

Jahrgang 34

Nummer 3/2012

Linagliptin (E. Gysling) 9

Mit Linagliptin ist ein weiterer selektiver Hemmer der Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) eingeführt worden. Das Medikament ist wie die anderen «Gliptine» allein oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika zur Behandlung des Typ-2-Diabetes zugelassen. Die Linagliptin-Dosis muss bei Niereninsuffizienz nicht reduziert werden. Sonst sind gegenüber den anderen DPP-4-Hemmern keine Unterschiede zu erkennen.

Exenatid-Retardpräparat (E. Gysling) 11

Das Retardpräparat von Exenatid, einem Inkretinmimetikum, muss nur einmal wöchentlich injiziert werden. Gegenüber Liraglutid, dem zweiten in der Schweiz verfügbaren Inkretinmimetikum, hat es eine etwas geringere Wirkung auf das HbA1c. Die Nutzen/Risiko-Bilanz der beiden Inkretinmimetika ist noch ungenügend definiert.

Synopsis

Linagliptin

E. Gysling

Linagliptin (Trajenta®) kann allein oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika zur Behandlung des Typ-2-Diabetes verwendet werden.

Chemie/Pharmakologie

Nach Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®),¹ Vildagliptin (Galvus®)² und Saxagliptin (Onglyza®)³ ist Linagliptin der vierte selektive Hemmer der Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), der in der Schweiz erhältlich ist. Linagliptin unterscheidet sich von den anderen drei DPP-4-Hemmern durch seine Xanthin-Grundstruktur. DPP-4 ist ein Enzym, das zur Inaktivierung und zum Abbau von Inkretinen (aber auch von Zytokinen und anderen Peptiden) führt. Inkretine sind Peptidhormone, die nach der Nahrungsaufnahme in endokrinen Darmzellen vermehrt gebildet werden. Die wichtigsten Inkretine sind das Glukagon-ähnliche Peptid Typ 1 (GLP-1) und das Glukose-abhängige insulinotrope Polypeptid. Da die Inkretine ihrerseits die Insulin-Sekretion anregen und die Glukagon-Produktion hemmen, ergibt sich durch die DPP-4-Hemmung ein antidiabetischer Effekt.

Pharmakokinetik

Linagliptin wird nach oraler Aufnahme rasch resorbiert; nach etwa 1½ Stunden sind maximale Plasmaspiegel erreicht. Die biologische Verfügbarkeit beträgt nur etwa 30%. Wird das Medikament mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen, so verzögert sich die Resorption, was jedoch keine Auswirkungen auf die gesamte Verfügbarkeit haben soll.

Linagliptin wird nur geringfügig metabolisiert; der dabei entstehende Hauptmetabolit ist pharmakologisch inaktiv. Das Medikament wird (grossteils unverändert) zu 80% mit dem Stuhl ausgeschieden; im Urin finden sich nur 5% der verabreichten Dosis.⁴ Da sich das Medikament stark an die DPP-4 bindet, beträgt die terminale Halbwertszeit mehr als 4 Tage. Die «effektive» (für die Kumulation bedeutsame) Halbwertszeit wird mit etwa 12 Stunden angegeben.

Klinische Studien

An den bisher veröffentlichten klinischen Studien zu Linagliptin waren mehr als 5000 Personen beteiligt. Diese Studien hatten gemeinsam, dass Personen mit einem Typ-2-Diabetes daran teilnahmen, die meistens vor der Studie einen HbA1c-Wert zwischen 6,5 und 10% hatten; in einzelnen Studien war ein Mindest-HbA1c von 7,0 oder 7,5% Voraussetzung. Eine Reihe von randomisierten 24-Wochen-Studien diente dem Vergleich von Linagliptin mit Placebo. In einer dieser Studien ergab eine Monotherapie mit Linagliptin (5 mg/Tag) eine HbA1c-Senkung um 0,44%, während unter Placebo das HbA1c um 0,25% zunahm.⁵ In zwei Doppelblindstudien wurde die Wirkung von Linagliptin als Zusatz zu Metformin (Glucophage® u.a.) bzw. zu einer Metformin-Sulfonylharnstoff-Kombination geprüft. In diesen beiden grossen Studien, an denen gesamthaft 1759 Personen beteiligt waren, bewirkte Linagliptin (5 mg/Tag) eine Placebo-korrigierte Senkung des HbA1c um rund 0,6%.^{6,7} In einer weiteren Studie wurde Linagliptin als Zusatz zu Pioglitazon (Actos® u.a., 30 mg/Tag) gegen Placebo getestet. Auch hier fand sich ein signifikanter Effekt von Linagliptin (HbA1c-Senkung um 1,06%, unter Placebo nur um 0,56%).⁸

Besonders interessant ist eine Doppelblindstudie, in der Linagliptin während 2 Jahren mit Glimperid (Amaryl® u.a.) verglichen wurde.⁹ Es handelt sich um eine Doppelblindstudie, die insgesamt 1552 Personen (Linagliptin: n=777, Gli-

mepirid: n=775) mit einem Typ-2-Diabetes umfasste, die trotz einer vorbestehenden Behandlung mit oralen Antidiabetika (Metformin allein oder in Kombination) einen HbA1c-Wert zwischen 6,5 und 10% hatten. Ziel der Studie war der Nachweis, dass Linagliptin dem Sulfonylharnstoff nicht unterlegen sei, wobei als «non-inferiority»-Kriterium ein HbA1c-Unterschied von 0,35% galt. Die Beteiligten waren mehrheitlich Männer (60%) und hatten im Durchschnitt einen BMI von 30 kg/m². Der durchschnittliche HbA1c-Wert vor der Studie betrug 7,7%; mehr als 90% nahmen eine Metformin-Tagesdosis von mindestens 1,5 g. Nach 2 Jahren Linagliptin-Behandlung war das HbA1c um durchschnittlich 0,16% niedriger; mit Glimepirid wurde eine Senkung um 0,36% erreicht. Damit war der Nachweis erbracht, dass Linagliptin «non-inferior» sei. Unter der Zusatzbehandlung mit Linagliptin wurden bei 7% Hypoglykämien beobachtet, in der Glimepirid-Gruppe waren es 36%. Kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfälle, Herzinfarkte usw.) traten unter Linagliptin bei 12, unter Glimepirid bei 26 Personen auf.⁹ Dieser letzteren Feststellung kommt jedoch keine Aussagekraft zu, da die Studie ungenügend statistische «Power» bezüglich klinischer Endpunkte hatte.

Weitere Vergleiche mit anderen Antidiabetika oder Studien mit klinischen Endpunkten liegen bisher nicht vor.

Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Symptome, die in den vorliegenden Studien bei mindestens 2% der mit Linagliptin Behandelten (und wenigstens zweimal häufiger als unter Placebo) auftraten, waren Rhinopharyngitis, Hyperlipidämie und Husten.¹⁰ Mit Pioglitazon zusammen war auch eine Gewichtszunahme feststellbar. In den Studien wurde auch über allergische Reaktionen (Hautreaktionen, Urtikaria, Bronchospasmen) und Myalgien berichtet.

Hypoglykämien waren ungefähr gleich häufig wie unter Placebo; einzig in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff waren Hypoglykämien deutlich häufiger (23% gegenüber 15% unter Placebo/Sulfonylharnstoff). Ein kardiovaskuläres Risiko konnte für Linagliptin bisher nicht beobachtet werden. Unter Linagliptin (oder kurz nach Abschluss einer solchen Behandlung) wurden bisher mindestens 11 Fälle einer akuten *Pankreatitis* beobachtet (in den Kontrollgruppen: keine).^{9,10} Es handelt sich um eine seltene Nebenwirkung, deren Symptome (anhaltender Brechreiz, Erbrechen, Bauchschmerzen) den Behandelten jedoch bewusst sein sollten.¹⁰

Interaktionen

Linagliptin ist ein Substrat von P-Glykoprotein und ein schwacher Hemmer von CYP3A4. Starke Induktoren von CYP3A4 und P-Glykoprotein – wie z.B. Rifampicin (Rimactan® u.a.) – können die Plasmaspiegel von Linagliptin deutlich senken und so seine Wirksamkeit beeinträchtigen. Andere klinisch relevante Interaktionen sind bisher nicht bekannt.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Linagliptin (Trajenta®) ist als Filmtabletten zu 5 mg erhältlich und in der Schweiz beschränkt kassenzulässig. Das Medikament ist zur Behandlung Erwachsener mit Typ-2-Diabetes zugelassen; es kann als einziges Medikament oder in

Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen oder in Kombination mit Pioglitazon verwendet werden. Es soll einmal täglich – zu einem beliebigen Zeitpunkt – in einer Dosis von 5 mg gegeben werden. Diese Dosis muss bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht reduziert werden. Die Verabreichung bei eingeschränkter Leberfunktion wurde bis anhin nicht genauer untersucht.

Eine Kombinationsbehandlung mit Insulin ist bisher weder untersucht noch zugelassen. Da keine entsprechenden Daten vorliegen, soll Linagliptin Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren sowie schwangeren und stillenden Frauen nicht verabreicht werden.

Bei Verwendung der grösseren Originalpackung kostet eine Behandlung mit Linagliptin CHF 59.90 monatlich, etwas weniger als Sitagliptin (CHF 64.70 pro Monat), aber viel mehr als Vildagliptin (CHF 35.60 pro Monat). Mit Metformin-Generika kann man für etwa 13 Franken monatlich (2 g täglich) behandeln.

Kommentar

Einmal mehr wird ein neues Medikament eingeführt, ohne dass es mit ähnlichen Substanzen – in diesem Fall mit anderen DPP-4-Hemmern – verglichen worden wäre. Ein indirekter Vergleich lässt vermuten, dass Linagliptin ähnlich wirksam ist wie andere Vertreter der Gliptin-Gruppe. Auch muss angenommen werden, dass es potentiell dieselben Risiken aufweist: Nach wie vor ist unklar, wie das Risiko der (seltenen) Pankreatitiden unter DPP-4-Hemmern einzustufen ist. Eine weitere Unsicherheit betrifft die Frage, wie sich die Hemmwirkung dieser Medikamente auf andere Polypeptide langfristig auswirkt.

Als einziger Vorteil von Linagliptin (gegenüber anderen DPP-4-Hemmern) lässt sich anführen, dass es auch bei Niereninsuffizienz in normaler Dosis verabreicht werden kann. Es ist aber nicht so, dass andere DPP-4-Hemmer in diesen Fällen nicht verwendet werden könnten – es genügt, die Dosis zu reduzieren. Wie für andere neue Antidiabetika ist dabei noch keineswegs klar, ob und in welchem Ausmass die DPP-4-Hemmer klinisch bedeutsame Endpunkte beeinflussen. Vor dem Hintergrund der neueren «Lebensgeschichte» von Antidiabetika – Rosiglitazon (Avandia®) verschwunden, Pioglitazon (Actos® u.a.) in Frankreich nicht mehr zugelassen – fällt es schwer, für einen der DPP-4-Hemmer eine Empfehlung auszusprechen. Dazu kommt noch, dass Linagliptin in Deutschland wegen eines Streits um den «Innovationscharakter» des Präparates (und den entsprechenden Preisbonus) nicht erhältlich ist.

Literatur

- 1 Masche UP. pharma-kritik 2007; 29: 17-9
- 2 Masche UP. pharma-kritik 2008; 30: 39-40
- 3 Gysling E. pharma-kritik 2010; 32: 1-3
- 4 Blech S et al. Drug Metab Dispos 2010; 38: 667-78
- 5 Del Prato S et al. Diabetes Obes Metab 2011; 13: 258-67
- 6 Taskinen MR et al. Diabetes Obes Metab 2011; 13: 65-74
- 7 Owens DR et al. Diabet Med 2011; 28: 1352-61
- 8 Gomis R et al. Diabetes Obes Metab 2011; 13: 653-61
- 9 Gallwitz B et al. Lancet 2012; published online June 28 ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60691-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60691-6))
- 10 Neumiller JJ. Ann Pharmacother 2012; 46: 358-67

Exenatid-Retardpräparat

E. Gysling

Unter dem Namen Bydureon® ist ein retardiertes Exenatid-Präparat zur einmal-wöchentlichen Injektion eingeführt worden. Wie das nicht-retardierte Exenatid (Byetta®) ist es im Rahmen einer Kombinationstherapie zur Behandlung des Typ-2-Diabetes zugelassen.

Chemie/Pharmakologie

Exenatid ist eines der beiden aktuell erhältlichen Inkretinmimetika – das andere ist Liraglutid (Victoza®).^{1,2} Inkretinmimetika sind Polypeptide, die sich wie das menschliche Glukagon-ähnliche Typ-1-Peptid («glucagon-like peptide 1», GLP-1) an GLP-1-Rezeptoren im Pankreas binden. Sie werden deshalb auch als GLP-1-Rezeptoragonisten bezeichnet. Inkretinmimetika regen die Insulinsekretion an und reduzieren die Glukagonsekretion. Ausserdem führen sie zu einem verstärkten Sättigungsgefühl und verlangsamen die Magenentleerung. Bei Diabeteskranken bewirken diese Medikamente eine Senkung der Blutzuckerwerte (nüchtern und postprandial).

Die Retardierung im neu eingeführten Präparat beruht auf der Verkapselung der Wirksubstanz in biologisch abbaubaren polymeren «Mikrosphären».

Pharmakokinetik

Nach der subkutanen Injektion des Exenatid-Retardpräparates werden die Mikrosphären mit dem Wirkstoff allmählich abgebaut, was zu einer ständigen Freisetzung von Exenatid in die Blutbahn führt.³ Es ergibt sich ein mehrphasisches Konzentrationsprofil; von der Mikrosphären-Oberfläche abgegebenes Exenatid bewirkt einen maximalen Plasmaspiegel nach etwa 2 Wochen und der Abbau der Mikrosphären führt später, nach 6 bis 7 Wochen, zu einem weiteren Spitzenspiegel. Werden jede Woche 2 mg retardiertes Exenatid injiziert, so wird nach 6 bis 7 Wochen ein Fließgleichgewicht mit Plasmaspiegeln um 300 pg/ml erreicht. Dies entspricht ungefähr der Spitzenkonzentration, die nach einer einzelnen Injektion von 10 mcg nicht-retardierte Exenatid gemessen wird. Exenatid wird nicht metabolisiert; die Ausscheidung erfolgt über die Nieren, vorwiegend mittels glomerulärer Filtration. Die scheinbare Plasmahalbwertszeit des retardierten Präparates beträgt etwa 2 Wochen; nach dem Absetzen des Medikamentes dauert es etwa 10 Wochen, bis im Blut kein Exenatid mehr nachweisbar ist.³

Klinische Studien

Die Wirksamkeit des Exenatid-Retardpräparates wurde im sogen. DURATION-Studienprogramm dokumentiert. Dieses Programm umfasst sechs randomisierte Studien, in denen die einmal-wöchentliche Exenatid-Injektion (2 mg retard) mit anderen medikamentösen Therapien verglichen wurde. In diesen Studien wurden Personen behandelt, die bereits eine Diabetes-Grundbehandlung (Diät + körperliche Aktivität, teilweise auch mit vorbestehender medikamentö-

ser Therapie) erhielten sowie ein HbA1c zwischen 7,1 und 11% und ein stabiles Körpergewicht mit einem BMI zwischen 25 und 45 kg/m² hatten.

Zwei offene Vergleiche (DURATION-1 und DURATION-5) des Retardpräparates mit *nicht-retardiertem Exenatid* (2-mal täglich 10 mcg) dauerten 30 bzw. 24 Wochen. Insgesamt 547 Personen, die zu über 80% bereits mit Metformin (Glucophage® u.a.) und/oder einem Sulfonylharnstoff oder Pioglitazon (Actos® u.a.) behandelt waren, nahmen daran teil. Das Retardpräparat ergab bezüglich HbA1c das bessere Resultat: das HbA1c nahm um 1,9% bzw. 1,6% ab, unter dem nicht-retardierte Exenatid nur um 1,5% bzw. 0,9%.^{4,5}

In einer Doppelblindstudie wurde das Retardpräparat während 26 Wochen mit *Sitagliptin* (Januvia®, Xelevia®) und *Pioglitazon* verglichen (DURATION-2). 491 Personen, deren Diabetes mit Metformin allein ungenügend behandelt war, nahmen daran teil. Unter Exenatid-retard nahm das HbA1c um 1,5% ab, signifikant mehr als unter Pioglitazon (minus 1,2%) und unter Sitagliptin (minus 0,9%). Während das Körpergewicht unter Exenatid-retard um 2,3 kg abnahm, nahm es unter Pioglitazon um 2,8 kg zu.⁶

In einer weiteren Doppelblindstudie wurde Exenatid-retard als initiale Monotherapie gegen *Metformin* (2500 mg/Tag), *Pioglitazon* (45 mg/Tag) und *Sitagliptin* (100 mg/Tag) getestet (DURATION-4). Nach 26 Wochen waren Exenatid-retard, Metformin und Pioglitazon bezüglich HbA1c ungefähr gleichwertig.⁷

Zwei offene (aber randomisierte) Studien dienten dem Vergleich mit injizierbaren Antidiabetika: In DURATION-3 erhielten 456 Personen, deren Diabetes mit Metformin oder einer Metformin/Sulfonylharnstoff-Kombination nicht unter Kontrolle war, für 26 Wochen Exenatid-retard oder individuell dosiertes *Insulin-Glargin* (Lantus®). Mit Exenatid-retard liess sich das HbA1c etwas besser senken (um 1,5% gegenüber 1,3%). Mit Insulin Behandelte nahmen im Durchschnitt 1,4 kg zu, während diejenigen unter Exenatid abnahmen.⁸ In DURATION-6 wurde Exenatid-retard mit *Liraglutid* (1,8 mg/Tag) verglichen. 911 Diabeteskranken, deren Stoffwechsellage trotz Behandlung mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder Pioglitazon unbefriedigend war, wurden während 26 Wochen behandelt. Liraglutid hatte die überlegene Wirkung: das HbA1c nahm unter Exenatid-retard um 1,3%, unter Liraglutid um 1,5% ab. Auch die Gewichtsabnahme war unter Liraglutid deutlich grösser (3,6 kg) als unter Exenatid (2,7 kg).⁹

Der Prozentsatz der Personen, bei denen das HbA1c mit Exenatid-retard unter 7% gesenkt wurde, beträgt etwa 50 bis 60%. In allen diesen Studien wurde unter Exenatid auch eine leichte Senkung des Blutdrucks beobachtet. Nach mehreren Studien wurde die Behandlung weitergeführt; die anfänglich mit Exenatid-retard erreichten Verbesserungen blieben über 2 bis 3 Jahre weitgehend erhalten.⁹

Zu Exenatid liegen bisher keine Studien mit klinischen Endpunkten (z.B. kardiovaskulärer Natur) vor.

Unerwünschte Wirkungen

Gastro-intestinale Symptome werden bei über einem Drittel der Behandelten beobachtet und sind besonders in den ersten Behandlungswochen häufig. In einzelnen Studien klagten mehr als 25% über Brechreiz; unter nicht-retardierte

Exenatid und Liraglutid sind Brechreiz und Erbrechen aber häufiger.⁹ Auch Durchfall kommt bei mehr als 10% vor. Bei mehr als 10% werden ferner lokale Reaktionen (Knötchen) an der Injektionsstelle festgestellt; dabei handelt es sich oft um subkutane Knötchen, die teilweise monatelang bestehen bleiben. Wenig symptomatische Hypoglykämien unter einer Exenatid-Monotherapie werden von rund 5% der Behandelten beobachtet; bei der Kombination mit Sulfonamiden ist das Hypoglykämie-Risiko grösser. Ein Teil der Behandelten bildet Antikörper gegen Exenatid; diese scheinen die Wirksamkeit des Mittels meistens nicht relevant zu beeinträchtigen.

In den Studien wurde die Behandlung allgemein in den Exenatid-Gruppen häufiger abgebrochen als in den Vergleichsgruppen, allerdings nur zum Teil wegen unerwünschten Wirkungen.

In den letzten Jahren sind relativ viele Berichte bekannt geworden über Pankreatitis-Fälle bei Personen, die Exenatid erhielten. Ob dies – im Vergleich mit anderen Diabeteskranken – auch einer echten Häufung von Pankreatitis entspricht, ist bisher nicht adäquat untersucht worden. Selten wurde auch über Pankreaskarzinome und Nierenversagen berichtet. Da C-Zell-Hyperplasien in der Rattenschilddrüse aufgetreten sind, wird in den USA vor einem möglichen C-Zell-Tumor der Schilddrüse gewarnt.

Interaktionen

Die Exenatid-Wirkung auf die Magenmotilität kann allenfalls die Geschwindigkeit und das Ausmass der Resorption anderer Medikamente beeinträchtigen. Exenatid kann das Hypoglykämie-Risiko von Insulin und von Sulfonylharnstoffen erhöhen. Bei gleichzeitiger Verabreichung von oralen Antikoagulantien ist in einigen Fällen ein Anstieg der INR festgestellt worden.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Das Exenatid-Retardpräparat (Bydureon[®]) ist in der Dosis von 2 mg als Pulver in einer Durchstechflasche erhältlich; die mitgelieferte Spritze enthält das Lösungsmittel zur Herstellung der Injektionslösung. Nach dem Mischen soll das Präparat sogleich verwendet werden. Exenatid-retard (2 mg) wird einmal wöchentlich subkutan injiziert. Es ist zur *Kombinationstherapie* bei Personen mit Typ-2-Diabetes zugelassen, sofern bei diesen mit einer Monotherapie (Metformin, Sulfonylharnstoff oder Pioglitazon) oder einer Zweierkombination (Metformin + eines der beiden anderen Antidiabetika) keine zufriedenstellende Blutzuckerkontrolle erreicht wird. Es soll nicht mit Insulin kombiniert werden.

Das Medikament ist in der Schwangerschaft und Stillzeit *kontraindiziert*. Falls eine Schwangerschaft gewünscht wird, soll Exenatid-retard wenigstens 3 Monate vorher abgesetzt werden. Bei Personen unter 18 Jahren soll das Präparat nicht verwendet werden, da es bisher in dieser Altersgruppe nicht untersucht worden ist. Bei eingeschränkter Nierenfunktion besteht ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko; Personen mit einer Kreatininclearance unter 30 ml/min sollen kein Exenatid erhalten.

Exenatid-retard (Bydureon[®]) ist in der Schweiz kassenzulässig; die Behandlung kostet CHF 151.40 pro 4 Wochen. Das nicht-retardierte Exenatid ist praktisch gleich teuer, Liraglu-

tid wenig teurer (CHF 172.10 für 60 Dosen zu 0,6 mg). Andere Antidiabetika sind viel billiger; z.B. kostet Metformin (als Generikum, 2 g/Tag) rund 13 Franken monatlich.

Kommentar

Ein Medikament, das nur einmal wöchentlich verabreicht werden muss, ist praktisch. Andererseits hat ein Medikament, das mindestens 10 Wochen im Körper verweilt, auch ein erhöhtes Potential für längerfristige Probleme. Viel wichtiger ist aber die Tatsache, dass wir zur Zeit einfach noch nicht wissen, ob Inkretinmimetika (Exenatid, Liraglutid) ein vorteilhaftes Nutzen/Risiko-Verhältnis aufweisen. Lassen wir uns nicht von der (gut dokumentierten) Wirkung auf das HbA1c blenden. Wir müssen wissen, ob diese Medikamente die Komplikationen eines Typ-2-Diabetes reduzieren. Ebenso bedeutsam ist es, dass Vergleichsstudien zur Inzidenz von Pankreatitis und anderen unerwünschten Ereignissen durchgeführt werden. Aus meiner Sicht ist es ratsam abzuwarten, bis entsprechende Daten vorliegen.

Literatur

- 1 Ritzmann P. pharma-kritik 2007; 29: 41-3
- 2 Gysling E. pharma-kritik 2010; 32: 3-4
- 3 Fineman M et al. Clin Pharmacokinet 2011; 50: 65-74
- 4 Drucker DJ et al. Lancet 2008; 372: 1240-50
- 5 Blevins T et al. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1301-10
- 6 Bergenstal RM et al. Lancet 2010; 376: 431-9
- 7 Russell-Jones D et al. Diabetes Care 2012; 35: 252-8
- 8 Diamant M et al. Lancet 2010; 375: 2234-43
- 9 Murphy CE. Ann Pharmacother 2012; 46: 812-21

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, unsere Dienstleistungen auszubauen.

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etzel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 33/34 (2011/12): 102 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

© 2012 Infomed Wil. All rights reserved.