

Jahrgang 21

Nummer 13/1999

**Repaglinid** (UP. Masche) ..... 49

Ein neues Antidiabetikum, dessen Wirkung auf einer Stimulation der Insulinsekretion beruht. Erwünschte und unerwünschte Wirkungen gleichen denjenigen der Sulfonylharnstoffe. Da Repaglinid rasch wirkt, kann es die postprandialen Blutzuckerwerte senken, wenn es jeweils vor einer Mahlzeit eingenommen wird. Das neue Medikament kann mit Metformin kombiniert werden.

**Neue orale Antidiabetika** (P. Diem) ..... 51

## Synopsis

### Repaglinid

UP. Masche

Repaglinid (NovoNorm®) ist ein neues orales Antidiabetikum, das zur Behandlung des Typ-2-Diabetes empfohlen wird.

#### Chemie/Pharmakologie

Repaglinid, ein Derivat der Carbamoylmethylbenzoessäure, stimuliert die Insulinsekretion im Pankreas. Unter dem Einfluss von Repaglinid schliessen sich in den Betazellen des Pankreas ATP-abhängige Kaliumkanäle. Dies führt über eine Depolarisation der Zellmembran und über einen Kalziumeinstrom zur Insulinfreisetzung. Repaglinid ist chemisch kein Sulfonylharnstoff, obwohl strukturelle Ähnlichkeiten zu erkennen sind und der Wirkungsmechanismus nahezu gleich ist; der Unterschied scheint darin zu bestehen, dass Repaglinid und Sulfonylharnstoffe unterschiedliche Affinitäten zu Bindungsstellen an den Betazellen aufweisen. Noch unklar ist, ob Repaglinid zusätzliche extrapankreatische Wirkungen hat, die den Blutzucker beeinflussen.<sup>1-3</sup>

Nach Einnahme von Repaglinid erreicht der Insulinspiegel nach 2 bis 2,5 Stunden einen Höchstwert; die maximale blutzuckersenkende Wirkung tritt nach 3 bis 3,5 Stunden ein. Diese Werte sind bei Glibenclamid (Euglucon® u.a.) gleich.<sup>2,4</sup>

#### Pharmakokinetik

Repaglinid wird schnell resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 30 bis 60 Minuten gemessen. Die biologische Verfügbarkeit beträgt rund 60%. Im Plasma ist Repaglinid zu 98% an Proteine gebunden. Repaglinid wird in der Leber abgebaut und gelangt zu über 90% mit der Galle in den Stuhl. Es existieren drei – pharmakologisch nicht aktive – Hauptmetaboliten. Zwei Drittel einer Dosis werden über das Zytochrom-P450-System zum Metaboliten M2

umgewandelt; der Metabolit M1 wird ebenfalls über eine zytochromabhängige Phase-I-Reaktion gebildet, während der dritte wichtige Metabolit, M7, direkt in einer Phase-II-Reaktion durch Koppelung an Glukuronsäure entsteht. Bei den zytochromabhängigen Reaktionen gilt CYP3A4 als hauptverantwortlich; möglicherweise ist auch CYP2C9 geringgradig beteiligt. Die Plasmahalbwertszeit von Repaglinid beträgt ungefähr 1 Stunde.<sup>2,3</sup> Bei Niereninsuffizienz kann die Halbwertszeit bis auf 4 Stunden ansteigen. Bei schwerer Leberinsuffizienz verlängert sie sich im Durchschnitt auf über 3 Stunden, kann aber in Einzelfällen über 14 Stunden erreichen.<sup>5</sup>

#### Klinische Studien

In klinischen Studien haben ungefähr 3'000 Männer und Frauen mit Typ-2-Diabetes Repaglinid bekommen; bei 800 dauerte die Behandlung mindestens 1 Jahr.<sup>2</sup> Repaglinid wurde in den Studien jeweils unmittelbar vor den Hauptmahlzeiten verabreicht.

Resultate von Dosisfindungsstudien liegen nur in Kurzform vor. Es wurde gezeigt, dass die blutzuckersenkende Wirkung von Repaglinid im Bereich von 3mal täglich 0,25 bis 4 mg dosisabhängig ist. Zudem ist die Wirkung besser, wenn – bei den üblichen drei Hauptmahlzeiten – die Tagesdosis auf drei statt auf zwei Gaben verteilt wird.<sup>2,4</sup>

Eine 18wöchige Doppelblindstudie bei 99 Personen ergab mit Repaglinid (3mal täglich 0,25 bis 8 mg) eine signifikant bessere Blutzuckerkontrolle als mit *Placebo*.<sup>6</sup>

In einer 24wöchigen Doppelblindstudie verabreichte man 209 Personen Repaglinid (3mal täglich 1 oder 4 mg) und 30 Personen *Placebo*. Mit der niedrigen Repaglinid-Dosis sank der HbA<sub>1c</sub>-Wert von 8,9 auf 8,2%, der Nüchtern-Blutzuckerspiegel von 13,9 auf 11,2 mmol/l; mit der höheren Dosis reduzierte sich der HbA<sub>1c</sub>-Wert von 8,7 auf 8,2% und der Nüchtern-Blutzuckerspiegel von 13,4 auf 10,7 mmol/l; unter *Placebo* erhöhte sich der HbA<sub>1c</sub>-Wert von 8,6 auf 10,0% und der Nüchtern-Blutzuckerspiegel von 13,7 auf 14,7 mmol. In beiden Repaglinid-Gruppen sank der HbA<sub>1c</sub>-Wert bei rund der Hälfte der Behandelten unter 8%, bei rund einem Drittel unter 7%.<sup>7</sup>

In fünf Doppelblindstudien ist Repaglinid verschiedenen *Sulfonylharnstoffen* (Glibenclamid = Euglucon<sup>®</sup> u.a., Gliclazid = Diamicon<sup>®</sup>, Glipizid = Glibenese<sup>®</sup>) gegenübergestellt worden.<sup>3</sup> Detaillierte Daten liegen nur zu den Vergleichen mit *Glibenclamid* vor. In einer Doppelblindstudie erhielten 216 Personen Repaglinid und 115 Glibenclamid. Die meisten waren bereits mit einem oralen Antidiabetikum vorbehandelt, das erst zu Studienbeginn gestoppt wurde (keine «Wash-out»-Phase). In den ersten 8 Wochen wurden die Dosen entsprechend den Blutzuckerwerten individuell angepasst; diese Dosen wurden anschliessend 1 Jahr lang beibehalten. Die Anfangsdosis betrug in der Repaglinid-Gruppe 3mal täglich 0,5 mg, die Maximaldosis 3mal täglich 4 mg; in der Glibenclamid-Gruppe betrug der Dosisbereich 2,5 bis 15 mg pro Tag. Unter beiden Substanzen beobachtete man einen vergleichbaren Effekt: Bei dem kleinen Kollektiv, das im Rahmen der Studie *erstmalig* mit einem oralen Antidiabetikum behandelt worden war, sank der HbA<sub>1c</sub>-Wert unter Repaglinid von 9,4 auf 8,1%, unter Glibenclamid von 9,6 auf 8,5%. Bei den Personen, bei denen die Studienmedikation die *Fortführung* einer oralen antidiabetischen Therapie bedeutete, stieg der HbA<sub>1c</sub>-Wert sowohl unter Repaglinid wie unter Glibenclamid leicht an (um 0,3%).<sup>8</sup> Eine im Grossen und Ganzen gleich aufgebaute Doppelblindstudie, die 320 Personen zählte, lieferte ähnliche Ergebnisse – mit dem Unterschied, dass bei den 35 Personen, die vor Studienbeginn keine antidiabetische Therapie erhalten hatten, die HbA<sub>1c</sub>-Senkung unter Glibenclamid signifikant stärker war als unter Repaglinid (2,4 gegenüber 1,0%).<sup>9</sup>

Bei 42 Diabeteskranken wurde mit Repaglinid und Glibenclamid doppelblind geprüft, was geschieht, wenn man statt drei *nur zwei Hauptmahlzeiten* einnimmt. In der Repaglinid-Gruppe, in der auf die entsprechende präprandiale Dosis verzichtet worden war, blieben die Blutzucker-Talspiegel praktisch gleich; in der Glibenclamid-Gruppe, in der keine Dosisanpassung vorgenommen worden war, führte das Weglassen einer Mahlzeit zu einer deutlichen Abnahme der Blutzucker-Talspiegel.<sup>10</sup> In einer kleinen, offen geführten Studie wurden die Teilnehmenden in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe hatte sich an ein Schema von drei Mahlzeiten pro Tag zu halten; in der anderen Gruppe wurde abgewechselt zwischen zwei, drei oder vier Mahlzeiten pro Tag. In beiden Gruppen wurde vor jeder Mahlzeit 1 mg Repaglinid eingenommen. Damit ergab sich in beiden Gruppen eine gleich gute Blutzuckerkontrolle.<sup>11</sup>

In einer Doppelblindstudie, die 4 bis 5 Monate dauerte, ist die *Kombination von Repaglinid* (3mal täglich 0,5 bis 4 mg) mit *Metformin* (Glucophage<sup>®</sup>, 1 bis 3 g/Tag) untersucht worden. Mit 74 Personen, deren Blutzucker-Kontrolle mit einer Metformin-Monotherapie ungenügend war, bildete man drei Gruppen: die erste nahm die gewohnte Dosis Metformin und Repaglinid, die zweite die gewohnte Dosis Metformin und Placebo, die dritte Repaglinid und Placebo. Mit Metformin und Repaglinid fiel der HbA<sub>1c</sub>-Wert von 8,3 auf 6,9% sowie der Nüchtern-Blutzuckerspiegel von 10,2 auf 8,0 mmol/l. In der Metformin/Placebo-Gruppe betrugen die Werte 8,6/8,3% und 10,8/10,6 mmol/l, in der Repaglinid/Placebo-Gruppe 8,6/8,2% und 9,7/10,2 mmol/l. Die Kombination von Metformin und Repaglinid war damit signifikant wirksamer als die Behandlung in den beiden anderen Gruppen.<sup>12</sup>

## Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen sind unter Repaglinid *ebenso häufig wie unter Sulfonylharnstoffen*. Das gilt auch für *Hypoglykämiesymptome*, die bei Repaglinid mit einer Häufigkeit von 16% auftraten. Möglicherweise ist allerdings das Risiko von *schwerwiegenden* Hypoglykämien und von nächtlichen Hypoglykämien bei Repaglinid geringer als bei Sulfonylharnstoffen.<sup>3,5</sup> Weitere Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Schwindel, Tremor. Auch gastrointestinale Beschwerden, Sehstörungen (vor allem zu Therapiebeginn) oder – in seltenen Fällen – ein Leberenzymanstieg und Hautausschläge können vorkommen. Bei adipösen Diabeteskranken beobachtete man eine leichte, aber signifikante Gewichtszunahme.

Die Rate von kardiovaskulären Ereignissen (Herzinfarkte, Schlaganfälle u.a.) lag in den Studien unter Repaglinid bei 4%, unter Sulfonylharnstoffen bei 3%.

## Interaktionen

Bislang existieren keine Hinweise, dass Repaglinid die Pharmakokinetik anderer Medikamente verändert. CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin können zu einem Absinken der Repaglinid-Spiegel führen, während CYP3A4-Hemmer wie Imidazol-Antimykotika oder Makrolide anscheinend keinen Einfluss auf den Repaglinid-Abbau haben.

## Dosierung, Verabreichung, Kosten

Repaglinid (NovoNorm<sup>®</sup>) kann beim Typ-2-Diabetes als Monotherapie und in Kombination mit Metformin verwendet werden. Die Kombination mit Insulin ist nicht untersucht. Repaglinid ist als Tabletten zu 0,5, 1 und 2 mg erhältlich und kassenzulässig. Als Anfangsdosis werden 3mal täglich 0,5 mg empfohlen, als Maximaldosis 3mal täglich 4 mg. Repaglinid wird jeweils vor den Hauptmahlzeiten eingenommen. Spätestens eine halbe Stunde nach Tabletteneinnahme sollte gegessen werden. Wenn auf eine Mahlzeit verzichtet wird, sollte man die Repaglinid-Dosis ebenfalls auslassen; wird eine weitere grosse Mahlzeit geplant, sollte eine Zusatzdosis eingefügt werden.

Repaglinid ist in der Schwangerschaft und Stillzeit zu vermeiden, unter anderem weil im Tierversuch Entwicklungsstörungen an den Extremitäten beobachtet wurden. Bei Kindern wurden keine Studien durchgeführt.

Repaglinid (3mal täglich 0,5 bis 4 mg) kostet pro Monat 50 bis 142 Franken. Der Monatspreis des günstigsten Glibenclamid-Generikums (2,5 bis 15 mg/Tag) beläuft sich auf 6 bis 38 Franken; bei Metformin (Glucophage<sup>®</sup>, 500 bis 2'550 mg/Tag) sind es 10 bis 35 Franken.

## Kommentar

*Repaglinid hat zwar eine andere chemische Struktur als Sulfonylharnstoffe; in Bezug auf Wirkungen und Nebenwirkungen finden sich im Prinzip allerdings keine grossen Unterschiede. Weil Repaglinid eine sehr kurze Halbwertszeit aufweist, kann es relativ flexibel dosiert werden («eine Mahlzeit, eine Dosis – keine Mahlzeit, keine Dosis»). Möglicherweise vermindert sich damit auch das Risiko von schwerwiegenden Hypoglykämien. Allerdings erfordert die Behandlung mit Repaglinid, die an die intensivierete Insulintherapie beim Typ-1-Diabetes erinnert, eine gute Compliance, was bei*

*Typ-2-Diabetikern und -Diabetikerinnen wahrscheinlich nicht immer leicht durchsetzbar ist. Insgesamt bleibt noch offen, ob Repaglinid einen wesentlichen Fortschritt darstellt gegenüber den Sulfonylharnstoffen, die deutlich billiger sind und auch ihren Einfluss auf diabetische Spät komplikationen bewiesen haben.*

#### Literatur

- 1 Fuhlendorff J et al. Diabetes 1998; 47: 345-51
- 2 Guay DRP. Pharmacotherapy 1998; 18: 1195-204
- 3 Owens DR. Eur J Clin Invest 1999; 29 (Suppl 2): 30-7
- 4 Balfour JA, Faulds D. Drugs Aging 1998; 13: 173-80
- 5 Schatz H. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107 (Suppl 4): S144-8
- 6 Goldberg RB et al. Diabetes Care 1998; 21: 1897-903
- 7 Jovanovic L et al. J Clin Pharmacol 2000; 40: 49-57
- 8 Marbury T et al. Diabetes Res Clin Pract 1999; 43: 155-66
- 9 Wolffenbuttel BHR, Landgraf R. Diabetes Care 1999; 22: 463-7
- 10 Damsbo P et al. Diabetes Care 1999; 22: 789-94
- 11 Damsbo P et al. Diabetes Res Clin Pract 1999; 45: 31-9
- 12 Moses R et al. Diabetes Care 1999; 22: 119-24

## Gasteditorial

### Neue orale Antidiabetika

P. Diem

*If you have a new hammer, every old problem will look like a nail!*  
(Anonymous)

Die Bedeutung einer guten Blutzuckereinstellung für die Reduktion des Risikos, diabetische mikroangiopathische Spät komplikationen zu entwickeln, ist unbestritten.<sup>1,2</sup> Immer mehr epidemiologische und klinische Daten deuten auch darauf hin, dass mit einer optimalen Blutzuckerkontrolle auch die erhöhte makrovaskuläre Komplikationsrate der Diabeteskranken reduziert werden kann. Trotz dieser Kenntnisse bleiben allerdings Diabetesmorbidity und -mortality hoch. Dies nicht zuletzt, weil bei einer grossen Zahl der Kranken die allgemein geforderten Ziele für eine gute Diabeteseinstellung (Ziel: HbA<sub>1c</sub> unter 7%, dringender Handlungsbedarf bei HbA<sub>1c</sub> über 8%) nicht erreicht werden.

Basierend auf Schätzungen der World Health Organisation (WHO) wird heute angenommen, dass sich weltweit die Diabetesprävalenz bis ins Jahr 2010 verdoppeln dürfte und es wird bis zu diesem Zeitpunkt mit 220 Mio. Diabeteskranken gerechnet.<sup>3</sup> Damit wird das sozio-ökonomische Problem «Diabetes mellitus» in den kommenden Jahren noch weiter an Bedeutung gewinnen. Therapiemodalitäten, welche in der Lage sind, die Inzidenz der Diabetes-assoziierten Komplikationen zu reduzieren, ihr Fortschreiten zu bremsen und derzeitige Therapie-schwierigkeiten zu umgehen, sind heute dringend gesucht.

In der Schweiz sind in den letzten Monaten einige neue Antidiabetika verfügbar geworden, die unser therapeutisches Arsenal ganz wesentlich erweitern. Dabei basiert besonders die Wirkung der sog. Glitazone (Insulinsensitizer) und der sog.

Glinide (kurzwirkende Insulinsekretagoga) auf pathophysiologisch neuen Prinzipien (siehe Tabelle 1).

#### Insulinsensitizer

Die Möglichkeit, die Insulinresistenz medikamentös zu beeinflussen, ist faszinierend und erweitert unsere therapeutischen Optionen in eine neuartige Richtung. Zu den neuen Insulinsensitizern gehören Troglitazon, Rosiglitazon und Pioglitazon (= Glitazone). In der Schweiz wurde bisher Rosiglitazon (Avandia<sup>®</sup>) registriert. In den USA sind Rosiglitazon und Pioglitazon auf dem Markt, während Troglitazon vor kurzem wegen seiner erheblichen Hepatotoxizität zurückgezogen werden musste.

Durch die Verbesserung der Insulinsensitivität wird eine eindeutige Blutzuckersenkung erzielt. In der Monotherapie ist in vielen Studien der Effekt gering (geringer jedenfalls als von den Sulfonylharnstoffen oder von Metformin her bekannt). Direkte Vergleichsstudien mit Sulfonylharnstoffen oder mit Metformin sind noch rar. In diesem Zusammenhang bleibt zu bemerken, dass eine Blutzuckersenkung durch Insulinsensitizer nur bei noch vorhandener Insulinsekretion erreicht werden kann, zumal diese durch die Insulinsensitizer nicht stimuliert wird. Schon nur aus diesem Grund bieten sich die Insulinsensitizer vor allem in *frühen* Diabetesstadien oder in *Kombination* mit Sulfonylharnstoffen bzw. mit Insulin an. In den Ländern, in welchen Glitazone schon etwas länger eingeführt sind, werden sie besonders häufig in Kombinationstherapien eingesetzt, obschon diesbezügliche Studien oft noch fehlen.

Die *Kosten* für die Glitazone sind hoch (nicht nur in Relation zu den vergleichsweise «alten» und damit eher preisgünstigen Sulfonylharnstoffen und Metformin). Unter den unerwünschten Nebenwirkungen werden in erster Linie die Hepatotoxizität (vor allem Troglitazon), eine Erhöhung des LDL-Cholesterins (Rosiglitazon), Ödeme begleitet von Verdünnungsanämie und z.T. gar Herzinsuffizienz (Rosiglitazon) erwähnt. Die Ge-

Tabelle 1: Wichtigste Wirkmechanismen der verschiedenen Antidiabetika

Biguanide	Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion
Glinide	Stimulation der (postprandialen) Insulinsekretion
Glitazone	Verstärkung der Insulinwirkung
α-Glukosidasehemmer	Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption
Insulin	Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion, Verstärkung der peripheren Glukoseaufnahme
Sulfonylharnstoffe	Stimulation der Insulinsekretion

wichtszunahme beträgt im Durchschnitt etwa 3 kg nach 1 Jahr. In einzelnen Fällen kann ein Gewichtsanstieg mit über 10 kg allerdings massiv ausfallen. Langzeituntersuchungen fehlen naturgemäss noch.

Theoretisch können Insulinsensitizer auch in der *Prävention* des Diabetes mellitus ein Anwendungsgebiet finden. Eine grosse multinationale epidemiologische Studie mit entsprechendem Screening zur Suche von Risikopersonen mit dysmetabolischem Syndrom (mit Insulinresistenz) und anschliessender (prophylaktischer) Behandlung mit Rosiglitazon ist in Planung und es werden Finanzierungsmöglichkeiten gesucht. Interessant sind in diesem Zusammenhang Untersuchungen bei Frauen mit polyzystischen Ovarien. Dieses Krankheitsbild ist in der Regel begleitet von einer deutlichen Insulinresistenz. Unter Therapie mit Glitazonen kommt es zu einer Besserung der Insulinsensitivität und zum erneuten Auftreten von regelrechten Menstruationen.

#### *Glinide*

Repaglinid (NovoNorm<sup>®</sup>) und Nateglinid (= Glinide) stimulieren die Insulinsekretion in ähnlicher Art wie die Sulfonylharnstoffe. Der induzierte Insulinanstieg erfolgt aber rascher und ist dank relativ kurzer Dauer besser geeignet, den *postprandialen Insulinbedarf* abzudecken. Das Nebenwirkungsprofil deckt sich mit demjenigen der Sulfonylharnstoffe. Möglicherweise sind die schweren Hypoglykämien etwas seltener und der Gewichtsanstieg unter Therapie etwas geringer. Auch hier fehlen Langzeitstudien.

In den letzten Jahren wurde zunehmend ein Zusammenhang zwischen dem Ausmass der Komplikationen und dem Ausmass der postprandialen Glukosespitzen diskutiert.<sup>4</sup> Die «Diabetes Intervention Study» beispielsweise zeigte über einen Beobachtungszeitraum von 11 Jahren bei neu entdeckten, relativ gut eingestellten Diabeteskranken, dass ein Zusammenhang besteht zwischen postprandialen Blutzuckerwerten und dem Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden. Auch mit der Gesamtmortalität fand sich ein Zusammenhang.<sup>5</sup> Sollten sich diese Daten bestätigen, wären Substanzen wie die Glinide (oder auch die  $\alpha$ -Glukosidasehemmer und die besonders rasch wirkenden Insulinanaloga) nicht nur wegen der Reduktion des durchschnittlichen Blutzuckers (gemessen am HbA<sub>1c</sub>), sondern auch wegen des günstigen Effektes auf die postprandiale Glykämie von Nutzen.

#### *Migliitol*

Nicht ganz zutreffenderweise wird oft auch der  $\alpha$ -Glukosidasehemmer Migliitol (Diastabol<sup>®</sup>) als «neues» Antidiabetikum angepriesen. Die ältesten publizierten Studien zu dieser Substanz stammen immerhin bereits von 1985! Migliitol scheint keine relevanten Vor- oder Nachteile gegenüber Acarbose (Glucobay<sup>®</sup>) zu haben. Beide Substanzen vermögen den *postprandialen Blutzucker* eindeutig zu senken. Eher geringer ist jeweils der Effekt auf das HbA<sub>1c</sub>. Wenn Migliitol subjektiv gut toleriert wird, darf es sicher eingesetzt werden. Ein therapeutischer Vorteil der  $\alpha$ -Glukosidasehemmer könnte in der Reduktion der postprandialen Blutzuckerspitzen und dem möglicherweise damit verbundenen Effekt auf das makrovaskuläre Risiko liegen (vgl. oben).

Zusammenfassend darf man sagen, dass es durch die beschriebenen oralen Antidiabetika möglich geworden ist, den Diabe-

tes mellitus auf neue Art und Weise therapeutisch anzugehen. Bei Therapieschwierigkeiten dürften diese neuen Substanzen rasch grosse Verbreitung finden. Man sollte dabei allerdings nicht vergessen, dass wir für die Therapie mit Sulfonylharnstoffen, Biguaniden und Insulin jahrzehntelange klinische Erfahrungen haben und dass Studien ihren Langzeiteffekt auf die relevanten harten Endpunkte belegen.<sup>2</sup> Dazu sind diese altbewährten Antidiabetika vergleichsweise billig. Bei dieser hohen Kosteneffizienz müsste es für neue, nicht immer sehr potente und z.T. mit fraglichem Nebenwirkungsprofil behaftete Antidiabetika schwierig sein, zu den Mitteln erster Wahl in der Diabetestherapie zu avancieren.

#### *Literatur*

- 1 The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329: 977-86
- 2 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 837-53
- 3 Amos AF et al. Diabet Med 1997; 14 (Suppl 5): S1-85
- 4 Del Prato S. Curr Opin Endocrinol Diabetes 1999; 6: S1-6
- 5 Hanefeld M et al. Diabetologia 1996; 39: 1577-83

---

#### **Korrigendum**

##### *Zytochrome und Valsartan*

In unserem Büchlein «Zytochrome und ihre Bedeutung für Arzneimittelinteraktionen» wird angegeben, Valsartan (Diovan<sup>®</sup>) sei ein Substrat von CYP2C9. Tatsächlich wird jedoch Valsartan im wesentlichen unverändert mit der Galle ausgeschieden. Nur etwa 10% von Valsartan wird metabolisiert und der entsprechende Metabolit ist pharmakologisch inaktiv. Wir bitten Sie, den Irrtum zu entschuldigen und den entsprechenden Eintrag zu korrigieren.

---

##### *Autor des Gast-Editorials:*

PD Dr. Peter Diem, Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Inselspital, CH-3010 Bern

*Diese Nummer wurde am 29. Mai 2000 redaktionell abgeschlossen.*

---

## **pharma-kritik**

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktionsteam: Ariane de Luca, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche,  
Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 98.- (Studierende Fr. 49.-)

Zweijahresabonnement Fr. 182.-, Einzelnummer Fr. 7.-

Infomed-Verlags-AG, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil

Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: [infomed@infomed.org](mailto:infomed@infomed.org)

© 2000 Infomed Wil. All rights reserved.