

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Orale Antidiabetika im Rahmen der ÖDG-Leitlinien 2009

Kaser S, Ebenbichler C

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010; 3 (3), 18-24

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

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

Orale Antidiabetika im Rahmen der ÖDG-Leitlinien 2009

S. Kaser, C. Ebenbichler



Kurzfassung: Die Therapieschemata zur Behandlung eines Diabetes mellitus Typ 2 haben sich in den vergangenen Jahren wesentlich verändert. Inkretinmimetika und Dipeptidyl-Peptidase-IV-Hemmer wurden in die Diabetes-Therapie implementiert. Gleichzeitig wurde die Sicherheit von Glitazonen ausführlich diskutiert. Neue Daten über Sicherheit und Nutzen vor allem hinsichtlich mikrovaskulärer Folgeerkrankungen von Sulfonylharnstoffen wurden präsentiert. Metformin wiederum etablierte sich in den vergangenen Jahren als alleinige First-line-Therapie bei übergewichtigen oder adipösen Typ-2-Diabetikern mit fehlender Kontraindikation oder Unverträglichkeit. 2009 regten zusätzlich große klinische Studien eine Diskussion über den geeigneten HbA_{1c}-Zielwert und den Nutzen einer intensiven Therapie bei Typ-2-Diabetikern an.

Dieser Artikel fasst die Neuerungen der erst kürzlich veröffentlichten ÖDG-Leitlinien hinsicht-

lich Einsatz der verschiedenen Substanzklassen, Therapiebeginn und HbA_{1c}-Zielwert zusammen und gibt eine Übersicht über Vor- und Nachteile der verschiedenen oralen Substanzklassen und Wirkstoffe.

Schlüsselwörter: Diabetes, Richtlinien, Zielwerte, Therapie

Abstract: Consensus Statement 2009 of the Austrian Diabetes Association: Oral Antidiabetics in the Treatment of Diabetes Mellitus Type 2. Treatment regimens of type-2 diabetes have changed significantly over the past years. Both, incretin mimetics as well as dipeptidyl-peptidase IV inhibitors, have been implemented into the therapy of diabetes. Risks and contraindications of glitazones have been

discussed at length. New clinical trials investigating the safety and benefits of sulfonylureas especially on microvascular endpoints have been presented. Insulin-sensitizing metformin has been established as the first-line therapy for overweight or obese type-2 diabetics lacking contraindications or intolerance. Finally, benefits of intensive blood glucose lowering and control have been discussed intensively.

This article summarizes the algorithms for the initiation and adjustment of therapy in type-2 diabetes as well as the benefits and contraindications of oral antidiabetics and incretin mimetics according to the recently published consensus statement of the Austrian Diabetes Association. **J Klin Endokrinol Stoffw 2010; 3 (3): 18–24.**

Key words: diabetes, recommendation, goals, therapy

■ Einleitung

Im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Diabetesgesellschaft (ÖDG) wurden im November 2009 die überarbeiteten Leitlinien zur Prävention, Diagnosesicherung und Therapie von Diabetes mellitus sowie der Folgeerkrankungen präsentiert [1]. Bereits in den 2007 publizierten Leitlinien waren zu diesem Zeitpunkt neu am Markt zugelassene Antidiabetika wie DPP-IV-Inhibitoren oder GLP-1-Analoga in das Therapieschema des Typ-2-Diabetes implementiert worden, sodass die aktuellen Leitlinien zwar keine Änderung der empfohlenen Substanzklassen, jedoch einen früheren Einsatz von oralen Antidiabetika, eine rasche und effiziente Beherrschung von Blutzuckerentgleisungen oder anderen Diabetes-assoziierten Komplikationen, sowie eine stärkere Betonung von individuellen Therapiezielen umfassen. In diesem Artikel wird neben den Diagnosekriterien detailliert auf das aktuelle Stufenschema der Typ-2-Diabetes-Therapie, entsprechende Änderungen im Vergleich zu den ÖDG-Leitlinien 2007 und auf die Vor- und Nachteile der verschiedenen Substanzklassen von oralen Antidiabetika eingegangen.

■ Diagnose

Die Diagnose eines Diabetes mellitus erfolgt durch Bestimmung mehrfach erhöhter Blutglukosewerte an mindestens 2

Eingelangt am 11. Januar 2010; angenommen nach Revision am 30. Juni 2010

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin I (Stoffwechselerkrankungen, Pulmologie, Infektiologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Angiologie), Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Susanne Kaser, Universitätsklinik für Innere Medizin I (Stoffwechselerkrankungen, Pulmologie, Infektiologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Angiologie), Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: susanne.kaser@i-med.ac.at

verschiedenen Tagen. Bei widersprüchlichen Ergebnissen oder klinischem Verdacht wird die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT) empfohlen. Für die Diagnosesicherung ist die Bestimmung der Glukose im Vollblut oder Plasma bzw. nach Zusatz eines Glykolysehemmstoffes auch in Serumproben notwendig (Tab. 1). Nicht zulässig ist das Heranziehen von Glukosewerten durch Bestimmung mithilfe von Blutzuckermessgeräten, die zur Selbstkontrolle verwendet werden [2].

■ Therapieempfehlung

Lebensstil

Die therapeutischen Basismaßnahmen bei Diagnosesicherung eines Typ-2-Diabetes mellitus umfassen entsprechende Schulung, Ernährungs-, Bewegungs- und Raucherberatung. Die empfohlene Ernährung sieht einen durchschnittlichen täglichen Kohlenhydratanteil von 50 % unter Berücksichtigung

Tabelle 1: Diagnosekriterien des Diabetes mellitus Typ 2

	Plasma		Vollblut	
	Venös	Kapillär	Venös	Kapillär
Nüchtern-Wert (mg/dl) (≥ 8 h ohne Kalorienaufnahme)				
Normal	< 100	< 100	< 90	< 90
Gestörte Nüchternglukose	100–125	100–125	90–109	90–109
Diabetes mellitus	≥ 126	≥ 126	> 110	> 110
2-h-Wert (75 g OGTT) (mg/dl)				
Normal	< 140	< 160	< 120	< 140
Gestörte Glukosetoleranz	140–199	160–219	120–179	140–199
Diabetes mellitus	≥ 200	≥ 220	≥ 180	≥ 200

OGTT: oraler Glukosetoleranztest

des Glykämischen Index bei Übergewicht, einen Fettanteil von 30 % (gesättigte Fettsäuren ≤ 10 %) und einen Eiweißanteil von 20 % sowie einen Ballaststoffanteil von ca. 14 g/1000 kcal vor. Weiters werden 3–7× pro Woche 30–60 Minuten Ausdauertraining und zusätzlich 2–3× 30 min. Krafttraining empfohlen sowie ein Nikotinstopp. Ziel ist das Erreichen eines BMI < 25 kg/m² (ausreichend: BMI < 27 kg/m²) wie auch ein Bauchumfang bei Frauen von < 88 cm und bei Männern von < 102 cm [3].

Medikamentöse Therapie

Im Gegensatz zu den ÖDG-Leitlinien 2007 wird in der rezenten Ausgabe bereits ab einem HbA_{1c} $\geq 6,5$ % zusätzlich zu der oben angeführten Lebensstilmodifikation der Beginn einer medikamentösen Intervention empfohlen (detaillierte Zielwerte siehe Tabelle 2). Bei einem HbA_{1c} zwischen 6,5 % und 9 % wird, sofern keine Kontraindikation wie z. B. ein BMI < 22 kg/m² oder eine Unverträglichkeit vorliegt, eine Metformin-Monotherapie empfohlen. Sollte der HbA_{1c} > 9 % liegen, wird eine Kombinationstherapie bestehend aus Metformin und einem zweiten Wirkstoff aus einer anderen Substanzklasse (α -Glukosidasenhemmer, DPP-IV-Hemmer/Inkretinmimetika, Insulin, Insulinsekretagoga, Thiazolidindione) empfohlen. Bei symptomatischer Hyperglykämie oder metabolischer Dekompensation soll die weitere Therapie unverzüglich durch einen Spezialisten oder im Krankenhaus erfolgen.

Eine Reevaluierung bezüglich des Erreichens der Zielwerte sowie der Verträglichkeit der Therapie soll 3–6 Monate nach Diagnosestellung erfolgen. Falls der HbA_{1c} nicht im Zielbereich liegt, soll bei Antidiabetika-naiven Patienten eine Metformin-Therapie und bei Metformin-vorbehandelten Patienten eine Kombinationstherapie mit einer anderen Substanzklasse erfolgen. Bei bereits mit 2 verschiedenen Substanzen vorbehandelten Patienten soll die Therapie um ein weiteres orales Antidiabetikum (OAD) oder eine Insulintherapie erweitert bzw. darauf umgestellt werden [4] (Tab. 3).

■ Neuerungen im Vergleich zu den ÖDG-Leitlinien 2007

Die auffälligsten Neuerungen betreffen die strengeren Indikationen zur medikamentösen Mono- oder Kombinationstherapie. Während in den ÖDG-Leitlinien 2007 eine medikamentöse Intervention erst ab einem HbA_{1c} > 7 % empfohlen wird, wird diese jetzt bereits ab einem HbA_{1c} $> 6,5$ % nahe gelegt. Nicht verändert wurde hingegen der HbA_{1c}-Zielwert von $< 6,5$ %. Mit den aktuellen Leitlinien wurden daher Ziel- und Schwellenwert zur medikamentösen Intervention vereinheitlicht.

Tabelle 2: Zielwerte

Parameter	Zielwert
HbA _{1c}	$\leq 6,5$ %
BG nüchtern	≤ 110 mg/dl
BG postprandial	≤ 135 mg/dl (kapilläre Selbstmessung)
BG: Blutglukose	

Der HbA_{1c}-Zielwert hat in den vergangenen Monaten zu heftigen Diskussionen geführt. Ausgangspunkt dafür waren die Resultate der ACCORD-Studie, in der eine intensivisierte Diabetes-Therapie zur Erreichung eines HbA_{1c} < 6 % im Vergleich mit einer Standard-Diabetes-Therapie mit einer erhöhten Mortalität verbunden war [5]. Gleichzeitig mit dieser Studie wurden auch die Resultate der ADVANCE-Studie publiziert [6]: In dieser Studie wurde ein intensives Therapie-regime basierend auf einer Gliclazid-Therapie mit Ziel HbA_{1c} $< 6,5$ % mit einer Standardtherapie verglichen. Eine intensivisierte Therapie in dieser Studie führte zu einer Reduktion von kombiniert mikro- und makrovaskulären Ereignissen primär durch eine Verbesserung der Nephropathie. Die zum Teil unterschiedlichen Resultate werden unter anderem durch eine rasche Blutzuckersenkung bei seit vielen Jahren bestehendem Diabetes, den hohen Anteil an Rosiglitazon-therapierten Patienten in der ACCORD-Studie sowie die unterschiedlichen Therapieregimes der begleitenden kardiovaskulären Risikofaktoren erklärt [7]. Die ÖDG empfiehlt daher in den aktuellen Richtlinien einen Ziel-HbA_{1c} von $< 6,5$ % für Typ-2-Diabetiker, macht jedoch gezielt darauf aufmerksam, dass die individuelle Situation des Patienten wie Alter oder Komorbidität bei der Festlegung des Zielwerts berücksichtigt werden sollte. Zusätzlich wird darauf hingewiesen, dass ein höherer Ziel-HbA_{1c} für Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen oder langer Diabetesdauer (> 15 a) überlegt werden kann. Dies gilt auch für Patienten, bei denen ein entsprechender Therapieerfolg nur mit enormem therapeutischem Aufwand – das bedeutet die Gabe von ≥ 2 oralen Antidiabetika kombiniert mit Insulin – erreicht werden kann.

Betont wird in den aktuellen Leitlinien auch die Option einer frühzeitigen Insulintherapie. Sollte unter einer Kombinationstherapie bestehend aus 2 oralen Antidiabetika der HbA_{1c} nicht im Zielbereich liegen, so besteht auch weiterhin die Möglichkeit, einen weiteren oralen Wirkstoff einzusetzen, allerdings sollte in dieser Situation bereits der Einsatz einer Insulintherapie erwogen werden.

Tabelle 3: Therapieschema laut ÖDG-Richtlinien 2009

Lebensstilmodifikation	HbA _{1c} < 6,5 %	HbA _{1c} 6,5–9,0 %	HbA _{1c} > 9,0 %	Symptomatische Hyperglykämie/ metabolische Dekompensation
	↓	↓	↓	↓
	Keine medikamentöse Intervention	Metformin*	Metformin* gleichzeitig mit einer anderen Substanzklasse	Transfer in Krankenhaus bzw. zu einem Spezialisten
	Reevaluierung nach 3–6 Monaten, falls HbA _{1c} nicht im Zielbereich			
	plus Metformin*	plus Wirkstoff aus Tabelle	Plus weiterer Wirkstoff aus Tabelle oder Insulintherapie	
	Reevaluierung alle 3 Monate, falls HbA _{1c} nicht im Zielbereich: Plus weiterer Wirkstoff oder Insulintherapie			

*bei BMI < 22 kg/m²/KI oder Unverträglichkeit: Wirkstoff einer anderen Substanzklasse

Eine weitere Änderung der ÖDG-Richtlinien betrifft das Re-evaluierungs-Kontrollintervall. Die bisher gültige Empfehlung von 3-monatlichen Kontrollen wurde auf ein Intervall von 3–6 Monaten nach Erstdiagnose erweitert. Das längerfristige Kontrollintervall ist vornehmlich bei Patienten indiziert, die aufgrund eines nur leicht erhöhten HbA_{1c} ohne medikamentöse Therapie sind oder unter einer Metformin-Monotherapie stehen, um die Effekte einer durchgeführten Lebensstilmodifikation, insbesondere einer Gewichtsabnahme, in die weitere Therapieentscheidung mit einbeziehen zu können.

Eine Neuheit in den aktuellen Guidelines ist auch die Empfehlung, bei symptomatischer Hyperglykämie oder metabolischer Dekompensation den Patienten in ein Krankenhaus bzw. zu einem Spezialisten zu transferieren. Damit soll eine rasche Insulinisierung und Behandlung von entsprechenden Akutkomplikationen gewährleistet werden. Gleichzeitig soll damit auch eine zügige Abklärung der Ursache der Hyperglykämie wie Infektion oder kardiovaskuläres Ereignis ermöglicht werden [4] (Tab. 4).

Orale Antidiabetika

Zum jetzigen Zeitpunkt stehen 5 verschiedene Substanzklassen an oralen Antidiabetika zur Verfügung. Diese unterscheiden sich nicht nur in Wirkmechanismus, Effizienz und

Nebenwirkungen, sondern auch deutlich bezüglich der vorliegenden Langzeitdaten (Tab. 5).

Metformin

Metformin ist ein Insulinsensitizer aus der Gruppe der Biguanide, der durch Hemmung der hepatischen Glukosefreisetzung zu einer Reduktion der Nüchternglukose führt. Die Metformin-Therapie wird meist gut toleriert, die gastrointestinalen Nebenwirkungen lassen sich üblicherweise durch eine langsame Dosissteigerung bis zur Maximaldosis von 2 g/d bzw. durch Dosisreduktion vermindern [8, 9]. Mehr als 50 Jahre nach seiner Einführung ist Metformin die First-line-Therapie bei einem Großteil der Typ-2-Diabetiker. Abgesehen vom günstigen Nebenwirkungsprofil und dem fehlenden Hypoglykämierisiko führt Metformin zur Gewichtsstabilisierung oder leichten Gewichtsabnahme. In der UKPDS-Studie wurde zudem ein günstiger Effekt auf das kardiovaskuläre Outcome beschrieben [10]. Einige Studien zeigten bei Metformin-behandelten Patienten zudem eine verminderte Malignominzidenz sowie eine verringerte Karzinom-Mortalität [11, 12]. Eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz gilt aufgrund des Risikos einer Laktatazidose als Kontraindikation für den Metformin-Einsatz [13, 14]. In den aktuellen ÖDG-Richtlinien wird eine glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min. – entsprechend einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium III – als Kontraindikation angeführt [4]. Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz stellt keine absolute Kontraindikation dar, entsprechend einer rezenten FDA-Empfehlung besteht eine Kontraindikation nur bei akuter Verschlechterung oder instabiler Herzinsuffizienz aufgrund der Gefahr einer Minderperfusion oder Hypoxie und des damit verbundenen erhöhten Laktatazidoserisikos.

Schwere Lebererkrankungen, Pankreatitis und Alkoholismus und jegliche mit Hypoxie verbundenen Situationen stellen weitere Kontraindikationen für eine Metformin-Verschreibung dar [4].

Tabelle 4: Wesentliche Neuerungen

- Beginn einer medikamentösen Therapie bei HbA_{1c} > 6,5 %
- Betonung des individuellen HbA_{1c}-Zielwerts in Abhängigkeit von Alter, Diabetesdauer und Komorbidität
- Initiale Kombinationstherapie bei HbA_{1c} > 9 %
- Kontroll- und Therapieintensivierungsintervall 3–6 Monate nach Erstdiagnose
- Behandlung von symptomatischen Hyperglykämien oder Zuständen der metabolischen Dekompensation durch Spezialisten oder im Krankenhaus

Tabelle 5: Charakteristika der verschiedenen Substanzklassen

Substanzklasse	Mittlere HbA _{1c} -Absenkung	Hypoglykämierisiko	Vorteile	Nachteile
Metformin	1–2 %	Nein	Gewichtsneutral, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse	Gastrointestinale Nebenwirkungen
α-Glukosidasehemmer	< 1 %	Nein	Verbesserte postprandiale Blutzuckerkontrolle, gewichtsneutral	Gastrointestinale Nebenwirkungen
DPP-IV-Hemmer	< 1 bis 1–2 %	Nein	Verbesserte postprandiale Blutzuckerkontrolle, gewichtsneutral, mögliche β-Zell-Protektion	Neuer Wirkstoff (unbekannte Langzeitsicherheit)
Inkretinmimetika	1–2 %	Nein	Gewichtsreduktion	Neuer Wirkstoff (unbekannte Langzeitsicherheit), Nausea
Insulin	> 2 %	Ja	Keine Dosisobergrenze, viele Typen, flexible Regelungen	Gewichtszunahme
Insulinsekretagoga Sulfonylharnstoffe	1–2 %	Ja	Gliclazid & Glimepirid sind mit weniger Hypoglykämien und Gewichtszunahme verbunden als Glibenclamid	Mögliche Gewichtszunahme
Glinide	< 1 bis 1–2 %	Ja	Verbesserte postprandiale Blutzuckerkontrolle	3× tägliche Dosierung, mögliche Gewichtszunahme
Thiazolidindione (Glitazone)	1–2 %	Nein	Mögliche β-Zell-Protektion, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse (Pioglitazon)	Gewichtszunahme, periphere Ödeme, Frakturen bei Frauen

Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe bewirken eine gesteigerte Insulinsekretion und führen vor allem zu einer Reduktion der postprandialen Hyperglykämie. Was die HbA_{1c} -Senkung betrifft, ist die Effizienz der Sulfonylharnstoffe im Wesentlichen der einer Metformin-Therapie gleichzusetzen [15, 16]. Die wichtigste Nebenwirkung ist das Auftreten von leichten bis hin zu lebensgefährlichen Hypoglykämien. Aufgrund der langen Halbwertszeit und der damit verbundenen hohen Hypoglykämierate sollten Chlorpropamid und Glibenclamid nicht mehr eingesetzt werden [8]. Das Hypoglykämierisiko für Sulfonylharnstoffe der zweiten Generation wie Gliclazid oder Glimepirid ist bedeutend geringer [8, 17, 18]. Eine ausreichende blutzuckersenkende Wirkung der Sulfonylharnstoffe ist meist bereits in einer halb-maximalen Dosierung gegeben, sodass höhere Dosen eher vermieden werden können.

Abgesehen vom Hypoglykämierisiko ist eine Sulfonylharnstofftherapie oft mit einer moderaten Gewichtszunahme verbunden, diese ist jedoch bei den neueren Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu Chlorpropamid und Glibenclamid seltener bzw. geringer ausgeprägt [4, 19].

Glinide

Ähnlich wie Sulfonylharnstoffe führen Glinide zu einer Steigerung der Insulinsekretion. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit und der Mahlzeit-abhängigen Einnahme ist das Hypoglykämierisiko von Repaglinid im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen geringer, die Gewichtszunahme ist jedoch mit diesen vergleichbar [4, 19].

α -Glukosidasehemmer

Durch eine verminderte Spaltung von komplexen Kohlenhydraten im proximalen Dünndarm führt der α -Glukosidasehemmer Acarbose zu einer reduzierten und verzögerten Aufnahme von Monosacchariden, was wiederum eine Verminderung des postprandialen Blutzuckers bewirkt. Die häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen erklären sich durch den vermehrten Kohlenhydratgehalt im Kolon und die damit verbundene vermehrte Gasproduktion. Die HbA_{1c} -Senkung ist geringer ausgeprägt als bei Sulfonylharnstoffen oder Metformin [4, 19].

Thiazolidindione (Glitazone)

Glitazone (Pioglitazon, Rosiglitazon) erhöhen die Insulinsensitivität in Muskulatur, Leber und Fettgewebe. Einerseits durch eine Zunahme des subkutanen Fettgewebes bei gleichzeitig etwas geringerer Abnahme des viszeralen Fettgewebes und durch Flüssigkeitsretention führen Glitazone meist zu einer leichten Gewichtszunahme [4, 19]. Die Vermehrung des intravasalen Volumens begründet auch die häufig auftretenden peripheren Ödeme und das erhöhte Risiko für eine kardi-ale Dekompensation, sodass alle Stadien einer Herzinsuffizienz eine Kontraindikation für einen Glitazon-Einsatz darstellen [4, 19]. Bezüglich ihrer Auswirkungen auf die Lipide unterscheiden sich Pioglitazon und Rosiglitazon [20, 21]: Pioglitazon führt zu einer Reduktion der Triglyzeride und damit verbunden zu einer Erhöhung des HDL-Cholesterins, während Rosiglitazon als lipidneutral gilt. Beiden Glitazonen gemeinsam ist, dass sie mit einer erhöhten Frakturrate von langen Röhrenknochen vor allem bei Frauen einhergehen [8, 22,

23]. Was die glykämische Kontrolle betrifft, so sind Glitazone etwas weniger effektiv als Metformin oder Sulfonylharnstoffe mit einer durchschnittlichen HbA_{1c} -Senkung von 0,4–1,5 %, allerdings hält der Effekt im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen länger an [24].

Eine große Metaanalyse ergab, dass eine Rosiglitazon-Therapie mit einer erhöhten Myokardinfarktrate einhergeht [25]. Die 2010 publizierte RECORD-Studie [26] erbrachte kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für eine Kombination aus Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff oder Metformin im Vergleich zu einer kombinierten Sulfonylharnstoff- und Metformin-Behandlung. Dennoch ist die EMEA-Empfehlung, bei Patienten mit KHK oder PAVK auf eine Rosiglitazon-Therapie zu verzichten, aufrecht.

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avaglim/4223208en.pdf>

Im Gegensatz zu Rosiglitazon war Pioglitazon in der PRO-active-Studie mit keiner erhöhten makrovaskulären Ereignisrate, sondern mit einer 16%igen Reduktion an Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Apoplex assoziiert [27].

Inkretine

Der Inkretineffekt bewirkt, dass eine enterale Kohlenhydratzufuhr zu einer stärkeren Insulinsekretion führt als eine isoglykämische parenterale Gabe. Zurückzuführen ist diese glukoseabhängige Insulinsekretion auf die beiden im Darm produzierten Hormone „Glucagon-like Peptide 1“ (GLP-1) und „Gastric Inhibitory Peptide“ (GIP). Abgesehen von der vermehrten Insulinsekretion führt GLP-1 zu einer reduzierten Glukagonfreisetzung und damit verbunden zu einer verminderten Glukosefreisetzung aus der Leber. Aufgrund der Glukoseabhängigkeit der Insulinsekretion verursacht GLP-1 keine relevanten Hypoglykämien. Zusätzlich hemmt GLP-1 auch die gastrointestinale Motilität und vermittelt zentralnervös Sättigungsgefühl. In vitro führt GLP-1 durch seine antiapoptische Wirkung zu einer Hyperplasie von β -Zellen. Typ-2-Diabetiker weisen signifikant verminderte GLP-1-Spiegel bei erhaltener Aktivität auf. Das Enzym Dipeptidyl-Peptidase IV (DPP-IV) ist für den raschen Abbau von GLP-1 verantwortlich, was den therapeutischen Einsatz von humanem GLP-1 limitiert [8, 28]. Therapeutisch stehen daher einerseits GLP-1-Analoga sowie DPP-IV-Inhibitoren zur Verfügung. Da sowohl GLP-1-Analoga als auch DPP-IV-Inhibitoren erst seit kurzer Zeit zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus eingesetzt werden, liegen derzeit noch keine Langzeitdaten bezüglich Sicherheit der Medikamente vor [4].

GLP-1-Analoga

Aufgrund der ähnlichen pharmakologischen Wirkungsweise von DPP-IV-Inhibitoren und GLP-1-Analoga wird trotz subkutaner Applikationsweise von GLP-1-Analoga an dieser Stelle kurz auf diese Substanzklasse eingegangen.

Das erste, schon längere Zeit am Markt befindliche GLP-1-Analogon ist Exenatid. Exenatid wird 2x/d subkutan in einer Anfangsdosis von je 5 μ g und einer maximalen Dosierung von je 10 μ g appliziert. In Österreich ist Exenatid in Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff zugelassen. Als

Nebenwirkungen werden vor allem initial Nausea und Diarrhö beschrieben, diese sind allerdings bei einem Großteil der Patienten auf wenige Tage beschränkt. Als ernsthafte Nebenwirkung wurde über einzelne Pankreatitisfälle berichtet, wobei ein kausaler Zusammenhang mit der Exenatid-Therapie nicht sicher hergestellt werden konnte. Die durchschnittliche HbA_{1c} -Senkung wird mit 0,5–1 % angegeben, wobei diese vor allem auf eine Verbesserung der postprandialen Hyperglykämie zurückzuführen ist. Eine 6-monatige Exenatid-Therapie ist zusätzlich mit einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von 2–3 kg verbunden [4, 8, 29–31].

Als zweites GLP-1-Analogon ist in Österreich seit Kurzem Liraglutid in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen zugelassen. Liraglutid wird 1×/d zu einer beliebigen Tageszeit und im Gegensatz zu Exenatid Mahlzeit-unabhängig subkutan appliziert. Die Anfangsdosis liegt bei 0,6 mg, die Standarddosis bei 1,2 mg/d. Ähnlich wie bei Exenatid sind auch für Liraglutid die häufigsten Nebenwirkungen gastrointestinaler Natur. Als potenzielle schwerwiegende Nebenwirkungen wurden einzelne Pankreatitisfälle ebenso wie vereinzelt Schilddrüsenerkrankungen genannt [32]. Im direkten Vergleich mit Exenatid führte eine Liraglutid-Therapie nach 26 Wochen zu einer stärkeren Reduktion von HbA_{1c} und Körpergewicht (HbA_{1c} –1,12 % vs. –0,79 %, Körpergewicht: –3,24 kg vs. –2,87 kg) [33].

DPP-IV-Inhibitoren

Im Gegensatz zu den verfügbaren GLP-1-Analoga stehen DPP-IV-Inhibitoren in Tablettenform zur Verfügung. DPP-IV-Inhibitoren sind gewichtsneutral, haben als Monotherapie kein Hypoglykämierisiko und werden üblicherweise gut toleriert.

In Österreich sind derzeit 3 verschiedene Substanzen (Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin) erhältlich. Häufig werden DPP-IV-Inhibitoren mit Metformin kombiniert. Die Sinnhaftigkeit dieser Kombination erklärt sich aus einer synergistischen Wirkung von Gliptinen und Metformin, da Metformin die GLP-1-Syntheserate erhöht und Gliptine deren Abbau inhibieren [34]. Entsprechend stehen auch von 2 Gliptinen Kombinationspräparate zur Verfügung: Sitagliptin kann in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen, Glitazonen sowie in der oralen Triple-Therapie verordnet werden. Vor Kurzem erfolgte auch die EMEA-Zulassung für die Kombinations-therapie mit Insulin sowie als First-line-Therapie bei Metformin-Unverträglichkeit bzw. wenn Metformin kontraindiziert ist. Sitagliptin wird 1×/d üblicherweise in einer Dosis von 100 mg verabreicht. Die Nebenwirkungen umfassen vor allem milde gastrointestinale Beschwerden sowie Erhöhungen der Leberfunktionsparameter.

Eine 18- bzw. 30-wöchige Therapie mit Sitagliptin führt bei Metformin-behandelten Patienten zu einer durchschnittlichen HbA_{1c} -Senkung von 1,0 % [8, 35].

Vildagliptin wird 2×/d oral in einer Dosierung von je 50 mg verabreicht. In Österreich ist Vildagliptin in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen verordenbar. Die Nebenwirkungen ähneln im Wesentlichen denen einer Sitagliptin-Therapie. Bei inadäquater glykämischer Kontrolle führt Vildagliptin nach 24 Wochen zu einer HbA_{1c} -Sen-

kung von 0,7 % (50 mg) bzw. 1,1 % (100 mg) bei Metformin-behandelten Patienten [36].

Saxagliptin wird 1×/d oral in einer Dosierung von 5 mg verabreicht. In Österreich ist Saxagliptin in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen verordenbar. Eine Add-on-Therapie von Saxagliptin führt nach 24 Wochen in einer Dosierung von 2,5 bzw. 5 mg zu einer Reduktion des HbA_{1c} von 0,59 % bzw. 0,69 % im Vergleich zu einer Metformin-Monotherapie (+0,13 %) [37].

■ Zusammenfassung

Die neuen Empfehlungen der ÖDG sehen eine frühzeitige und effektive glykämische Kontrolle bei einem Großteil der Typ-2-Diabetiker zur Vermeidung von Folgeerkrankungen vor. Gleichzeitig wird aber die Notwendigkeit einer individuellen Festlegung von Zielwerten bei Patienten mit langjähriger Diabetesdauer oder Multimorbidität unterstrichen. Metformin bleibt – sofern keine Kontraindikation vorliegt – die First-line-Therapie des Typ-2-Diabetikers. Abhängig von den individuellen Erfordernissen stehen für eine Therapieerweiterung 5 weitere Substanzklassen inklusive Insulin zur Verfügung.

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

Durch die Einführung zahlreicher neuer Wirkstoffe in der jüngeren Vergangenheit hat sich das Spektrum der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus enorm vergrößert. Unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile der einzelnen Substanzen sowie deren Effizienz wurde in den rezenten ÖDG-Leitlinien ein Therapiepfad für die tägliche Praxis erstellt. Der Artikel fasst die Neuerungen gegenüber den 2007 veröffentlichten Leitlinien zusammen und versucht, eine Übersicht über die Wirkungsweise und Besonderheiten der einzelnen Substanzklassen zu geben.

Ärztlicher Herausgeber:

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien



Approbator:

Univ.-Prof. Dr. med. Michael Weissel, Wien

Lecture Board:

HR Prim. Dr. Johann Ecker, Gmunden
Ao. Univ.-Prof. Dr. Michaela Riedl, Wien
Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Wascher, Graz

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des JOURNALS FÜR KLINISCHE ENDOKRINOLOGIE UND STOFFWECHSEL sollen auch in Zukunft approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „akademie der ärzte“ publiziert werden.

Den Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten finden Sie in Kürze unter: <http://www.meindfp.at>

Den Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten finden Sie in Kürze unter: <http://www.meindfp.at>



Anhang

Fragen zum Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten

- Bei einem 64-jährigen adipösen Mann zeigt sich eine Niereninsuffizienz (GFR 35 ml/min) und ein Nüchtern-Blutzucker von 245 mg/dl sowie ein HbA_{1c} von 10,3 %. Als Vorerkrankungen ist eine ischämische Kardiomyopathie (NYHA III) mit rezidivierenden kardialen Dekompensationen bekannt. Welche der folgenden Therapieoptionen wären im Fall dieses Patienten sinnvoll?
 - Kombinationstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff
 - Kombinationstherapie Metformin + Glitazon
 - Triple-Therapie bestehend aus Metformin + Glitazon + DPP-IV-Inhibitor
 - Insulintherapie
- Welche der folgenden Aussagen über DPP-IV-Inhibitoren ist falsch?
 - Im Gegensatz zu Inkretinmimetika führen DPP-IV-Inhibitoren zu keiner wesentlichen Gewichtsabnahme.
 - Eine Kombinationstherapie bestehend aus DPP-IV-Inhibitoren und Metformin ist aufgrund der synergistischen Wirkungsweise sinnvoll.
 - DPP-IV-Inhibitoren sind auch in Form einer Monotherapie mit einem beträchtlichen Hypoglykämierisiko verbunden.
 - Durch verminderten GLP-1-Abbau führen DPP-IV-Inhibitoren zu einer Reduktion der Glukagonausschüttung und zu einer vermehrten glukoseabhängigen Insulinfreisetzung.
- Eine 52-jährige Patientin (BMI 29,4 kg/m²) kommt aufgrund ihres Gestationsdiabetes vor 17 Jahren zur jährlichen Kontrolle zum Hausarzt. Aufgrund eines erhöhten Nüchtern-Blutzuckers von 116 mg/dl (Blutzuckermessgerät) führt der Hausarzt einen OGTT durch, der Nüchtern-Wert gemessen im venösen Plasma beträgt 121 mg/dl, der 2-h-Wert beträgt dabei 299 mg/dl, der nachträglich angeforderte HbA_{1c} -Wert beträgt 6,7 %. Wie sieht die weitere Vorgangsweise aus?
 - Die Patientin wird aufgefordert, eine kalorienreduzierte fettarme Diät einzuhalten und sich mehrfach wöchentlich zu bewegen. Gleichzeitig wird eine Metformin-Therapie begonnen und eine Kontrolluntersuchung in 3–6 Monaten vereinbart.
 - Die Patientin wird aufgefordert, eine kalorienreduzierte fettarme Diät einzuhalten, sich mehrfach wöchentlich zu bewegen, eine Kontrolluntersuchung in 3 Monaten wird vereinbart.
 - Mit der Patientin werden 3-monatliche Kontrollen vereinbart, eine spezifische Therapie ist jedoch erst ab einem $HbA_{1c} > 7\%$ erforderlich.
 - Die Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 kann anhand dieser Werte nicht gestellt werden.
- Eine 92-jährige Frau (BMI 19 kg/m²) mit bereits seit 20 Jahren bestehendem Diabetes mellitus, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und ischämischer Kardiomyopathie kommt zur Kontrolluntersuchung in die Praxis. Neben mehreren Psychopharmaka nimmt die Patientin Aspirin, 2 Antihypertensiva und Metformin sowie Rosiglitazon ein. Bei der Laboruntersuchung zeigt sich ein HbA_{1c} von 6,1 %. Wie sieht das weitere Vorgehen aus?
 - Aufgrund der guten glykämischen Kontrolle wird die Therapie beibehalten.
 - Die Metformin-Therapie wird aufgrund des niedrigen BMIs abgesetzt, die Rosiglitazon-Therapie beibehalten.
 - Aufgrund des Alters, der Diabetesdauer und der Komorbiditäten ist ein höherer Ziel- HbA_{1c} zulässig, die bisherigen Therapien werden abgesetzt und eine Kontrolluntersuchung vereinbart.
 - Die Rosiglitazon-Therapie wird bei PAVK und ischämischer Kardiomyopathie abgesetzt, die Metformin-Therapie weitergeführt.
- Welche der angeführten Medikamente gelten als „gewichtsneutral“?
 - DPP-IV-Inhibitoren
 - Insulin
 - Glitazon
 - Metformin
- Welche absoluten Kontraindikationen sind bei einer Metformin-Therapie zu beachten?
 - Adipositas
 - Höhergradige Niereninsuffizienz
 - Herzinsuffizienz NYHA III–IV
 - Stabile KHK
- Welche der folgenden Aussagen zu Glitazonen ist falsch?
 - Pioglitazon hat einen triglyzeridsenkenden Effekt
 - Glitazone sind kontraindiziert bei Herzinsuffizienz (NYHA I–IV)
 - Glitazone können als Monotherapie schwere Hypoglykämien auslösen
 - Eine Glitazontherapie geht mit einem erhöhten Risiko für Frakturen der langen Röhrenknochen einher

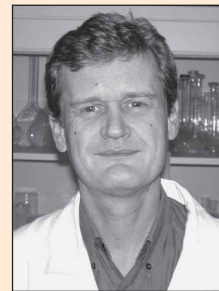
Bitte füllen Sie den Test unter: <http://www.meindfp.at> aus – dort erhalten Sie die DFP-Punkte.



Literatur:

- Österreichische Diabetes Gesellschaft (Hrsg). Diabetes mellitus – Leitlinien für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2009. Wien Klin Wochenschr 2009; 121 (Suppl 5): S1–S87.
- Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose. Wien Klin Wochenschr 2009; 121 (Suppl 5): S5–S7.
- Weitgasser R, Brath H, Niebauer J. Lebensstil: Diagnostik und Therapie. Wien Klin Wochenschr 2009; 121 (Suppl 5): S10–S12.
- Clodi M, Fasching P, Hoppichler F, Kautzky-Willer A, Lechleitner M, Ludvik B, Prager R, Roden M, Scherthner G, Wascher TC, Weitgasser R. Antidiabetische Therapie bei Typ-2 Diabetes. Wien Klin Wochenschr 2009; 121 (Suppl 5): S13–S17.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545–59.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poultier N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Zeeuw D, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560–72.
- Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. N Engl J Med 2008; 358: 2630–3.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. 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.
- Bosi E. Metformin – the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? Diabetes Obes Metab 2009; 11 (Suppl 2): 3–8.
- 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: 854–65.
- Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes (ZODIAC-16). Diabetes Care 2010; 33: 322–6.
- Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1620–5.
- Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2006; (1): CD002967.
- Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. Diabet Med 2007; 24: 1160–3.
- Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. Diabetes Care 1992; 15: 737–54.
- DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 541–9.
- Gangji AS, Kucierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 2007; 30: 389–94.
- Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. Diabetes Metab Res Rev 2001; 17: 467–73.
- Elte JWF, Bickel JF. Thiazolidinediones for the treatment of type 2 diabetes. Eur J Int Med 2007; 18: 18–25.
- Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. Diabetes Care 2002; 25: 708–11.
- Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, Tan MH, Khan MA, Perez AT, Jacobson SJ; GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. Diabetes Care 2005; 28: 1547–54.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 2427–43.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. N Engl J Med 2007; 357: 28–38.
- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. Diabetes 2004; 53: 2087–94.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 2457–71.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet 2009; 373: 2125–35.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1279–89.
- Nauck MA. Unraveling the science of incretin biology. Am J Med 2009; 122 (Suppl): S3–S10.
- Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care 2005; 28: 1083–91.
- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2005; 143: 559–69.
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 1092–100.
- Blonde L, Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral anti-diabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. Diabetes Obes Metab 2009; 11 (Suppl 3): 26–34.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet 2009; 374: 39–47.
- Bohannon N. Overview of the gliptin class (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) in clinical practice. Postgrad Med 2009; 121: 40–5.
- Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatrua JM, Langdon RB, Stein PP, Alba M. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin 2008; 24: 537–50.
- Raz I, 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: 890–5.
- DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, Chen RS; Saxagliptin 014 Study Group. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. Diabetes Care 2009; 32: 1649–55.

**PD Dr. Susanne Kaser/
Ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Ebenbichler**



An der Universitätsklinik für Innere Medizin I – Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen – tätig.

Klinischer und wissenschaftlicher Schwerpunkt: Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Adipositas.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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