

[ Dieses Dokument ist ausschließlich  
medizinischem Fachpersonal vorbehalten. ]

# New Drugs

**Suliqua<sup>®</sup>**

**(Fixkombination Insulin glargin plus Lixisenatid)**

Stellenwert im Management des Typ-2-Diabetes

## Einleitung



**OA Dr. Helmut Brath**

Diabetes- und Fettstoffwechselambulanz,  
Gesundheitszentrum Wien-Süd

Zu den wichtigsten Zielen in der Therapie des Typ-2-Diabetes zählt es, möglichst früh im Krankheitsverlauf eine gute und dauerhafte glykämische Kontrolle zu erzielen, da die Hyperglykämie entscheidend zur Entstehung mikrovaskulärer Komplikationen beiträgt und einen Kofaktor bei der Entwicklung makrovaskulärer Erkrankungen darstellt. Gleichzeitig gilt es, das Auftreten von Hypoglykämien zu vermeiden, weil diese das Risiko z.B. für makrovaskuläre Ereignisse und kardiale Arrhythmie erhöhen und massiv die Lebensqualität der Betroffenen reduzieren. Aufgrund des progredienten Charakters des Typ-2-Diabetes sind die Definition individueller Therapieziele sowie die Auswahl und laufende Anpassung der geeigneten Therapie anhand von Wirksamkeit und Sicherheit eine große Herausforderung für die behandelnden Ärzte.

Sowohl die gemeinsamen Guidelines der Amerikanischen und der Europäischen Diabetesgesellschaften (ADA bzw. EASD) (1) als auch die Praxisleitlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft (ÖDG) (2) empfehlen einen Stufenalgorithmus, beginnend mit oralen Antidiabetika, die bei Nichterreichen des glykämischen Ziels mit injizierbaren Antidiabetika wie Insulin und/oder einem GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) kombiniert werden können.

Allerdings wird die Therapieintensivierung mit Insulin aufgrund von Bedenken im Hinblick auf mögliche unerwünschte Wirkungen wie Gewichtszunahme und Hypoglykämien häufig verzögert („Therapeutic Inertia“). (3)

Doch auch nach Einleitung einer Insulintherapie ist bei den meisten Patienten eine laufende Therapieanpassung erforderlich, um die gewünschte glykämische Kontrolle zu erzielen. Um eine ausreichende HbA<sub>1c</sub>-Senkung zu erzielen, müssen sowohl die Nüchtern- als auch die postprandiale Glukose therapeutisch adressiert werden.

Während ein Basalinsulin, wie Insulin glargin, die nächtliche Hypoglykämie kontrolliert und somit die Nüchternglukose stark reduziert, senkt Lixisenatid den postprandialen Blutzucker (ppBZ) und trägt somit essentiell zur HbA<sub>1c</sub>-Zielerreichung bei. (4-7) Damit können jene 40–50% der Patienten mit Typ-2-Diabetes, die ihr individuelles glykämische Ziel mit einer Basalinsulintherapie nicht erreichen (8-10), von der Kombination profitieren.

Im vorliegenden Beitrag werden neben der Rationale für die Kombination der beiden Substanzen Daten aus Phase-III-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der Fixkombination von Insulin glargin und Lixisenatide als individuell titrierbare Einmalgabe vorgestellt.

## Suliqua<sup>®</sup>, die Fixkombination von Insulin glargin und Lixisenatid

Einander ergänzende Wirkmechanismen.

**Lixisenatid** ist ein GLP-1-RA mit einer besonders ausgeprägten Wirkung auf die Mahlzeit bezogene Magenentleerungsverzögerung. Dies verhindert einen übermäßigen Anstieg des ppBZ und entlastet dadurch die insulinproduzierenden Betazellen. Zusätzlich mindert Lixisenatid wesentlich die Glukagonfreisetzung in der Alphazelle des Pankreas (**Abb.1**) (11).

Das GetGoal-Studienprogramm konnte zeigen, dass Lixisenatid add-on zu Basalinsulin dessen Wirkung ergänzt. (6,7,12)

**iGlarLixi** ist eine titrierbare Fixdosis-Kombination von iGlar und Lixisenatid, die mittels einmal täglicher subkutaner Injektion verabreicht wird. Suliqua<sup>®</sup> wurde in Europa in zwei Pen-Varianten zu 10–40 IE (100 IE Insulin glargin + 50µg Lixi) und 30–60 IE (100 IE Insulin glargin + 33µg Lixi) im Jänner 2017 zugelassen.

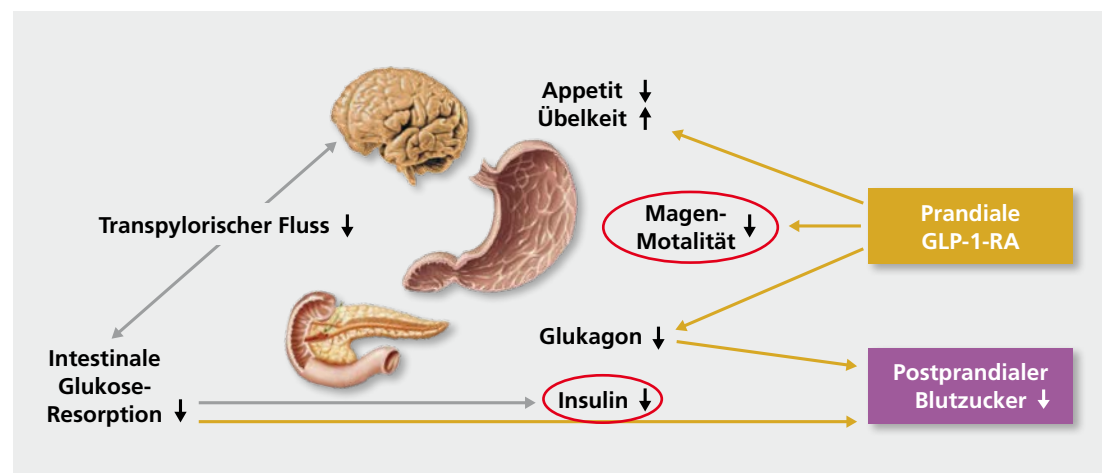
Die Fixkombination beschränkt die Lixi-Abgabe auf eine maximale Dosis von 20µg/Tag und erlaubt eine langsame Steigerung der Lixi-Abgabe abhängig von der Insulin-Titrierung.

**Die klinische Rationale für die Kombination** eines Basalinsulins mit einem kurzwirksamen (prandialen) GLP-1-RA beruht einerseits auf den einander ergänzenden Effekten der beiden Substanzen, andererseits in der Abschwächung der nachteiligen Effekte. (13)

iGlar verbessert die Nüchternblutzucker, während Lixi den postprandialen Blutzucker senkt, ohne das Hypoglykämierisiko zu erhöhen. Darüber hinaus kann Lixi die unter iGlar beobachtete

Gewichtszunahme vermindern oder aufheben. Weiters können die von GLP-1-RA bekannten gastrointestinalen Nebenwirkungen durch die Titrierung abgeschwächt werden. (4,5,7,14)

**Abb.1: Wirkmechanismus prandialer GLP-1-RA**



Modifiziert nach: Meier JJ et al., Diabetes Care 2015; 38:1263-1273

## LixiLan-L-Studie: Mit Suliqua® ins HbA<sub>1c</sub>-Ziel

Unter iGlarLixi erreichten wesentlich mehr Patienten die glykämischen Ziele als unter iGlar bei weniger Hyoglykämien.

Die offene, randomisierte, multinationale, multizentrische LixiLan-L-Phase-III-Studie (15) untersuchte die Wirksamkeit der titrationsfähigen Fixkombination iGlarLixi im Vergleich zu iGlar bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit Basalinsulin (ohne oder mit bis zu zwei OAD) keine ausreichende glykämische Kontrolle erreichten. Beim Einschluss in die Studie musste für mindestens sechs Monate eine Behandlung mit Basalinsulin und für mindestens zwei Monate eine konstante Therapie mit einer Dosis zwischen 15 und 40 Units/Tag bestan-

den haben. In der Vortherapie erlaubte OAD waren Metformin, Sulfonylharnstoff, Glinid, SGLT-2-Inhibitor oder DPP-4-Inhibitor.

**Studiendesign:** Die insgesamt 736 Teilnehmer mit einer mittleren Diabetesdauer von 12 Jahren, einer mittleren Vorbehandlungszeit mit Basalinsulin von drei Jahren und einem BMI von 31kg/m<sup>2</sup> (±4,3kg/m<sup>2</sup>) erhielten einmal täglich entweder iGlarLixi oder iGlar.

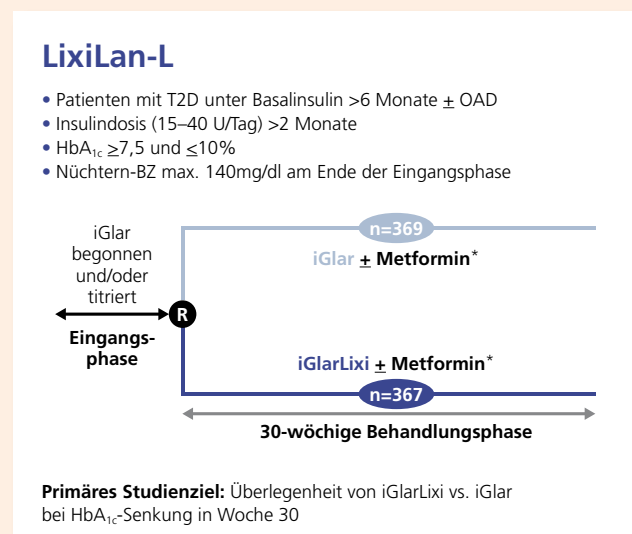
Während einer 6-wöchigen Run-in-Phase (S) wurden alle OAD außer Metformin abgesetzt, das Insulin auf iGlar umgestellt und die tägliche Dosis bei Bedarf mit dem Ziel von max. 140mg/dl NBZ (Nüchternblutzucker) titriert. Ab der Baseline (BL) wurden die Patienten in zwei Gruppen (iGlar und iGlarLixi) randomisiert (**Abb.2**).

**iGlarLixi** wurde einmal täglich vor dem Frühstück mittels **SoloStar-Pen** entsprechend dem Insulinbedarf durch den Patienten selbst verabreicht.

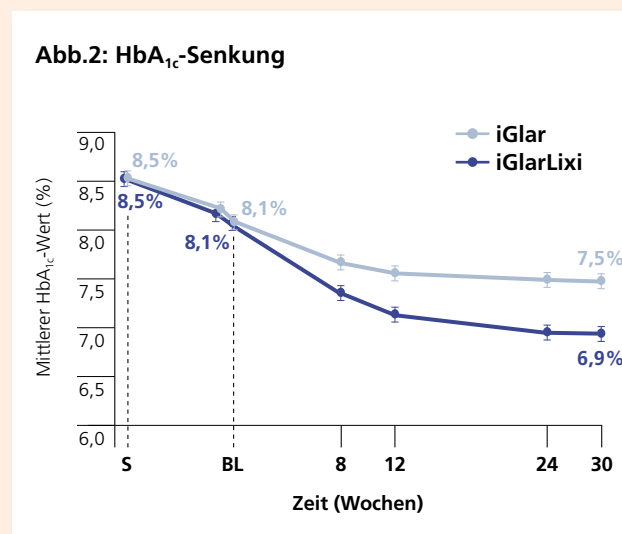
Verfügbare Mischungsverhältnisse waren  
2 Units iGlar : 1µg Lixi (Abgabe 10–40 Units iGlar) oder  
3 Units iGlar : 1µg Lixi (Abgabe 30–60 Units iGlar).

Die Startdosis entsprach dem während der Eingangsphase ermittelten Bedarf und konnte frühestens nach zwei Wochen einmal wöchentlich titriert werden. Ziel war eine durch Selbstmessung ermittelte Plasmaglukose von 80–100mg/dl unter Vermeidung von Hypoglykämien.

**Wirksamkeit:** Bereits während der Eingangsphase sank der HbA<sub>1c</sub>-Wert von 8,5 auf 8,1%. Als primärer Endpunkt wurde die HbA<sub>1c</sub>-Veränderung in Woche 30 gegenüber dem Ausgangswert definiert. Diesbezüglich zeigte iGlarLixi im Vergleich zu iGlar eine signifikant stärkere Senkung (–1,1 vs. –0,6%; p<0,0001; **Abb.2**).



\* iGlar-Dosierung je nach NBZ-Ziel angepasst, max. 60 U/Tag



Nach: Aroda VR et al., Diabetes Care 2016; 39:1972-1980

Auch in den sekundären Endpunkten war iGlarLixi gegenüber iGlar überlegen. So erreichten mehr Patienten unter iGlarLixi den HbA<sub>1c</sub>-Zielwert <7% (55 vs. 30%; **Abb.3**), das mittlere Körpergewicht sank unter iGlarLixi um 0,7kg, während es unter iGlar um 0,7kg stieg (Differenz 1,4kg; p<0,0001). Eine kombinierte Auswertung der Endpunkte ergab, dass mehr Patienten unter iGlarLixi den HbA<sub>1c</sub>-Zielwert <7% erreichten, ohne dafür eine Gewichtszunahme oder ein höheres

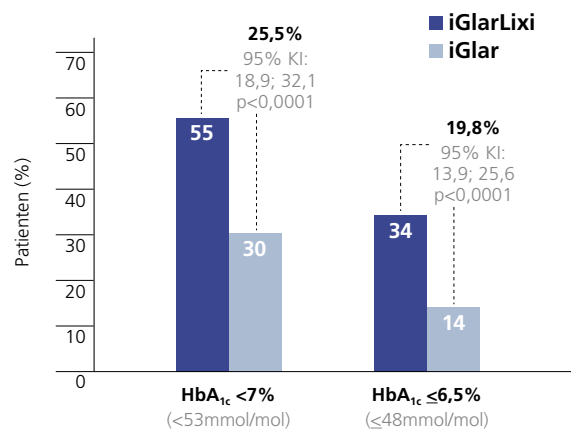
Hypoglykämierisiko in Kauf nehmen zu müssen (**Abb.4**). Die hochsignifikante und klinisch relevante Senkung der ppBZ-Messungen beweist den starken prandialen Effekt von Lixisenatid in der Fixkombination (**Abb.5**).

**Sicherheit:** Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose ≤70mg/dl) traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf; zu schweren dokumentierten Hypoglykämien

kam es insgesamt selten. Beide Behandlungen wurden gut vertragen, iGlarLixi spiegelte das bekannte Sicherheitsprofil der beiden Einzelsubstanzen wider.

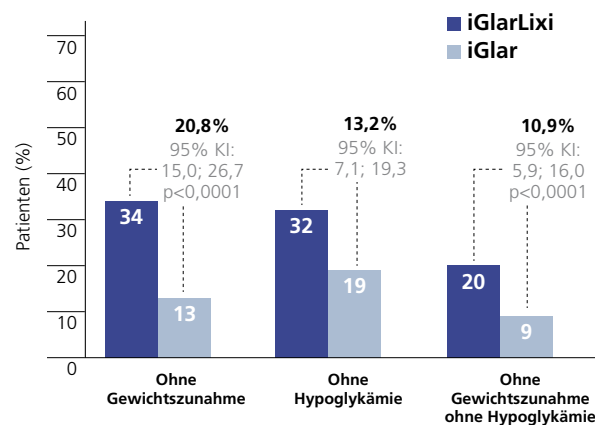
Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren gastrointestinale Störungen, die in der iGlarLixi-Gruppe etwas häufiger auftraten, jedoch in den meisten Fällen nur leicht bis moderat ausgeprägt waren und nur sehr selten zum Therapieabbruch führten (1,1%).

**Abb.3: Mit iGlarLixi erreichen mehr Patienten ihren HbA<sub>1c</sub>-Zielwert als mit iGlar**



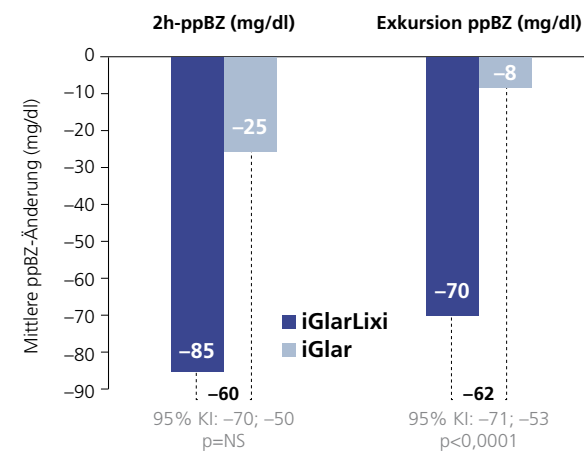
Nach: Aroda VR et al., Diabetes Care 2016; 39:1972-1980

**Abb.4: Günstigeres Gewicht und weniger Hypoglykämien trotz HbA<sub>1c</sub>-Ziel <7%**



Nach: Aroda VR et al., Diabetes Care 2016; 39:1972-1980

**Abb.5: ppBZ-Reduktion**



Modifiziert nach: Aroda VR et al., Diabetes Care 2016; 39:1972-1980

# LixiLan-O-Studie: Suliqua® gegenüber beiden Einzelkomponenten überlegen

Die komplementären Wirkmechanismen verbessern die Wirksamkeit und schwächen unerwünschte Wirkungen ab.

Die randomisierte, multinationale, multizentrische klinische Phase-III-Parallelgruppenstudie LixiLan-O (16) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von iGlarLixi im Vergleich zu den beiden Einzelkomponenten iGlar und Lixi.

**Studiendesign:** Eingeschlossen waren 1.170 insulinnaive Patienten mit Typ-2-Diabetes, die unter einer oralen Therapie (Metformin ± ein weiteres OAD aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe, Glinide, SGLT-2-Inhibitoren oder DPP-4-Inhibitoren) keine ausreichende glykämische Kontrolle erzielten. Zu

Studienbeginn betrug die mittlere Diabetesdauer 8,8 Jahre, der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert 8,2% (S) und der BMI 31,7kg/m<sup>2</sup>.

Während einer 4-wöchigen Eingangsphase wurden alle Patienten auf eine Metformin-Monotherapie umgestellt und die Dosierung (BL) entsprechend dem Bedarf angepasst. Anschließend erhielten die Patienten randomisiert im Verhältnis 2:2:1 iGlarLixi, iGlar oder Lixi über 30 Wochen unter Beibehaltung von Metformin.

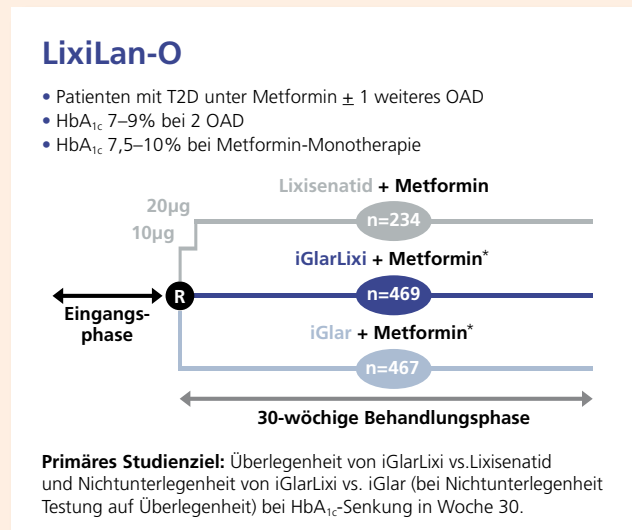
**iGlarLixi** wurde einmal täglich vor dem Frühstück mittels **SoloStar Pen** selbst appliziert (siehe Seite 3) und ebenso wie iGlar einmal wöchentlich auf eine Nüchternplasmaglukose von 80–100mg/dl bis zu einer Insulindosis von max. 60 Units/Tag titriert. Auch die Einzelsubstanzen iGlar und Lixi wurden in vorgefüllten Pens zur Verfügung gestellt. Die Lixi-Startdosis von 10µg konnte nach zwei Wochen auf eine Erhaltungsdosis von 20µg erhöht werden.

**Wirksamkeit:** Die als primärer Endpunkt definierte Änderung des mittleren HbA<sub>1c</sub> im Vergleich zum Ausgangswert nach 30 Wochen war mit -1,63% unter iGlarLixi stärker als unter iGlar (-1,34%) und unter Lixi (-0,83%; **Abb.6**). Auch erreichte ein signifikant größerer Anteil mit iGlarLixi den HbA<sub>1c</sub>-Zielwert (74%) als mit den beiden Monotherapien (iGlar 59%, Lixi 33%). Das Körpergewicht verringerte sich unter iGlarLixi (-0,3kg) und unter Lixi (-2,3kg) und stieg unter iGlar (+1,1kg). Die Reduktion des Nüchternblutzuckers war unter iGlarLixi und unter iGlar vergleichbar, jedoch unter Lixi alleine nicht

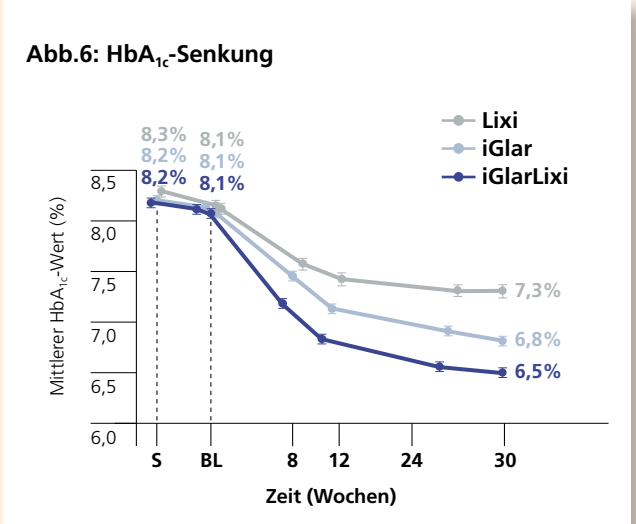
so ausgeprägt. Hingegen war die ppBZ-Senkung nach einem standardisierten Frühstück unter iGlarLixi am stärksten ausgeprägt (**Abb.7**).

Wie in LixiLan-L erreichten auch hier mehr Patienten die stärkere HbA<sub>1c</sub>-Senkung ohne Erhöhung von Körpergewicht und/oder Hypoglykämien.

**Verträglichkeit:** Die Häufigkeit symptomatischer dokumentierter Hypoglykämien war mit iGlarLixi und iGlar vergleichbar und in der Lixi-Gruppe geringer. Insgesamt wurden alle Thera-



\*iGlar-Dosierung je nach NBZ-Ziel angepasst, max. 60 U/Tag



Nach: Rosenstock J et al., Diabetes Care 2016; 11:2026-2035

## Kommentar

Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching

Facharzt für Innere Medizin (Endokrinologie und Stoffwechsel), Wien

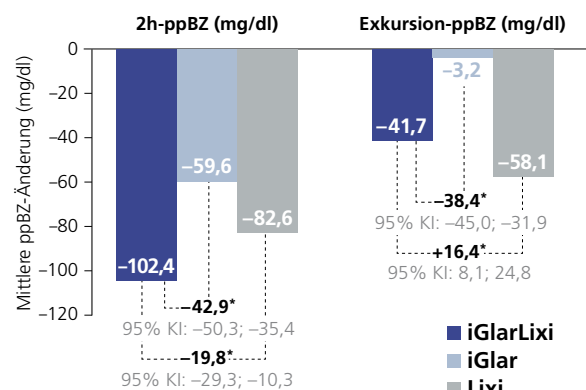


**A**ufgrund des progredienten Charakters des Typ-2-Diabetes mit fortschreitendem Betazellverlust benötigt ein großer Anteil der Patienten im langjährigen Verlauf der Erkrankung eine Therapieintensivierung mit Insulin. Die einander ergänzenden Wirkungen von Insulin (NBZ) und GLP-1-RA (ppBZ) lassen erwarten, dass unerwünschte Effekte (wie z.B. Hypoglykämierisiko und mögliche Gewichtszunahme bei Insulin bzw. gastrointestinale Nebenwirkungen bei GLP-1-RA) bei einer Kombination der beiden Substanzklassen abnehmen, weil die Dosis in moderaten Schritten dem individuellen Bedarf angepasst wird. Dass dies der Fall ist, zeigen eindrucksvoll die beiden im Vorangegangenen dargestellten Studien, in denen die Kombination von Insulin glargin und Lixisenatid mit den Monosubstanzen verglichen wurde. Mit einer Kombinationsbehandlung wurde eine nahezu normnahe glykämische Kontrolle erzielt, ohne dies mit einem höheren Risiko für Gewichtszunahme oder Hypoglykämien zu „erkaufen“. Neben dem Langzeitwert HbA<sub>1c</sub> werden auch die selbstgemessene Plasmaglukose sowie Nüchtern- und postprandiale Glukose günstig beeinflusst, was sich in einem sehr guten Tagesprofil niederschlägt. Besonders interessant für die Praxis ist, dass Insulin glargin und Lixisenatid als titrierbare Fixkombination erhältlich sind, die mittels Pen einmal täglich vom Patienten selbst injiziert werden kann. Durch die einfache Anwendung ergeben sich ein geringer Schulungsaufwand, eine hohe Anwendungssicherheit und eine sehr gute Therapieerfolge.

pien gut vertragen; auch hier entspricht das Sicherheitsprofil von iGlarLixi jenem der beiden Einzelsubstanzen. Unerwünschte Wirkungen waren mild bis moderat. Gastrointestinale Nebenwirkungen waren zwar unter iGlarLixi und Lixi häufiger als unter iGlar, jedoch traten Übelkeit und Erbrechen mit iGlarLixi deutlich seltener auf als unter Lixi (**Abb.8**).

**Langzeitsicherheit:** Für beide Einzelkomponenten wurden kardiovaskuläre Sicherheitsstudien (ORIGIN und ELIXA) (17, 18) durchgeführt und weisen die Unbedenklichkeit nach.

**Abb.7: ppBZ-Reduktion**



\*LS mittlere Differenz vs. iGlar oder Lixi

Modifiziert nach: Rosenstock J et al., Diabetes Care 2016; 11:2026-2203

**Abb.8: iGlarLixi hat ein gutes Verträglichkeitsprofil**

Patienten, % (n), mit zumindest einem Ereignis:	iGlarLixi % (n=469)	Insulin glargin (iGlar) % (n=467)	Lixisenatid (Lixi) % (n=233)
<b>Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE, Treatment Emergent Adverse Event)</b>			
<b>Gesamt</b>	<b>56,9</b> (267)	<b>48,6</b> (227)	<b>67,4</b> (157)
<b>Schwerwiegende</b>	<b>3,8</b> (18)	<b>4,1</b> (19)	<b>3,9</b> (9)
<b>Mit tödlichem Ausgang</b>	<b>0,4</b> (2)	<b>0,6</b> (3)	<b>0,4</b> (1)
<b>Mit Therapieunterbrechung</b>	<b>2,6</b> (12)	<b>1,9</b> (9)	<b>9,0</b> (21)
<b>Gastrointestinaler Trakt</b>			
<b>Übelkeit mit Therapieunterbrechung</b>	<b>9,6</b> (45) <b>0,4</b> (2)	<b>3,6</b> (17) <b>0,0</b> (0)	<b>24,0</b> (56) <b>2,6</b> (6)
<b>Erbrechen mit Therapieunterbrechung</b>	<b>3,2</b> (15) <b>0,4</b> (2)	<b>1,5</b> (7) <b>0,0</b> (0)	<b>6,4</b> (15) <b>1,7</b> (4)
<b>Durchfall mit Therapieunterbrechung</b>	<b>9,0</b> (42) <b>0,2</b> (1)	<b>4,3</b> (20) <b>0,0</b> (0)	<b>9,0</b> (21) <b>0,9</b> (2)

Nach: Rosenstock J et al., Diabetes Care 2016; 11:2026-2203



# New Drugs

335759 – SAAT.DIA.17.04.0198

## FACHKURZINFORMATION: Suliqa 100 Einheiten/ml + 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Suliqa 100 Einheiten/ml + 33 Mikrogramm/ml Injektionslösung in einem Fertigpen.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

• **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jeder Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin glargin\* und 150 bzw. 100 Mikrogramm Lixisenatid in 3 ml Lösung. Jeder ml enthält 100 Einheiten Insulin glargin und 50 bzw. 33 Mikrogramm Lixisenatid. Jeder Dosissschritt enthält 1 Einheit Insulin glargin und 0,5 bzw. 0,33 Mikrogramm Lixisenatid. \*Insulin glargin wird durch rekombinante DNA-Technologie in *Escherichia coli* hergestellt. Das Dosisfenster auf dem Pen zeigt die Anzahl der Dosissschritte an. • **Liste der sonstigen Bestandteile:** Glycerol 85 %, Methionin, 2,7 mg Metacresol/ml, Zinkchlorid, Salzsäure 36 % (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. • **Anwendungsgebiete:** Suliqa wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, wenn Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel oder mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert. • **Gegenanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile • **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, 75008 Paris Frankreich • **Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers:** sanofi-aventis GmbH, 1220 Wien, Österreich • **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig • **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10AE54. • **Stand der Information:** Januar 2017. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

**REFERENZEN:** (1) Inzucchi S et al., Diabetes Care 2015; 38:140-149 (2) Clodi M et al., Wien Klin Wochenschr 2016; 128(Suppl.2):37-228 (3) Khunti K et al., Diabetes Care 2013; 36:3411-3417 (4) Charbonnel B et al., J Diabetes Complications 2014; 28:880-886 (5) Raccach D et al., J Diabetes Complications 2014; 28:40-44 (6) Riddle MC et al., Diabetes Care 2013; 36:2489-2496 (7) Riddle MC et al., Diabetes Care 2013; 36:2497-2503 (8) Bonora E et al., Diabetologia 2006; 49:846-854 (9) Erlinger TP et al., Diabetes Care 2001; 24:1734-1738 (10) Monnier L et al., Diabetes Care 2007; 30:263-269 (11) Meier JJ et al., Diabetes Care 2015; 38:1263-1273 (12) Seino Y et al., Diabetes Obes Metab 2012; 14:910-917 (13) Rosenstock J et al., Diabetes Care 2016; 39:1579-1586 (14) Rosenstock J et al., Diabetes Care 2016; 39:1318-1328 (15) Aroda VR et al., Diabetes Care 2016; 39:1972-1980 (16) Rosenstock J et al., Diabetes Care 2016; 11:2026-2035 (17) The ORIGIN Trial Investigators, N Engl J Med 2012; 367:319-328 (18) Pfeffer MA et al., N Engl J Med 2015; 373:2247-2257

**IMPRESSUM:** New Drugs ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., A-1070 Wien, Seidengasse 9/Top1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead, Redaktion: Mag. Andrea Weiss. Hinweis: Diese Publikation ist für Angehörige von Gesundheitsberufen zugänglich und dient deren Fortbildung. Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung der Firma sanofi-aventis GmbH ermöglicht.