

# HIV und Diabetes

Falitsa Mandraka, Leonie Meemken, Olaf Rose, Christoph Spinner

Foto: www.guntherwillinger.de

## Antidiabetika – eine Medikamenten-übersicht

**Nicht nur im Bereich HIV/Hepatitis gab es in den letzten Jahren viel Bewegung. Auch in der Therapie des Typ-2 Diabetes ist das pharmakologische Spektrum um neue Wirkstoffe breiter geworden. Welche klinische Relevanz sie in der therapeutischen Praxis haben werden, wird sich allerdings noch zeigen.**

Nach erfolgter Diagnose muss zunächst das therapeutische Ziel für den HbA<sub>1c</sub> Bereich formuliert werden. Es gilt entsprechend der Leitlinien den Zielwert individuell festzulegen. Der Vermeidung von Hypoglykämien wird mehr Bedeutung als früher gegeben. Nach DDG (Leitlinie AWMF/Deutsche Diabetes Gesellschaft<sup>1)</sup> wird ein individueller HbA<sub>1c</sub> von 6,5–7,5% angestrebt. Hierbei sind bei allen Patienten Hypoglykämien möglichst zu vermeiden, weshalb im Einzelfall auch ein HbA<sub>1c</sub> von 7-8% toleriert werden kann. Bei Patienten im mittleren Alter sollte auch an die Möglichkeit eines späten Typ-1, eines sogenannten („late onset“) LADA Diabetes gedacht werden, da es sich hierbei um einen insulinpflichtigen Diabetes handelt. Lebensstilveränderungen und orale Antidiabetika sind zur Therapie ungeeignet.

Prinzipiell sollten orale Antidiabetika aufgrund der unkomplizierteren Einnahme und guten Wirksamkeit nach Möglichkeit bevorzugt eingesetzt werden. Sofern sich trotz Gewichtsreduktion, Lebensstilände-

rung und oraler antidiabetischer Therapie eine ungenügende Einstellung ergibt, können verschiedene Therapiekonzepte kombiniert werden. Hierzu wird ggf. auch Insulin genutzt. Prinzipiell unterscheiden sich verfügbare Leitlinien der Fachgesellschaften im Hinblick auf den Stellenwert verschiedener Therapieprinzipien. In jedem Fall sollte Metformin aber nicht mit Glibenclamid kombiniert werden, da es Hinweise auf eine erhöhte Mortalität gibt.<sup>[2]</sup> Günstig ist die Kombination von Metformin mit einem DPP-4 Hemmer, da beide das Körpergewicht nicht erhöhen und keine Hypoglykämien hervorrufen. Eine Kombination von drei oralen Wirkstoffen ist unüblich, kann aber bei Hypoglykämie-neigung sinnvoll sein. Es laufen mehrere Studien, die den Nutzen solcher, bislang eher experimenteller Studien zeigen wollen.

Problematisch ist, dass für alle oralen Antidiabetika mit Ausnahme von Metformin und z. T. der Sulfonylharnstoffe keine harten Endpunktdaten vorliegen, also nicht sicher geklärt ist, dass sie nicht nur die Blutzuckerwerte senken, sondern auch die Mortalität. In der Praxis ist so zu verfahren, dass mit Metformin begonnen wird. Bei Nichterreichen des Zieles kann ein oraler Wirkstoff oder bei weiter ausbleibendem Therapieerfolg auch Insulin hinzugefügt werden.

### Wirkstoffe

Mittel erster Wahl ist **Metformin**. Es sollte bei jedem Typ-2 Diabetiker bevorzugt wer-

den. Es ist gewichtsneutral und führt nicht zu Hypoglykämien. Die hervorragende Evidenzlage wurde vielfach bestätigt.<sup>[3]</sup> Metformin ist kontraindiziert bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von < 60 ml/min (nach Cockcroft-Gault) und bei Herzinsuffizienz, beides relativ häufige Komorbiditäten bei älteren Typ-2 Diabetikern. Die GFR-Grenze ist allerdings international fließend, in vielen Ländern liegt sie erst bei 30–50 ml/min, aber das sonst fast zu vernachlässigende Risiko einer Laktatazidose steigt mit nachlassender Nierenfunktion deutlich an. In Deutschland ist ein Einsatz bei einer GRF < 60 ml/min außerhalb der Zulassung. Das Hauptproblem in der Therapie mit Metformin sind mögliche gastrointestinale Beschwerden bei Therapiebeginn mit hohen Dosen, weshalb eine langsame über Wochen dauernde Eindosierung notwendig ist. Treten Beschwerden z. B. aufgrund von Interaktionen auf, kann eine Dosisstufe reduziert werden. Dosen über 2 g/Tag bringen in der Regel keinen weiteren Nutzen sondern nur vermehrte Nebenwirkungen.

**Sulfonylharnstoffe**, wie Glimepirid galten als zweite Substanzklasse mit guter Evidenzlage. Neuere Studien, wie z. B. die aktuellen Daten der großen Womens Health Study nagen an dem guten Image.<sup>[4]</sup> Klarer Nachteil der Sulfonylharnstoffe ist das Risiko der Hypoglykämien. Sulfonylharnstoffe sind nicht gewichtsneutral. Die Bemühungen der Lebensstiländerungen werden somit konterkariert. **Glinide** sind in vielerlei Hinsicht mit Sulfonylharnstoffen

vergleichbar, haben aber eine schlechtere Evidenzlage. Repaglinid ist wie Glimepirid auch bei eingeschränkter Nierenfunktion einsetzbar.

**Inkretin-Mimetika:** GLP-1 (glucagon-like peptide 1) und GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) werden als Inkretine bezeichnet. GLP-1 erhöht die Insulinsekretion der  $\beta$ -Zellen, unterdrückt die Glucagon Ausschüttung, verlangsamt die Magenpassage und erhöht das Sättigungsgefühl.<sup>[5]</sup> Bei Typ-2 Diabetikern sind die GLP-1 Spiegel meistens niedrig, entweder, weil weniger GLP-1 ausgeschüttet wird, oder weil es schneller durch das abbauende Enzym Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) abgebaut wird. Injizierbare Inkretinmimetika (z. B. **Exenatide**) gleichen diesen GLP-1-Mangel als DPP-4 resistente GLP-1-Rezeptor-Agonisten aus, während die oral verfügbaren DPP-4 Hemmer (z. B. **Sitagliptin**) den Abbau an physiologischem GLP-1 verlangsamen.

**DPP-4 Hemmer** haben eine schwächere Evidenzlage im Vergleich zu Metformin, sind gewichtsneutral und führen nicht zu Hypoglykämien. Eine Kombination mit Metformin ist möglich. Verfügbar sind derzeit **Saxagliptin** und **Sitagliptin**, die beide in angepasster Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden können und eine orale Alternative zu Metformin sind. Heftig diskutiert wird, ob GLP-1 basierte Therapien mit einem erhöhten Risiko für Pankreatiden und Pankreaskarzinomen einhergehen. Die EMA hat die Wirkstoffe unter strenger Beobachtung. Betroffen hiervon sind neben den DPP-4 Hemmern auch die Inkretinmimetika.<sup>[6]</sup> Singh et al. fanden in einer Studie in 2013 doppelt so viele Pankreatiden durch Exenatid und Sitagliptin wie in der Kontrollgruppe.<sup>[7]</sup> Als weitere mögliche Nebenwirkung werden nachteilige Effekte auf eine Herzinsuffizienz vermutet, denn das natriuretische Peptid Typ B, ein wichtiger Herzinsuffizienz-Marker, ist Substrat der DPP-4. Unter Saxagliptin kam es in der SAVOR-TIMI-53-Studie zwar zu häufigeren Hospitalisierungen, nicht aber zu einer Zunahme an kardiovaskulären Ereignissen.<sup>[8]</sup> Insgesamt bilden die DPP-4 Hemmer eine hoffungsvolle Substanzklasse, die die Therapie zwar verteuert, aber durch ausbleibendes Hypoglykämierisiko, metabolische Neutralität und mögliche renale Dosen einige Vorteile aufweist.

**GLP-1 Analoga** (=Inkretinmimetika) **Exenatid, Liraglutid, Lixisenatid, Albiglutid** und **Dulaglutid** werden aufgrund ihrer Molekülgröße injiziert. Dem Nachteil der parenteralen Applikation stehen als Vorteile eine deutliche  $HbA_{1c}$ -Senkung von bis zu 1,5 Prozentpunkten,<sup>[9]</sup> ausbleibende Hypoglykämien und eine Senkung des

Körpergewichtes um 2–3 kg entgegen. Albiglutid, Dulaglutid und Exenatid in der besonderen Verarbeitung müssen dabei nur einmal wöchentlich gegeben werden. Magen-Darmbeschwerden können bei allen GLP-1 Analoga auftreten und die Herzfrequenz erhöht sich oft leicht. Studien über harte Endpunkte liegen für die GLP-1 Analoga nicht vor.

**SGLT2-Hemmer Dapagliflozin** und **Empagliflozin** erhöhen die renale Zuckerausscheidung. SGLT-2 Hemmer sind wie die neuen DPP-4 Hemmer nicht alle in Deutschland erhältlich. SGLT-2 Hemmer steigern als Nebeneffekt die endogene Glukoseproduktion und erhöhen den LDL-Cholesterin Wert leicht. Durch den zuckerhaltigen Harn kommt es vermehrt zu Genitalinfekten. Hypoglykämien treten kaum auf. Eine Kontraindikation ist die Gabe eines Schleifendiuretikums. Der  $HbA_{1c}$ -Wert wird durch SGLT-2 Hemmer stärker gesenkt als durch die meisten anderen oral verfügbaren Wirkstoffe. Doch die Evidenzlage in Bezug auf harte Endpunkte ist dürftig.

**Insulin-Sensitizer** erhöhen über die Aktivierung der Zellkern-Rezeptoren die Empfindlichkeit von Geweben (Muskulatur, Leberzellen, Fettgewebe) für Insulin und senken somit die Insulinresistenz. Nachteilig sind Wassereinlagerung mit konsekutiven peripheren Ödemen und die Gefahr einer Herzinsuffizienz. Auch das Frakturrisiko bei Frauen steigt. In einer Meta-Analyse zeigte sich ein um 40% erhöhte Herzinfarkttrate unter Rosiglizaton. In Deutschland ist seit 2011 nur noch Pioglitazon aus der Gruppe zugelassen, von der Nutzung rät BfArM ab.

**Insulin** wird aus diversen Gründen oft spät eingesetzt. Bei den typischen älteren Typ-2 Diabetikern wird versucht, zunächst die orale Therapie fortzuführen und ggf. zusätzlich abends ein langwirksames Insulinanalogon (Insulin glargin, Insulin detemir oder Insulin degludec) zu spritzen. So hält man die Belastung und das Hypoglykämierisiko gering. Werden die Therapieziele nicht erreicht, ist in der Regel eine konventionelle Insulintherapie (CT), bei der ein Mischinsulin zwei Mal täglich vor den Mahlzeiten injiziert der nächste Schritt. Die Implementierung einer intensivierten Insulintherapie bedarf der Schulung des Patienten und der engmaschigen ärztlichen Kontrolle, sonst droht das Verfehlen der Therapieziele.

#### **Diabetes mellitus bei HIV-Patienten – Besonderheiten und Beachtenswertes**

Diverse Untersuchungen zeigen, dass die Komorbidität eines Patienten mit HIV-Infektion und Diabetes mellitus (D. m.) Einfluss auf beide Erkrankungen haben kann. Das zeigt sich auf verschiedenen Ebenen.

So ist die Prävalenz von D. m. insbesondere bei älteren HIV-positiven Männern vier mal höher als in der vergleichbaren Nicht-HIV-positiven Bevölkerung.<sup>[10]</sup> Regelmäßige, mindestens einmal jährliche  $HbA_{1c}$ - oder Nüchternglukosekontrollen zur frühen Diagnosestellung sind konsequent zu empfehlen. Für die Höhe des  $HbA_{1c}$  ist es von entscheidender Bedeutung, wie gut ein Patient antiretroviral behandelt ist: eine detektierbare Viruslast kann assoziiert sein mit schlechteren  $HbA_{1c}$ -Werten.<sup>[11]</sup> Das sind Aspekte, die bei der Interpretation der Werte zu berücksichtigen sind.

Auch umgekehrt sind Einwirkungen bekannt, z. B. beeinflusst die Behandlungsform des D. m. die Geschwindigkeit der Immunrekonstitution: unter Metformintherapie finden sich höhere CD4-Zellanstiege als unter Insulintherapie.<sup>[12]</sup>

Die Insulinresistenz (IR) ist sowohl ein Faktor bei der Entstehung von D. m. Typ 2 als auch beim Therapieversagen bei D. m. Typ 1 und 2. Zahlreiche Aspekte können wiederum bei HIV-positiven Patienten zu einer Verschlechterung der IR und somit zur Entstehung oder Aggravation eines D. m. führen. So kann eine bestimmte ART entweder durch direkte Interaktion mit dem Insulinrezeptor oder indirekt über mitochondriale Toxizität und Zunahme des viszeralen Fettgewebes zur Erhöhung der IR führen.<sup>[13]</sup> Durch den Einsatz von PI kann ein latenter D. m. manifest werden. Beachtenswert im Zusammenhang mit der Verschlechterung des IR ist auch die HCV-Coinfektion, besonders beim Genotyp 1 und 4;<sup>[13]</sup> für koinfizierte Diabetiker möglicherweise ein Argument für eine HCV-Therapie.

Eine Herausforderung wird langfristig die Kontrolle der Niereninsuffizienz und des nachfolgenden Nierenversagens sein. Eine häufige Ursache für Niereninsuffizienz ist ein unzureichend behandelter D. m. Renal eliminierte ART wie z. B. Tenofovir kann zu relevanter Niereninsuffizienz führen.

Für evidenzbasierte Empfehlungen zur D. m.-Therapie bei HIV-Patienten ist die Datenlage dünn. Eine breitere Datenbasis gibt es primär zum Metformin und zum mittlerweile aus der Standardtherapie herausgefallenen Insulinsensitizer Pioglitazon (Daten historisch bei Patienten mit Lipodystrophie). Auf Basis der Datenlage ist auch bei HIV-positiven Patienten Metformin orales Antidiabetikum der 1. Wahl. Besonderes Augenmerk ist beim Einsatz dem leicht erhöhten Risiko für Laktatazidose und dem stärkeren Abbau von subcutanem Fettgewebes zu schenken. Interaktionen sind ggf. zu beachten.<sup>[14]</sup> Für die Inkretine, die ebenfalls die IR relevant senken, ist die Datenlage bei HIV-Pati-

## Interaktionspotential der antiretroviralen Therapie mit Antidiabetika [15, 16]

	PI/r /Cobi	NNRTIs	INH	Kommentar
<b>Alpha-Glucosidase Inhibitor</b>				
<b>Acarbose</b>				Theoretisch: keine Interaktion.
<b>Biguanide</b>				
<b>Metformin</b>			DTG: Metformin Cmax 145 % ↑	Bei gastrointestinalen NW Metformin Dosis senken.
<b>Glitazone</b>				
<b>Pioglitazon</b>	PI/r ↑	NNRTIs ↑	DLG, RAL EVG/co ↑	Auf NW achten.
<b>Sulfonylharnstoffe (S)*</b>				
	S ↓	S ↑		Dosis anpassen.
<b>GLP-1 Agonisten</b>				
<b>Albiglutid, Dulaglutid</b>				Vorsicht QT-Prolongation.
<b>Exenatid</b>				
<b>Liraglutid</b>				
<b>Meglitinide</b>				
<b>Nateglinid</b>	N ↑↓	N ↑↓	Elvitegravir/Cobicistat N ↑↓	
<b>Repaglinid</b>	R ↑ Vorsicht bei ATV ohne RTV, bei ATV/r wird keine Interaktion erwartet.	R ↓		Dosis von R anpassen.
<b>DPP-4-Inhibitoren</b>				
<b>Saxagliptin (Saxa)</b>	Ketokonazol: Saxa 145 % ↑	Rifampicin: Saxa 76 % ↓		Große therapeutische Breite.
<b>Sitagliptin</b>				Interaktionsarm.
<b>SGLT2-Hemmer</b>				
<b>Empagliflozin</b>				
<b>Dapagliflozin</b>				

\*Gliclazid, Glipizid, Glibenclamid, Glimepirid, Tolbutamid; **Kombination möglich**; ↑ Spiegel steigen; ↓ Spiegel fallen  
Literatur: das komplette Literaturverzeichnis finden Sie auf [www.inxfo.de](http://www.inxfo.de).

enten noch dürrtig. Die Tatsache, dass bestimmte antiretrovirale Medikamente eher stärkeren Einfluss auf die IR Entstehung (z. B. Saquinavir, Lopinavir) haben als andere (z. B. Integrase- und CCR5-Hemmer, Atazanavir, Darunavir), deutet darauf hin, dass die Individualisierung der ART auch den Aspekt des D. m. berücksichtigen sollte. Ein langfristiger Therapieerfolg mit Vermeidung von Langzeitschäden ist für beide parallel bestehende chronische Erkrankungen durch gezielte Auswahl der ART und der Antidiabetika erzielbar. Zur Therapieorientierung sind die Vorgaben für Nicht-HIV-positive Patienten hilfreich. Die bereits bekannten Besonderheiten bei HIV-Patienten sind zu berücksichtigen. Wünschenswert sind klare Leitlinien auf Basis belastbarer Daten.

**Praktische Tipps bei Komorbidität oder Gefahr einer Komorbidität HIV-Infekt und D.m.**

- 1. Regelmäßige, mindestens einmal jährliche Kontrollen Nüchtern-glucose alternativ HbA<sub>1c</sub>**
- 2. Abschätzung der existierenden IR, in Ermangelung besserer Tools z. B. HOMA-Index**
- 3. Regelmäßige, einmal pro Quartal, Kontrollen des Kreatinins (GFR), besondere Aufmerksamkeit beim Einsatz renal eliminerter ART**
- 4. Auswahl ART mit geringem oder fehlendem negativem Einfluss auf die IR**
- 5. Orales Antidiabetikum der 1. Wahl: Metformin, Kontrollen Laktat und Kreatinin**
- 6. Beachtung bekannter Interaktionen ART und Antidiabetika**

### Der Fall

Ein 64-jähriger HIV-infizierter Patient mit bekanntem Diabetes mellitus Typ II, fortgeschrittener Herzinsuffizienz, Z. n. ICB-Implantation und Z. n. linksventrikulärem Thrombus. Bek. chronische Niereninsuffizienz I-II°. An relevanten weiteren Diag-

nosen sind eine Depression sowie eine arterielle Hypertonie bekannt. Bezüglich der HIV-Infektion besteht eine langjährig gute Einstellung mit stabil supprimierter HIV RNA < 50 cps/ml und CD4-Zellen > 500/μl. Aufgrund einer Depression erfolgte eine Anpassung der cART von ABC/3TC+EFV zunächst auf ABC/3TC und RAL, was jedoch gastrointestinal bei Acarbose-Komedikation nicht vertragen wurde. Daher erfolgte eine Umstellung auf ABC/3TC+DTG, worunter ein Anstieg der Retentionsparameter (Kreatinin 1,2 mg/dl auf 2,0 mg/dl und im Verlauf 2,9 mg/dl; s. hierzu auch unten) beobachtet wurde. Daher erfolgte eine Umstellung auf ABC/3TC+RPV. Unter allen cART-Regimen blieb eine stabile HIV-Suppression < 50 cps/ml aufrecht erhalten. Aufgrund der bekannten Komorbiditäten nimmt der Patient als Dauermedikation ASS 100 mg/die, Valsartan 16 mg/die, Torasemid 10 mg/die und Spironolacton 25 mg/die ein. Zur Therapie des Diabetes

mellitus wird Acarbose mit 6 mg/die bei guter Verträglichkeit eingenommen. Aufgrund einer ungenügenden Einstellung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes > 7,5% wurde trotz bestehender Herzinsuffizienz bei GFR 60 ml/min ein Versuch einer vorsichtigen Metformin-Re-Exposition mit 2x 500 mg/die begonnen. Unmittelbar nach Re-Exposition kam es bei zeitgleicher Umstellung der cART auf ABC/3TC + DTG zu einem Anstieg der Retentionsparameter mit einem Kreatinin-Wert im Serum bis 2,9 mg/dl. Metformin wurde unverzüglich abgesetzt, die diuretische Therapie pausiert, im Verlauf reduziert und Spironolacton bei Hyperkaliämie abgesetzt. Die ART wurde wie oben beschrieben auf ABC/3TC +RPV umgestellt. Zuletzt zeigten sich im normgewichtigen Patienten unter Acarbose-Therapie und Diät stabile HbA<sub>1c</sub>-Werte von 6,9 mg/dl, weshalb auf weitere Interventionen verzichtet wurde.

### Interaktionspotential

Leider gibt es wenige PK-Studien, die das Interaktionspotential der Antidiabetika mit der ART beschreiben. Aber dieser Fall zeigt, dass Transportermoleküle eine Rolle spielen können. Auch Begleitmedikamente interagieren. So können Sartane und Spironolacton die Kaliumspiegel anheben, was besonders bei einer Niereninsuffizienz und bei älteren Patienten zu einer Hyperkaliämie führen kann.

### Alpha-Glucosidase Inhibitor

Für **Acarbose** werden keine Interaktionen

mit der ART beschrieben. Ob und in wie weit Raltegravir einen Einfluss auf Acarbose hat, ist unklar. Es gibt Arzneimittel wie z. B. Neomycin, die vermehrt gastrointestinale Nebenwirkungen unter Acarbose auslösen können. Der Wirkmechanismus ist nicht beschrieben. Acarbose wird durch Verdauungsenzyme im Dünndarm in verschiedene Metaboliten abgebaut. Ob Raltegravir diesen Abbau beeinflusst, ist nicht untersucht. [15,16]

### Biguanide

Dolutegravir hemmt den organischen Kationentransporter OCT2 im proximalen Tubulus, über den **Kreatinin** und **Metformin** abgebaut werden. In unserem Fall trug die bereits bestehende Niereninsuffizienz mit einer GFR von 60 ml/min wahrscheinlich dazu bei, dass durch die erhöhten Metformin-Spiegel und den gehemmten Kreatininabbau die Kreatinin-Spiegel so stark anstiegen.

Weiter ist bei Metformin darauf zu achten, dass das Risiko von Hyperlaktatämie und Lactatazidose bei Patienten mit mitochondrialer Toxizität ansteigt. [15,16,17]

### Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe werden über CYP2C9 abgebaut, das von Ritonavir und Elvitegravir induziert wird. Somit ist auf die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe unter einer HIV-PI/r- oder Elvitegravir zu achten und ggf. die Dosis anzupassen. Etravirin und Efavirenz hemmen den Abbau über CYP2C9, sodass theoretisch auf Neben-

wirkungen der Sulfonylharnstoffe zu achten ist. Die Interaktion wird als klinisch weniger relevant eingestuft. **Tolbutamid** wird ebenfalls über CYP2C9, 2C8 und 2C19 abgebaut. ATV/r kann potentiell die Tolbutamid-Spiegel senken. Die Dosis ist bei Bedarf anzupassen. [15,16]

### Meglitinide

**Nateglinid** wird zu 70% über CYP2C9 und einem geringen Anteil CYP3A4 abgebaut. Nateglinid-Konzentrationsschwankungen können unter HIV-PIs auftreten, da Ritonavir CYP 2C9 induziert und CYP3A4 hemmt. Repaglinid wird über CYP 2C8 abgebaut und besitzt ein geringes therapeutisches Fenster. Atazanavir ist ein schwacher CYP2C8-Inhibitor und sollte vorsichtig mit Repaglinid verabreicht werden. Mit ATV/r werden keine signifikanten Interaktionen erwartet. [15,16]

### Glitazon

**Pioglitazon** ist ein Substrat von CYP2C8, CYP3A4, 1A2 und 2C9. Ritonavir hemmt neben CYP3A4 auch CYP2C8. Deshalb sollte auf Spiegelschwankungen unter den HIV-PIs geachtet werden.

### DPP-4-Inhibitoren

**Sitagliptin** wird primär über CYP3A4 und CYP2C8 abgebaut. Bei normaler Nierenfunktion werden keine Interaktionen erwartet, bei schwerer Niereninsuffizienz könnte theoretisch der hemmende Effekt der HIV-PIs auf das CYP3A4 bei Sitagliptin Spiegelschwankungen hervorrufen. [15,16]

## UNSERE EXPERTEN

### Dermatologie

Dr. med. Robert Jablonka

### Endokrinologie

PD Dr. med. Frank Ackermann

### Gynäkologie

PD Dr. med. Andrea Gingelmaier

### Hepatology

Dr. med. Patrick Ingiliz

PD Dr. med. Jan-Christian Wasmuth

### Immunologie

Dr. med. Hans Heiken

### Infektiologie

Dr. med. Tim Kümmerle

Dr. med. Anja Meurer

Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh

Dr. med. Christoph Wyen

### Kardiologie

Dr. med. Jost Stalke

### Klinische Forschung

Dr. phil. Eva Wolf, MPH

### Lipidologie

Prof. Dr. med. Werner O. Richter

### Nephrologie

Dr. med. Ansgar Rieke

### Neurologie

Dr. med. Thorsten Rosenkranz

### Onkologie

PD Dr. med. Christian Hoffmann

### Pädiatrie

Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling

### Pharmazie

Nikola Hanhoff, Pharmazeutin

Leonie Meemken, Pharmazeutin

### Psychiatrie

Dr. med. Christian Perro

### Substitution

Dr. med. Markus Müller

### Virologie

Dipl. Biol. Patrick Braun

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie



GILEAD



MSD

InXFO hat die Informationen nach bestem Wissen recherchiert. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

Impressum: INXFO-GbR, Hinzstraße 17, 50937 Köln

Logistikteam: Patrick Braun, Tim Kümmerle, Leonie Meemken, Eva Wolf, Christoph Wyen;

technischer Support: Stefan Preis, CLINOVATE



## Literatur

- 1 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes –Langfassung, 1. Auflage. Version 3. 2013, zuletzt geändert: April 2014.  
Available from: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie); accessed 2014-09-25.
- 2 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352 (1998) 854–865.
- 3 Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Jul 7.
- 4 Li Y, Hu Y, Ley SH, Rajpathak S, Hu FB. Sulfonylurea Use and Incident Cardiovascular Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Prospective Cohort Study Among Women. *Diabetes Care*. 2014 Aug 22.
- 5 Freeman JS. Role of the Incretin Pathway in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76(suppl 5):S12–S19.
- 6 EMA-website, available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/03/WC500140866.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/03/WC500140866.pdf), accessed at 2014-09-30.
- 7 Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 8; 173(7):534-9.
- 8 Scirica BM1, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3; 369(14):1317-26.
- 9 Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*. 2013 Jan 12; 381(9861):117-24.
- 10 Winston J, Deray G, Hawkins T, et al. Kidney disease in patients with HIV Infection and AIDS. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1449–1457
- 11 Monroe AK, Chander G, Moore RD. Control of Medical Comorbidities in Individuals with HIV *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 December 15; 58(5): 458–462.
- 12 Moyo D, Tanthuma G, Cary MS, Mushisha O, Kwadiba G, Chikuse F, Steenhoff AP, Reid MJA. Cohort study of diabetes in HIV-infected adult patients: Evaluating the effect of diabetes mellitus on immune reconstitution. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014; 103: e34–e36
- 13 Feeney ER, Mallon PW.G. Insulin resistance in treated HIV infection. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 25: 443–458
- 14 Zong J, Borland J, Jerva F, Wynne B, Choukour M, Song I. The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. *Journal of the International AIDS Society* 2014, 17(3): 19584
- 15 Chu C, Umanski G, Blank A, Meissner P, Grossberg R, Selwyn PA. Comorbidity-Related Treatment Outcomes among HIV-Infected Adults in the Bronx, NY. *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 2011; 88(3): 507-516
- 16 Tseng A, Drug Interaction Tables. [www.hivclinic.ca/main/drugs\\_home.html](http://www.hivclinic.ca/main/drugs_home.html)
- 17 Back D, Drug Interaction Tables. [www.hiv.drug-interactions.com](http://www.hiv.drug-interactions.com)
- 18 Clinical Pharmacology Datenbank. <http://www.clinicalpharmacology.com>