

Jahrgang 25

Nummer 5/2003

<b>Tibolon</b> (E. Gysling) .....	17
Ein synthetisches Steroid, das östrogene, gestagene und androgene Wirkungen hat und klimakterische Beschwerden lindern kann. Von einer längerfristigen Verabreichung ist abzuraten, da die Auswirkungen im kardiovaskulären Bereich und auf die Brust ungenügend dokumentiert sind.	
<b>Tacrolimus und Pimecrolimus</b> (B. Tamborrini & E. Gysling) .....	19
Neu können immunsuppressive Makrolaktame zur lokalen Behandlung der Neurodermitis eingesetzt werden. Sie sind bisher nur beschränkt mit Steroidsalben verglichen worden und sollten nicht mit diesen zusammen angewandt werden.	

## Synopsis

### Tibolon

E. Gysling

Tibolon (Livial<sup>®</sup>), ein synthetisches Steroidhormon, wird zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden und zur Osteoporoseprophylaxe nach der Menopause empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Es handelt sich um eine Substanz mit Progesteron-ähnlicher Struktur, die – zusammen mit ihren Metaboliten – östrogene, gestagene und androgene Wirkungen hat. Im Vergleich mit natürlichen Östrogenen hat Tibolon im Tierversuch eine geringere stimulierende Wirkung auf das Endometrium und auf das Brustgewebe.<sup>1,2</sup> Tibolon wird deshalb als gewebspezifisch bezeichnet. Für diese Spezifität sollen verschiedene Mechanismen (unterschiedliche Aktivität der Metaboliten, lokaler Metabolismus in den Zielgeweben) verantwortlich sein.<sup>3</sup>

#### Pharmakokinetik

Nach Firmenangaben wird Tibolon nach oraler Einnahme rasch und fast vollständig resorbiert. Die Substanz wird jedoch so rasch metabolisiert, dass sich nur die (OH)-Metaboliten im Blut messen lassen. Letztere haben Östrogenaktivität, erreichen 1-2 Stunden nach der Einnahme maximale Plasmaspiegel und werden mit einer Halbwertszeit von rund 6 Stunden aus dem Plasma eliminiert. Ein anderer Metabolit, 7 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -ethynyl-17 $\beta$ -estradiol, ist eben-

falls als Östrogen wirksam.<sup>4</sup> Tibolon und ein weiterer Metabolit ( $\Delta$ 4-Tibolon), der auch nur in geringen Mengen nachgewiesen werden kann, weisen Gestagen- und Androgenaktivität auf. Die Rolle einzelner Zytochrome für den Tibolonmetabolismus ist nicht dokumentiert; es ist jedoch anzunehmen, dass z.B. CYP2C9 und CYP3A4 von Bedeutung sind. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend mit dem Stuhl.

#### Klinische Studien

Tibolon wurde schon in den frühen 1980er Jahren entwickelt und klinisch geprüft; entsprechend liegen Resultate von zahlreichen, wenn auch vorwiegend kleineren Studien vor. In einzelnen Ländern ist das Medikament schon seit über 10 Jahren im Handel, in der Schweiz jedoch erst seit 1998. In den USA ist es bisher nicht zugelassen.

In einer frühen Doppelblindstudie mit Crossover-Design wurde Tibolon (2,5 mg täglich) bei 82 Frauen mit klimakterischen Beschwerden mit *Placebo* verglichen; die Behandlungsphasen dauerten je 16 Wochen. Unter Tibolon hatten die Frauen signifikant weniger Hitzewallungen.<sup>5</sup>

Gemäss einer doppelblinden *Dosisfindungsstudie* bei 775 gesunden Frauen nach der Menopause ist eine Tibolon-Tagesdosis von 2,5 mg optimal, da damit Hitzewallungen und Schweissausbrüche signifikant besser als mit *Placebo* beeinflusst werden. Andererseits traten unter dieser Dosis nur halb so viele vaginale Blutungen wie unter 5 mg/Tag auf.<sup>6</sup>

Tibolon ist in mehreren Studien auch mit einer «konventionellen» *Hormonersatz-Therapie* verglichen worden. Ein Beispiel: Bei 501 Frauen wurde Tibolon (2,5 mg/Tag) während eines Jahres mit einer Kombination von konjugierten Östrogenen aus Stutenharn (0,625 mg/Tag) und Medroxyprogesteronacetat (5 mg/Tag) – CEE-MPA, analog z.B. Premella ST<sup>®</sup> – verglichen. Die beiden Hormontherapien waren sehr ähnlich wirksam auf die klimakterischen Symptome und beeinflussten auch die Lebensqualität günstig.

Hitzewallungen waren unter der Östrogen/Gestagen-Kombination etwas seltener; dagegen beeinflusste Tibolon die Libido und die sexuelle Aktivität vorteilhafter.<sup>7</sup>

In einer Doppelblindstudie, die ein ganzes Jahr dauerte, beurteilte man bei 85 Frauen die *Lebensqualität* unter Tibolon bzw. *Placebo*. Dabei wurde ein Standard-Fragebogen («Nottingham Health Profile») verwendet. Ein signifikanter Vorteil von Tibolon ergab sich lediglich in den Bereichen «Schlaf» und «körperliche Mobilität».<sup>8</sup>

In zahlreichen Studien sind die Auswirkungen von Tibolon auf die *Knochendichte* untersucht worden. In einem 2 Jahre dauernden Doppelblindvergleich erhielten 107 Frauen mit Osteoporose Tibolon (2,5 mg/Tag) oder *Placebo*. Tibolon führte zu einer signifikanten Zunahme der trabekulären und kortikalen Knochendichte, auch bei Frauen, die bereits Frakturen erlitten hatten.<sup>9</sup>

In einer anderen Doppelblindstudie wurden 225 Frauen nach der Menopause während 2 Jahren mit täglich 1,25 mg oder 2,5 mg Tibolon bzw. mit einer *Estradiol/Norethisteron-Kombination* (entsprechend Kliogest N<sup>®</sup>) behandelt. Die Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Femurs nahm in allen Behandlungsgruppen zu. An der Lendenwirbelsäule war die Estradiol/Norethisteron-Kombination signifikant wirksamer als Tibolon.<sup>10</sup>

Für Tibolon wurde bisher nicht nachgewiesen, dass es die Häufigkeit von Frakturen beeinflusst.

### Unerwünschte Wirkungen

Vaginale *Zwischen- und Schmierblutungen* treten besonders in den ersten Monaten einer Tibolon-Behandlung auf. In der oben erwähnten Studie, in der Tibolon mit Östrogen/Medroxyprogesteron (CEE-MPA) verglichen wurde, wurden Blutungen besonders genau untersucht. Die beteiligten Frauen registrierten jede Blutung; daraus wurde für jeden jeweils 4 Wochen dauernden Behandlungszyklus die *Blutungshäufigkeit* ermittelt. In den ersten 6 Behandlungsmo-naten traten in der Tibolongruppe bei 15 bis 23%, in der CEE-MPA-Gruppe dagegen bei 27 bis 41% der Frauen – signifikant häufiger – Blutungen auf. Im späteren Studienverlauf bestanden jedoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen mehr (Blutungen bei rund 15%).<sup>7</sup>

In der gleichen Studie verursachte Tibolon ausserdem viel seltener als die Vergleichssubstanzen Spannungsgefühl oder Schmerzen in der *Brust* (bei 2% gegenüber 17%).<sup>7</sup> Auswirkungen auf die Dichte des Brustgewebes wurden in einer Doppelblindstudie bei 166 Frauen mittels *Mammographien* untersucht. Die Probandinnen erhielten Tibolon oder Estradiol/Norethisteron. Während unter Tibolon nur bei 2 bis 6% der Frauen eine Zunahme der «mammographischen Dichte» beobachtet wurde, war dies bei etwa der Hälfte der mit Estradiol/Norethisteron Behandelten der Fall.<sup>11</sup>

Daten zur Häufigkeit von *Brustkrebs* unter Tibolon liegen nicht vor.

Im Gegensatz zu der «konventionellen» Hormonersatz-Therapie führt Tibolon zu einer signifikanten *Abnahme des HDL-Cholesterinspiegels*. Gemäss verschiedenen Studien liegt das Ausmass dieser Abnahme ungefähr zwischen 15 und 30%.<sup>12</sup> Tibolon senkt auch die Gesamt-Cholesterin- und die Triglyzerid-Werte. Verschiedene Gerinnungsfakto-

ren werden so beeinflusst, dass es zu einer Steigerung der fibrinolytischen Aktivität kommt.<sup>12</sup> Wie sich diese Veränderungen der Lipidspiegel und der Blutgerinnung auf Herz und Kreislauf auswirken, ist nicht bekannt. Jedenfalls wurden bisher keine Daten zu kardiovaskulären Ereignissen unter Tibolon aufgezeichnet.

Andere unerwünschte Wirkungen wie Kopfschmerzen, Juckreiz, Gewichtszunahme, Übelkeit, Bauchbeschwerden und Leberfunktionsstörungen sind ähnlich selten wie unter anderen Hormonersatz-Therapien.

### Interaktionen

Tibolon kann die Wirkung von oralen Antikoagulantien verstärken. CYP2C9- oder CYP3A4-Induktoren beschleunigen wahrscheinlich den Abbau von Tibolon und reduzieren so möglicherweise seine Wirkung.

### Dosierung/Verabreichung/Kosten

Tibolon (Livial<sup>®</sup>) ist als Tabletten zu 2,5 mg erhältlich und kassenzulässig. Es soll nur bei Frauen nach der Menopause und zwar frühestens 1 Jahr nach der letzten natürlichen Regelblutung verwendet werden. Die empfohlene Dosis entspricht 1 Tablette täglich. Die monatlichen Kosten dieser Behandlung betragen knapp 50 Franken; andere Hormontherapien sind viel billiger. Premella ST<sup>®</sup> kostet in der niedrigeren Dosierung nur rund 24 Franken.

### Kommentar

*Obwohl Tibolon schon seit mehr als 20 Jahren klinisch angewandt wird, hat man leider auch in diesem Fall verpasst, das Nutzen/Schaden-Verhältnis dieser Hormonbehandlung adäquat zu untersuchen. Mit anderen Worten: Wir wissen zwar, dass Tibolon klimakterische Symptome lindert und zu einer Zunahme der Knochendichte führt. Dagegen ist völlig unbestimmt, wie es sich im kardiovaskulären Bereich oder bezüglich Brustkrebsrisiko auswirkt. Nachdem heute dank den Resultaten der Women's Health Initiative klar geworden ist, dass eine längerfristige Hormonanwendung in der Menopause signifikante Nachteile haben kann, muss solange von einer längerfristigen Tibolon-Behandlung abgeraten werden, bis für diese Substanz zuverlässige Daten zu klinisch relevanten Endpunkten vorhanden sind.*

### Literatur

- 1 Cline JM et al. Menopause 2002; 9: 242-52
- 2 Cline JM et al. Menopause 2002; 9: 422-9
- 3 Palacios S. Maturitas 2001; 37: 159-65
- 4 Bodine PV et al. Steroids 2002; 67: 681-6
- 5 Kicovic PM et al. Reproduccion 1982; 6: 81-91
- 6 Landgren MB et al. Br J Obstet Gynaecol 2002; 109: 1109-14
- 7 Huber J et al. Br J Obstet Gynaecol 2002; 109: 886-93
- 8 Meeuwssen IB et al. Maturitas 2002; 41: 35-43
- 9 Pavlov PW et al. Gynecol Endocrinol 1999; 13: 230-7
- 10 Roux C et al. Osteoporos Int 2002; 13: 241-8
- 11 Lundstrom E et al. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 717-22
- 12 Bjarnason NH et al. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1752-6

## Tacrolimus und Pimecrolimus

### Lokal anwendbare Immunsuppressoren

B. Tamborrini & E. Gysling

Tacrolimus (Protopic®) und Pimecrolimus (Elidel®) werden in Form von Salbe bzw. Crème zur Behandlung der Neurodermitis empfohlen.

#### Chemie/ Pharmakologie

Tacrolimus ist unter der Bezeichnung Prograf® als immunsuppressiv wirkendes Medikament – beispielsweise zur Anwendung nach einer Nierentransplantation – bekannt. Tacrolimus und Pimecrolimus gehören zur Wirkstoffgruppe der Makrolaktame; beide leiten sich – wie auch Ciclosporin (Sandimmun® u.a.) – von Pilzen ab. Pimecrolimus unterscheidet sich in seiner Struktur nur sehr wenig von Tacrolimus, weist jedoch eine höhere Lipophilie als das letztere auf. Diese Substanzen sind *Kalzineurinhemmer*: sie binden sich im Zytoplasma der T-Zellen an ein spezifisches Protein; dieser Komplex bindet sich sodann an die Phosphatase Kalzineurin, was eine Hemmung der Synthese von entzündungsfördernden Zytokinen zur Folge hat.<sup>1</sup> Ausserdem reduzieren beide Substanzen die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen. Weder Tacrolimus noch Pimecrolimus führt zu einer Hautatrophie.

#### Pharmakokinetik

Beide Wirkstoffmoleküle penetrieren vor allem in die ekzematös veränderte Haut, jedoch kaum in die gesunde Haut. Dank ihrer Lipophilie bleiben die Wirkstoffe grösstenteils in der Haut und werden kaum in den Kreislauf aufgenommen. In der Haut konnte kein Metabolismus nachgewiesen werden; die sehr geringen Mengen an Wirkstoff, die nach regelmässiger Anwendung in den Kreislauf gelangen, werden in der Leber über das Zytochrom-Isoenzym CYP3A4 metabolisiert. In Tierversuchen, bei denen die beiden Medikamente subkutan verabreicht wurden, waren deutlich höhere Pimecrolimus-Dosen notwendig, um eine *systemische* Immunsuppression hervorzurufen.

#### Klinische Studien

##### Tacrolimus

In einer Doppelblindstudie wurden bei 351 *Kindern* zwei Tacrolimus-Salben (0,03% und 0,1%) während 12 Wochen mit der *Salbengrundlage* (ohne Wirkstoff) verglichen. Die Kinder waren 2 bis 15 Jahre alt (Mittel: 6 Jahre), hatten ein mittelschweres bis schweres konstitutionelles Kindereczem und wurden zweimal täglich behandelt. Tacrolimus beeinflusste die Krankheitssymptome signifikant besser: am Ende der Behandlung war eine Besserung «um mindestens 90%» bei 36% (0,03%-Salbe) bzw. bei 41% (0,1%-Salbe) gegenüber nur bei 7% der mit der Salbengrundlage Behandelten erreicht.<sup>2</sup>

Zwei sehr ähnliche Doppelblindstudien wurden bei *Erwachsenen* mit einer disseminierten Neurodermitis durchgeführt. Auch in diesen Studien wurden die beiden Tacrolimus-Salben mit der Salbengrundlage verglichen. Nach 12 Wochen liess sich bei 28% (0,03%-Salbe), bei 37% (0,1%-Salbe), jedoch nur bei 7% der Vergleichsgruppe eine mindestens 90%ige Besserung des Hautstatus beobachten. Tacrolimus reduzierte das Ausmass der betroffenen Hautbezirke wie auch den Juckreiz signifikant. Die höhere Tacrolimus-Konzentration schien sich besonders bei Personen mit ausgeprägten und ausgedehnten Hautveränderungen besser als die niedrigere Konzentration auszuwirken.<sup>3</sup>

In einer nur 3 Wochen dauernden Doppelblindstudie sind beide Tacrolimus-Salben bei 560 *Kindern* mit einer *schwach wirksamen Kortikosteroid-Salbe* verglichen worden. Das dabei verwendete Steroid (1% Hydrocortisonacetat) wird bezüglich Wirkungsstärke zur Klasse I gerechnet. Mit einem speziellen Index wurden Ausdehnung und Intensität der ekzematösen Veränderungen erfasst. Mit der Steroidsalbe wurde dieser Index gegenüber den Anfangswerten um durchschnittlich 36% gesenkt. Mit den Tacrolimus-Salben wurden signifikant bessere Werte erreicht, nämlich eine Senkung um 55% (0,03%-Salbe) bzw. um 60% (0,1%-Salbe).<sup>4</sup>

Bei 570 *Erwachsenen* mit Neurodermitis wurde eine entsprechende, ebenfalls nur 3 Wochen dauernde Vergleichsstudie mit einer *deutlich wirksameren Steroidsalbe* (0,1% Hydrocortisonbutyrat, Locoid®; Wirkungsstärke Klasse III) durchgeführt. Die schwächere Tacrolimus-Salbe war hier unterlegen: der Ekzem-Indexwert sank unter der 0,03%-Salbe um 53%, unter der 0,1%-Salbe und auch unter der Steroidsalbe jedoch um 64%.<sup>5</sup>

Offene Beobachtungsstudien, in denen Kinder und Erwachsene während Monaten (bis zu einem Jahr) regelmässig mit der 0,1%igen Tacrolimus-Salbe behandelt wurden, lassen annehmen, dass das Medikament auch langfristig wirksam bleibt.<sup>6,7</sup>

##### Pimecrolimus

In einer doppelblinden *Dosisfindungsstudie* wurden 260 Erwachsene mit Neurodermitis während 3 Wochen zweimal täglich mit einer Pimecrolimus-Crème (0,05%, 0,2%, 0,6% oder 1,0%), mit der wirkstofffreien *Crèmegrundlage* oder mit *Betametonvalerat-Crème* (Betnovate® u.a.; Wirkungsstärke Klasse III) behandelt. Pimecrolimus war in den höheren Konzentrationen wirksamer als die Crèmegrundlage, jedoch nicht so wirksam wie die Steroidcrème.<sup>8</sup>

In zwei identischen sechswöchigen Doppelblindstudien wurden *Kinder und Jugendliche* mit einem leichten bis mittelschweren konstitutionellen Ekzem behandelt. Bei 267 wurde eine 1%ige Pimecrolimus-Crème, bei 136 die *Crèmegrundlage* (ohne Wirkstoff) appliziert. Die Hautläsionen und der Juckreiz bildeten sich unter Pimecrolimus rasch zurück. Gemäss der ärztlichen Gesamtbeurteilung waren bei der Schlussvisite 35% der Pimecrolimus-Gruppe, jedoch nur 18% der Vergleichsgruppe vollständig oder weitgehend frei von Symptomen.<sup>9</sup>

In einer ähnlichen sechswöchigen Studie wurde das Medikament auch bei insgesamt 186 *Kleinkindern* im Alter von 3 bis 23 Monaten mit der Crèmegrundlage verglichen. Pimecrolimus war gut gegen den Juckreiz und die Hautsymptome wirksam. Nach sechs Wochen hatten 54% der mit Pimecrolimus

behandelten Kinder, aber nur 24% der Kontrollgruppe keine oder fast keine Symptome mehr.<sup>10</sup>

In anderen Studien wurde untersucht, ob der sofortige Einsatz von Pimecrolimus-Crème *bei den ersten Manifestationen* einer Neurodermitis den Verlauf so beeinflussen kann, dass es nicht zu einem eigentlichen Ekzemschub kommt, und dass so lokal applizierte *Steroide vermieden* werden können. Das Studienpräparat (Pimecrolimus oder die Grundlage ohne Wirkstoff) wurde solange appliziert, bis die Hautsymptome wieder abgeklungen waren. Im Intervall wurden lediglich hautpflegende Präparate verwendet. Wenn es trotz des Studienpräparates zu einem Ekzemschub mit stärkeren Symptomen kam, so wurde dieses weggelassen und für beschränkte Zeit ein Steroidpräparat eingesetzt; anschliessend wurde nochmals mit dem Studienpräparat nachbehandelt. Nach diesem Protokoll wurden in drei Doppelblindstudien 192 Erwachsene während 6 Monaten und 713 Kinder und Jugendliche sowie 251 Kleinkinder während 12 Monaten behandelt. Pimecrolimus reduzierte die Schubhäufigkeit und damit den Steroidbedarf um etwa ein Drittel – während 72 bis 81% der mit der wirkstofffreien Grundlage Behandelten Ekzemschübe hatten, war dies in der Pimecrolimusgruppe nur bei 43 bis 55% der Fall.<sup>11-13</sup> Zum Beispiel müssen 4 Erwachsene während 6 Monaten jedesmal, wenn Symptome auftreten, mit Pimecrolimus statt mit der Crèmegrundlage behandelt werden, damit *einer* davon frei von Ekzemschüben bleibt. Bisher wurden keine Studien veröffentlicht, in denen Pimecrolimus mit Tacrolimus verglichen worden wäre.

### Unerwünschte Wirkungen

Sowohl Tacrolimus als auch Pimecrolimus führen besonders initial sehr häufig zu lokaler *Hautreizung* (Wärmegefühl, Brennen, Stechen, Juckreiz). Unter Tacrolimus wurden gehäuft Varizella-Zoster-Infekte beobachtet; für Pimecrolimus hat sich dies bisher nicht bestätigen lassen. Einzelfälle von Eczema herpeticatum sind unter beiden Mitteln vorgekommen. In Tierversuchen wurde lokal appliziertes Tacrolimus oder Pimecrolimus mit Lymphomen in Verbindung gebracht. Ebenfalls bei Mäusen fand sich unter der Behandlung mit Kalzineurinhemmern eine Verkürzung der Zeit bis zum Auftreten von Hauttumoren nach UV-Strahlung. Behandelte Stellen sollen deshalb *vor Sonnenlicht geschützt werden*.

### Interaktionen

Tacrolimus ist zwar ein starker Hemmer der Zytochrome CYP1A und CYP3A4. Da die lokale Anwendung von Tacrolimus oder Pimecrolimus nur zu sehr niedrigen Plasmaspiegeln führt, sind jedoch Interaktionen mit systemisch angewandten Arzneimitteln unwahrscheinlich.

### Dosierung/Verabreichung/Kosten

Tacrolimus (Protopic<sup>®</sup>) ist als Salbe zu 0,03% (für Kinder) und zu 0,1% (für Erwachsene) erhältlich. Pimecrolimus (Elidel<sup>®</sup>) wird nur in einer Form, als 1%ige Crème, angeboten. Beide Medikamente sind kassenzulässig. Diese Präparate sollen zweimal täglich auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen und sachte verstrichen werden. Gemäss Arzneimittelkompendium können sie vom dritten Lebensjahr an eingesetzt werden, wenn «die konventionelle Therapie nicht genügt oder nicht angewendet werden kann». Schwangere und stillende Frauen sollten keine lokalen Kalzineurinhemmer anwenden. Diese Medikamente sollten nicht in Hautbereichen angewandt werden, die von viralen, bakteriellen oder mykotischen Infek-

tionen betroffen sind. Eine gleichzeitige Verwendung von Tacrolimus oder Pimecrolimus und Steroidpräparaten wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

Tacrolimus (Protopic<sup>®</sup>) und Pimecrolimus (Elidel<sup>®</sup>) kosten ungefähr gleich viel, nämlich CHF 67.95 bis 74.25 für 30 g Salbe bzw. Crème. Übliche Steroid-Hautpräparate kosten – je nach Stärke und Zusammensetzung – zwischen 5 und 25 Franken pro 30 g, also mindestens dreimal weniger.

### Kommentar

*Ein grosser Teil der von einem konstitutionellen Ekzem betroffenen Personen kann weiterhin gut mit pflegenden Externa und zurückhaltend eingesetzten lokalen Steroidpräparaten behandelt werden. Für «schwierige» Fälle und steroidsensible Hautpartien (Gesicht, Hals, Umgebung der Augen, Hautfalten) gibt es jetzt mit den beiden lokal applizierbaren Makrolaktamen eine neue Behandlungsoption. Bevor man sich für diese ungewöhnlich teure Therapie entscheidet, sind die folgenden Fakten zu bedenken: Die Makrolaktame sind keineswegs bei allen Patientinnen und Patienten wirksam, sondern durchschnittlich nur bei 1 von 4. Sie sind bisher nur beschränkt mit Steroidpräparaten verglichen worden, dürfen jedoch weniger wirksam sein als Steroide mittlerer Wirkungsstärke. Wir wissen noch sehr wenig über langfristige Auswirkungen der lokal angewandten Makrolaktame; unliebsame Überraschungen sind nicht ausgeschlossen.*

### Literatur

- 1 Marsland AM, Griffiths CE. Eur J Dermatol 2002; 12: 618-22
- 2 Paller A et al. J Am Acad Dermatol 2001; 44: S47-57
- 3 Hanifin JM et al. J Am Acad Dermatol 2001; 44: S28-38
- 4 Reitamo S et al. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 539-46
- 5 Reitamo S et al. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 547-55
- 6 Kang S et al. J Am Acad Dermatol 2001; 44: S58-64
- 7 Reitamo S et al. Arch Dermatol 2000; 136: 999-1005
- 8 Luger T et al. Br J Dermatol 2001; 144: 788-94
- 9 Eichenfield LF et al. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 495-504
- 10 Ho VC et al. J Pediatr 2003; 142: 155-62
- 11 Meurer M et al. Dermatology 2002; 205: 271-7
- 12 Wahn U et al. Pediatrics 2002; 110: e2
- 13 Kapp A et al. J Allerg Clin Immunol 2002; 110: 277-84

Mitarbeiterin dieser Ausgabe :

Bettina Tamborini-Schütz, In der Dorfmat 1, CH-4132 Muttenz

Diese Nummer wurde am 5. Juli 2003 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), Urspeter Masche, Peter Ritzmann,  
Thomas Weissenbach  
Layout und Sekretariat: Verena Gysling  
Abonnementspreis für den Jahrgang 25 (2003): 96 Franken / 65.50 Euro  
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil  
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: [infomed@infomed.org](mailto:infomed@infomed.org)  
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil  
© 2003 Infomed Wil. All rights reserved

## MARKENNAMEN

der im Text erwähnten Arzneimittel\*

(A = in Österreich, D = in Deutschland)

### **Betametonvalerat-Externa**

A: Betnovate D: Betnesol-V und viele andere

### **Estradiol/Norethisteron**

A: Kliogest und andere D: Kliogest und andere

### **Hydrocortisonbutyrat-Externa**

A: Locoidon D: Laticort

### **Konjugierte Östrogene / Medroxyprogesteronacetat**

A: Premarin-MPA, Premella D: Climarest, Climopax

### **Pimecrolimus**

A: Elidel D: Elidel

### **Tacrolimus**

A: Protopic D: Protopic

### **Tibolon**

A: Livial D: Liviella

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