierentubuli in die Epithelzellen aufgenommen und damit die renale Glukose-Rückresorption sichergestellt wird. Die Hemmung von SGLT2 führt zu einer *vermehrten renalen Glukoseausscheidung* und senkt so die Glykämie. Die Glukoseausscheidung hat eine osmotische Diurese zur Folge und kann daher den Blutdruck senken. Ein weiteres Transportprotein, SGLT1, findet sich ebenfalls in der Niere, reguliert aber nur etwa 10% der Glukose-Rückresorption. SGLT1 ist in der Darmwand für die Glukose- und Galaktoseaufnahme verantwortlich; Canagliflozin hemmt SGLT1 viel weniger als SGLT2, kann aber doch zu einer verzögerten intestinalen Glukoseaufnahme führen. Das neue Medikament ist nicht verwandt mit bisher erhältlichen Antidiabetika; voraussichtlich werden jedoch in Kürze weitere ähnliche SGLT2-Hemmer eingeführt.

#### Pharmakokinetik

Nach oraler Aufnahme erreicht Canagliflozin innerhalb von 1 bis 2 Stunden maximale Plasmaspiegel. Es ist durchschnittlich zu 65% bioverfügbar. Für den Metabolismus sind in erster Linie zwei Glukuronosyltransferasen (UGT1A9 und UGT2B4) verantwortlich. Die O-Glukuronid-Metaboliten sind inaktiv.

Zytochrome spielen eine geringe Rolle. Die Plasmahalbwertszeit liegt im Bereich von 11 bis 13 Stunden. Innerhalb von 4 bis 5 Tagen wird ein Fließgleichgewicht («steady state») erreicht. Die Elimination erfolgt zu 40% mit dem Stuhl und zu 30% mit dem Urin.

#### Klinische Studien

Gemäss den bei den amerikanischen Behörden (FDA) verfügbaren Daten wurden mit Canagliflozin neun Phase-3-Studien durchgeführt.<sup>1</sup> An diesen waren gesamthaft über 10'000 Patientinnen und Patienten beteiligt. Alle diese Personen hatten einen Typ-2-Diabetes, der unter der vorausgehenden Therapie nicht ideal unter Kontrolle war (HbA1c zwischen 7,0 und 10,5%). Canagliflozin wurde meistens in Tagesdosen von 100 mg und 300 mg getestet. Dabei wurde das Medikament als Monotherapie sowie in verschiedenen Kombinationen mit anderen Antidiabetika eingesetzt. Der primäre Endpunkt der Studien war die *Veränderung des HbA1c-Wertes* vom Studienbeginn bis am Ende der Doppelblindphase.

Als *Monotherapie* erbrachte Canagliflozin in einer 26-wöchigen Doppelblindstudie mit 584 Personen eine HbA1c-Senkung von 0,77% (mit 100 mg/Tag) bzw. 1,03% (mit 300 mg/Tag), während es unter *Placebo* zu einem leichten HbA1c-Anstieg (um 0,14%) kam.<sup>2</sup>

In den meisten anderen Studien wurde Canagliflozin *zu Metformin* (Glucophage<sup>®</sup> u.a.) hinzugefügt, teilweise noch in Kombination mit anderen Antidiabetika:

In einer grossen Doppelblindstudie erhielten 1450 Personen während 52 Wochen zusätzlich zu Metformin Canagliflozin (100 oder 300 mg/Tag) oder *Glimepirid* (6 oder 8 mg/Tag, Amaryl<sup>®</sup> u.a.). Die HbA1c-Werte wurden von Canagliflozin in der Tagesdosis von 100 mg ähnlich stark gesenkt wie von Glimepirid (um 0,82 bzw. 0,81%); die höhere Canagliflozin-Dosis war etwas wirksamer (HbA1c -0,93%, statistisch signifikant).<sup>3</sup>

Eine andere Studie diente dem Vergleich von Canagliflozin (100 oder 300 mg/Tag) und *Sitagliptin* (100 mg/Tag, Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup>) als Zusatz zu Metformin. Ein Teil der insgesamt 1284 Teilnehmenden erhielt für die ersten 26 Wochen nur *Placebo* als Zusatz. Bei diesen fand sich eine signifikante HbA1c-

Tabelle: Für Typ-2-Diabetes empfohlene neuere Antidiabetika (ohne Insuline)

Gruppe Merkmale / Unerwünschte Wirkungen (UW)	Präparate (Markennamen)	Monatliche Kosten (1)
<b>Glinide</b> Wirken ähnlich wie Sulfonylharnstoffe, müssen vor dem Essen eingenommen werden. HbA1c minus 0,7%. UW: Hypoglykämien, Gewichtszunahme. Nicht mit Sulfonylharnstoffen zusammen!	Nateglinid (Starlix) Repaglinid (Novonorm)	64 42*
<b>Gliptine (DPP-4-Hemmer)</b> Wirken via DPP-4-Hemmung auf Inkretine, was zur Insulinfreisetzung führt. HbA1c minus 0,7%. UW: Allergische Reaktionen. Pankreas? (2)	Alogliptin (Vipidia) Linagliptin (Trajenta) Saxagliptin (Onglyza) Sitagliptin (Januvia u.a.) Vildagliptin (Galvus)	53 58 57 64 36*
<b>Glitazon (Thiazolidinon)</b> Wirkt als Insulinsensitizer, fördert Resorption & Abbau von Glukose in Geweben. HbA1c minus 0,8%. UW: Flüssigkeitsretention, Gewichtszunahme, Herzinsuffizienz. Erhöhtes Frakturrisiko. Blasenkrebs.	Pioglitazon (Actos u.a.)	38*
<b>Inkretinmimetika (GLP-1-Analoga)</b> Imitieren die Wirkung von Inkretinen (bes. von GLP-1), was zur Insulinfreisetzung führt. Müssen injiziert werden. Gewicht eher abnehmend. HbA1c minus 1,0 bis 1,5. UW: Brechreiz, Erbrechen, Durchfall, allergische Reaktionen. Pankreas? (2)	Exenatid (Byetta) Exenatid retard (Bydureon) Liraglutid (Victoza)	140 148 150*
<b>SGLT2-Hemmer</b> Hemmt SGLT2 in der Niere, was zu vermehrter renaler Glukoseausscheidung führt. HbA1c minus 0,8 bis 1,0 UW: Mykosen im Genitalbereich, Volumendefizit, Anstieg LDL-Cholesterin.	Canagliflozin (Invokana)	92

Anmerkungen:

(1) Approximative Kosten in CHF für die am häufigsten verwendeten Dosierungen. Die mit \* markierten Mittel verursachen bei höherer Dosierung höhere Kosten.

(2) Ob Gliptine und GLP-1-Analoga zu einer Häufung von Pankreas-Problemen (Pankreatitis, Karzinom) führen, ist nicht gesichert. Gemäss einem aktuellen Bericht konnten die Arzneimittelbehörden FDA und EMA keinen entsprechenden kausalen Zusammenhang finden.<sup>9</sup>

Senkung um 0,79 (100-mg-Dosis) und um 0,94% (300-mg-Dosis) gegenüber einer Senkung von nur 0,17% unter Placebo. Nach 52 Wochen Behandlung ergab sich unter der 100-mg-Dosis und unter Sitagliptin eine ähnliche HbA1c-Senkung (um 0,73%); die 300-mg-Dosis war überlegen (HbA1c -0,88%, statistisch signifikant).<sup>4</sup>

755 Diabeteskranke, die auf eine kombinierte Metformin-Sulfonylharnstoff-Therapie ungenügend angesprochen hatten, erhielten für ein Jahr Canagliflozin (300 mg/Tag) oder *Sitagliptin* (100 mg/Tag). Mit Canagliflozin wurde eine stärkere Senkung der HbA1c-Werte (um 1,03%) erreicht als mit Sitagliptin (um 0,66%).<sup>5</sup>

Praktisch in allen Studien konnte unter Canagliflozin auch eine *Abnahme der Blutzuckerwerte* (nüchtern und postprandial), *des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks* beobachtet werden. Mit Metformin oder mit anderen SGLT2-Hemmern – wie z.B. Dapagliflozin (Forxiga<sup>®</sup>), das bereits in mehreren Ländern erhältlich ist – ist das Medikament bisher nicht direkt verglichen worden. Von einer Studie, in der Diabeteskranke mit einem hohen kardiovaskulären Risiko oder einer entsprechenden Anamnese mit Canagliflozin behandelt werden (CANVAS-Studie), sind bisher erst Zwischenresultate bekannt (siehe unten). Diese lassen jedoch nicht den Schluss zu, dass Canagliflozin kardiovaskuläre Ereignisse verhüten würde.<sup>1</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Unter Canagliflozin werden häufig *Mykosen* im Genitalbereich beobachtet (bei >10% der Behandelten, nur bei Männern mit Zirkumzision seltener). In den Studien hatten ferner etwa 5% der aktiv Behandelten Harnwegsinfekte. Infolge der von Canagliflozin hervorgerufenen osmotischen Diurese (mit Polyurie/Pollakisurie) kann es zu einem Defizit des Blutvolumens kommen, mit orthostatischen Beschwerden. Auch sind erhöhte Kreatininwerte, Hyperkaliämie, Hypermagnesiämie und Hyperphosphatämie festgestellt worden. Es besteht der bisher nicht eindeutig bestätigte Verdacht, dass unter Canagliflozin mehr Frakturen auftreten.<sup>1</sup>

*Hypoglykämien* sind unter Canagliflozin kaum häufiger als unter Placebo, auch nicht in Kombination mit Metformin (bei 3 bis 5% der Behandelten).

Canagliflozin führt zu einem *Anstieg der LDL-Cholesterinwerte* (bei 300-mg-Tagesdosen durchschnittlich etwa +0,2 mmol/l). In der CANVAS-Studie wurde eine Häufung kardiovaskulärer Ereignisse in den ersten vier Wochen einer Behandlung mit Canagliflozin beobachtet.<sup>1</sup> Im weiteren bisherigen Verlauf dieser Studie zeigte sich jedoch kein Unterschied mehr zwischen Canagliflozin und Placebo. (Schlussresultate der CANVAS-Studie werden erst etwa 2017 vorliegen.)

UGT-Induktoren wie Phenytoin (Phenydan® u.a.), Rifampicin (Rimactan® u.a.) oder Ritonavir (Norvir®, in Kaletra®) reduzieren die Canagliflozin-Plasmaspiegel. Canagliflozin kann andererseits die Digoxin-Plasmaspiegel ansteigen lassen. Entsprechende Dosisanpassungen können notwendig sein.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Canagliflozin (Invokana®) ist als Filmtabletten zu 100 und zu 300 mg erhältlich; das Präparat ist in der Schweiz limitiert kasenzulässig. Zugelassen ist Canagliflozin bei Personen mit Typ-2-Diabetes, die mit einer adäquaten Diät und körperlicher Aktivität keine genügende Verbesserung der Glykämie erreichen. Das neue Medikament kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin oder anderen Antidiabetika (auch mit Insulin zusammen) verwendet werden. Es wird empfohlen, mit einer Dosis von 100 mg/Tag zu beginnen und die Dosis in Abhängigkeit von den Glykämie-Werten bis auf maximal 300 mg pro Tag zu steigern. Die Einnahme soll vor der ersten Mahlzeit des Tages erfolgen. Bei Personen mit einer mässig eingeschränkten Niereninsuffizienz (errechnete Kreatinin-clearance unter 60 ml/min) muss die Tagesdosis auf 100 mg beschränkt bleiben; bei Individuen mit einer Kreatinin-clearance unter 45 ml/min ist Canagliflozin kontraindiziert. Mangels entsprechender Dokumentation sollen auch schwangere und stillende Frauen sowie Kinder und Jugendliche nicht mit Canagliflozin behandelt werden.

Eine Behandlung mit Canagliflozin (300 mg/Tag) kostet mindestens 92 Franken monatlich; die Behandlung mit Metformin (2 g/Tag) kostet dagegen nur 14 bis 15 Franken monatlich. Viele neuere Antidiabetika sind jedoch ebenfalls teuer, siehe Tabelle (Seite 2).

### Kommentar

*Ein andersartiger Wirkungsmechanismus verspricht einen möglichen therapeutischen Zusatznutzen, eröffnet aber auch das Potential neuer, allenfalls grösserer Probleme. Noch lässt sich nicht zuverlässig abschätzen, was dies für Canagliflozin bedeutet. Dass es aber falsch ist, sich exklusiv an den HbA1c-Werten zu orientieren, sollte heute klar sein. Trotz «signifikanter» HbA1c-Senkung konnte beispielsweise für Alogliptin (Vipidia®) und Saxagliptin (Onglyza®) kein kardiovaskulärer Nutzen nachgewiesen werden.<sup>6,7</sup> Mit anderen Worten: es ist unerlässlich, dass für Antidiabetika ein klinischer, insbesondere kardiovaskulärer Nutzen in adäquaten Studien gezeigt werden kann.<sup>8</sup> Dass in diesem Zusammenhang der LDL-Cholesterinanstieg unter Canagliflozin nicht gerade ein gutes Omen darstellt, ist klar.*

### Literatur

- 1 FDA Center of Drug Evaluation and Research: Summary Review 204042Orig1s000: <http://goo.gl/IjFiLv>
- 2 Stenlöf K et al. Diabetes Obes Metab 2013; 15: 372-82
- 3 Cefalu WT et al. Lancet 2013; 382: 941-50
- 4 Lavalle-González FJ et al. Diabetologica 2013; 56: 2582-92
- 5 Schernthaner G et al. Diabetes Care 2013; 36: 2508-15
- 6 White WB et al. N Engl J Med 2013; 369: 1327-35
- 7 Scirica BM et al. N Engl J Med 2013; 369: 1317-26
- 8 Hiatt WR et al. N Engl J Med 2013; 369: 1285-7
- 9 Egan AG et al. N Engl J Med 2014; 370: 794-7

# Synopsis

## Alogliptin

E. Gysling

Mit Alogliptin (Vipidia®) ist vor kurzem ein fünfter Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer (DPP-4-Hemmer) in der Schweiz eingeführt worden. Das Medikament kann wie die anderen Gliptine zur Behandlung des Typ-2-Diabetes verwendet werden.

### Chemie/Pharmakologie

Der Wirkungsmechanismus der DPP-4-Hemmer beruht auf der Tatsache, dass die Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) den Abbau von Peptidhormonen (Inkretinen) anregt, die nach der Nahrungsaufnahme in endokrinen Darmzellen gebildet werden. Da die Inkretine die Insulin-Sekretion stimulieren, resultiert aus der DPP-4-Hemmung eine antidiabetische Wirkung. Gliptine sind selektive DPP-4-Hemmer mit recht unterschiedlichen Strukturen. Alogliptin ist ein modifiziertes Pyrimidindion, das sich mit besonders hoher Selektivität an die DPP-4 bindet.

### Pharmakokinetik

Alogliptin erreicht nach oraler Einnahme rasch (innert 1 bis 2 Stunden) maximale Plasmaspiegel. Es ist zu 100% bioverfügbar. Das Medikament wird nur in geringem Ausmass metabolisiert, wobei wahrscheinlich CYP2D6 und CYP3A4 beteiligt sind. Ein Metabolit ist pharmakologisch aktiv, jedoch nur in kleinsten Mengen nachweisbar. Die Plasmahalbwertszeit beträgt durchschnittlich etwa 21 Stunden. 60 bis 70% einer Dosis finden sich unverändert im Urin. Bei einer Niereninsuffizienz muss deshalb die Dosis angepasst werden, siehe unten.

### Klinische Studien

Die antidiabetische Wirksamkeit von Alogliptin ist in zahlreichen Doppelblindstudien geprüft worden. Beteiligt waren Personen mit Typ-2-Diabetes, deren Stoffwechsellage mit der vorangehenden Behandlung (Diät, vermehrte körperliche Aktivität, teilweise auch Medikamente) nicht zufriedenstellend verbessert werden konnte.<sup>1</sup> Primärer Endpunkt der Studien war die Veränderung der HbA1c-Werte vom Studienbeginn bis zum Ende der Doppelblindphase.

In einer grossen internationalen Studie mit 784 medikamentös nicht vorbehandelten Teilnehmenden wurden Alogliptin (zweimal 12,5 oder einmal 25 mg täglich), Metformin (Glucophage® u.a., zweimal 500 oder 1000 mg täglich), und die Kombination von Alogliptin und Metformin mit Placebo verglichen. Unter Placebo stiegen die HbA1c-Werte minimal an. Das beste Resultat wurde mit der Kombination von Alogliptin (2x 12,5 mg/Tag) und Metformin (2x 1 g/Tag) erreicht: eine HbA1c-Senkung um 1,55% nach 26 Wochen Behandlung. Mit Alogliptin allein wurde bestenfalls eine Senkung um 0,56%, mit Metformin allein um 1,2% erreicht. Entsprechend verbesserten sich auch andere Endpunkte (Zahl der Kranken mit HbA1c<7%, Glukosewerte nüchtern und postprandial) am besten mit der erwähnten Kombination.<sup>2</sup>

In einer ebenfalls 26 Wochen dauernden Studie wurden 1554 Personen behandelt, die trotz Metformin-Therapie noch erhöhte HbA1c-Werte (im Mittel: 8,5%) hatten. Diese erhielten zu-

sätzlich Alogliptin (12,5 oder 25 mg/Tag), *Pioglitazon* (Actos® u.a., 15, 30 oder 45 mg/Tag), die *Kombination* von Alogliptin und Pioglitazon oder Placebo. Fasst man die verschiedenen Varianten zusammen, so ergibt sich für Pioglitazon allein eine zusätzliche HbA1c-Senkung um 0,9% und für die Kombination der beiden Medikamente eine solche von 1,4%.<sup>3</sup>

Andere Studien beinhalteten Vergleiche zwischen Alogliptin und Placebo z.B. bei Personen, die mit Sulfonylharnstoffen, Pioglitazon oder Insulin vorbehandelt waren und ergaben im Wesentlichen ähnliche Resultate, wobei mit Alogliptin HbA1c-Senkungen in der Grössenordnung von 0,5 bis 0,8% erreicht wurden.<sup>1</sup> Alogliptin ist bisher nicht direkt mit anderen DPP-4-Hemmern (Gliptinen) verglichen worden.

Von besonderem Interesse ist jedoch eine Doppelblindstudie, in der 5380 Personen mit einem Typ-2-Diabetes innerhalb von 15 bis 90 Tagen *nach einem akuten koronaren Ereignis* (Herzinfarkt, instabile Angina pectoris) zusätzlich zu ihrer vorangehenden Behandlung Alogliptin oder Placebo erhielten. Die Alogliptin-Dosis wurde entsprechend der Nierenfunktion abgestuft zwischen 6,25 und 25 mg/Tag. Die mediane Beobachtungszeit betrug 18 Monate. Endpunkt dieser Studie war die Kombination von kardiovaskulär bedingtem Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall. Dieser Endpunkt wurde unter Alogliptin und unter Placebo praktisch *gleich häufig* erreicht (in 11,3 bzw. 11,8%). Die HbA1c-Werte waren unter Alogliptin durchschnittlich um 0,36% niedriger als unter Placebo.<sup>4</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen von Alogliptin gleichen grosso modo denjenigen anderer Gliptine: In den Studien wurden Rhinopharyngitis, Infekte der oberen Luftwege und Kopfschmerzen unter Alogliptin häufiger (bei etwas mehr als 4% der Behandelten) beobachtet als unter Placebo. Eine Pankreatitis und allergische Reaktionen kamen in den Alogliptingruppen bei weniger als 1% der Kranken vor. Alogliptin allein verursacht nicht häufiger Hypoglykämien als Placebo; bei kombinierter Behandlung mit Insulin, Pioglitazon oder Sulfonylharnstoffen können aber Hypoglykämien vorkommen. Einzelfälle von gefährlichen allergischen Reaktionen (Anaphylaxie, Stevens-Johnson-Syndrom) und von Leberversagen sind bekannt.

Über die langfristige Verträglichkeit von Gliptinen weiss man nichts Definitives. Dies hat insofern Bedeutung, als DPP-4 nicht nur für den Glukose-Stoffwechsel, sondern auch für die Zelldifferenzierung und Immunfunktionen wichtig ist.

### Interaktionen

Alogliptin kaum wird kaum metabolisiert, funktioniert nicht als CYP-Hemmer oder -Induktor und verursacht nach bisherigen Wissen auch keine Interaktionen mit Medikamenten, die renal ausgeschieden werden.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Alogliptin (Vipidia®) ist als Filmtabletten zu 6,25, 12,5 und 25 mg sowie ausserdem unter dem Namen Vipdomet® als fixe Kombination von 12,5 mg Alogliptin und 850 oder 1000 mg Metformin erhältlich. Beide Präparate sind in der Schweiz beschränkt kassenzulässig. Alogliptin ist zur Behandlung eines Typ-2-Diabetes in Kombination mit anderen Antidiabetika zugelassen. Die Alogliptin-Tagesdosis beträgt 25 mg (einmal täglich). Ist die Nierenfunktion *stark* eingeschränkt (Kreatininclearance unter 30 ml/min), so wird – allerdings aufgrund

beschränkter Erfahrungen – eine Dosis von 6,25 mg/Tag empfohlen. Für Personen mit einer Kreatininclearance zwischen 30 und 60 ml/min beträgt die Dosis 12,5 mg/Tag. Bei alten Leuten ist deshalb Vorsicht angezeigt. Schwangere und stillende Frauen sowie Kinder und Jugendliche sollten kein Alogliptin einnehmen, da keine entsprechenden Daten vorliegen.

Bei Verwendung der grösseren Originalpackung kostet die Behandlung mit Alogliptin (unabhängig von der Dosis) CHF 53.40 monatlich, d.h. marginal weniger als mit den meisten anderen Gliptinen (einzig Vildagliptin [Galvus®] kostet in niedriger Dosis nur etwa CHF 35/Monat).

### Kommentar

*Obwohl angenommen wird, eine HbA1c-Senkung sei mit einer Reduktion mikrovaskulärer Diabeteskomplikationen (z.B. einer Nephropathie) verbunden, ist dies für die Gliptine nicht explizit nachgewiesen. Nach aktuellem Wissen führt zudem weder Alogliptin noch ein anderes Gliptin zu einer Abnahme makrovaskulärer Komplikationen (z.B. Herzinfarkte).<sup>4,5</sup> Man kann sich deshalb tatsächlich fragen, wozu denn die Behandlung mit Gliptinen dient. Heute steht uns zwar eine grosse Zahl von Antidiabetika mit verschiedenen Wirkungsmechanismen zur Verfügung – in den meisten Fällen liegt aber kein handfester Nachweis eines klinischen Nutzens vor. So ist gewiss die Zeit gekommen, die Rolle des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c) zu hinterfragen und endlich gute Daten zu «harten» Endpunkten zu fordern.<sup>6</sup>*

### Literatur

- 1 Cada DJ et al. Hosp Pharm 2013; 48: 580-92
- 2 Pratley RE et al. Diabetes Obes Metab 2014; epub ahead of print (DOI: 10.1111/dom.12258)
- 3 DeFronzo RA et al. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1615-22
- 4 White WB et al. N Engl J Med 2013; 369: 1327-35
- 5 Scirica BM et al. N Engl J Med 2013; 369: 1317-26
- 6 Lipska KJ, Krumholz HM. JAMA Intern Med 2014; 174: 317-8

## pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979

in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Niklaus Löffel, Urs peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 36 (2014): 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2014 Infomed Wil. All rights reserved.