

Jahrgang 23

Nummer 5/2001

**Risedronat** (E. Gysling, A. de Luca) ..... 17

Auch für dieses Bisphosphonat ist eine Wirkung bei Osteoporose klinisch dokumentiert. Der Stellenwert dieser Substanzgruppe ist jedoch noch nicht definitiv festgelegt.

**Pharmakotherapie im Spital nicht optimal** (E. Gysling) ..... 19

## Synopsis

### Risedronat

E. Gysling und A. de Luca

Risedronat (Risedronsäure, Actonel®) wird zur Behandlung der Osteoporose bei Frauen nach der Menopause oder infolge einer Kortikosteroidbehandlung sowie bei Morbus Paget empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Risedronat gehört zu den Bisphosphonaten, synthetischen Pyrophosphat-Derivaten, die eine hohe Affinität zu Hydroxyapatitkristallen haben. Pyrophosphat wird durch Phosphatasen rasch abgebaut, Bisphosphonate dagegen sind biologisch stabiler. Die Wirkung der Bisphosphonate beruht im wesentlichen auf der Hemmung der Osteoklasten, woraus sich eine reduzierte Knochenresorption ergibt. Weitere mögliche Wirkungsmechanismen sind von geringerer oder ungeklärter Bedeutung.<sup>1</sup>

#### Pharmakokinetik

Bei Einnahme von Risedronat auf nüchternen Magen konnten bei gesunden Versuchspersonen nach knapp einer Stunde maximale Plasmaspiegel gemessen werden. Die Nahrung hat einen starken Einfluss auf die Resorption von Risedronat. So ist die systemisch verfügbare Arzneimittelmenge («area under the curve») ähnlich, wenn das Medikament eine halbe Stunde vor dem Frühstück oder 2 Stunden nach dem Nachtessen eingenommen wird. Längeres Fasten (d.h. Frühstückern erst 1 bis 4 Stunden nach Risedronat-Einnahme) erhöht die Resorption bis auf das Doppelte.<sup>2</sup> Die Herstellerfirma bezeichnet die biologische Verfügbarkeit als durchschnittlich «kleiner als 1%». Wichtig ist auch, dass das Medikament nur mit (genügend) Wasser eingenommen wird. Wie andere Bisphosphonate wird Risedronat nicht metabolisch verändert. Die Ausscheidung erfolgt in mehreren Phasen. Die initiale Halbwertszeit beträgt 1,5 Stunden, die terminale Eliminations-

halbwertszeit etwa drei Wochen (was eine allmähliche Freisetzung aus dem Skelett widerspiegelt).<sup>2</sup> Nach Firmenangaben ist bei einer Kreatininclearance von mehr als 30 ml/min keine Dosisanpassung notwendig.

#### Klinische Studien

##### *Osteoporose bei Frauen nach der Menopause*

In einigen Studien wurde in erster Linie die Auswirkung von Risedronat (2,5 oder 5 mg/Tag) auf die *Knochendichte* untersucht. Risedronat führte in der Regel zu einer Zunahme der Knochendichte, die jedoch gegenüber Placebo oft nur bei einer Tagesdosis von 5 mg ein signifikantes Ausmass hatte.<sup>2</sup> In einer weiteren Studie wurde ein Östrogenpräparat (Premarin® 0,625 mg) mit der Kombination von Premarin® und Risedronat (5 mg/Tag) verglichen, allerdings ohne Placebokontrolle. Die kombinierte Behandlung ergab an einzelnen Stellen des Skeletts eine höhere Knochendichte als die Behandlung mit Östrogen allein.<sup>3</sup>

Interessanter sind die Studien, in denen auch die *Inzidenz von Frakturen* untersucht wurde. Dabei ist vorzuschicken, dass in diesen Studien jeweils neben Risedronat oder Placebo immer auch 1 g Calcium täglich und vielen Frauen auch Colecalciferol (Vitamin D<sub>3</sub>) verabreicht wurde.

In einer 3jährigen Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit von Risedronat auf die Inzidenz von *Wirbelfrakturen* geprüft. Frauen wurden frühestens 5 Jahre nach der Menopause in die Studie aufgenommen, wenn sie *mindestens eine radiologisch nachweisbare Wirbelfraktur* hatten. 813 Frauen erhielten täglich 5 mg Risedronat, 815 erhielten Placebo. Unter Risedronat kam es während drei Jahren bei 11%, unter Placebo bei 16% (signifikant häufiger) zu einer neuen Wirbelfraktur. Der Unterschied war im ersten Behandlungsjahr am grössten. Auch nicht-vertebrale Frakturen waren unter 5 mg Risedronat signifikant seltener (n=33) als unter Placebo (n=52). Im Vergleich mit Placebo stieg zudem die Knochendichte in der mit Risedronat behandelten Gruppe an.<sup>4</sup>

In einer weiteren Doppelblindstudie wurden Frauen behandelt, die – wenigstens 5 Jahre nach der Menopause – *zwei oder mehr Wirbelfrakturen* hatten. Mit Röntgenbildern der thorakolumbalen Wirbelsäule wurde in regelmässigen Abständen nach

neuen Wirbelfrakturen gesucht. Nach drei Jahren hatten 18% von 344 mit Risedronat (5 mg/Tag) behandelten Frauen mindestens eine zusätzliche Wirbelfraktur erlitten, in der Placebogruppe waren es signifikant mehr, nämlich 29% von 346. Um eine weitere Wirbelfraktur zu verhindern, mussten also 10 Frauen während 3 Jahren behandelt werden. Die Inzidenz nicht-vertebraler Frakturen wurde von Risedronat nicht signifikant beeinflusst.<sup>5</sup> Gemäss einem Abstract wurde diese Studie bei einem nicht genauer definierten Teil der Frauen (n=265) während 2 Jahren kontrolliert weitergeführt, wobei auch in der Verlängerung unter Risedronat signifikant weniger Wirbelfrakturen auftraten.

Eine grosse Doppelblindstudie bei betagten Frauen diente dem Nachweis der Wirkung gegen *Femurfrakturen* (Schenkelhals-, intertrochantäre und Femurkopffrakturen). Eine Gruppe umfasste 5445 Frauen im Alter zwischen 70 und 79 mit einer densitometrisch nachgewiesenen Osteoporose («T score» unter -3); in einer weiteren Gruppe wurden 3886 Frauen ab 80 Jahren behandelt, die eine Osteoporose oder einen skelettunabhängigen Risikofaktor für eine Femurfraktur hatten. Die Hälfte der aktiv behandelten Frauen erhielt 2,5 mg, die andere Hälfte 5 mg Risedronat täglich. Bei den jüngeren Frauen kam es unter Risedronat (beide Dosierungen zusammen) bei 1,9%, unter Placebo bei 3,2% – signifikant häufiger – zu einer Femurfraktur. Bei den älteren Frauen waren dagegen Femurfrakturen in der Risedronatgruppe ähnlich häufig (4,2%) wie in der Placebogruppe (5,1%).<sup>6</sup>

Die hier beschriebenen Dreijahresstudien haben eine Reihe von methodologischen Schwächen, die ihre Aussagekraft reduzieren. In allen Studien blieben jeweils nur etwa 50 bis 60% der Beteiligten bis zum Ende in der Studie. Genaue Angaben zur Mortalität der betagten Frauen fehlen (Todesfälle stellen lediglich einen Teil der «serious adverse effects» dar, die in den verschiedenen Gruppen 27 bis 37% der Frauen betrafen). In allen drei Studien wurde ein Teil der Frauen nur mit 2,5 mg Risedronat täglich behandelt: In einer wurden nachträglich die Resultate der 2,5-mg- und der 5-mg-Gruppe kombiniert.<sup>6</sup> In den zwei anderen Studien wurde die Behandlung mit der niedrigeren Dosis vorzeitig abgebrochen, Dreijahresresultate werden für diese Patientinnen aber nicht rapportiert.<sup>4,5</sup>

#### *Steroidinduzierte Osteoporose*

In einer amerikanischen Doppelblindstudie erhielten 224 Personen, bei denen eine *Kortikosteroidtherapie* in einer Tagesdosis von mindestens 7,5 mg Prednison *begonnen* wurde, Risedronat (2,5 oder 5 mg/Tag) oder Placebo. Nach 12 Monaten hatte sich unter Risedronat die Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule nicht signifikant verändert, während sie unter Placebo abgenommen hatte. Zwischen der 5-mg-Risedronatgruppe und der Placebogruppe fand sich ein signifikanter Unterschied an der Lendenwirbelsäule, am Schenkelhals und am Trochanter.<sup>7</sup>

Eine europäische Studie, in der die 290 Behandelten bei Studienbeginn schon *seit 6 oder mehr Monaten Kortikosteroide* erhielten, ergab analoge Resultate. Eine signifikante Beeinflussung der Inzidenz von Wirbelfrakturen konnte nur nachträglich errechnet werden, indem die Gruppen mit verschiedenen Tagesdosen bzw. die beiden Studien kombiniert wurden.<sup>8</sup>

#### *Morbus Paget*

Bei Morbus Paget wurde in einem doppelblinden Vergleich zwischen Risedronat (30 mg/Tag, während 2 Monaten) und Etidronat (Didronel<sup>®</sup>, 400 mg/Tag, während 6 Monaten) die alkalische Phosphatase im Plasma und die Deoxypyridinolin-Ausscheidung im Urin während 12 bis 18 Monaten überwacht. Risedronat war rascher und stärker wirksam; auch hielt seine Wirkung länger an als diejenige der relativ niedrigen Etidronatdosis.<sup>9</sup>

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Bisphosphonate können Ösophagusulzerationen verursachen. Bisher vorliegende Daten zu Risedronat haben jedoch keine Hinweise ergeben, dass das Medikament (bei vorschriftsgemässer Einnahme) in dieser Hinsicht problematisch wäre. Andererseits sind solche Probleme bei Alendronat (Fosamax<sup>®</sup>) erst bekannt geworden, nachdem das Medikament eingeführt worden war. In einer zweiwöchigen randomisierten Studie wurden die Auswirkungen von üblichen Dosen von Risedronat und Alendronat bei 515 Frauen endoskopisch untersucht: Risedronat verursachte weniger Magenulzera (bei 4%) als Alendronat (13%).<sup>10</sup> Ob es sich um einen Unterschied handelt, der auch bei längerfristiger Anwendung bedeutsam ist, ist bisher nicht bekannt. Im Bereich des Ösophagus und des Duodenums zeigte die Studie keinen signifikanten Unterschied.<sup>10</sup> In den klinischen Studien waren gastrointestinale Symptome und andere unerwünschte Wirkungen unter Risedronat gesamthaft nicht häufiger als unter Placebo.

#### *Interaktionen*

Nicht nur Nahrungsmittel, sondern auch Getränke (mit Ausnahme von Wasser) und Medikamente, die polyvalente Kationen (z.B. Calciumpräparate) enthalten, beeinträchtigen die Resorption von Risedronat.

#### **Dosierung, Verabreichung, Kosten**

Risedronat (Actonel<sup>®</sup>) ist als Filmtabletten zu 5 mg und zu 30 mg erhältlich und kassenzulässig. Zur Behandlung und Prävention der Osteoporose beträgt die empfohlene Tagesdosis 5 mg, zur Behandlung des Morbus Paget 30 mg. Wie bei anderen Bisphosphonaten ist darauf zu achten, dass man die Tabletten in aufrechter Körperhaltung mit genug Wasser (mindestens 2 dl) einnimmt und anschliessend noch für eine halbe Stunde vermeidet, sich niederzulegen. Das Präparat kann mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück oder zu einer anderen Tageszeit, jedoch in einem Abstand von mindestens 2 Stunden von Mahlzeiten geschluckt werden. Da keine entsprechenden Untersuchungen vorliegen, sollen schwangere und stillende Frauen und Kinder kein Risedronat nehmen; das Mittel ist auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz kontraindiziert.

Die Behandlung einer Osteoporose mit 5 mg Risedronat pro Tag kostet monatlich CHF 65.55, also nur wenig mehr als mit Alendronat (Fosamax<sup>®</sup>), das monatliche Kosten um 60 Franken verursacht.

#### **Kommentar**

*Bisphosphonate sind heute als Behandlung einer manifesten Osteoporose anerkannt. Ideal wäre es, wenn sich bei 80jährigen und noch älteren Menschen Femurfrakturen wirksam verhüten liessen, da Femurfrakturen in diesem Alter die gefähr-*

lichste Osteoporose-Komplikation darstellen. Dass der Nachweis eines solchen Nutzens aussteht, ist eine bedeutsame Lücke; entsprechend ist der Stellenwert der Bisphosphonate auch heute noch nicht festgelegt. Ob Risedronat (Actonel®), Alendronat (Fosamax®) oder schliesslich noch ein anderes Bisphosphonat vorzuziehen ist, kann vorläufig mangels entsprechenden Vergleichsstudien nicht gesagt werden.

#### Literatur

- 1 Fleisch H. Endocr Rev 1998; 19: 80-100
- 2 Dunn CJ, Goa KL. Drugs 2001; 61: 685-712
- 3 Harris ST et al. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1890-7
- 4 Harris ST et al. JAMA 1999; 282: 1344-52
- 5 Reginster JY et al. Osteoporos Int 2000; 11: 83-91
- 6 McClung MR et al. N Engl J Med 2001; 344: 333-40
- 7 Cohen S et al. Arthritis Rheumatism 1999; 42: 2309-18
- 8 Wallach S et al. Calcif Tissue Int 2000; 67: 277-85
- 9 Miller PD et al. Am J Med 1999; 106: 513-20
- 10 Lanza FL et al. Gastroenterology 2000; 119: 631-8

---

## *ceterum censeo*

---

### Pharmakotherapie im Spital nicht optimal

Eine 90jährige Patientin, der erfolgreich eine Hüft-Totalprothese eingesetzt wurde, wird noch während 8 Wochen mit oralen Antikoagulantien behandelt. Kurz vor dem Austritt aus dem Spital erkrankt sie an einer Zystitis und erhält deswegen am letzten Spitaltag erstmals Cotrimoxazol (z.B. Bactrim®). Dieses Medikament wird beim Austritt weiter verschrieben; an eine rasche Kontrolle der Blutgerinnung denkt niemand. In einem besonders heiklen Augenblick, dem Wechsel vom Spital ins häusliche Milieu (oder allenfalls in die Erholungskur) wird diese betagte Frau einem «klassischen» Interaktionsrisiko mit schlimmstenfalls deletären Folgen ausgesetzt. Das beschriebene Szenario ist erstens tatsächlich so abgelaufen und zweitens keineswegs eine Ausnahme, sondern entspricht der Alltagsrealität (auch) in den Schweizer Spitälern.

Das besondere Risiko von Interaktionen bei der Spitalaustrittsverordnung ist beispielhaft bei 100 Personen, die aus der Medizinischen Klinik des Kantonsspitals Chur entlassen wurden, genauer untersucht worden: in rund 50% wurden Medikamente verschrieben, die zu Arzneimittel-Interaktionen führen können und in 5% bestand das Risiko einer gefährlichen Interaktion.<sup>1</sup> Dass die Situation an anderen Spitälern besser wäre, ist nicht anzunehmen.

Fehler passieren jedoch keineswegs nur an der problematischen Schnittstelle zwischen stationärer und ambulanter Medizin. Eine andere Untersuchung an Schweizer Spitälern hat gezeigt, dass es bei 41% aller Spitalaufenthalte zu unerwünschten Ereignissen kommt, die möglicherweise medikamentös bedingt sind. In 11% treten klinisch relevante unerwünschte Wirkungen auf; fast 9% aller Spitaltage beruhen auf einer Verlängerung des Spitalaufenthaltes wegen Arzneimittel-Nebenwirkungen.<sup>2</sup>

Zahlen dieser Art beeindrucken uns vielleicht nicht sehr – gerne denkt man, es handle sich ja meistens um Probleme, die vorübergehender Natur sind. Wenn ich aber zum Beispiel sehe, dass einer meiner Patienten nach einem Herzinfarkt wahrscheinlich nur deshalb gestorben ist, weil er im Spital primär ein Antiarrhythmikum der zweiten Wahl (mit hohem arrhythmogenem Potential) erhielt, wird die Sache todernst. In der erwähnten Arbeit<sup>2</sup> fand sich denn auch eine wahrscheinlich medikamentös bedingte Todesrate von 1,4% – meines Erachtens viel zu hoch.

Ich denke, es ist an der Zeit, dass wir den Respekt vor der in den Spitälern praktizierten Pharmakotherapie ablegen und genauer hinterfragen, wie unsere Patientinnen und Patienten im Spital behandelt werden.

Gewiss: es ist mir bewusst, dass Kranke im Spital in der Regel «kränker» sind als die Patientinnen und Patienten, die ich in der Sprechstunde sehe. Besonders in kritischen Situationen, auf Intensivstationen, muss zum Teil rasch eine Vielzahl von Medikamenten eingesetzt werden, da es ja oft um lebensrettende Massnahmen geht. Dass dabei Fehler auftreten können, liegt in der Natur der Notfallsituation und lässt sich wohl auch bei sorgfältiger Anwendung nicht ganz vermeiden.

Nicht akzeptabel ist jedoch, dass in der klinischen Routine grobe Fehler – wie z.B. die erwähnte Interaktion zwischen oralen Antikoagulantien und Cotrimoxazol – nicht erkannt und korrigiert werden. Der Vorwurf geht nicht an die jungen Kolleginnen und Kollegen, die noch nicht über die notwendige Erfahrung verfügen. Die Arzneimitteltherapie ist aber heute so vielfältig und so differenziert geworden, dass sie in der Phase der Ausbildung mehr denn je besonderer Aufmerksamkeit seitens der verantwortlichen Vorgesetzten bedarf.

Gerade die Bedeutung der Interaktionen wird wohl immer noch unterschätzt. Die Industrie ist sich der Interaktionsproblematik sehr wohl bewusst, waren es doch nicht zuletzt gefährliche Interaktionen, die vor drei Jahren Mibefradil (Posicor®) und jetzt ganz neu Cerivastatin (Lipobay® u.a.) zu Fall gebracht haben. In der Klinik, wo heute nach meiner Erfahrung oft mit dem Interaktionsfeuer gespielt wird, ist dieses Bewusstsein noch nicht genügend präsent.

Wir dürfen mit gutem Grund erwarten, dass im Spital eine erstklassige Therapie sichergestellt wird. Dazu gehört aber auch, dass keine unnötigen Therapien verordnet werden. Allzu vieles ist nicht-reflektierte Routine – «obligate» Verordnung von Schmerz- oder Schlafmitteln, die nicht notwendig sind, Zusatzmedikation von Protonenpumpenhemmern zu nicht-steroidalen Entzündungshemmern, wenn ebenso gut weniger riskante Schmerzmittel verordnet werden könnten, und vieles andere mehr. Nicht selten werden im Spital gerade auch alten Leuten Medikamente verschrieben, für die gar keine überzeugende Wirksamkeit nachgewiesen ist, beispielsweise gegen Schwindel.

Für die ambulante Praxis ist problematisch, dass im Spital praktisch keine Generika verschrieben werden (und entsprechend auch auf der Austrittsverordnung immer nur Originalpräparate erscheinen). Es ist mir zwar klar, dass dies in der Regel einfache wirtschaftliche Gründe hat – die Spitäler

erhalten Originalpräparate oft zu stark reduzierten Preisen und haben deshalb kein Interesse, sich um Präparate zu kümmern, die auch langfristig (in der ambulanten Medizin) kostensparend sind. Dabei kommt es auch immer wieder vor, dass aus einer Arzneimittelgruppe ein *Originalpräparat* verschrieben wird, *dessen Nutzen weit weniger gut dokumentiert* ist als derjenige der (auch als Generikum erhältlichen) Alternative. Beispiele für diese Art von Therapie sind sehr zahlreich – aus den Gruppen der ACE-Hemmer, Betablocker, Chinolone, Diuretika und noch vielen anderen wird oft die neuere, teurere und noch weniger untersuchte Substanz verschrieben. Leider ist es ja so, dass Spitalärztinnen und –ärzte häufig keine klaren Vorstellungen von den Kosten der von ihnen verschriebenen Medikamente haben.<sup>3</sup> Dagegen dürfte man erwarten, dass sich die Spitalmedizin mindestens auf eine überzeugende Evidenzbasis stützt.

Was liesse sich tun, um das Arzneimittelrisiko im Spital zu reduzieren? Ich bin überzeugt, dass substantielle Verbesserungen nur möglich sind, wenn man sich in allen Spitalern bewusst darum bemüht. Mein Fünfpunkteprogramm lautet folgendermassen:

- *Ausbildung intensivieren*: Jedes Spital sollte über ein strukturiertes Programm verfügen, das jungen Kolleginnen und Kollegen ermöglicht, ihre Pharmakotherapiekenntnisse aktiv und industrieunabhängig zu erweitern. Dazu eignen sich zum Beispiel regelmässige interne Seminare zu umschriebenen Themen, die von den Assistenzärztinnen und –ärzten vorbereitet und von den Erfahreneren geleitet werden. Dass eine konsequente Ausbildung später auch der Therapie in der Praxis zugute käme, ist unzweifelhaft.

- *Standard-Arzneimittelsortiment einschränken*: Das Verzeichnis der Arzneimittel, die üblicherweise in einem Spital verschrieben werden, muss kontinuierlich neu beurteilt und nach den Prinzipien einer Evidenz-basierten Medizin rigoros eingeschränkt werden. Zudem sollte die Auswahl unter Mitarbeit der regionalen Ärzteschaft so getroffen werden, dass beim Austritt eine nahtlose Weiterführung der Therapie gewährleistet ist. (Dies bedeutet nicht, dass im Einzelfall nicht auch andere Medikamente verschrieben werden können, nur muss es dann speziell begründet werden.)

- *Besser überwachen*: Was von den jüngeren Kolleginnen und Kollegen verschrieben wird, muss von den älteren konsequenter überprüft werden. Das genügt aber nicht: Alle Todesfälle sollten einer spitalinternen Kommission vorgelegt werden, damit allfällige Zusammenhänge mit der Pharmakotherapie erfasst werden können. Noch besser wäre zweifellos eine «externe» Peer Review. So könnten zum Beispiel Praktikerinnen und Praktiker aus der Spitalregion bestimmt werden, die von Zeit zu Zeit stichprobenartig einzelne Spitalverläufe genauer ansehen.

- *Hilfsmittel verwenden*: Es gibt mehr als das Kompendium! Über das Internet sind zahlreiche zusätzliche Informationsquellen zur Pharmakotherapie verfügbar.<sup>4</sup> Ein Zugang zum Internet sollte daher auf allen Spitalabteilungen vorhanden sein. Für Entscheide, die am Krankenbett getroffen werden müssen, können Programme für die kleinsten Computer (d.h. für «Palm» und ähnliche Systeme) nützlich sein. Der amerikanische Medical Letter offeriert z.B. zum Preis von knapp \$54

ein sehr brauchbares Interaktions-Modul für den Palm.<sup>5</sup>

- *Fachleute beiziehen*: An allen medizinischen Fakultäten der Schweiz gibt es erstklassige Institute für klinische Pharmakologie. Die Fachleute, die dort arbeiten, könnten vermehrt auch an peripheren Spitalern dazu beitragen, dass die ersten vier Punkte meines Programms realisiert werden. Angesichts der zunehmenden Komplexität der Pharmakotherapie kann man sich auch fragen, ob nicht doch auch in der Schweiz klinische Pharmazeutinnen und Pharmazeuten ausgebildet werden sollten. Eine Investition in diese Richtung wäre sicher auch wirtschaftlich sinnvoll, da eine verbesserte Pharmakotherapie gesamthaft zu geringeren Kosten führt.

Etzel Gysling

- 1 Bonetti PO et al. Schweiz Rundsch Med Prax 2000; 89: 182-9
- 2 Fattinger K et al. Br J Clin Pharmacol 2000; 49: 158-67
- 3 Reichert S et al. Arch Intern Med 2000; 160: 2799-803
- 4 Gysling E. pharma-kritik 2000; 22: 61-4
- 5 [http://www.medletter.com/html\\_files/products.htm#Palm](http://www.medletter.com/html_files/products.htm#Palm)

---

### Korrigendum

Im Text zu *Galantamin* (pharma-kritik 2001; 23: 1-2) wurden zwei Zahlen falsch wiedergegeben.

Diese betreffen die GAL-USA-10-Studie (zweiter Abschnitt in «Klinische Studien»). Der im dritten Satz erwähnte mittlere Anfangswert auf der ADAS-cog-Skala betrug **29** (und nicht 18) und im vierten Satz muss es heissen: Nach 5 Monaten lag der entsprechende Wert für Kranke, die mit 16 oder **24** mg (nicht 32 mg) täglich behandelt wurden ...

Wir bitten Sie, die Fehler zu entschuldigen.

---

*Diese Nummer wurde am 14. August 2001 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: Ariane de Luca, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche,  
Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Abonnementspreis für den Jahrgang 23 (2001, 20 Ausgaben): Fr. 96.-  
Infomed-Verlags-AG, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil  
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: [infomed@infomed.org](mailto:infomed@infomed.org)  
© 2001 Infomed Wil. All rights reserved.