

Jahrgang 24

Nummer 10/2002

Bosentan (UP. Masche, J.D. Leuppi) 37

Bosentan ist bei pulmonal-arterieller Hypertonie, einer lebensbedrohlichen Krankheit mit limitierten Behandlungsoptionen, wirksam. Das Medikament kann im Gegensatz zu anderen Therapien oral verabreicht werden, hat jedoch beträchtliche Risiken.

Drospirenon (E. Gysling) 39

In Kombination mit Ethinylestradiol ist das neue Gestagen Drospirenon als orales Kontrazeptivum wirksam. Ob es gegenüber anderen Kontrazeptiva bedeutsame Vor- oder Nachteile aufweist, ist noch unklar. Drospirenon wirkt antimineralokortikoid und hat deshalb das Potential, eine Hyperkaliämie zu verursachen.

Synopsis

Bosentan

UP. Masche und J.D. Leuppi

Bosentan (Tracleer®) wird zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie empfohlen.

Die pulmonal-arterielle Hypertonie ist durch einen Anstieg des pulmonal-arteriellen Drucks und Gefäßwiderstandes gekennzeichnet. Man unterscheidet eine *primäre* Form, bei der keine sichere Ätiologie bekannt ist, und eine *sekundäre* Form, die eine Folge von Herz- und Lungenkrankheiten, Autoimmunkrankheiten (Sklerodermie u.a.), einer HIV-Infektion oder chemischen Substanzen (z.B. von Appetitzüglern) sein kann. Die pulmonal-arterielle Hypertonie führt zur Rechtsherzinsuffizienz und hat unbehandelt eine schlechte Prognose mit einer Fünfjahresüberlebensrate von knapp 35%.¹

Chemie/Pharmakologie

Bei der pulmonal-arteriellen Hypertonie findet man eine erhöhte Konzentration des Peptids *Endothelin*, das sehr stark gefäßverengend wirkt. Endothelin existiert in drei Isoformen und wird im Endothel und in anderen Geweben gebildet. Man kennt zwei Endothelin-Rezeptoren, einen Typ A (ET_A) und einen Typ B (ET_B).

Bosentan, ein Benzensulfonamid-Derivat, blockiert beide Endothelinrezeptortypen, wodurch der Gefäßwiderstand im pulmonalen und systemischen Kreislauf gesenkt und das Herzminutenvolumen erhöht wird.²

Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme von Bosentan wird die Plasmaspitzenkonzentration nach 3 bis 5 Stunden erreicht. Die biologische

Verfügbarkeit misst rund 50%. Bosentan wird in der Leber durch die beiden Zytochrom-P450-Isoformen CYP3A4 und CYP2C9 abgebaut und über die Galle ausgeschieden. Bosentan induziert das Zytochrom-P450-System (CYP3A4, CYP2C9 und ev. CYP2C19) und wahrscheinlich damit auch den eigenen Metabolismus (Autoinduktion). Es sind drei Metaboliten identifiziert; der Hauptmetabolit ist pharmakologisch aktiv und trägt geringgradig zur Wirkung bei. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 5 bis 7 Stunden.^{2,3} Diese pharmakokinetischen Daten wurden bei gesunden Freiwilligen erhoben. Bei Personen mit pulmonal-arterieller Hypertonie war die Clearance – vermutlich wegen des reduzierten Herzminutenvolumens – um über die Hälfte vermindert; andere kinetische Parameter wurden noch nicht bestimmt.⁴

Klinische Studien

Bosentan ist in klinischen Studien bei mehreren Indikationen geprüft worden, so auch bei Herzinsuffizienz. Zur Anwendung bei *pulmonal-arterieller Hypertonie* sind zwei placebokontrollierte Doppelblindstudien veröffentlicht worden. Die Mehrheit der Teilnehmenden wies eine primäre pulmonal-arterielle Hypertonie auf; die anderen litten an einer sekundären, durch Sklerodermie oder Lupus erythematosus verursachten Form. Beide Studien befassten sich mit einer Population im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (analog der NYHA-Klasse III oder IV). Als primärer Endpunkt war die Veränderung der Gehdistanz definiert, die innerhalb von sechs Minuten zurückgelegt werden konnte – ein Standardtest, um die körperliche Belastbarkeit («exercise capacity») zu messen.

In der ersten Untersuchung erhielten 21 Personen Bosentan und 11 Personen Placebo. Die Bosentan-Dosis betrug während der ersten vier Wochen 2mal 62,5 mg/Tag und wurde dann für acht Wochen auf 2mal 125 mg/Tag verdoppelt. Unter Bosentan verlängerte sich die Sechsminuten-Gehdistanz von 360 auf 430 m, während sie unter Placebo von 355 auf 349 m abnahm. Auch das Herzminutenvolumen sowie die Druck- und Widerstandsverhältnisse im kleinen Kreislauf verbesserten sich mit Bosentan signifikant.⁵

Die zweite, wesentlich grössere Studie umfasste 213 Personen und stützte sich auf ein ähnliches Protokoll. Als Anfangsdosis von Bosentan wurden ebenfalls 2mal 62,5 mg/Tag verabreicht; nach vier Wochen steigerte man entweder auf 2mal 125 mg/Tag oder auf 2mal 250 mg/Tag. Nach 16 Wochen war die Sechsminuten-Gehstrecke in der 125-mg-Gruppe von 326 auf 353 m und in der 250-mg-Gruppe von 333 auf 379 m gestiegen; in der Placebo-Gruppe hatte sie sich von 344 auf 336 m reduziert. Auf der Borg-Dyspnoe-Skala – mit der das subjektive Empfinden der Atemnot von 0 bis 10 gradiert wird – fiel der Durchschnittswert in der 125-mg-Gruppe von 3,3 auf 3,2 und in der 250-mg-Gruppe von 3,8 auf 3,3, während er mit Placebo von 3,8 auf 4,2 anstieg. 42% der Bosentan-Behandelten und 30% der Placebo-Behandelten waren nach 16 Wochen in einem besseren NYHA-Stadium als zu Beginn der Studie. Eine klinische Verschlechterung – ein Endpunkt, der sich aus Ereignissen wie krankheitsbedingte Hospitalisation, Erfordernis eines Therapiewechsels, Lungentransplantation oder Tod zusammensetzte – trat unter Bosentan seltener auf als unter Placebo. Die 250-mg-Dosis von Bosentan war insgesamt nicht signifikant wirksamer als die 125-mg-Dosis.⁶

Unerwünschte Wirkungen

Unter Bosentan wurden insbesondere Kopfschmerzen, Flush, Beinödeme, Mundtrockenheit, Juckreiz und Palpitationen beobachtet.³ Relevante Hypotonien sind bislang nicht vorgekommen. Etwa 10% der Behandelten sind von einer *Erhöhung der Transaminasenwerte* auf über das 3fache der Norm betroffen; auch erhöhte Bilirubinkonzentrationen sind aufgetreten. In seltenen Fällen waren diese Leberschäden von Symptomen wie Bauchschmerzen, Fieber, Müdigkeit, grippeartige Beschwerden oder Ikterus begleitet. Die Lebertoxizität beruht vermutlich darauf, dass Bosentan mit Transportproteinen im Hepatozyten und dadurch mit der Gallenbildung interferiert.⁷ Das Risiko eines Leberschadens steigt mit zunehmender Dosis und Therapiedauer. Ebenfalls eine dosisabhängige Nebenwirkung ist ein *Absinken des Hämoglobin-Spiegels*. Bei etwa 3% der Leute, die Bosentan länger als 12 Wochen einnahmen, entwickelte sich eine relevante Anämie.³

Interaktionen

CYP3A4- und CYP2C9-Hemmer können die Bosentan-Spiegel erhöhen: so stieg er auf rund das Doppelte, wenn gleichzeitig Ketoconazol (Nizoral[®] u.a.) gegeben wurde. Andererseits kann Bosentan als CYP3A4- und CYP2C9-Induktor die Konzentrationen von Medikamenten senken, die über diese Zytochrome abgebaut werden; zu beachten ist dies namentlich bei Ciclosporin (Sandimmun[®]), oralen Antikoagulantien, Kontrazeptiva, Simvastatin (Zocor[®]) und Glibenclamid (Daonil[®] u.a.). Bosentan verminderte in geringem Mass die Digoxin-Spiegel – ein Hinweis, dass Bosentan auch das Transportprotein P-Glykoprotein induziert. Bei der Kombination von Bosentan mit Ciclosporin wurde beobachtet, dass Bosentan nicht nur die Ciclosporin-Spiegel um 50% herabsetzt, sondern dass gleichzeitig die Bosentan-Konzentration um ein Mehrfaches ansteigt (auf welche Art Ciclosporin den Bosentan-Spiegel beeinflusst, ist unklar). Wenn Bosentan mit Substanzen wie Glibenclamid, Östrogenen, Ciclosporin oder Rifampicin kombiniert wird, die

ebenfalls Transportproteine in der Leber hemmen, ist mit einer erhöhten Inzidenz hepatischer Nebenwirkungen zu rechnen.³

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Bosentan (Tracleer[®]) ist kassenzulässig und wird als Tabletten zu 62,5 und 125 mg angeboten. In der Schweiz ist bei der Indikation die primäre pulmonal-arterielle Hypertonie im NYHA-Stadium III oder IV aufgeführt; in anderen Ländern ist das Mittel auch für die sekundäre Form bei Sklerodermie zugelassen. Zur Kombination von Bosentan mit anderen Mitteln, die zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie verwendet werden, existieren keine Studienresultate. Die empfohlene Dosis von Bosentan beträgt zu Beginn 2mal 62,5 mg/Tag und soll nach vier Wochen auf 2mal 125 mg/Tag erhöht werden. Nach spätestens 16 Wochen ist der Therapieerfolg zu evaluieren. Die Leberwerte sollten vor Behandlungsbeginn und dann in monatlichen Abständen kontrolliert werden. Bei einer nennenswerten Leberfunktionsstörung darf Bosentan nicht eingesetzt werden, während eine Niereninsuffizienz keine Kontraindikation bedeutet. Bosentan und andere Endothelin-Antagonisten zeigten sich im Tierversuch *teratogen* und dürfen bei einer Schwangerschaft nicht verschrieben werden. Gebärfähige Frauen müssen unter einer Behandlung mit Bosentan und während drei Monaten danach eine zuverlässige Kontrazeption durchführen (orale Kontrazeptiva allein reichen nicht, siehe oben); während dieser Zeit sind auch monatliche Schwangerschaftstests empfohlen. Zur Anwendung während der Stillzeit und bei Kindern existieren keine Daten.

Bosentan kostet pro Monat über 5100 Franken. Prostaglandine sind die einzigen valablen Behandlungsalternativen: bei mehrmals täglicher Inhalation kostet Iloprost (Ilomedin[®]) etwa gleich viel wie Bosentan, Epoprostenol (Flolan[®], Dauerinfusion) etwa das Doppelte.

Kommentar

Die pulmonal-arterielle Hypertonie ist eine lebensbedrohliche Krankheit, bei der die therapeutischen Möglichkeiten limitiert sind: alle zur Verfügung stehenden Medikamente inklusive Bosentan lassen höchstens eine geringgradige Besserung der Beschwerden erwarten. Bosentan besitzt den grossen Vorteil, dass die Behandlung peroral möglich und damit erheblich einfacher ist als bei den Prostazyklinen. Bosentan bei der pulmonal-arteriellen Hypertonie als Therapie der Wahl zu bezeichnen, wäre aber verfrüht, da direkte Vergleiche mit anderen Substanzen noch fehlen. Weil die Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie mit den neuen Medikamenten sehr teuer ist, wünschte man sich auch eine bessere Dokumentation in Bezug auf harte Endpunkte (z.B. Verzögerung des Krankheitsverlaufs). Ferner muss betont werden, dass die Therapie mit Bosentan mit beträchtlichen Gefahren verbunden ist (Hepatotoxizität, Teratogenität, hohes Interaktionspotential).

Literatur

- 1 Pass SE, Dusing ML. Ann Pharmacother 2002; 36: 1414-23
- 2 Rubin LJ, Roux S. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11: 991-1002
- 3 <http://www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/tracleer/tracleer.htm>
- 4 http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-290_Tracleer_biopharmr_P1.pdf
- 5 Channick RN et al. Lancet 2001; 358: 1119-23
- 6 Rubin LJ et al. N Engl J Med 2002; 346: 896-903
- 7 Meier PJ. J Hepatol 2002; 37: 272-3

Drospirenon

Kombination mit Ethinylestradiol

E. Gysling

Drospirenon ist ein neues Gestagen, das in Kombination mit Ethinylestradiol unter dem Namen Yasmin® als orales Kontrazeptivum empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Die Struktur von Drospirenon gleicht derjenigen von Spironolacton (Aldactone® u.a.). Drospirenon hat deshalb neben der gestagenen Wirkung auch eine antimineralokortikoide und eine antiandrogene Wirkung.¹ Die Gestagene, die sonst in kombinierten Kontrazeptiva verwendet werden, haben keine antimineralokortikoide Wirkung.

Wie bei anderen kombinierten Kontrazeptiva beruht die kontrazeptive Wirkung der Ethinylestradiol/Drospirenon-Kombination in erster Linie auf der Ovulationshemmung und auf Veränderungen der Zusammensetzung des Zervikalschleims; diese Medikamente führen ausserdem zu gewissen Veränderungen des Endometriums.²

Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung wird Drospirenon rasch gastrointestinal resorbiert; nach 1 bis 2 Stunden sind maximale Plasmaspiegel erreicht.³ Die biologische Verfügbarkeit beträgt etwa 80%. Die Substanz wird weitgehend hepatisch metabolisiert. Die (inaktiven) Hauptmetaboliten – die Säureform von Drospirenon und ein Sulfat – werden unabhängig von Zytochromen gebildet. Die Entstehung weiterer Metaboliten geschieht dagegen unter Mitwirkung von CYP3A4. Die Plasmahalbwertszeit von Drospirenon beträgt 30 bis 40 Stunden. Die Metaboliten werden etwa zur Hälfte mit dem Stuhl und zur Hälfte mit dem Urin ausgeschieden.

Klinische Studien

Die *kontrazeptive Wirksamkeit* der Kombination von Ethinylestradiol (30 µg) und Drospirenon (3 mg) wurde in einer offenen Studie bei 326 Frauen dokumentiert. Im Zeitraum eines Jahres kam es unter dieser Behandlung zu *einer* Schwangerschaft.⁴

In zwei randomisierten Studien wurde das Präparat auch mit der *Ethinylestradiol/Desogestrel-Kombination* (Marvelon®) verglichen: 887 Frauen nahmen an einer zweijährigen, 2069 an einer einjährigen Vergleichsstudie teil, wobei sich unter beiden Präparaten eine ähnlich niedrige Schwangerschaftsrate (weniger als 1 Schwangerschaft auf 100 Frauenjahre) ergab.^{5,6} In diesen beiden Studien fand sich ein statistisch zwar signifikanter, praktisch jedoch geringfügiger Unterschied in Bezug auf das *Körpergewicht*. So hatten z.B. am Ende der einjährigen Studie die Frauen unter Ethinylestradiol/Drospirenon durchschnittlich 460 g, unter Ethinylestradiol/Desogestrel nur 190 g abgenommen.⁶

Die Auswirkungen der antiandrogenen Wirkung von Drospirenon auf die *Haut* wurden in einer Doppelblindstudie im Vergleich mit einem Cyproteron-haltigen Medikament (Diane-35®) untersucht: 128 Frauen mit *Akne* wurden mit dem einen oder anderen dieser Kontrazeptiva behandelt. Nach 9 Behandlungszyklen fand sich eine ähnlich vorteilhafte Auswirkung beider Antiandrogene auf die Akne und die Talgproduktion der Haut.⁷ Im oben erwähnten Vergleich mit einem Desogestrel-haltigen Kontrazeptivum fand sich kein nennenswerter Unterschied hinsichtlich der Auswirkungen auf die Haut.⁶ Ein Vergleich mit anderen kombinierten Kontrazeptiva liegt nicht vor.

Gemäss einer offenen Studie bei 326 Frauen könnte die Ethinylestradiol/Drospirenon-Kombination auch bei *prämenstruellem Syndrom* wirksam sein.⁸ In einer kleineren Doppelblindstudie, in der das Präparat mit *Placebo* verglichen wurde, ergab sich bei 82 Frauen mit ausgeprägter prämenstrueller Dysphorie jedoch gesamthaft lediglich ein Trend zu geringeren prämenstruellen Symptomen.⁹ Mit anderen kombinierten Kontrazeptiva ist das neue Präparat in dieser Hinsicht bisher nicht gezielt verglichen worden, wenn auch in der oben erwähnten offenen Zweijahresstudie unter Drospirenon eine Abnahme von prämenstruellen Beschwerden beobachtet wurde.⁵

Unerwünschte Wirkungen

Die in den Studien mit dem neuen Präparat beobachteten Nebenwirkungen entsprechen weitgehend denjenigen, die unter anderen kombinierten Kontrazeptiva festgestellt werden. Zu erwähnen sind in erster Linie Zwischenblutungen und weitere Zyklusstörungen, Migräne und andere Kopfschmerzen, Spannungsgefühl oder Schmerzen in der Brust, Brechreiz und Bauchbeschwerden.

Wegen seiner antimineralokortikoiden Wirkung hat Drospirenon das Potential, eine *Hyperkaliämie* zu verursachen. Die in einer Yasmin®-Pille enthaltene Drospirenon-Dosis soll eine ähnlich kaliumretinierende Wirkung wie 25 mg Spironolacton haben. Diese Wirkung dürfte hauptsächlich bei Interaktionen (siehe unten) und bei einer eingeschränkten Nierenfunktion von Bedeutung sein.

Unter der Ethinylestradiol/Drospirenon-Kombination sind bis im Frühjahr 2002 40 Fälle *venöser Thrombosen*, mit 2 Todesfällen, beobachtet worden. Das niederländische Kollegium für Allgemeinmedizin hat deshalb davon abgeraten, Yasmin® zu verschreiben.¹⁰ Die Herstellerfirma hält dem gegenüber, dass sich das neue Präparat bezüglich der Inzidenz von venösen Thromboembolien nicht von anderen kombinierten Kontrazeptiva unterscheidet.

Die langfristige Einnahme von Kontrazeptiva ist mit dem Auftreten von Zervix- und Mammakarzinomen in Verbindung gebracht worden. Berichte, wonach Spironolacton (Aldactone® u.a.) eine kanzerogene Wirkung aufweise, sind bisher weder bestätigt noch definitiv widerlegt worden. Gemäss den Berichten, die der amerikanischen Arzneimittelbehörde vorgelegt wurden, liegen jedoch für Drospirenon keine Daten vor, die auf ein gegenüber anderen Kontrazeptiva erhöhtes Tumorrisiko schliessen lassen.

Interaktionen

Mit einem *Anstieg der Kaliumspiegel* ist insbesondere bei Frauen zu rechnen, die neben Ethinylestradiol/Drospirenon kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer oder nicht-steroidale

Entzündungshemmer einnehmen. In einer kleinen Studie bei 24 Frauen, die wegen einer Hypertonie mit Enalapril (20 mg pro Tag, z.B. Reniten[®]) behandelt wurden, lag der Kaliumspiegel unter Drospirenon gegenüber dem Ausgangswert um 0,22 mmol/l höher als unter Placebo. Es wurden jedoch keine Kaliumwerte über 5,2 mmol/l gemessen.¹¹

Drospirenon hemmt in vitro verschiedene Zytochrome, insbesondere CYP3A4 und CYP2C9; es ist unklar, ob dieser Tatsache praktische Bedeutung zukommt. Dagegen ist zu beachten, dass die kontrazeptive Wirksamkeit von Ethinylestradiol durch CYP3A4-Induktoren beeinträchtigt werden kann; dies muss besonders bei gleichzeitiger Verabreichung verschiedener Antiepileptika oder von Rifampicin (z.B. Rimactan[®]) berücksichtigt werden.

Dosierung/Verabreichung/Kosten

Yasmin[®] ist als Filmtabletten mit 30 µg Ethinylestradiol und 3 mg Drospirenon in Kalenderpackungen für 21 Tage erhältlich. Wie andere kombinierte Kontrazeptiva soll das Präparat für 3 Wochen vom ersten Tag einer Monatsblutung an alle Tage etwa zur selben Zeit eingenommen werden.

Kontraindikationen für dieses Präparat sind insbesondere: Schwangerschaft, Niereninsuffizienz, Nebenniereninsuffizienz, klinisch relevante Lebererkrankungen, Anamnese einer venösen oder arteriellen thromboembolischen Erkrankung, Diabetes mellitus mit Gefässveränderungen, schwerwiegende Störungen des Lipidstoffwechsels, hormonabhängige Tumoren der Brüste oder im Genitalbereich. Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, sollten nicht rauchen. Ausserdem sind die oben erwähnten Interaktionen zu beachten.

Die Einnahme von Yasmin[®] während eines Zyklus kostet zwischen CHF 22.35 und 23.55. Präparate der zweiten Kontrazeptiva-Generation kosten zwischen 12 und 15 Franken pro Zyklus.

Kommentar

Diese «Pille» mit einer neuen Gestagenkomponente wirkt wohl recht zuverlässig als Kontrazeptivum. Nicht so überzeugend dokumentiert sind dagegen die verschiedenen Vorteile dieses Präparates – gegenüber den am meisten verwendeten Kontrazeptiva der zweiten und dritten Generation sind die Auswirkungen auf die Haut oder auf das prämenstruelle Syndrom nicht nachgewiesen. Zudem gibt das neue Medikament zu einigen Sorgen Anlass, die hier kurz erläutert werden sollen.

Als erstes stellt sich natürlich die Frage, ob es sinnvoll ist, ein Kontrazeptivum zu verwenden, dessen Gestagenanteil die Eigenschaften eines kaliumsparenden Diuretikums aufweist. Misst man der Tatsache, dass das Körpergewicht unter anderen Kontrazeptiva zum Teil zunimmt, grosse Bedeutung zu, so kann man die Frage vielleicht bejahen. Dabei ist aber zu bedenken, dass die individuellen Gewichtsveränderungen sehr verschieden ausfallen können und im Durchschnitt wirklich nur sehr bescheidene Gewichtsunterschiede gegenüber anderen Präparaten gefunden wurden. Andererseits ist anzunehmen, dass auch bezüglich Kaliumretention beträchtliche Unterschiede vorkommen. Dass das Potential für eine Hyperkaliämie in der offiziellen Schweizer Produkteinformation nicht mit einer Silbe erwähnt wird, erscheint als inakzeptabler Gegensatz zur amerikanischen Information, die eine entsprechende, fettgedruckte Warnung enthält.¹²

Ob Yasmin[®] im Vergleich zu anderen kombinierten Kontrazeptiva nun wirklich kein erhöhtes Risiko einer venösen Thrombose aufweist, kann ich nicht beurteilen, aber die Herstellerfirma vorläufig auch nicht. Tatsache ist jedenfalls, dass diese seltene Komplikation nach bisherigem Wissen unter den sogenannten Zweigenerations-Kontrazeptiva am seltensten vorkommt.

Ein drittes Problem, und nicht das kleinste, ist die Methode, mit der für das neue Präparat geworben wird. Unter der Web-Adresse www.yasmin.ch richten sich die Hersteller ganz offensichtlich direkt an junge Schweizer Frauen und beschreiben dort die verschiedenen Vorteile, die für Yasmin[®] aktuell propagiert werden.¹³ Grundsätzlich gilt immer noch, dass in der Schweiz für rezeptpflichtige Medikamente nicht direkt bei Konsumentinnen oder Konsumenten geworben werden darf. Ist das Internet rechtsfreier Raum?

Ein weiterer Kommentar erübrigt sich wohl.

Literatur

- 1 Krattenmacher R. Contraception 2000; 62: 29-38
- 2 Ludicke F et al. Fertil Steril 2001; 76: 102-7
- 3 Blode H et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2000; 5: 256-64
- 4 Parsey KS, Pong A. Contraception 2000; 61: 105-11
- 5 Foidart JM et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2000; 5: 124-34
- 6 Huber J et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2000; 5: 25-34
- 7 van Vloten WA et al. Cutis 2002; 69 (Suppl 4): 2-15
- 8 Brown C et al. J Reprod Med 2002; 47: 14-22
- 9 Freeman EW et al. J Womens Health Gend Based Med 2001; 10: 561-9
- 10 Sheldon T. Br Med J 2002; 324: 869
- 11 http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-098_Yasmin_AdminCorres_P10.pdf
- 12 http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-098_Yasmin_prnttbl.pdf
- 13 <http://www.yasmin.ch> (eingesehen am 9. Dez. 2002)

Korrigendum

Dieser Nummer ist die korrigierte Version der Tabelle 5, die in Nummer 9 dieses Jahrgangs (Statine) leider falsch wiedergegeben wurde, beigelegt.

Externer Mitarbeiter dieser Nummer:

Dr. J.D. Leuppi, Abteilung für Pneumologie, Kantonsspital, CH-4031 Basel

Diese Nummer wurde am 9. Dezember 2002 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

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

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

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 24 (2002, 20 Ausgaben): Fr. 96.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: infomed@infomed.org
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
© 2002 Infomed Wil. All rights reserved.

MARKENNAMEN

der im Text erwähnten Arzneimittel*

(A = in Österreich, D = in Deutschland)

Bosentan

A: Tracleer D: Tracleer

Enalapril

A: Renitec und andere D: Pres, Xanef und viele andere

Ethinylestradiol/Drospirenon

A: Yasmin, Yiralan D: Petitbelle, Yasmin

Glibenclamid

A: Daonil und andere D: Daonil N, Euglucon N und andere

Rifampicin

A: Eremfat, Rifoldin, Rimactan D: Eremfat, Rifa, Rifater u.a.

Simvastatin

A: Zocord D: Denan, Zocor

* Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Berücksichtigt wurden in erster Linie Markennamen, die von den Schweizer Namen abweichen.