



Kasuistikfolder

Dapagliflozin in der Diabetesbehandlung

MIT EXPERTENKOMMENTAR VON:
PRIM. UNIV.PROF. DR. PETER FASCHING

AUTOREN DER KASUISTIKEN:
PRIM. DR. HEIDEMARIE ABRAHAMIAN, PRIM. UNIV.PROF. DR. MARTIN CLODI, OÄ DR. CLAUDIA
FRANCESCONI, DR. BIANCA K. ITARIU, DR. MANUELA KAUS, AO. UNIV.PROF. DR. MICHAEL
KREBS, PRIM. UNIV.PROF. DR. MONIKA LECHLEITNER, PRIM. UNIV.PROF. DR. RUDOLF PRAGER,
UNIV.PROF. DR. GERIT-HOLGER SCHERNTHANER, ASSOZ.PROF. PD. DR. HARALD SOURIJ, UNIV.PROF.
DR. HERMANN TOPLAK

Dapagliflozin in Kombination mit Insulin

Prim. Dr. Heidemarie Abrahamian

Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe, Interne Abteilung,
Otto Wagner Spital, Wien

Anamnese	61-jährige Patientin mit Diabetes mellitus Typ 2 seit 2004
Diagnosen	Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, kombinierte Hyperlipidämie, geringgradige sensorische Neuropathie
Therapie	Anfangstherapie Metformin und Lebensstilintervention: nach zwei Jahren additiv Pioglitazon, das aufgrund von Gewichtszunahme wieder abgesetzt wurde; durch die zusätzliche Gabe von Sulfonylharnstoff sowie die zusätzliche Insulinisierung kam es zu einer Verbesserung der BZ-Werte, allerdings auch zu weiteren Gewichtszunahmen. Add-on-Gabe von Dapagliflozin, um weitere Insulinsteigerung zu vermeiden.
Behandlungsergebnis	<ul style="list-style-type: none">• deutliche Verbesserung und Stabilisierung des BZ-Profiles nach drei Monaten• Verringerung des HbA_{1c} auf 7,4 %• Gewichtsreduktion um 3,2 kg• Reduktion der Insulindosis, keine Hypoglykämien• gute Verträglichkeit, keinerlei Genital- oder Harnwegsinfekte

DIE PATIENTIN

Die 61-jährige pensionierte Hauptschullehrerin ist verheiratet und führt nach eigenen Angaben ein zufriedenes Leben.

ANAMNESE UND KLINISCHER STATUS

Die Patientin leidet seit 2004 an Diabetes mellitus, der anfangs mittels einer Lebensstilintervention und Metformin 1000 mg (1-0-1) behandelt worden war. Nach zwei Jahren wurde die orale antiglykämische Behandlung durch Pioglitazon 30 mg (1-0-0) ergänzt, das allerdings kurz danach aufgrund einer Gewichtszunahme von 3 kg wieder abgesetzt wurde.

Wegen erhöhter Blutzuckerwerte erweiterte der behandelnde Hausarzt die Therapie um einen Sulfonylharnstoff, woraufhin sich die Blutzuckerwerte der Patientin etwas verbesserten, jedoch ohne die gewünschte Gewichtsreduktion. Die Patientin nahm hingegen sogar um weitere 1,5 kg zu. Bislang waren keine Hypoglykämien aufgetreten, wobei dies angesichts persistierender Blutzuckerwerte über 150 mg/dl nicht verwunderlich ist.

2006 wird die Patientin erstmals in der Ordination vorstellig, und folgende anamnestische Informationen werden eingeholt:

Der Spätschädencheck ergab eine geringgradige sensorische Neuropathie, Fundi und Nieren waren ohne Befund, es fand sich auch kein Hinweis auf eine signifikante Atherosklerose. Daneben bestanden eine arterielle Hypertonie und eine Dyslipidämie bei normaler Nierenfunktion.

Ernährungsanamnese:

- kleines Frühstück mit Kornweckerl und Kaffee
- mittags meist Mehlspeise und Kaffee
- abends ausgiebige warme Mahlzeit (Hausmannskost)
- Patientin nascht gerne zwischendurch

Der BMI der Patientin lag bei 31 (167 cm, 87 kg), der HbA_{1c} war mit 10,7% deutlich erhöht. Die Medikation umfasste einen Angiotensin-Rezeptorblocker, ein Statin sowie Metformin 1000 mg (1-0-1) und einen Sulfonylharnstoff (Höchst-dosis).

THERAPIE

Zuerst wurde mit der Patientin die Notwendigkeit einer Lebensstilveränderung zur Verbesserung der Metabolik besprochen. Weiters wurde mit einer basalen Insulinisierung (Bedtime Insulin 12 Einheiten mit kontinuierlicher Steigerung innerhalb der nächsten Wochen entsprechend dem Nüchternblutzucker um jeweils 4 Einheiten) begonnen.

Nach einiger Zeit spritzte die Patientin 36 Einheiten Insulin am Abend, wobei die Metformin- und Sulfonylharnstoff-Medikation mit der Vermutung einer zwar reduzierten, aber aufrechten Betazell-Funktion belassen wurden.

Nach drei Monaten zeigte sich eine deutliche Besserung der Metabolik mit Blutzuckerwerten in Bereichen zwischen 120–180 mg/dl. Die verbesserten postprandialen Blutzuckerwerte ließen den Rückschluss auf eine Erholung der Betazellen durch Wegfall der Glukotoxizität zu: HbA_{1c}-Verbesserung auf 8,2%, in den folgenden Monaten auf 7,8% und schließlich 7,4%. Allerdings war unter dieser Therapie eine Gewichtszunahme auf 90 kg zu verzeichnen.

Da sich die Blutzuckerwerte nachfolgend abermals erhöhten, wurde die Insulindosis weiter auf 44, 48 und 52 Einheiten gesteigert, allerdings ohne nachhaltigen Erfolg hinsichtlich einer Verringerung der Blutzuckerwerte. Eine Teilung der Basalinsulin-Dosis mit weiterer Steigerung sowie die Erweiterung um ein schnellwirksames Insulin zu den Mahlzeiten bzw. Initiierung einer Mischinsulintherapie mussten verworfen werden, da die Patientin eine weitere Gewichtszunahme und Hypoglykämien befürchtete.



Zu diesem Zeitpunkt lagen der HbA_{1c}-Wert bei 8,2% und das Körpergewicht bei 90,5 kg. Um weiter ansteigende Insulindosen zu vermeiden, wurde als zusätzliche therapeutische Option die Kombination mit Dapagliflozin in Erwägung gezogen und nach eingehender Aufklärung über Nebenwirkungen (Harnwegs- und Genitalinfekte) und besondere Hygienemaßnahmen ein Therapieversuch mit Dapagliflozin 10 mg (1-0-0) begonnen.

THERAPIE MIT DAPAGLIFLOZIN

Das günstige Wirkprinzip von Dapagliflozin mit erhöhter Ausscheidung von Glukose über den Urin mit Senkung der Blutglukose und dem damit verbundenen Kalorienverlust war für die Patientin besonders vorteilhaft. Zudem fand sich in der Anamnese weder eine erhöhte Inzidenz von Harnwegsinfekten noch Genitalinfekten bei normaler Nierenfunktion. Da sich die prandiale Insulinregulation zuletzt verschlechtert hatte, erfolgte zugleich auch eine Umstellung auf Mischinsulin, wobei der Sulfonylharnstoff unter Beibehaltung von Metformin abgesetzt wurde.

Die Therapie umfasste nun:

- Mischinsulin 24 Einheiten morgens und abends
- Metformin 1000 mg (1-0-1)
- Dapagliflozin 10 mg (1-0-0)

Die Patientin wurde auch angeleitet, vorerst 3x täglich Blutzucker zu messen und die Insulindosis bei tiefen Blutzuckerwerten jeweils zu reduzieren. Bei tiefen Blutzuckerwerten morgens wird die Abenddosis um 4 Einheiten reduziert, bei tiefen Blutzuckerwerten abends die Morgendosis reduziert, entsprechend einem Insulintitrationschema in „absteigender“ Form als dosisreduzierende Anpassung.

VERLAUF UND PROGNOSE

Nach anfangs engmaschigeren Kontrollen erfolgte drei Monate nach Therapiebeginn der erste ausführliche Check, der eine Verringerung des HbA_{1c} auf 7,4% und eine Gewichtsreduktion um 3,2 kg ergab, wobei die gute Wirksamkeit und der Gewichtsverlust die Patientin nun auch wieder motivieren, selbst aktiver zu werden.

Die Insulindosis konnte auf 16-0-16 Einheiten reduziert werden, es waren keinerlei Harnwegsinfekte oder Genitalinfekte bzw. Hypoglykämien aufgetreten, allerdings tiefe Blutzuckerwerte bis 75 mg/dl, die zur Reduktion des Insulin durch die Patientin im Rahmen ihres Titrationschemas führten.

Aufgrund der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit wird die Therapie mit Dapagliflozin bis auf weiteres beibehalten.

Blutzuckerprofil unter	Metformin und der SU-Höchstdosis	Add-on-Therapie Dapagliflozin 10 mg
Uhrzeit	Blutzucker mg/dl	Blutzucker mg/dl
7 h	187	108
12 h	228	144
17:30 h	200	136
21 h	257	145
24 h	210	127



Dapagliflozin als Add-on-Therapie zu Metformin und Sulfonylharnstoffen

Prim. Dr. Heidemarie Abrahamian
Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe, Interne Abteilung,
Otto Wagner Spital, Wien

Anamnese	57-jährige Patientin mit Diabetes mellitus Typ 2 seit 2006
Diagnosen	Diabetes mellitus, typische viszerale Adipositas (schlanke Beine, schmales Becken)
Therapie	Nach Diagnose zunächst Lebensstilveränderung + Biguanid; aufgrund Verschlechterung der glykämischen Parameter teils erfolgreiche Therapieerweiterung um einen Sulfonylharnstoff (Hypoglykämien, Gewichtszunahme); danach fehlgeschlagener Therapieversuch mit einem Gliptin (Übelkeit, BZ-Erhöhung). Trotz Steigerung des SH zu hohe HbA _{1c} -Werte sowie Befürchtung weiterer Gewichtszunahme/Hypoglykämien → Add-on-Therapie mit Dapagliflozin.
Behandlungsergebnis	<ul style="list-style-type: none">• deutliche Verbesserung des Blutzucker-Profiles• Reduktion des HbA_{1c} auf 6,7%• Verringerung des Körpergewichts um 2,8 kg in zwei Monaten• gute Verträglichkeit, keinerlei Genital- oder Harnwegsinfekte, keine Hypoglykämien

DIE PATIENTIN

Die 57-jährige Lehrerin ist Mutter von zwei Kindern, lebt derzeit in Trennung und gibt als Hobbies Wandern und Musik an. Ihr BMI liegt bei 29.

ANAMNESE UND KLINISCHER STATUS

Nach der Diagnosestellung erfolgte zunächst über einen Zeitraum von 2 Jahren eine Lebensstilveränderung in Form von gesünderer Ernährung und viel Bewegung (Wandern, Rudern, Radfahren) zumindest 3-mal wöchentlich jeweils 1,5 Stunden. Darüber hinaus erhielt die Patientin Metformin 500 mg (1-0-1) mit nachfolgender Dosissteigerung auf 1000 mg (1-0-1).

In Hinblick auf den Ernährungsstatus nahm die Patientin morgens und abends eher größere Mahlzeiten zu sich, zu Mittag meist nur einen kleinen Snack.

THERAPIE

Bei konsequenter Einhaltung der Lebensstilmaßnahmen bewegten sich die HbA_{1c}-Werte stets zwischen 6,5%–7%, und auch die Nüchternblutzuckerwerte waren mit Maxima von 120 mg/dl zufriedenstellend, lagen meist sogar unter 110 mg/dl.

Nach zwei Jahren kam es allerdings zu einer Steigerung sowohl der HbA_{1c}-Werte als auch der Nüchternblutzuckerwerte auf zumeist über 120 mg/dl, sodass die Pharmakotherapie nach wiederholten HbA_{1c}-Messungen >7% aufgrund der zu diesem Zeitpunkt guten Datenlage zur Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoffen um Gliclazid 30 mg (1-0-0) erweitert wurde.

Unter dieser Therapie zeigte sich sowohl eine deutliche Verbesserung der HbA_{1c}- als auch der Nüchternblutzuckerwerte. Allerdings kam es im Zuge von Wanderungen zum wiederholten Auftreten von Hypoglykämien, sodass an Tagen vermehrter körperlicher

Bewegung der Sulfonylharnstoff am Morgen ausgesetzt wurde. Innerhalb des nächsten Jahres kam es darüber hinaus zu einer Gewichtszunahme von 2,5 kg.

Nach Markteinführung der Gliptine erfolgte in der Erwartung, den Sulfonylharnstoff weglassen zu können, eine Umstellung auf eine Fixkombination Metformin und Gliptin. Angesichts der Steigerung der Nüchternblutzuckerwerte auf >140 mg/dl sowie ständiger Übelkeit der Patientin musste das Gliptin aber wieder abgesetzt und Gliclazid 30 mg nunmehr zwei Tabletten morgens verschrieben werden.

Diese Kombinationstherapie aus Metformin 1000 mg (1-0-1) und Gliclazid 30 mg (2-0-0) (bei vermehrter körperlicher Bewegung wurde der morgendliche Sulfonylharnstoff weggelassen) führte zwar zu einer besseren glykämischen Kontrolle mit konstanten HbA_{1c}-Werten unter 7% und Nüchternblutzuckerwerten unter 120 mg/dl, im Gegenzug kam es jedoch zu einer weiteren Gewichtszunahme mit einer Steigerung des Body Mass Index auf 31 kg/m². Als zudem trotz Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes auf 3-0-0 bei konstanter Metformin-Dosis die HbA_{1c}-Werte neuerlich auf über 7% anstiegen, wurde erstmals eine Insulinisierung diskutiert, die vonseiten der Patienten jedoch entschieden abgelehnt wurde.

THERAPIE MIT DAPAGLIFLOZIN

Nach ausführlicher Information der Patientin über die potentiellen Nebenwirkungen einer Therapieergänzung durch Dapagliflozin, insbesondere über das bei Frauen erhöhte Risiko von Harnwegs- und Genitalinfektionen und vorsichtige Aufklärung über besondere Hygienemaßnahmen wurde schließlich eine Add-on-Behandlung mit Dapagliflozin 10 mg begonnen.

Unter der neuen Kombinationstherapie, bestehend



aus Dapagliflozin 10 mg (1-0-0), Metformin 1000 mg (1-0-1) und Gliclazid 30 mg in reduzierter Dosis (2-0-0), waren neben einer exzellenten antiglykämischen Wirkung auch eine gute Verträglichkeit ohne Auftreten von Nebenwirkungen sowie ein Gewichtsverlust von 2,8 kg innerhalb von nur zwei Monaten zu beobachten.

Um Hypoglykämien zu vermeiden, erfolgte eine weitere Reduktion des Sulfonylharnstoffes auf 1-0-0. Während weder unter Metformin noch unter Dapagliflozin signifikante Hypoglykämien auftreten, steigt unter der Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff die Möglichkeit des Auftretens von Hypoglykämien an, wie dies auch in den Studien gezeigt wurde.

Im Zuge regelmäßig durchgeführter Lifestyle-/Spätschädenchecks und Kontrolluntersuchungen war unter der Add-on-Therapie mit Dapagliflozin zudem eine Ver-

ringerung des HbA_{1c}-Werts auf 6,7% zu verzeichnen, so dass die Therapie fortgesetzt wird.

Blutzuckerprofil unter	Metformin 1000 mg 1-0-1, Dapagliflozin 10 mg 1-0-0, SH (Gliclazid 30 mg) 1-0-0
Uhrzeit	Blutzucker mg/dl
7h	102
12h	118
18:30h	98
21h	156
24h	117

Dapagliflozin in Kombination mit Metformin und Gliptin

Prim. Univ.Prof. Dr. Martin Clodi
Abteilung für Innere Medizin, Barmherzige Brüder Linz

Anamnese	59-jährige Typ-2-Diabetikerin seit 15 Jahren, behandelt mit Biguanid + Gliptin
Diagnosen	Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung und St.p. MCI Hinterwand, BMI 29,8
Therapie	Ab Juni 2013 zusätzliche Therapie mit Dapagliflozin aufgrund steigender HbA _{1c} -Werte
Behandlungsergebnis	<ul style="list-style-type: none">deutliche Verringerung des HbA_{1c} von 8,8% auf 7,2% innerhalb von sechs Monatengutes Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil

DIE PATIENTIN

Die 1955 geborene Patientin leidet seit 15 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2, der bislang mit einer Kombination aus Sitagliptin und Metformin behandelt wurde.

ANAMNESE UND KLINISCHER STATUS

Die Anamnese ergab folgende Vorerkrankungen:

- KHK und St. Post MCI Hinterwand im Jänner 2005
- Hüft-TEP links
- St.p. CHE 2003
- Nicht proliferierende diabetische Retinopathie

Im Herzecho zeigte sich eine gute LVF bei diastolischer Dysfunktion, das NTproBNP lag bei 170 ng/l.

Die medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der Vorstellung bestand aus

- Metformin 1000 mg (1-0-1)
- Sitagliptin 100 mg (1-0-0)
- Bisoprolol 5 mg (1-0-0)
- Candesartan 8 mg (1-0-0)
- T-ASS 100 mg (1-0-0).

Trotz der zunehmenden medikamentösen Interventi-

on zeigte der HbA_{1c}-Verlauf der Patientin seit Jahren eine steigende Tendenz: HbA_{1c} 2008: 7,3%, 2009: 7,7%, seit 2010 konstant über 8%, bei Aufnahme 8,8%. Der BMI der Patientin betrug 29,8.

THERAPIE MIT DAPAGLIFLOZIN

Der Erstbesuch der Patientin in der Ambulanz fand im Juni 2013 statt. Im Gespräch über mögliche Ursachen für die erhöhten HbA_{1c}-Werte zeigte sich, dass die Patientin grundsätzlich sämtliche diätetischen bzw. bewegungstechnischen Regeln und Empfehlungen befolgt, wobei sie betonte, unter keinen Umständen Insulin spritzen zu wollen.

In weiterer Folge wurde eine Therapie mit Dapagliflozin eingeleitet.

VERLAUF UND PROGNOSE

Nach nur sechs Monaten Add-on-Therapie mit Dapagliflozin ergab sich eine HbA_{1c}-Absenkung von 8,8% auf 7,2% bei keinerlei Nebenwirkungen und stabilem Blutdruck, wobei die Patientin Dapagliflozin gut tolerierte. Eine Fortführung der Therapie mit Dapagliflozin ist aufgrund der guten antiglykämischen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit geplant.



Dapagliflozin in Kombination mit Insulin und Metformin

OÄ Dr. Claudia Francesconi
FA für Innere Medizin, Purkersdorf

Anamnese	48-jähriger Patient mit Diabetes mellitus Typ 2 seit 1996
Diagnosen	Diabetes mellitus, Adipositas, Dyslipidämie
Therapie	Die Diabetesmedikation Metformin und Insulin (seit 2000) wird aufgrund des erhöhten HbA _{1c} und der hohen Blutzuckerwerte 2013 durch Dapagliflozin erweitert.
Behandlungsergebnis	<ul style="list-style-type: none">• Senkung der Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerte• Reduktion des HbA_{1c} auf 7,5 %• Reduktion des Körpergewichts• stabiler Blutdruck• gute Verträglichkeit, keinerlei Genital- oder Harnwegsinfekte• keinerlei Hypoglykämien

DER PATIENT

Der 48-jährige Patient wurde 1996 mit Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert und ist seit dem Jahr 2000 insulinpflichtig. Darüber hinaus leidet der Patient, der Nichtraucher ist, auch an einer Dyslipidämie und Adipositas.

ANAMNESE UND KLINISCHER STATUS

Zum Aufnahmezeitpunkt präsentierte sich der Patient mit erhöhten HbA_{1c}-, Nüchternblutzucker- und postprandialen Blutzuckerwerten. Sein BMI betrug 32, das Körpergewicht lag bei 109 kg. Die Nierenfunktion war mit einer GFR von 113 ml/min uneingeschränkt; in der Vorgeschichte fanden sich ferner keinerlei Infekte.

Die Diabetesmedikation umfasste Insulin + Metformin 2 x 1000 mg, zusätzlich erhielt der Patient eine Statin-Therapie mit Atorvastatin 40 mg.

THERAPIE

Aufgrund der Überhöhung sämtlicher glykämischer Parameter erfolgte die Einstellung des Patienten auf eine Add-on-Therapie mit Dapagliflozin, da diese Substanz einerseits über eine gute Wirksamkeit bei zu hohen Blutzuckerwerten verfügt, ohne massive Spiegel-Schwankungen hervorzurufen, und andererseits mit einer Insulineinsparung einhergehen kann.

THERAPIE MIT DAPAGLIFLOZIN

Nach fünf Monaten Therapie mit Dapagliflozin

zeigten sich neben einer Absenkung des Nüchternblutzuckers von 150 auf 120 mg/dl auch eine Verringerung des HbA_{1c} von 8,2 % auf 7,5 %, erniedrigte postprandiale Blutzuckerwerte sowie eine Senkung des Harnsäurespiegels um 0,4 mg/dl. Darüber hinaus konnte durch die zusätzliche Gabe von Dapagliflozin eine Reduktion des Körpergewichts um 2 kg erzielt werden.

Die GFR bzw. die Kreatinin-Werte waren ebenso unverändert wie die im Normbereich liegenden Serum-Elektrolyte.

Die Therapie wurde bei guter Compliance und fehlenden Interaktionen vom Patienten gut toleriert, es traten zudem weder Harnwegs- noch Genitalinfekte auf.

PROGNOSE UND WEITERES PROZEDERE

Insgesamt ist unter der Therapie mit Dapagliflozin eine gute antiglykämische Wirksamkeit mit moderater HbA_{1c}-Senkung im unteren (<8,0%) sowie eine sehr zufrieden stellende Wirkung im oberen Bereich (>8%) zu verzeichnen. Darüber hinaus ist Dapagliflozin gut verträglich; unerwünschte Wirkungen zeigen sich lediglich in geringem Ausmaß, so dass die Therapie fortgeführt wird.

Die Kombination von Dapagliflozin mit Insulin ist grundsätzlich zu empfehlen, da die additive Behandlung mit Dapagliflozin eine gute Blutzucker-Niveausenkung gewährleistet, ohne Hypoglykämien zu verursachen.



Dapagliflozin in Kombination mit Metformin

OÄ Dr. Claudia Francesconi
FA für Innere Medizin, Purkersdorf

Anamnese	41-jähriger Patient mit Diabetes mellitus Typ 2 seit 2012
Diagnosen	Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Adipositas per magna, Hypertonie, St. p. MCI, NYHA II
Therapie	Seit 2012 Metformin-Therapie; wegen Verschlechterung der glykämischen Parameter → Add-on-Therapie mit Dapagliflozin mit dem Ziel der BZ-Senkung und Gewichtsabnahme
Behandlungsergebnis	<ul style="list-style-type: none">• Reduktion des HbA_{1c} + Nüchtern- + postprandialer Blutzucker• ausgeprägte Gewichtsabnahme nach fünf Monaten• gute Verträglichkeit, keine Harnwegsinfekte, keine Interaktionen• gute Compliance

DER PATIENT

Der 41-jährige Nichtraucher, der seit 2012 an Diabetes leidet, wird trotz Metformin-Therapie aufgrund hoher Blutzuckerwerte (HbA_{1c}: 8,9%) bei Spontanmessungen vorstellig.

ANAMNESE UND KLINISCHER STATUS

Als zusätzliche Erkrankungen zeigten sich eine Dyslipidämie, eine Adipositas per magna (KG: 112 kg, BMI 41), eine Herzinsuffizienz Klasse NYHA II sowie ein arterieller Hypertonus bei St. p. MCI.

Die Nierenfunktion war mit einer GFR von >100 ml/min unauffällig; in der Vergangenheit waren keinerlei Infektionen aufgetreten.

Die Medikation des Patienten bestand aus Metformin (2 x 1000 mg), Atorvastatin (40 mg), Nebivolol, Olmesartan + Amlodipin + Hydrochlorothiazid sowie ASS.

THERAPIE

Aufgrund des vorliegenden zu hohen Blutzucker-Niveaus und der Ödemneigung wurde der Patient zusätzlich auf Dapagliflozin eingestellt. Neben der Absenkung des Blutzuckers sowie der Ödemausschwemmung lag das vordringliche therapeutische Ziel insbesondere auch da-

rin, das massive Übergewicht des Patienten zu verringern.

THERAPIE MIT DAPAGLIFLOZIN

Im Zuge der ersten Kontrolluntersuchung nach fünf Monaten zeigte sich bei guter Compliance die antiglykämische Wirksamkeit der Dapagliflozin-Behandlung in Form einer Reduktion der postprandialen und Nüchtern-Blutzucker-Spiegel von durchschnittlich 180 auf 120 mg/dl sowie einer Verringerung des HbA_{1c} auf 7,1%.

Darüber hinaus erreichte der Patient eine deutliche Gewichtsabnahme um 9 kg bei fehlender Dehydratation und unverändert stabiler Nierenfunktion (GFR: 113, Serum-Elektrolyte im Normbereich). Ferner waren weder Blutdruck- oder Harnsäureabsenkungen noch Harnwegsinfekte zu beobachten. Eine Pilzinfektion im Genitalbereich war mit Candibene® leicht beherrschbar.

Insgesamt wurde die Therapie mit Dapagliflozin gut toleriert; zudem traten keinerlei Interaktionen auf.

PROGNOSE UND WEITERE THERAPIESTRATEGIE

Die Kombinationsbehandlung mit Dapagliflozin wird aufgrund des guten therapeutischen Ansprechens bzw. der verbesserten antiglykämischen Kontrolle sowie der Gewichtsreduktion bis auf weiteres beibehalten.



Dapagliflozin bei entgleistem Diabetes mellitus Typ 2

Dr. Bianca K. Itariu, Ao. Univ.Prof. Dr. Michael Krebs

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

Anamnese	60-jährige Patientin mit Diabetes mellitus Typ 2 seit 1994
Diagnosen	Diabetes mellitus Typ 2 mit zahlreichen Begleiterkrankungen und diabetischen Spätkomplikationen (diabetische Nephro-, Retino-, Polyneuropathie). Bei Aufnahme Hinweise auf einen behandlungswürdigen Harnwegsinfekt
Therapie	Trotz breiter antiglykämischer Kombinationstherapie (Linagliptin, Metformin, Insulin aspart, NPH-Insulin) Entgleisung des Blutzuckers mit stationärer Aufnahme und Einleitung einer Add-on-Therapie mit Dapagliflozin
Behandlungsergebnis	<ul style="list-style-type: none">• Entlassung mit zufriedenstellender antiglykämischer Kontrolle und Verbesserung der Blutzucker-Profile• nach zwei Monaten gute therapeutische Wirksamkeit und Verträglichkeit mit Verringerung des HbA_{1c} um 2,2%• Gewichtsabnahme von 7 kg• gute Verträglichkeit, keinerlei Genital- oder Harnwegsinfekte

DIE PATIENTIN

Die 60-jährige Patientin ist pensioniert und lebt zusammen mit ihrem Lebensgefährten in Wien.

ANAMNESE UND KLINISCHER STATUS

Die Patientin, die seit etwa 19 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 leidet (Erstdiagnose 1994), wird aufgrund einer Blutzucker-Entgleisung bei einem HbA_{1c} von 11,5% und einem Nüchternblutzucker von 316 mg/dl zur Einstellung stationär aufgenommen.

Die Blutzucker-Entgleisung erfolgte trotz einer sehr breiten Kombinationstherapie aus oralen Antidiabetika bestehend aus:

- Linagliptin 5 mg/d
- Metformin 1000 mg/d
- Insulin aspart 100 IE/Tag
- NPH-Insulin 66 IE/Tag

Im Rahmen von bereits mehreren stationären Aufenthalten einschließlich eines rezenten Kuraufenthalts konnte bisher keine ausreichende Stoffwechselkontrolle erreicht werden.

Folgende kardiovaskuläre Risikofaktoren sind bei der Aufnahme bekannt: arterielle Hypertonie unter antihypertensiver Therapie (Bisoprolol 10 mg/Tag, Enalapril 5 mg/Tag, Spironolaktone 25 mg/Tag) sowie eine Dyslipidämie unter Simvastatin-Therapie.

Die Patientin ist seit einigen Jahren Nichtraucherin.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme bestand bei der Patientin eine hochgradige androide Adipositas (BMI 49,9 kg/m², Gewicht 117 kg), eine Stauungsdermatitis und Schmerzen an den unteren Extremitäten. Unter der antihypertensiven Therapie fanden sich normale Blutdruckwerte. Weiters zeigten sich eine Hepatomegalie, Z.n. Cholezystektomie sowie arthrotische Veränderungen an den Knien und Wirbelsäule. Zusätzlich

berichtete die Patientin über Schlafapnoe mit erforderlicher Verwendung eines CPAP-Atemtherapiegerätes.

Darüber hinaus bestanden mehrere schwere Diabetis-Spätkomplikationen:

- diabetische Nephropathie mit Mikroalbuminurie (Albumin/Kreatinin-Quotient 45 mg/g) bei noch ausreichender Nierenfunktion (GFR 69 ml/min/1,73 m²)
- proliferative diabetische Retinopathie unter anti-VEGF- und Laserkoagulationstherapie
- diabetische Polyneuropathie (demyelinisierende axonale Polyneuropathie mit teilweisem Sensibilitätsverlust an den unteren Extremitäten unter symptomatischer Therapie mit Gabapentin 300 mg 3 x 1/Tag).

In der Bildgebung fanden sich ferner eine Kardiomegalie mit pulmonalen Stauungszeichen (Grad II) auf Basis einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction. Der Ultraschall des Abdomens ergab eine über die Norm vergrößerte Leber mit für eine Steatosis hepatis charakteristischen Echogenitätsveränderungen. Anamnestisch berichtet die Patientin auch über eine Raumforderung der linken Nebenniere, die mittels CT als Adenom beschrieben wurde. Klinisch und laborchemisch zeigten sich keine Hinweise eines Cushing-Syndroms (negativer Dexamethason-Hemmtest und normale Cortisol-Ausscheidung im 24 h-Harn).

In der Harnchemie fanden sich Hinweise auf einen Harnwegsinfekt (Leukozyturie, Nitrit-positiv), der empirisch mit Pivmecillinam (200 mg, 3 x 2/Tag) erfolgreich behandelt wurde.

THERAPIE

Zunächst wurde eine parenterale Therapie mit Insulin aspart (50 IE/50 ml) mit zusätzlicher Elektrolytsubstitution eingeleitet. Trotz einer sehr hohen



Insulindosis (>10 ml/h) konnte keine Besserung der BZ-Profile erreicht werden (BZ >300 mg/dl). Zusätzlich zur Adipositas vermuteten wir daher, dass die massive Insulinresistenz bei dieser Patientin durch eine Autoimmun-Komponente mitverursacht sein könnte. Tatsächlich fanden sich erhöhte Autoantikörper-Titer gegen Insulin (anti-IAA-Auto-AK). Unter der Hypothese, dass die Antikörper vorwiegend die Wirkung von Insulin aspart hemmen könnten, erfolge eine Umstellung auf Insulin lispro (Apidra®) und Insulin glargin (Lantus®), wodurch eine mäßige Verbesserung der BZ-Werte erzielt werden konnte.

Der Insulinbedarf blieb jedoch weiterhin hoch (78 IE Insulin lispro, 52 IE Insulin glargin). Aufgrund eines vermutlich durch die lange bestehende Diabetesdauer bedingten Betazellversagens war zu erwarten, dass Präparate wie Sulfonylharnstoffe, DDP-4-Hemmer oder GLP-1-Analoga, die einen Insulin-bezogenen Wirkmechanismus aufweisen, keine ausreichende Besserung der BZ-Profile bewirken würden. Da aufgrund der Herzinsuffizienz Glitazone kontraindiziert waren, wurde zusätzlich zur laufenden Behandlung mit Metformin 1000 mg, Insulin lispro (Apidra®) 78 IE/Tag und Insulin glargin (Lantus®) 52 IE/Tag eine Therapie mit Dapagliflozin (Forxiga™) eingeleitet.

Die Therapieentscheidung für Dapagliflozin fiel insbesondere aufgrund seines Insulin-unabhängigen Wirkmechanismus sowie der möglichen positiven Auswirkungen auf das Gewicht und den Blutdruck.

THERAPIE MIT DAPAGLIFLOZIN

Die Patientin tolerierte die Behandlung mit Dapagliflozin gut und konnte mit einer zufriedenstellenden glykämischen Kontrolle entlassen werden.

Im Rahmen einer kurzfristigen Kontrolle an unserer Diabetesambulanz nach Entlassung zeigten sich keine

Hinweise auf eine Harnwegsinfektion.

Aufgrund der Verbesserung der BZ-Profile auf konstante Werte ≤ 210 mg/dl wurde die Therapie mit Dapagliflozin in der Standarddosis von 10 mg parallel zur laufenden antidiabetischen Behandlung mit Metformin, Insulin lispro und Insulin glargin weitergeführt.

PROGNOSE UND WEITERE THERAPIESTRATEGIE

Im Rahmen einer Nachuntersuchung nach zwei Monaten berichtete die Patientin über eine gute therapeutische Adhärenz und eine weiterhin gute Verträglichkeit bei keinerlei Zeichen eines Harnwegsinfektes.

Die Kombinationsbehandlung Metformin/Insulin/Dapagliflozin zeigte darüber hinaus eine gute therapeutische Wirksamkeit: Der HbA_{1c}-Wert lag nun bei 9,3% und war somit in relativ kurzer Zeit um 2,2% gesunken; die postprandiale Glukosekonzentration im Blut betrug 196 mg/dl, und es war eine Gewichtsabnahme von etwa 7 kg zu verzeichnen.

Unter der antihypertensiven Therapie lagen die Blutdruckwerte der Patientin schon bei Aufnahme im Normalbereich und eine weitere Senkung des Blutdrucks wurde nicht nachgewiesen. Die Serum-Elektrolyte lagen im Normalbereich, allerdings bestand eine mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (Serum-Kreatinin 1,41 mg/dl), die infolge einer leichten Dehydratation aufgetreten sein könnte. Der Patientin wurde geraten, mehr Flüssigkeit zu sich zu nehmen und kurzfristig eine Re-Evaluierung der Nierenfunktionsparameter durchführen zu lassen.

Insgesamt konnte bei der Patientin durch die zwei-monatige Add-on-Behandlung mit Dapagliflozin ein guter Therapieerfolg erzielt werden. Jedoch könnte im weiteren Verlauf – möglicherweise aufgrund einer milden Dehydratation – bei weiterer Nierenfunktionseinschränkung ein Therapieabbruch indiziert sein.

Dapagliflozin in Kombination mit intensivierter konventioneller Insulintherapie

Dr. Manuela Kaus, Prim. Univ.Prof. Dr. Rudolf Prager

3. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

Anamnese	63-jähriger Patient mit Diabetes mellitus Typ 2 seit 2007
Diagnosen	Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Nikotinabusus, Adipositas, zahlreiche Begleiterkrankungen
Therapie	Anfangstherapie Metformin, danach konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin 3x/Tag), die wegen fehlender Wirksamkeit durch eine intensiviertere konventionelle Insulintherapie ersetzt wurde. Wegen Therapieresistenz und starker Gewichtszunahme zusätzliche Einstellung auf Dapagliflozin.
Behandlungsergebnis	<ul style="list-style-type: none">• nach drei Monaten HbA_{1c}-Absenkung auf 7,4%• Insulineinsparung (15 IE)• Gewichtsreduktion• gute Verträglichkeit, keinerlei Harnwegsinfekte, keine Dehydratation

DER PATIENT

Der 63-jährige Patient ist verheiratet und bereits pensioniert. Er lebt mit seiner Ehefrau in einem gemeinsamen Haushalt, ist selbständig mobil und Raucher.

ANAMNESE UND KLINISCHER STATUS

Folgende Erkrankungen sind vorbekannt: Chronische Bronchitis, Polyneuropathie, arterielle Hypertonie, pulmonale und kutane Sarkoidose, St. p. Insult 2006, COPD, obstruktives Schlafapnoesyndrom, Depressio, Steatosis hepatis, Hypertriglyzeridämie, vaskuläre Enzephalopathie sowie chronische Herzinsuffizienz (NYHA II).

Die Erstdiagnose Diabetes mellitus Typ 2 wurde 2007 im Zuge eines aufgrund einer COPD-Exazerbation bedingten stationären Aufenthalts auf einer pulmonologischen Abteilung gestellt (Zufallsbefund). Nach Scheitern eines alleinigen diätetischen Versuchs wurde die Therapie mit einem Biguanid etabliert.

2009 wurde der Patient erstmalig auf unserer Diabetesambulanz vorstellig. Der HbA_{1c} lag bei 10,1%. Wegen Unverträglichkeit des Biguanids wurde eine konventionelle Insulintherapie mit 3x täglich Mischinsulin etabliert.

Erschwerend hinzu kamen rezidivierend entgleiste Stoffwechsellagen aufgrund von Cortisontherapien bei Sarkoidoserezidiven. Darüber hinaus bestanden multiple Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Nikotinabusus und eine Adipositas mit einem BMI von 34 kg/m² (167 cm, 95 kg).

Aufgrund des ausbleibenden Erfolges unter der Mischinsulintherapie erfolgte die Umstellung auf ein intensiviertes konventionelles Schema mit Insulin glargin und Insulin aspart. Die wegen der vorliegenden Komorbiditäten erforderlichen häufigen Hospitalisierungen des Patienten erschwerten jedoch eine zufriedenstellende Stoffwechsel-Einstellung.

THERAPIE UND WEITERER VERLAUF

Im September 2013 wurde der Patient erneut vorstellig. Seine damalige Medikation bestand aus Insulin glargin und Insulin aspart, Ramipril, Simvastatin, Thrombo ASS, Pregabalin, Buprenorphin-Pflaster, Furosemid, Spironolacton, Salbutamol, Budesonid/Formoterol und Gabapentin.

Bei bisher therapieresistentem Diabetes mellitus mit einem HbA_{1c} von 9,7% und deutlichen Hyperglykämien nüchtern wie auch postprandial bei ausgeprägter Insulinresistenz (70 IE Insulin aspart, 48 IE Insulin glargin) wurde dem Patienten eine Therapie mit dem SGLT2-Hemmer Dapagliflozin angeboten. Die Nierenfunktion war zu diesem Zeitpunkt normal. Das Körpergewicht betrug 103 kg bei einer Größe von 167 cm – entsprechend einem BMI von 37 kg/m². Der Patient hatte seit der Erstvorstellung im Jahr 2009 8 kg zugenommen.

Unter der Therapie mit Dapagliflozin zeigte sich nach drei Monaten erfreulicherweise eine HbA_{1c}-Senkung auf 7,4%, die stabil gehalten werden konnte. Den Patienten-aufzeichnungen zufolge bewegten sich die Nüchternblutzuckerwerte zwischen 140 und 180 mg/dl (postprandial etwa 200 mg/dl).

Aufgrund zeitweise auftretender Hypoglykämien wurde die Insulintherapie deutlich zurückgenommen (Einsparung von 15 IE). Auch das Gewicht konnte um insgesamt 1,5 kg auf 101,5 kg reduziert werden.

Die arterielle Hypertonie war bereits vor Beginn der Dapagliflozin-Therapie zufriedenstellend therapiert. Im weiteren Verlauf traten keine hypotonen Episoden auf. Hinsichtlich der Harnsäure konnte keine zusätzliche Senkung dokumentiert werden, allerdings waren auch keine relevanten Nebenwirkungen, weder Harnwegsinfekte noch Dehydratation, zu verzeichnen; auch die Elektrolyte und die eGFR blieben stabil.



Die einzige potentiell mit Dapagliflozin in Zusammenhang zu bringende Nebenwirkung waren abdominale Beschwerden, diese waren jedoch zeitlich begrenzt und behinderten den Patienten nicht in der Ausübung seiner Alltagsaktivitäten.

PROGNOSE UND WEITERE THERAPIESTRATEGIE

Zusammenfassend zeigt sich bei diesem Patienten

unter der Kombination von Dapagliflozin mit einer intensivierten konventionellen Insulintherapie ein sehr zufriedenstellender Therapieerfolg. Unter der oralen Zusatzmedikation konnten insgesamt 15 IE Insulin eingespart und der HbA_{1c} um 2,3% gesenkt werden. Zudem wurde eine Stabilisierung des Körpergewichts erreicht, so dass die Therapie fortgeführt wird.



Dapagliflozin in Kombination mit Metformin

Prim. Univ.Prof. Dr. Monika Lechleitner
Landeskrankenhaus Hochzirl, Interne Abteilung

Anamnese	49-jähriger Patient mit Diabetes Typ 2 seit sieben Jahren und positiver Familienanamnese. Trotz Gewichtsabnahme und Bewegungssteigerung Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellaage, daher seit vier Jahren Behandlung mit Metformin
Diagnosen	Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Fettleber und Übergewicht
Therapie	Intensivierung der antiglykämischen Behandlung durch Therapieerweiterung mit Dapagliflozin 1 x 10 mg mit dem Ziel, eine weitere Gewichtsreduktion und einen HbA _{1c} -Wert von <7% bei geringem Hypoglykämierisiko zu erreichen
Behandlungsergebnis	<ul style="list-style-type: none">• sehr gute Wirksamkeit und gutes Verträglichkeitsprofil bei stabilem Blutdruck• Verbesserung der antiglykämischen Behandlung (HbA_{1c}: 7,2%) und der Stoffwechselfparameter• weiterer Gewichtsverlust

DER PATIENT

Beim nunmehr 49-jährigen Patienten wurde vor sieben Jahren ein Typ-2-Diabetes diagnostiziert.

Zum damaligen Zeitpunkt betrug sein Body Mass Index 34,7 kg/m² (174 cm, 105 kg). Nach Teilnahme an einer strukturierten Diabetikerschulung konnte durch Lebensstilmaßnahmen eine Gewichtsreduktion von 15 kg erzielt und beibehalten werden. Der Patient stellte die Ernährung entsprechend den Leitlinienempfehlungen der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) und mit Unterstützung einer Diätologin um und fährt täglich etwa 8 km mit dem Rad zur Arbeit. Gerne würde er eine weitere Gewichtsabnahme erreichen (derzeit BMI 29,7), als Busfahrer bei sitzender Tätigkeit war jedoch eine weitere Intensivierung der Lebensstilintervention nicht möglich.

Vor vier Jahren wurde aufgrund höherer Blutzuckerwerte sowie eines HbA_{1c} von 8% durch den Hausarzt eine medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus mit Metformin initiiert. Die Dosierung von Metformin wurde schrittweise von 850 mg einmal täglich auf derzeit 2 x 1000 mg gesteigert. In den letzten Monaten traten wiederholt hohe Blutzuckerwerte auf (Nüchternblutzucker 118–136 mg/dl; postprandialer Blutzucker 178–225 mg/dl), der HbA_{1c}-Wert betrug 8,2%.

Aufgrund seines Berufs als Busfahrer bestehen von Seiten des Patienten große Befürchtungen hinsichtlich eines erhöhten Hypoglykämierisikos in Folge seiner Medikation. Darüber hinaus möchte der Patient eine Behandlung mittels Injektionen vermeiden.

ANAMNESE UND KLINISCHER STATUS

Beim Patienten besteht eine positive Familienanamnese: Die Mutter und ein Bruder leiden ebenfalls an Typ-2-Diabetes. Vor rund zehn Jahren wurde eine arterielle Hypertonie diagnostiziert, die mit

Candesartan 16 mg 1x täglich stabil eingestellt ist (RR 130/85 mmHg). Aufgrund wiederholt erhöhter LDL-Cholesterinwerte verordnete der Hausarzt vor mittlerweile drei Jahren Simvastatin, das später auf Atorvastatin 10 mg umgestellt wurde.

In der Sonographie des Abdomens findet sich eine Steatosis hepatis, Form und Größe der Nieren sind normal.

Aktuell bestehen keine Infekte, klinisch ergibt sich kein Hinweis auf eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (EKG, Ergometrie, Carotissonographie, Beinarterienultraschall). Es liegen ferner weder Hinweise auf eine diabetische Augenerkrankung noch eine diabetische Neuropathie vor.

Laborbefunde:

- HbA_{1c}: 8,2%
- Serumkreatinin: 0,8 mg/dl
- Harnsäure 8,5 mg/dl
- Gesamtcholesterin 161 mg/dl
- LDL-Cholesterin 71 mg/dl
- HDL-Cholesterin 68 mg/dl
- Triglyzeride 112 mg/dl
- Harnstatus: Protein negativ, Glucose negativ, Harnsediment ohne pathologischen Befund

THERAPIEZIEL

Hinsichtlich einer den Leitlinienempfehlungen der ÖDG entsprechenden Intervention sollte eine Intensivierung der antiglykämischen Therapie erfolgen, um einen HbA_{1c}-Zielwert von <7,0% zu erreichen. Bei der Auswahl der Medikation zur Erweiterung der Basistherapie mit Metformin ist eine Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten des Patienten empfehlenswert, im vorliegenden Fall insbesondere die Notwendigkeit eines Vermeidens von Hypoglykämien und die Unterstützung einer Gewichtsreduktion.



THERAPIE MIT DAPAGLIFLOZIN

Nach Besprechung mit dem Patienten und Darstellung der potentiellen Nebenwirkungen der unterschiedlichen Therapieoptionen wurde die Basismedikation mit Metformin 2x 1000mg durch Dapagliflozin 1x 10mg erweitert. Die Auswahl von Dapagliflozin zur Intensivierung der antiglykämischen Therapie erfolgte im Hinblick auf das geringe Hypoglykämierisiko dieser Substanzklasse sowie die Unterstützung der gewichtsreduzierenden Maßnahmen und günstigen Auswirkungen auf den Blutdruck. Über die möglichen Nebenwirkungen der Therapie (urogenitale Infekte) wurde der Patient informiert.

VERLAUF UND PROGNOSE

Bei der Kontrolluntersuchung nach drei Monaten berichtet der Patient über eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der Medikation, Infekte wurden nicht beobachtet.

Der Patient erzielte eine Gewichtsreduktion von rund 2,5kg bei stabilen Blutdruckwerten. Sämtliche erhobenen Laborparameter waren stabil bzw. konnten durch die antiglykämische Kombinationstherapie verbessert werden:

- HbA_{1c}: 7,2% (Nüchternblutzucker: 110–125 mg/dl, postprandialer Blutzucker 160–185 mg/dl)
- Serumkreatinin: 0,9 mg/dl
- Harnsäure: 5,5 mg/dl
- Gesamtcholesterin: 152 mg/dl
- LDL: 61 mg/dl
- HDL: 53 mg/dl
- Triglyzeride: 114 mg/dl

Aufgrund des gutes Therapieerfolges und der guten Verträglichkeit ist die Fortführung der Therapie mit Dapagliflozin vorgesehen.

Dapagliflozin in der Diabetesbehandlung eines multimorbiden Patienten

Univ.Prof. Dr. Gerit-Holger Schernthaner
Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien

Anamnese	61-jähriger multimorbider Patient; leidet seit 16 Jahren an Diabetes Typ 2 und wurde bis 2012 mit einem Biguanid und einem Sulfonylharnstoff behandelt
Diagnosen	Diabetes mellitus, suboptimal eingestellte arterielle Hypertonie, diabetisches Fuß-Syndrom, Polyneuropathie und stark ausgeprägte Adipositas
Therapie	Seit Dezember 2012 Add-on-Therapie mit Dapagliflozin
Behandlungsergebnis	<ul style="list-style-type: none">• deutliche Verbesserung der antiglykämischen und Blutdruckeinstellung• Abheilung des Ulkus der linken unteren Extremität• massiver Gewichtsverlust, mitbegünstigt durch eine Lebensstilmodifikation

DER PATIENT

Der 61 Jahre alte Patient ist verheiratet, Vater von drei erwachsenen Kindern und übt als Angestellter eine verantwortungsvolle Tätigkeit aus, die beträchtlichen beruflichen Stress verursacht.

Im Dezember 2012 wurde der Patient, der seit 16 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 leidet, mit dem Wunsch vorstellig, in Hinblick auf eine vom Hausarzt und niedergelassenen Internisten vorgeschlagene Insulinisierung eine Zweitmeinung einzuholen.

ANAMNESE UND KLINISCHER STATUS

Die Anamnese ergab folgende Vorerkrankungen:

- Diabetes mellitus Typ 2 mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie sowie einem diabetischen Ulkus (Dig IV linke untere Extremität) sowie St.p. Amputation Dig. I und II rechts
- pAVK: St.p. PTA der linken A. tibialis posterior (April 2012)
- KHK (CCS I, NYHA O), St.p. 3fach ACBP sowie mechanischer Aortenklappe (Juli 2008), kombinierte CMP (pro BNP 782) mit einer EF von 48 %
- Diskusprolaps der Halswirbelsäule

Weiters bestanden eine suboptimal eingestellte arterielle Hypertonie (14/30 Selbstmessungen >135/85 mmHg), eine Hyperlipidämie (LDL-Cholesterin 48 mg/dl unter Statin-Therapie) bei vorliegender Adipositas, eine Mikroalbuminurie 101 mg/g) sowie ein Faktor XII-Mangel. Zudem litt der Patient an Presbyakusis.

Laborbefunde:

- HbA_{1c}: 8,9%
- Nüchtern-Insulin: 4,7 µU/ml
- C-Peptid: 1,8 µg/l
- Nüchternblutzucker: 126 mg/dl
- 2h BZ (OGTT): 294 mg/dl
- Kreatinin: 1,01 mg/dl
- Kreatinin-Clearance: 116 ml/min

Die Therapie zum Zeitpunkt der Vorstellung bestand aus Metformin 1000 mg (1-0-1), Gliclazid 30 mg (1-0-0), Simvastatin 20 mg (0-0-1), Candesartan/Hydrochlorothiazid 16/12,5 mg (1-0-0), Candesartan 16 mg (0-0-1), Bisoprolol 5 mg (1-0-1), Furosemid 40 mg (0-1-0), Phenprocoumon laut Pass, Ropinirol 2,5 mg (1-0-1), Oxycodon 80 mg (1-0-1), Gabapentin 600 mg (2-1-2-1) sowie Trazodon (0-0-1/3).

THERAPIE MIT DAPAGLIFLOZIN

Die vom niedergelassenen Internisten und Allgemeinmediziner vorgeschlagene Insulin-Therapie wurde aufgrund des vorliegenden diabetischen Fuß-Syndroms zwar in Erwägung gezogen, allerdings machte die beruflich bedingte Reisetätigkeit eine optimale Schulung zeitlich unmöglich. Darüber hinaus wurde der Insulinstart angesichts des starken Übergewichts (93 kg bei 1,78 m) in Hinblick auf die damit meist assoziierte Gewichtszunahme als ebenso wenig Erfolg versprechend erachtet wie eine Steigerung der Sulfonylharnstoff-Dosis bei einem Nüchtern-C-Peptid von 1,8 µg/l.

Der Einsatz von Pioglitazone wurde wegen der positiven kardiovaskulären Endpunktdaten ebenfalls in Betracht gezogen, aufgrund des erhöhten proBNP-Werts und der fehlenden positiven Endpunktdaten bei schwerer pAVK jedoch wieder verworfen.

Neben einer Lebensstilmodifikation wurde dem Patienten schließlich aufgrund der positiven Effekte auf den Blutdruck und das Körpergewicht eine glukosurische Therapie mit einem SGLT-2-Hemmer (=Natrium-Glucose-Co-Transporter 2) nahegelegt, der mittels einer in der Niere erfolgenden Hemmung der Glukoserückresorption zu einer vermehrten Glukoseausscheidung im Harn führt.

Im EU-Raum stand zum damaligen Zeitpunkt nur Dapagliflozin 10 mg (Forxiga™) zur Verfügung, das der Patient in weiterer Folge über die internationale Apotheke selbst bezog.



VERLAUF

Nach zwischenzeitlichen ärztlichen Kontrollterminen in der niedergelassenen Praxis kam der Patient Anfang Dezember 2013 abermals zu uns zur Kontrolle und präsentierte sich als übergücklich, da sich die Behandlung mit ForxigaTM als wirksam und gut verträglich erwies und der Patient infolge der Therapie und Lebensstilmodifikation deutlich an Gewicht verloren hatte (-14 kg). Darüber hinaus zeigte sich eine Abheilung des Ulkus sowie eine insgesamt deutlich verbesserte antiglykämische Einstellung, eine Reduktion des proBNP und eine deutlich verbesserte Blutdruckeinstellung bei fehlendem Anstieg des Serumkreatinins.

Die Laborwerte hatten sich wie folgt verbessert:

- HbA_{1c}: 6,7%
- Nüchtern-Insulin: 2,5 µU/ml
- C-Peptid: 3,1 µg/l
- Nüchternblutzucker: 104 mg/dl

- Kreatinin: 0,936 mg/dl
- Kreatinin-Clearance: 110 ml/min

PROGNOSE UND WEITERE THERAPIESTRATEGIE

Da im Behandlungsverlauf bislang weder Genitalinfektionen noch Harnwegsinfekte auftraten und auch keine Hospitalisierung wegen Dehydratation erforderlich war, wird aufgrund der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit die Behandlung mit Dapagliflozin 10 mg (1-0-0) fortgeführt, deren Therapiekosten mittlerweile auch von einer österreichischen Krankenkasse übernommen werden.

Durch den therapeutischen Erfolg kann der Patient seinem starken beruflichen Engagement weiterhin nachgehen. Das vermutlich ebenfalls durch die Gewichtsabnahme verbesserte Körpergefühl animiert den Patienten nun auch, 3-mal pro Woche ein Fitnesscenter aufzusuchen und gibt Anlass zur Hoffnung, dadurch das Gewicht langfristig halten zu können.

Dapagliflozin in Kombination mit Metformin und Insulin

Assoz.Prof. PD. Dr. Harald Sourij
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
Medizinische Universität Graz

Anamnese	46-jährige Patientin mit Diabetes mellitus Typ 2 seit sechs Jahren. Behandlung zunächst mit Kombination aus Biguanid und Gliptin; wegen unzureichender Wirksamkeit 2009 Umstellung auf eine intensivierete Insulintherapie + Metformin.
Diagnosen	Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, kombinierte Hyperlipidämie
Therapie	Aufgrund Verschlechterung der glykämischen Kontrolle trotz Insulinsteigerung Therapiebeginn mit Dapagliflozin 10 mg
Behandlungsergebnis	<ul style="list-style-type: none">• bereits nach zwei Wochen leicht verringerte Blutzuckerwerte• Absenkung des HbA_{1c} von 9,2% auf 7,7% nach dreieinhalb Monaten• gute Verträglichkeit, keinerlei Infekte• Gewichtsreduktion 4 kg

DIE PATIENTIN

Die 46-jährige Mutter von drei Kindern leidet seit sechs Jahren an einem Diabetes mellitus Typ 2. Neben einer Adipositas liegen ein arterieller Hypertonus sowie eine kombinierte Hyperlipidämie vor. Es bestehen weder kardiovaskuläre Vorerkrankungen noch mikrovaskuläre diabetische Komplikationen.

ANAMNESE UND KLINISCHER STATUS

In den ersten drei Jahren der Diabeteserkrankung erhielt die Patientin eine orale antidiabetische Kombinationstherapie (Metformin und Vildagliptin), wobei der Blutzucker mit einem HbA_{1c} zwischen 63 und 76 mmol/mol (7,9 und 9,1%) allerdings nur unzureichend behandelt war.

2009 wurde schließlich eine Mischinsulintherapie begonnen, die nach sechs Monaten auf eine Intensivierte Insulintherapie unter Beibehaltung von Metformin umgestellt wurde, wodurch das HbA_{1c} erstmals auf 53 mmol/mol (7,0%) gesenkt werden konnte.

In den darauffolgenden Monaten kam es trotz Steigerung der Insulindosis (glargin 42 IE pro Tag und Insulin aspart 3 IE/BE) abermals zu einer Verschlechterung der Glukosekontrolle unter stetiger Zunahme des Körpergewichtes (97 kg, BMI 32,7 kg/m²) und einem HbA_{1c} von 77 mmol/mol (9,2%) mit Blutzuckerwerten über den Tag zwischen 205 und 291 mg/dl.

Die weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren waren mittels eines AT2-Blockers sowie einem Statin adäquat kontrolliert. Die Patientin wies eine normale Nierenfunktion (eGFR 102 ml/min/1,73 m²) ohne Mikroalbuminurie auf, in der Anamnese fanden sich keine Harnwegsinfekte.

THERAPEUTISCHE ÜBERLEGUNGEN

Mit der Patientin wurden Alternativen zur weiteren Steigerung der Insulindosis besprochen, darüber hinaus erfolgte auch eine wiederholte Aufklärung über die Notwendigkeit von vermehrter Bewegung.

Hinsichtlich der medikamentösen Therapie wurde die mögliche Option einer Kombinationsbehandlung von Insulin mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten dis-

kutiert, allerdings stand die Patientin zusätzlichen Injektionen ablehnend gegenüber. Daher wurde ein Therapieversuch mit Dapagliflozin 10 mg 1x täglich unternommen, nachdem die Patientin über die möglichen Nebenwirkungen, insbesondere das erhöhte Risiko für Genitalinfekte oder Harnwegsinfekte, aufgeklärt worden war.

THERAPIE MIT DAPAGLIFLOZIN

Nach zwei Wochen meldete sich die Patientin telefonisch und berichtete über eine gute Verträglichkeit der neuen Substanz und leicht sinkende Blutzuckerwerte.

Die nächste klinische Kontrolle erfolgte nach weiteren drei Monaten: Die Patientin vertrug Dapagliflozin weiterhin sehr gut, es hatten sich bisher auch keine Genital- oder Harnwegsinfekte entwickelt. Unter Beibehaltung der Insulindosis war eine Verringerung des HbA_{1c} auf 61 mmol/mol (7,7%) zu beobachten, die Blutzuckerwerte in der Selbstmessung lagen zwischen 143 und 230 mg/dl. Darüber hinaus gelang es der Patientin, ihr Körpergewicht um 4 kg zu reduzieren, die Serumelektrolyte sind im Normalbereich, die Nierenfunktion unverändert.

PROGNOSE UND WEITERE THERAPIESTRATEGIE

Mit der Patientin wird vereinbart, die medikamentöse Kombinationstherapie Metformin/Insulin/Dapagliflozin vorerst unverändert zu belassen. Nach der Gewichtsreduktion von 4 kg ist sie nun auch wieder motivierter, weitere Lebensstilinterventionsmaßnahmen zu setzen.

Dapagliflozin ist grundsätzlich eine mögliche therapeutische Option bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, insbesondere in Kombination mit Insulin, wenn trotz höherer Dosen keine suffiziente Blutzuckereinstellung möglich ist. Eine Aufklärung hinsichtlich des erhöhten Risikos für insbesondere Genitalinfekte ist essentiell. Eine abschließende Beurteilung der Sicherheit dieser Substanz sowie der Kosten-Nutzen-Relation wird nach Veröffentlichung der Ergebnisse der derzeit laufenden DECLARE-TIMI58-Studie mit über 17.000 Teilnehmern weltweit möglich sein.



Dapagliflozin als Zweitlinientherapie

Univ.Prof. Dr. Hermann Toplak

Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Anamnese	41-jährige Patientin mit Diabetes mellitus Typ 2 seit vier Jahren.
Diagnosen	Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, geringgradige Hyperlipidämie, Adipositas
Therapie	Anfänglich Lebensstilintervention und Behandlung mit einem Biguanid; wegen zu hoher Blutzucker- und HbA _{1c} -Werte zusätzliche Einstellung auf Dapagliflozin in Erwartung einer Gewichtsreduktion und Stabilisierung der Blutzuckerkontrolle bei guter Compliance

DIE PATIENTIN

Die 41-jährige gelernte Friseurin lebt in einer Patchwork-Partnerschaft mit zwei gemeinsamen, insgesamt vier Kindern und ist zu 50 % als Sprechstundenhilfe bei einem Hausarzt beschäftigt.

ANAMNESE UND KLINISCHER STATUS

Die Patientin hatte während beider Schwangerschaften „etwas Harnzucker“ gehabt und danach „Diät gehalten“, wodurch dieser verschwunden war. Nach den Schwangerschaften begann die Patientin wieder zu rauchen, hörte allerdings vor sechs Jahren endgültig damit auf, worauf sie deutlich zunahm (+8 kg). Vor vier Jahren wurde im Rahmen einer Gesundenuntersuchung aufgrund eines Nüchternblutzuckers von 170 mg/dl die Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 gestellt.

Die erhobenen Blutfette waren ebenfalls leicht erhöht. In den nächsten Jahren entwickelte sich zusätzlich ein arterieller Hypertonus. Vor zwei Jahren wurde die Patientin nach einer Lebensstilintervention mit Metformin 1000 mg 2 x 1 und Lisinopril 5 mg 1 x 1 anbehandelt. Bezüglich der Blutfette wurde abgewartet, da die Patientin einer Therapie eher ablehnend gegenüber stand.

Ansonsten war die Patientin immer gesund und nur zweimal operiert worden (AE, TE als Adoleszente). Als Nebenbefund bestanden eine leichte bis mäßige Varicosis sowie eine leichte Knöchelödemeigung gegen Abend.

Erhobene Befunde:

- 163 cm, 80 kg (BMI 30,1 kg/m²)
- RR 145/90
- NBZ 182 mg/dl, postprandial 201 mg/dl, HbA_{1c} 7,7 %
- Gesamt-C: 230 mg/dl, HDL-C: 39 mg/dl, Triglyzeride 220 mg/dl, LDL-C: 147 mg/dl
- Serum-Kreatinin: 1,0 mg/dl (GFR normal)
- Harnsäure 7,5 mg/dl
- die seit zwei Jahren bestehende Therapie (Metformin und Lisinopril) wurde unverändert eingenommen

THERAPIE MIT DAPAGLIFLOZIN

Aufgrund des insgesamt zu hohen Nüchternblutzuckers und HbA_{1c} bestand die Notwendigkeit einer weiteren therapeutischen Intervention. Die Leitlinien der ÖDG erlauben zahlreiche orale Optionen, von denen Acarbose, DPP-IV-Hemmer und Sulfonylharnstoffe sowie Glinide allerdings vornehmlich die postpran-

dialen Blutzuckerwerte adressieren. Ein wesentlicher Blutzuckeranstieg nach den Mahlzeiten war bei dieser Patientin jedoch nicht erkennbar.

Die Therapie mit Pioglitazon wurde wegen der Knöchelödemeigung ausgeschlossen. Die meisten der genannten Therapien führen auch zu weiteren, in diesem Falle besonders unerwünschten Gewichtszunahmen. Daher wurde bei normaler Nierenfunktion der SGLT-2-Hemmer Dapagliflozin zusätzlich zu der bestehenden Metformintherapie verabreicht, da auch keine gesteigerte Infektionsneigung bestand.

Zudem wurde mit der Patientin vereinbart, die Lebensstilintervention noch einmal zu intensivieren, womit sich der Therapierfolg weiter verbessern sollte. Die Patientin wurde angehalten, täglich mindestens 30 min Ausdauerbewegung zu machen und ein Ernährungsprotokoll zu führen, das sie bei den Kontrollen mitbringen wird.

Darüber hinaus ist die Compliance durch die einmal täglich Gabe einer Substanz, die kaum Nebenwirkungen, insbesondere keine Hypoglykämien, verursacht, sehr gut. Gut eingestellte Diabetiker ohne Hypoglykämien lassen laut Daten aus der Versorgungsforschung niedrige Gesamtkosten erwarten, wodurch auch etwas teurere Produkte aus der „Gelben Box“ volkswirtschaftlich vertretbar sind. Schlecht eingestellte Diabetiker hingegen sind langfristig kränker und kosten ein Vielfaches.

PROGNOSE UND WEITERE THERAPIESTRATEGIE

Mit der Add-on-Therapie Dapagliflozin wird bei guter Verträglichkeit eine Absenkung des Nüchternblutzuckers um etwa 30 mg/dl erwartet, so dass das Therapieziel eines HbA_{1c} von <7% zumindest annähernd erreicht werden könnte. Darüber hinaus ist in 6–12 Monaten eine Gewichtsreduktion von 2–4 kg zu erwarten, was die bestehende Adipositas günstig beeinflussen würde. Als erwünschte Nebenwirkung könnte die mit Dapagliflozin verbundene leichte Dehydratation auch die bisher bestehende leichte Knöchelödemeigung vermindern, der Blutdruck könnte sich verbessern und die Harnsäurewerte sinken.

In der Personen-zentrierten Betreuung von Patienten mit Diabetes ist eine Begleitung im Sinne der Verstärkung erfolgreicher Strategien und der stetigen Ermutigung, weniger günstige Verhaltensweisen zu vermindern, das „Um und Auf“. Somit rundet eine gute Arzt-Patienteninteraktion die Betreuung ab und trägt maßgeblich zu ihrem Erfolg bei.



Expertenkommentar zu den Kasuistiken

Prim. Univ.Prof. Dr. Peter Fasching

5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie,
Wilhelminenspital, Wien

Dapagliflozin (ForxigaTM) ist der erste in Österreich zugelassene und erstattete (gelbe Box RE 1) Vertreter der neuen Substanzklasse der SGLT-2 Inhibitoren. Dapagliflozin findet bereits in den im Dezember 2012 publizierten Leitlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft im Textteil zur medikamentösen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 Erwähnung, wurde aber – da zu diesem Zeitpunkt noch nicht verfügbar – nicht in die tabellarische Aufstellung der pharmakologischen Therapieoptionen aufgenommen (*Clodi M et al. Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2. Grundsatz Statement. Wien Klin Wochenschr (2012) 124 (Suppl 2): 10-16*).

SGLT-2 Inhibitoren erweitern das vorhandene Therapieangebot insofern, als sie durch die induzierte Glukosurie bei bestehender Hyperglykämie Insulin-unabhängig wirken und per se keine Hypoglykämien auslösen, solange sie nicht mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen kombiniert werden.

Seit der Erstverfügbarkeit von Dapagliflozin in Österreich in der zweiten Hälfte des Jahres 2013 konnten bereits erste klinische Erfahrungen mit der Substanz gemacht werden, welche im vorliegenden Kasuistikfolder exemplarisch von führenden Diabetologinnen und Diabetologen zusammengestellt wurden. Prinzipiell wird Dapagliflozin lt. Erstattungskodex im Rahmen einer chefärztlichen Genehmigung in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff bzw. in Kombination mit einer Insulintherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 unter bestimmten Bedingungen refundiert.

Die präsentierte Auswahl der Fallberichte erscheint repräsentativ für den bisherigen Einsatz von Dapagliflozin in Österreich. Drei Kasuistiken beschreiben den frühen Einsatz von Dapagliflozin bei Metforminversagen im eher frühen Diabetesstadium, zwei die Zugabe von Dapagliflozin zu einer ausgeschöpften oralen Zweifachkombination mit Metformin und Sulfonylharnstoffen und 5 Fälle beschreiben die metabolische Wirkung von Dapagliflozin bei insuffizienter Stoffwechselkontrolle mit langer Diabetestherapie und hohem exogenen Insulinbedarf. Lediglich eine Kasuistik berichtet über den erfolgreichen Einsatz in Kombination mit Metformin und DPP-4-Inhibitor, eine Therapieoption, welche derzeit außerhalb der Regelerstattung liegt.

Gemeinsam ist allen Fallberichten, dass es sich um deutlich übergewichtige Patientinnen und Patienten handelt, wo neben der nötigen glykämischen Verbesserung entweder eine Gewichtsreduktion und/oder eine Verringerung der laufenden Insulindosis bei möglichst hoher Therapiesicherheit (im Sinne der Vermeidung von Hypoglykämien) angestrebt wird.

In jedem vorgestellten Fallbericht wird zumindest eines oder mehrere dieser Ziele nach Gabe von Dapagliflozin dokumentiert, wobei dieser Erfolg sicherlich auch als Auswahlkriterium für die Vorstellung des Patientenberichtes zu sehen ist. Bemerkenswert erscheint, dass bei einer – lt. Studienlage zu erwartenden – mittleren HbA_{1c} Verbesserung von ca. 1%, vor allem die Patienten mit früher Kombinationstherapie mit Metformin in einen Zielbereich von HbA_{1c} unter 7% gebracht werden konnten. Bei zum Teil drastisch erhöhten Ausgangs-HbA_{1c}-Werten von über 10% waren bei insulinvorbehandelten Patientinnen und Patienten zum Teil eindrucksvolle HbA_{1c}-Senkungen von mehr als 2% zu beobachten – ohne jedoch im berichteten Beobachtungszeitraum in allen Fällen ein HbA_{1c} von unter 8% zu erreichen.

Der geschilderte Einsatz von Dapagliflozin lässt erkennen, dass – zumindest zum Teil – die neue Therapieoption bei sonst „pharmakologisch austherapierten“ Patientinnen und Patienten eingesetzt wurde, um die klinische Effektivität dieses alternativen, nicht insulinabhängigen Wirkprinzips zu evaluieren.

Beim klinischen Einsatz ist zu berücksichtigen, dass mit zunehmend eingeschränkter Nierenfunktion die Wirkung von SGLT-2 Inhibitoren nachlässt und Dapagliflozin bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von unter 60 ml/min nicht zugelassen ist. Weiters sind Patientinnen und Patienten über mögliche Nebenwirkungen im Sinne eines vermehrten Auftretens von Urogenital-Infektionen, vor allem bei Frauen, aufzuklären.

Der zukünftige klinische Stellenwert von Dapagliflozin und weiteren Vertretern der SGLT-2 Familie wird sich im Laufe der nächsten Jahre auf Basis des breiteren klinischen Einsatzes und der zu erwartenden Resultate von laufenden Studien zu klinischen Endpunkten (kardiovaskuläre Ereignisse, Tod, Nebenwirkungen) noch näher klären.



Fachkurzinformation:

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. **Bezeichnung des Arzneimittels:** Forxiga 5 mg Filmtabletten/Forxiga 10 mg Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, andere Antidiabetika, exkl. Insuline, **ATC Code:** A10BX09. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Forxiga 5mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Dapagliflozin [(2S) Propan 1,2 diol] (1:1) 1 H₂O, entsprechend 5 mg Dapagliflozin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 25 mg Lactose. Forxiga 10 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Dapagliflozin [(2S) Propan 1,2 diol] (1:1) 1 H₂O, entsprechend 10 mg Dapagliflozin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 50 mg Lactose. **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Mikrokristalline Cellulose (E460i), Lactose, Crospovidon (E1201), Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b). *Filmüberzug:* Poly(vinylalkohol), (E1203) Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum (E553b), Eisen(III) hydroxid oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ 2 Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als: *Monotherapie:* Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. *Add-on-Kombinationstherapie:* In Kombination mit anderen Blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 der Fachinformation bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Bristol Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, Bristol Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand:** 10/2013. Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.