

STATUS QUO IN DER ORALEN DIABETESTHERAPIE

Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Dr. Erwin Rebhandl, Arzt für Allgemeinmedizin und Univ.-Lektor für Allgemeinmedizin, Haslach

Die Konsequenzen der Diagnose Diabetes mellitus werden heute nach wie vor bei Weitem unterschätzt. Bereits der HbA1c-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose des Diabetes gibt Aufschluss über den weiteren Verlauf der Erkrankung. Im Wesentlichen ist bei hohen Ausgangs-HbA1c-Werten mit einer frühen Progredienz zu rechnen. Erkrankt ein 50-Jähriger an Diabetes, bedeutet dies einen mittleren Verlust der Lebenserwartung von ca. sieben Jahren. Daher ist es besonders wichtig, das Bewusstsein für die Erkrankung Diabetes bei Ärzten, Patienten und in der Bevölkerung zu sensibilisieren und die Versorgungssituation weiter zu verbessern. Eine Querschnittuntersuchung an 30.000 Patienten in deutschen Praxen und Ambulanzen zeigt, dass die glykämischen Zielwerte nur bei ca. 10–25% der Patienten erreicht werden und die Blutdruckzielwerte nur bei 7,5% (Berthold *et al.*, 2007). Der richtige Einsatz einer potenten antidiabetischen Therapie ist ein wesentlicher Faktor für die Verzögerung der Krankheitsprogression.

INTEGRALE THERAPIE DES TYP-2-DIABETES

(ÖDG 2009, adaptiert 2010)

Die Grundlage der aktuellen Diabetes-therapie ist die Lebensstilmodifikation mit körperlicher Aktivität und Optimierung der Ernährungssituation sowie Gewichtsreduktion; darüber hinaus sollte jeglicher Nikotinkonsum beendet werden. Körperliche Aktivität sollte in einer Intensität von 30–60 Minuten 3–7-mal pro Woche erfolgen. Eine Patientenschulung ist vor allem im Hinblick auf diätetische Maßnahmen, körperliche Aktivität und notwendige Kontrollen erforderlich.

Folgende Therapieziele sind zu beachten:

- **HbA1c-Wert** <6,5%, Nüchternblutzucker <110 mg/dl, postprandialer Blutzucker (kapilläre Selbstmessung) <135 mg/dl
- **Lipidsenkung:** LDL-Cholesterin <70 mg/dl optimal (70–100 mg/dl ausreichend), HDL-Cholesterin >60 mg/dl optimal (>40 mg/dl ausreichend), Triglyzeride <150 mg/dl
- **Blutdruck:** <130/80 mmHg, bei diabetischer Nephropathie <125/75 mmHg

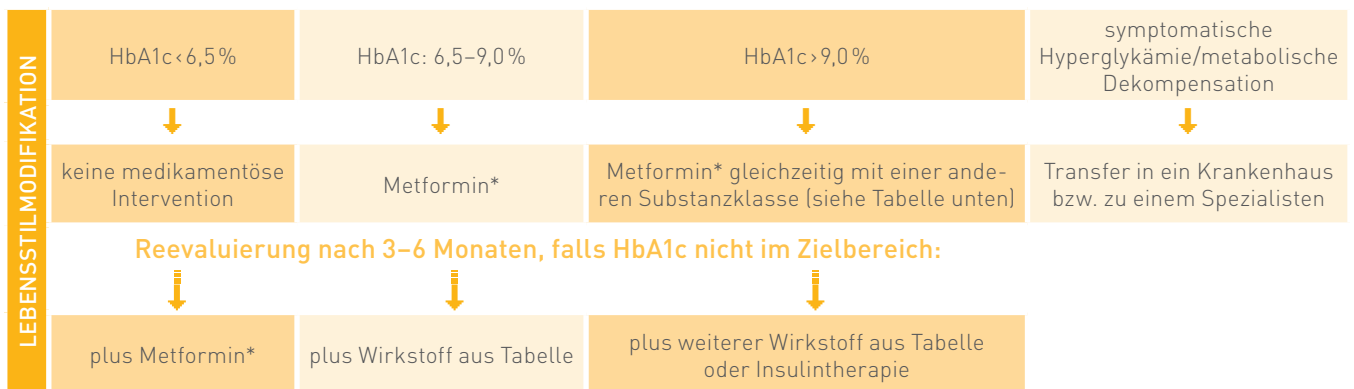
Wesentlich in der Therapie des Typ-2-Diabetes ist die medikamentöse Vier-Säulentherapie, d.h. die Verbesserung des HbA1c-Werts, des Blutdrucks, der Lipidsituation und die Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers. Neueren Daten zufolge ist die Verabreichung von Acetylsalicylsäure (ASS) in der Primärprävention allerdings nicht unkritisch zu sehen. In zwei großen Studien kam es unter laufender ASS-Therapie zu keiner signifikanten Reduktion des kardiovaskulären Risikos (Ogawa *et al.*, 2008; Belch *et al.*, 2008).

ANTIHYPERGLYKÄME MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Der Haupteffekt einer antihyperglykämischen Therapie, d.h. die Optimierung der Blutzuckerwerte, besteht in der Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen. Wie in vielen Studien gezeigt wurde, kann eine Verbesserung der Glukosesituation das Auftreten mikrovaskulärer Sekundärkomplikationen wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie um bis zu 70% reduzieren. Die makrovaskulären Komplikationen wie auch die Mortalität werden durch die Therapie der Blutglukosesituation weniger stark beeinflusst. Diese Erkenntnis wurde mit einigen großen Studien (ACCORD, ADVANCE, VADT) belegt. Generell zeigt sich, dass eine nach längerer Diabetesdauer (>8 Jahre) eingeleitete intensiviertere Therapie keine Reduktion makrovaskulärer Komplikationen bewirkt, zumindest ohne raschen Effekt. Dies gilt nicht für Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus, die auch hinsichtlich makrovaskulärer Komplikationen von einer optimalen Stoffwechseleinstellung profitieren.

Der Beginn einer medikamentösen Therapie richtet sich nach dem HbA1c-Wert bei der Diagnosestellung (ÖDG 2009). Ab einem HbA1c-Wert von 6,5–9,0% sollte mit Metformin als Monotherapie begonnen werden. Bei HbA1c-Werten >9,0% bzw. Verschlechterung der Glukosestoffwechselsituation ist eine Kombinationstherapie einzuleiten, wobei zu Metformin eines der Medikamente aus der ÖDG-Tabelle hinzugefügt werden sollte (siehe Tabelle).

TABELLE: Therapie nach Diagnose Diabetes mellitus 2



KLASSE	HBA1C	HYPOGLYKÄMIE	VORTEILE	NACHTEILE
Metformin*	↓↓	↓	Gewichtsneutralität, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse	KI und GI-Nebenwirkungen

Hinzufügen eines Wirkstoffes, der für den einzelnen Patienten auf Basis der unten angeführten Vor- und Nachteile am besten geeignet ist (Wirkstoffe in alphabetischer Reihenfolge)

KLASSE	HBA1C	HYPOGLYKÄMIE	VORTEILE	NACHTEILE
Alpha-Glucosidase-Inhibitoren	↓	nein	verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral	GI-Nebenwirkungen
DPP-4-Hemmer	↓ bis ↓↓	nein	verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle, gewichtsneutral, mögliche Betazellprotektion	neuer Wirkstoff (unbekannte Langzeitsicherheit)
Inkretinmimetikum	↓↓	nein	Gewichtsreduktion	neuer Wirkstoff (unbekannte Langzeitsicherheit), Nausea
Insulin	↓↓↓	ja	keine Dosisobergrenze, viele Arten, flexible Regelungen	Gewichtszunahme
Insulinsekretagoga:				
Sulfonylharnstoffe	↓↓	ja	Gliclazid & Glimperid sind mit weniger Hypoglykämien und Gewichtszunahme verbunden als Glibenclamid	mögliche Gewichtszunahme
Glinide	↓ bis ↓↓	ja	verbesserte postprandiale BZ-Kontrolle	dreimal tägliche Dosierung, mögliche Gewichtszunahme
Pioglitazon	↓↓	nein	mögliche Betazellprotektion, Reduktion makrovaskulärer Ereignisse	Gewichtszunahme, periphere Ödeme, Frakturen bei Frauen

↓ = <1,0% HbA1c-Senkung, ↓↓ = 1,0–2,0% HbA1c-Senkung, ↓↓↓ = > 2,0% HbA1c-Senkung

Reevaluierung alle drei Monate, falls der HbA1c-Wert nicht im Zielbereich ist, plus Gabe von weiterem Wirkstoff aus Tabelle oder Insulintherapie.

* bei BMI < 22kg/m², Kontraindikationen, Unverträglichkeit: Wirkstoff einer anderen Substanzklasse aus Tabelle
Die antidiabetische Therapie richtet sich stets nach den jeweils gültigen Leitlinien der ÖDG (www.oedg.at).

Leitlinien der ÖDG 2009; modifiziert September 2010

Gemäß Studienlage können die verfügbaren Substanzgruppen gleichwertig eingesetzt werden. Ebenso kann eine Substitution von basalem und prandialem Insulin bzw. eine Insulintherapie zu jedem Zeitpunkt eingeleitet werden.

Eine orale Dreifachkombination ist in den letzten Jahren zunehmend attraktiv geworden. Die Einführung der Kombinationstabletten hat diese Therapieform auch hinsichtlich der Compliance verbessert. Nicht vergessen sollte man allerdings dass der Nutzen für das HbA1c nicht additiv ist, sondern mit jeder zusätzlichen Tablette – im Vergleich zur Monosubstanz – geringer wird. Es sollte daher rechtzeitig an eine Insulinisierung gedacht werden.

Biguanide (Metformin)

Metformin wirkt hauptsächlich über die Hemmung der überhöhten hepatischen Glukoseproduktion und führt über verringerte Glukoneogenese in der Leber und vermehrte Glukoseaufnahme im Muskel zu einer Besserung der Glukosehomöostase. Typischerweise kann unter Metformin-Monotherapie das HbA1c im Mittel um 1,5% gesenkt werden. Diarrhoe ist die häufigste Nebenwirkung einer Metformintherapie. Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) unter Metformintherapie sollte das Serum-Kreatinin 1,2 mg/dl nicht übersteigen. Vorteilhaft ist die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR), wobei Metformin ab GFR-Werten < 50 (< 30) ml/min unbedingt abzusetzen bzw. kontraindiziert ist.

Alpha-Glukosidasehemmer

Die Alpha-Glukosidasehemmer Acarbose und Miglitol hemmen die Spaltung von Oligosacchariden im Verdauungstrakt. Dadurch wird die Bildung und Resorption von einfachen Kohlenhydraten verlangsamt. Acarbose wird nicht renal eliminiert und kann daher bei Niereninsuffizienz eingenommen werden. Mit einer HbA1c-Senkung um 0,5–0,8% sind Alpha-Glukosidasehemmer weniger potent als Metformin. Ab einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min sollte auf den Einsatz von Acarbose verzichtet werden.

Glinide

Glinide sind prandiale Insulinreleaser mit einer kürzeren Wirkdauer als Sulfonylharnstoffderivate. Ihr Vorteil liegt in der größeren Flexibilität hinsichtlich der Nahrungsaufnahme. Repaglinid hat eine sehr kurze Halbwertszeit von 0,5–2 Stunden und wird nach hepatischer Metabolisierung biliär ausgeschieden. Die Elimination ist bei reduzierter Nierenfunktion verzögert, eine Dosisreduktion ist erst ab einer GFR <30 ml/min erforderlich.

Glitazone

Pioglitazon (Anmerkung: Rosiglitazon ist seit November 2010 nicht mehr verfügbar) ist ein potenter Insulinsensitizer. Durch diese Substanz wird die Insulinwirkung in der Leber, am Skelettmuskel und im Fettgewebe verbessert. Es erfolgt eine Differenzierung des Fettgewebes sowie eine Änderung der metabolischen und endokrinen Aktivität, verbunden mit einer Reduktion des viszeralen und einer Zunahme des subkutanen Fettgewebes. Unter Glitazontherapie ist mit einer leichten Gewichtszunahme zu rechnen.

In den letzten Jahren gab es eine heftige Diskussion über die Nebenwirkungen der Glitazone. Eine Metaanalyse ergab für Rosiglitazon ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Nissen et al., 2007). In der vorzeitig durchgeführten Interimsanalyse der RECORD-Studie, die den Einfluss von Rosiglitazon auf kardiovaskulären Tod und Hospitalisierung an über 4.000 Patienten untersuchte, konnte bei einer limitierten Follow-up-Dauer von durchschnittlich 3,75 Jahren kein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden (Home et al., 2007). Nach Evaluierung der gesamten Rosiglitazon-Daten entschied sich die „European Medical Agency“ (EMA) im September 2010 zum Verbot von Rosiglitazon bzw. Rosiglitazon-haltigen Kombinationspräparaten in Europa, und zwar mit der unmittelbaren Empfehlung keine Neuschreibungen mehr durchzuführen.¹ Patienten, die bereits eine antidiabetische Therapie mit Rosiglitazon erhalten, sollten die Therapie nicht eigenmächtig absetzen, sondern vom behandelnden Arzt zwecks Umstellung auf individuell geeignete Therapiealternativen bestellt werden (EMA 2010a, b).

Für Pioglitazon hingegen zeigt die randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte PROACTIVE-Studie, die das Sicherheitsprofil von Pioglitazon an mehr als 5.000 Typ-2-Diabetikern mit makrovaskulären Erkrankungen (St.p. Myokardinfarkt, Apoplex, Koronarintervention, KHK, pAVK) untersuchte, nach ca. drei Jahren eine signifikante Risikoreduktion hinsichtlich des kombinierten sekundären Endpunkts aus Tod, Myokardinfarkt und Apoplex (Dormandy et al., 2005). Dieses Ergebnis wurde auch in Subgruppenanalysen für Myokardinfarkt und Insultreduktion bestätigt. Im Vergleich mit Glimepirid zeigte sich unter Pioglitazon eine signifikante Reduktion des Atheromvolumens in den

Koronargefäßen (Nissen et al., 2008). Daher ist aufgrund der derzeitigen Datenlage Pioglitazon als sicher anzusehen (auf jeden Fall in der Sekundärprävention).

Zu den Nebenwirkungen der Glitazontherapie zählen Gewichtszunahme und verstärkte Ödemneigung; Kontraindikationen sind Herzinsuffizienz und Leberfunktionsstörungen. Zusätzlich wird für Glitazone eine erhöhte Knochenfrakturrate beschrieben (Meier et al., 2008; Habib et al., 2010). Die Ursachen dafür sind bisher noch nicht ganz geklärt. Klinische Daten einer Interimsanalyse, ob die Glitazontherapie mit einem erhöhten Risiko für Blasenkrebs in Zusammenhang steht, sind demnächst zu erwarten; die EMA und die FDA gehen derzeit von keinem erhöhten Risiko aus. Pioglitazon wird exklusiv über die Leber metabolisiert und kann daher bei Niereninsuffizienz eingesetzt werden (mit Dosisreduktion ab einer Kreatinin-Clearance von <30 ml/min).

Sulfonylharnstoffe (SH)

Sulfonylharnstoffe stimulieren die Insulinsekretion; die wichtigste Nebenwirkung ist ein gesteigertes Hypoglykämierisiko. Die effektivste Wirkung erreichen SH bei halbmaximaler Dosierung, so dass eine vollständige Ausdosierung die Blutzuckerspiegel nur unwesentlich besser senkt. Die Einnahme von SH vor dem ersten Schlaganfall und das Bestehen einer SH-Therapie während der akuten Infarktphase zeigen einen positiven Effekt auf die Kurzzeitprognose von Typ-2-Diabetikern. Für Gliclazid konnte ein klarer Benefit zumindest für mikrovaskuläre Ereignisse ohne vermehrte Hypoglykämien nachgewiesen werden (ADVANCE 2008).

Bei den meisten SH beträgt die renale Elimination zwischen 50–85%. Aufgrund der Gefahr einer Kumulation biologisch aktiver Metabolite sollte spätestens ab einer GFR <30 ml/min auf 50% der Höchstdosis reduziert werden. Gliquidon wird hepatisch zu mehreren inaktiven Metaboliten abgebaut und nur zu ca. 5% renal eliminiert. Gliquidon kann daher bei eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dosisanpassung verabreicht werden.

Inkretinmimetika

Eine neue Substanzgruppe in der Diabetestherapie stellen die Inkretinmimetika dar. Glukagon-like Peptide 1 (GLP-1) und Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (GIP) sind die derzeit bekannten Inkretine. Beide werden im Darm produziert und sezerniert. Gemeinsam bedingen die Inkretine eine Stimulation der Insulinsekretion in den Betazellen des Pankreas und eine Reduktion der Glucagonproduktion in den Alphazellen bei erhöhten Glukosespiegeln.

Typ-2-Diabetiker weisen postprandial eine verzögerte und unterdrückte Insulinsekretion sowie erhöhte Glucagonspiegel auf. Man geht davon aus, dass die Inkretine für 60% der Insulinsekretion nach der Nahrungsaufnahme verantwortlich sind. Die Wirkung von GLP-1 auf die Insulinsekretion ist abhängig von der Höhe des Blutzuckers und hört bei normalem Blutzucker praktisch auf. Das Hypoglykämierisiko unter Therapie mit GLP-1 ist daher gering. Weiters unterdrückt GLP-1 die Produktion von Glucagon, welches ein Insulin-Antagonist ist und die Glukoneogenese in der Leber stimuliert. GLP-1 wird von Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) gespalten und dadurch unwirksam gemacht. Die Halbwertszeit des endogenen GLP-1 beträgt nur wenige Minuten.

¹ In den USA ist das Medikament unter strengen Auflagen weiterhin erhältlich.

Das erste zugelassene Medikament in der Klasse der Inkretinmimetika ist Exenatide mit dem Wirkstoff Exendin-4. Exenatide hat einen GLP-1 ähnlichen Effekt, kann aber durch DPP-4 nicht abgebaut werden und entfaltet somit eine längere Wirkung. Exenatide muss subkutan zweimal täglich verabreicht werden. Länger wirksame Darreichungsformen, die nur einmal pro Woche appliziert werden müssen, befinden sich derzeit in klinischer Erprobung. Seit 2010 ist auch Liraglutide erhältlich, welches zu ca. 98% mit dem körpereigenen GLP-1 ident ist. Auch für diese Substanz liegen bereits gute Daten zur Wirkung auf HbA1c und Körpergewicht vor.

Gliptine (= DPP-4-Hemmer)

Die zweite neue Medikamentenklasse umfasst Hemmer der oben beschriebenen Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4), die oral verabreicht werden können. In Österreich sind derzeit Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin verfügbar. Die DPP-4-Hemmer sind bis zu einer Kreatinin-Clearance von ca. 50ml/min zugelassen, wobei in den USA unter Dosisreduktion auch der Einsatz bei eingeschränkter Nierenfunktion möglich ist. In Österreich ist die Dosisreduktion nicht zugelassen.

Rezente Studiendaten zeigen, dass Sitagliptin als Zusatztherapie bei Patienten mit stabil dosierter Insulintherapie mit oder ohne begleitende Metformin-Behandlung die glykämische Kontrolle verbessert und generell ein gutes Verträglichkeitsprofil aufweist (Vilsbøll et al., 2010). Gemäß Auswertung einer großen US-Datenbank wird Sitagliptin im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika bei Patienten mit einem höheren Ausmaß an Komorbiditäten und größerem Medikationsbedarf verschrieben (Cai et al., 2010).

LITERATUR

ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-2572

Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840, doi:10.1136/bmj.a1840

Berthold HK, Gouni-Berthold I, Bestehorn K, et al. Cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in Germany. *Deutsches Ärzteblatt* 2007;104(13):A861-A867

Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:506-515

Cai B, Katz L, Alexander CM, et al. Characteristics of patients prescribed sitagliptin and other oral antihyperglycaemic agents in a large US claims database. *Int J Clin Pract.* 2010;64(12):1601-8

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289

[EMA 2010a] European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. Press Release, 23 September 2010 (EMA/585784/2010)

[EMA 2010b] Questions and answers on the suspension of rosiglitazone-containing medicines (Avandia, Avandamet and Avaglim). Press Release, 23 September 2010 (EMA/CHMP/586211/2010)

Habib ZA, Havstad SL, Wells K, et al. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):592-600

Auch die Zusatztherapie mit Saxagliptin führt bei Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter Metformin-Monotherapie zu einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle, wobei Saxagliptin plus Metformin eine vergleichbare Wirksamkeit zeigt wie Sitagliptin plus Metformin (Scheen et al., 2010). Für Vildagliptin liegen ähnliche Studiendaten vor wie für Saxagliptin und Sitagliptin (Rosenstock & Fitchet, 2008; Bosi et al., 2009). Das gute Verträglichkeitsprofil von DPP-4-Hemmern ist durch fehlende Hypoglykämieeigung und mögliche Gewichtsreduktion gekennzeichnet (ÖGAM, 2010).

In Österreich verfügbare Gliptine sind derzeit in Kombination mit oralen Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glitazone) zugelassen. In der Dreifachkombination mit anderen oralen Antidiabetika und in der Kombination mit Insulin ist derzeit in Österreich nur Sitagliptin zugelassen (ÖGAM, 2010).

Für die beiden neuen Substanzklassen der Inkretinmimetika und Gliptine liegen bislang noch keine Langzeitdaten vor.

AUSBLICK

In den letzten Jahren haben einige neue orale Antidiabetika die Zulassung erhalten, so dass innovative und effektive Therapiekonzepte eröffnet wurden. Zugleich ist das Zusammenstellen einer individuell adäquaten Therapie zu einer Herausforderung geworden. Nicht zuletzt aufgrund des bisweiligen Fehlens harter Outcome-Daten für die Inkretinmimetika und Kombinationstherapien sind in den nächsten Jahren einige Paradigmenwechsel in der Diabetestherapie zu erwarten.

Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular out comes – an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357(1):28-38

Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, et al. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008;168(8):820-825

Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356(24):2457-2471

Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski L, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2008;299(13):1561-1573

Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(18):2134-2141

[ÖDG 2009] Diabetes mellitus – Leitlinien für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2009. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121/21-22 (Suppl. 5):S1-S87

[ÖGAM 2010] Früherkennung und Management des Diabetes mellitus (DM) Typ 2 in der allgemeinmedizinischen Praxis. Konsensus Statement unter der Ägide der ÖGAM in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Diabetes Gesellschaft. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage, Wien 2010.

Rosenstock J, Fitchet M. Vildagliptin: clinical trials programme in monotherapy and combination therapy for type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl* 2008;159:15-23

Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26(7):540-9

Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(2):167-177

IMPRESSUM:

AM Plus Initiative für Allgemeinmedizin und Gesundheit
Dr. Erwin Rebhandl, Univ.-Prof. Dr. Manfred Maier
Anschrift: Lazarettgasse 19/OG 4, 1090 Wien
Telefon: 01/402 13 41, E-Mail: office@amplusgesundheit.at
Web: www.amplusgesundheit.at

MIT FREUNDLICHER UNTERSTÜTZUNG VON:



11-2011-JMT-2010-AT-5074-PU
Erstellt: November 2010,
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.,
EURO PLAZA Gebäude G, 5. Stock,
Am Euro Platz 2, A-1120 Wien