

Jahrgang 31

Nummer 5/2009

Therapie der Hypothyreose	17
Therapie der Hyperthyreose	18
Zytokine	20

Mini-Update

Therapie der Hypothyreose

Über die Therapiekontrollen bei Hypothyreose wurde in unserer Zeitschrift vor sehr vielen Jahren berichtet.¹ Aktueller sind die Angaben zu Levothyroxin in unserem (zur Zeit vergriffenen) Buch über «100 wichtige Medikamente». In der Ausgabe vom August 2009 der «Treatment Guidelines from The Medical Letter» werden die aktuellen Empfehlungen zu diesem Thema wiedergegeben.² Der folgende Text fasst diese Empfehlungen zusammen.

Levothyroxin

Levothyroxin (T_4) zeichnet sich allgemein durch eine gute Bioverfügbarkeit (bis zu 80% einer oralen Dosis) und eine lange Halbwertszeit (7 Tage) aus. Das Hormon kann deshalb gut nur einmal täglich gegeben werden und es ist nicht schlimm, wenn einmal eine Dosis vergessen wird. Die Bioverfügbarkeit verschiedener Levothyroxin-Präparate wird in der amerikanischen Literatur kontrovers diskutiert; es gibt jedoch keine guten Anhaltspunkte, dass das eine oder das andere Präparat vorzuziehen wäre.³

Wird ein adäquater T_4 -Blutspiegel aufrechterhalten, so ist damit eine genügende Versorgung des Körpers mit dem biologisch aktiven Trijodthyronin (T_3) sichergestellt. Eine Levothyroxin-Monotherapie genügt, um bei Personen nach einer Thyroidektomie normale T_3 -Spiegel zu erzeugen.⁴

Levothyroxin hat eine *geringe therapeutische Breite*. Bei Kranken im Alter über 50 Jahren, die eine asymptotische Herzkrankheit haben könnten, wird eine Behandlung deshalb mit einer niedrigen Levothyroxin-Dosis (25 bis 50 mcg/Tag) begonnen. Ist bereits eine koronare Herzkrankheit oder bedeutsame kardiale Risikofaktoren vorhanden, so kann die Anfangsdosis auch nur 12,5 mcg/Tag betragen. Die Tagesdosis kann dann in kleinen Schritten alle 4 bis 6 Wochen angepasst werden.

Es ist wichtig, dass Levothyroxin nüchtern, mindestens eine halbe Stunde vor dem Frühstück, mit einem grossen Glas Wasser eingenommen wird. Obwohl, wie erwähnt, kein Präparat speziell vorzuziehen ist, empfiehlt es sich, einer Person *immer dasselbe Präparat* abzugeben.

Die *Wirkung* der Hormonsubstitution wird frühestens nach 2-3 Wochen manifest. Der Schilddrüsen-Hormonstatus soll zuerst nach etwa 6 Wochen und später jeweils 6 Wochen nach einer Dosisanpassung überprüft werden. Lässt sich ein euthyreoter Zustand feststellen, so genügen Kontrollen alle 6-12 Monate. Zusätzliche Kontrollen sind indiziert, wenn ein Medikament hinzugefügt wird, das eine Interaktion verursachen könnte, sowie in der Schwangerschaft.

Unerwünschte Wirkungen beruhen in der Regel auf einer zu hochdosierten Behandlung; sie entsprechen den Symptomen einer Hyperthyreose. Eine iatrogene Hyperthyreose kann Ursache eines Vorhofflimmerns sein und trägt langfristig das Risiko einer Osteoporose.

Zahlreiche *Interaktionen* sind bekannt; in der Tabelle 1 sind Medikamente zusammengestellt, die die Wirkung einer Levothyroxin-Behandlung beeinträchtigen. Levothyroxin kann auch, bei nicht-euthyreoten Kranken, die Wirkung anderer Medikamente beeinflussen. So kann bei Therapiebeginn eine verminderte Digoxin- und Theophyllinwirkung und eine erhöhte Wirkung oraler Antikoagulantien beobachtet werden.

In der Schweiz sind drei verschiedene Levothyroxin-Präparate, Eltroxin[®], Euthyrox[®] und Tirosint[®] erhältlich. Während Eltroxin[®] nur in zwei Dosisstufen (50 und 100 mcg) existiert, sind die letzteren beiden Präparate in zahlreichen Dosisstufen verfügbar. Die 50-mcg-Tablette von Eltroxin[®] ist teilbar; bei Euthyrox[®] sind alle Tabletten (von 25 bis 200 mcg) teilbar. Tirosint[®] wird als Weichkapseln zu 12,5 bis 150 mcg angeboten. Euthyrox[®] hat den Vorteil, dass alle Dosisstufen denselben Preis haben (entsprechend monatlichen Kosten von CHF 5.25).

Liothyronin

Oral verabreichtes Liothyronin (T_3) wird praktisch zu 100% bioverfügbar, hat aber eine viel kürzere Halbwertszeit (1,5 Tage) als T_4 . Da dies zu relativ ausgeprägten Schwankungen des Plasmaspiegels führt, wird es nicht zur Substitution empfohlen. Es ist jedoch als fixe Kombination mit T_4 erhältlich. Das *in der Schweiz* verkaufte Präparat heisst Novothyral[®] und enthält 100 mcg Levothyroxin und 20 mcg Liothyronin in einer (teilbaren) Tablette. Gemäss einer Meta-Analyse wird mit einer kombinierten T_3/T_4 -Therapie in Bezug auf verschiedene Messgrössen (Lebensqualität, Körpergewicht, Lipide) kein signifikant besseres Resultat als mit einer T_4 -Monotherapie erreicht.⁵ Es ist jedoch möglich, dass Personen mit einer genetisch be-

Tabelle 1: Medikamente, die die Levothyroxin-Wirkung reduzieren

Medikament	Mechanismus / Empfehlung
Amiodaron	Hemmt die Konversion von T ₄ zu T ₃ – Schilddrüsenfunktion überwachen
Antazida	Reduzieren die Resorption – T ₄ zwei Stunden vor Antazida einnehmen*
Calcium	Reduziert die Resorption – T ₄ zwei Stunden vor Calcium einnehmen*
Carbamazepin	Beschleunigt T ₃ /T ₄ -Abbau – TSH überwachen
Colestyramin	Reduziert die Resorption – T ₄ fünf Stunden vor Colestyramin einnehmen
Eisen	Reduziert die Resorption – T ₄ vier Stunden vor Eisen einnehmen*
Imatinib	Mechanismus unklar – Schilddrüsenfunktion überwachen
Östrogene	Reduzieren das freie T ₄ – Schilddrüsenfunktion überwachen
Phenobarbital	Beschleunigt T ₃ /T ₄ -Abbau – Schilddrüsenfunktion überwachen
Rifampicin	Beschleunigt T ₃ /T ₄ -Abbau – Schilddrüsenfunktion überwachen
Sucralfat	Reduziert Resorption – T ₄ zwei Stunden vor Sucralfat einnehmen*

* Grundsätzlich ist es auch möglich, Levothyroxin nach dem erwähnten Medikament einzunehmen, wobei der Abstand jedoch eher 6 Stunden statt nur 2 Stunden betragen sollte.

stimmten Variante des DIO2-Gens unter der Kombination bessere Resultate erreichen.⁶

Schwangerschaft

Einzelne Fachleute empfehlen, vor und allenfalls während einer Schwangerschaft die Schilddrüsenfunktion zu überprüfen. Sofern eine Hypothyreose behandelt werden muss, sollte das TSH bis zum Erreichen stabiler Werte in 6-wöchigen Abständen kontrolliert werden.

Myxödem-Koma

Besonders bei alten und während langer Zeit unbehandelten Personen mit Hypothyreose kann es zu einem Myxödem-Koma kommen. Dieses soll rasch mit hohen Levothyroxin-Dosen (100 bis 500 mcg am ersten Tag, in der Folge noch 50 bis 100 mcg/Tag) behandelt werden. Da es sich um eine seltene Komplikation handelt, gibt es jedoch kaum kontrollierte Studien.

Subklinische Hypothyreose

Ob Personen mit TSH-Werten zwischen 5 und 10 mU/L, aber normalem freiem T₄ als hypothyreot behandelt werden sollen, wird kontrovers beurteilt. Unklar ist auch, ob Personen mit subklinischer Hypothyreose einem erhöhten kardiovaskulären oder Mortalitäts-Risiko ausgesetzt sind.⁷

Zusammengefasst und ergänzt von E. Gysling

Literatur

- 1 König MP. *pharma-kritik* 1980; 2: 29-31
- 2 Anon. *Treat Guidel Med Lett* 2009; 7: 57-60
- 3 Anon. *Med Lett Drugs Ther* 2004; 46: 77
- 4 Jonklass J et al. *JAMA* 2008; 299: 769-77
- 5 Grozinsky-Glasberg S et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2592-9
- 6 Panicker V. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1623-9
- 7 Cappola AR et al. *JAMA* 2006; 295: 1033-41

Mini-Update

Therapie der Hyperthyreose

Seit wir im Jahr 1995 einen Text über Thyreostatika veröffentlicht haben,¹ wurde das Thema «Hyperthyreose» in unserer Zeitschrift nicht mehr angesprochen. Im Buch über «100 wichtige Medikamente» kommt Thiamazol vor, das heute in der Schweiz nur noch in Form des «Prodrugs» Carbimazol (Néo-Mercazole[®]) erhältlich ist. In derselben Nummer, in der über die Behandlung der Hypothyreose berichtet wird (siehe oben), findet sich in den «Treatment Guidelines from The Medical Letter» auch eine Übersicht zur Hyperthyreose.² Diese wird im Folgenden zusammengefasst.

Die häufigsten Ursachen der Hyperthyreose sind die Basedow-Krankheit und (eventuell multinoduläre) toxische Schilddrüsenadenome. Auch an die Möglichkeit eines «Jod-Basedows» sollte gedacht werden.³ In den USA wird eine Hyperthyreose heute häufiger mit Radiojod als mit Thyreostatika behandelt; nur selten wird eine Strumektomie ausgeführt.

Thyreostatika

Die Thyreostatika gehören chemisch zu den Thionamiden. Diese hemmen die Synthese der Schilddrüsenhormone. Propylthiouracil (Propylcil[®]) hemmt zudem die Umwandlung von T₄ zu T₃ in der Peripherie.

Thiamazol (auch als Methimazol bezeichnet) wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert. Seine Halbwertszeit beträgt 5 bis 13 Stunden; das Medikament soll jedoch noch deutlich länger wirken, was eine einmal-tägliche Verabreichung ermöglicht. Bei einer leichten bis mittelschweren Hyperthyreose kann mit täglichen Dosen zwischen 10 und 40 mg begonnen werden. Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 5 bis 15 mg/Tag. (Das in der Schweiz erhältliche «Prodrug» Carbimazol sollte um rund 20% höher dosiert werden.)

Propylthiouracil (PTU) wird ebenfalls rasch und vollständig resorbiert, hat aber eine deutlich kürzere Halbwertszeit (1-2 Stunden). Das Medikament wird meistens dreimal täglich verabreicht; initiale Tagesdosen betragen 300 bis 1350 mg, Erhaltungsdosen 100 bis 150 mg/Tag.

Thiamazol ist in der Regel die bessere Wahl: Es ist einfacher in der Einnahme (eine Dosis täglich), ebenso wirksam wie PTU und hat weniger schwerwiegende Nebenwirkungen.⁴ Carbimazol kann wohl als gleichwertig angesehen werden, da es in Körper innerhalb von weniger als 1 Stunde vollständig in Thiamazol umgewandelt wird.

Klinisch lässt sich die Wirkung der Thyreostatika bereits nach rund 2 Wochen feststellen, wogegen die biochemische Normalisierung erst nach 4 bis 8 Wochen eintritt. Bis zur Stabilisierung der Werte soll der Schilddrüsen-Hormonstatus (fT₄, Gesamt-T₃ und TSH) alle 6 Wochen überprüft werden. Wenn die Gesamt-T₃-Werte bei normalem fT₄ erhöht bleiben, sollte die Thionamid-Dosis erhöht werden. Bei stabiler Schilddrüsenfunktion kann die Dosis allmählich reduziert werden.

Personen, die eine Basedow-Krankheit mit kleiner Struma, niedrigen Anti-TSH-Antikörperspiegeln und mässig ausgeprägter Hyperthyreose haben, erreichen meistens innerhalb von 12 bis 18 Monaten eine Remission, die jedoch nur etwa bei

einem Drittel der Kranken anhält. Hohe Dosen sind nicht notwendigerweise zuverlässiger wirksam. Wenn es – bei 50 bis 60% der Kranken – zu einem Rückfall kommt, empfiehlt sich eine Radiojodbehandlung. Eine toxische noduläre Hyperthyreose sollte von Anfang an mit Radiojod (oder allenfalls chirurgisch) behandelt werden.

Unerwünschte Wirkungen: Thionamide verursachen bei 0,1 bis 0,4% der Behandelten eine *Agranulozytose*, meistens in den drei ersten Behandlungsmonaten. Diese Komplikation ist bei älteren Leuten möglicherweise häufiger und kann auch auftreten, wenn ein Thionamid erneut gegeben werden muss, nachdem es in einem ersten Behandlungszyklus gut vertragen wurde. Für Thiamazol besteht eine Dosisabhängigkeit: Agranulozytosen sind unter Tagesdosen von mehr als 30 mg häufiger. PTU führt bei 0,1 bis 0,2% der Behandelten zu einem allergisch ausgelösten *Leberversagen*; bei etwa 30% der Personen, die PTU nehmen, findet man vorübergehend erhöhte Transaminasen. Eines von 2000 bis 4000 mit PTU behandelten Kindern ist von einem Leberversagen betroffen.⁵ Thiamazol verursacht nur selten Leberprobleme, schwere hepatische Reaktionen sind bisher unter Thiamazol nicht beobachtet worden. PTU, seltener auch Thiamazol, verursacht vereinzelt ANCA-positive *Vaskulitiden* mit Nierenversagen, Arthritis und Hautläsionen. Harmlosere Nebenwirkungen sind Arthralgien, Urtikaria und Magenbeschwerden.

Interaktionen: Die Thionamide können die Wirkung oraler Antikoagulantien reduzieren.

Jod

Bei einer ausgeprägten Hyperthyreose kann die Verabreichung von anorganischem Jod (z.B. Lugol-Lösung) wegen ihrer raschen Hemmwirkung auf die Hormonfreisetzung nützlich sein. Dabei ist jedoch daran zu denken, dass die Jodidverabreichung auch dazu führen kann, dass mehr Schilddrüsenhormon produziert wird.

Radiojod

Oral verabreichtes radioaktives J-131 führt zu einer Entzündung, die eine langsame Zerstörung der Schilddrüsenzellen zur Folge hat. Eine praktische, relativ billige und wirksame Methode, hat Radiojod aber auch Nachteile: Die erwünschte Normalisierung der Schilddrüsenfunktion wird oft erst nach 2 bis 6 Monaten erreicht und ist sehr häufig innerhalb eines Jahres von einer Hypothyreose gefolgt. Die lokale Strahleneinwirkung kann zu einer *Thyreoiditis* führen. Diese Entzündung ist eventuell Ursache der Freisetzung von bereits gebildetem Hormon, was eine Exazerbation der Thyreotoxikose mit ungünstigen Folgen für Herz und Kreislauf bewirkt. Unter Radiojod wird zum Teil auch ein verstärkter Exophthalmus beobachtet. Gemäss zwei Studien könnte das Mortalitätsrisiko bei Personen, die Radiojod erhalten haben, im Vergleich mit der Durchschnittsbevölkerung etwas erhöht sein.^{6,7} Da die Thionamide eventuell die Wirksamkeit von Radiojod beeinträchtigen, sollten diese Medikamente eine Woche vor und eine Woche nach der Radiojod-Einnahme nicht verabreicht werden.

Betablocker

Betablocker, die keine sympathomimetische Eigenaktivität haben, können die «adrenergen» Symptome der Hyperthyreose (Herzklopfen, Tachykardie) lindern. Propranolol (Inderal® u.a.) eignet sich für hospitalisierte Kranke, für die ambulante Thera-

pie sind länger wirkende Verbindungen wie Atenolol (Tenormin® u.a.) und Metoprolol (Lopresor® u.a.) besser geeignet. Betablocker werden ausgeschlossen, sobald sich die Schilddrüsenfunktion normalisiert hat.

Schwangerschaft

Eine Basedow-Krankheit in der Schwangerschaft stellt eine Gefahr für Mutter und Kind dar. Da Thiamazol in Einzelfällen mit kindlichen Fehlbildungen (Hautaplasie, Atresien) in Verbindung gebracht wurde, ist wahrscheinlich PTU vorzuziehen. Beide Medikamente sind plazentagängig. Es empfiehlt sich, die möglichst kleinste Dosis zu verwenden (PTU: initial 100 bis 200 mg/Tag). Obwohl die Thionamide in der Muttermilch nachgewiesen werden können, gelten sie als für den Säugling problemlos. Radiojod ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Thyreotoxische Krise

Bei Personen mit einer unbehandelten oder noch ungenügend behandelten Hyperthyreose kann es zu einer thyreotoxischen Krise kommen, wenn sie einer Zusatzbelastung (Infekt, Operation, Trauma) ausgesetzt sind. Dabei kommt es zu Fieber, Erregung, psychotischen Symptomen, Tachykardie und im Extremfall zum Koma. Diese Kranken werden zuerst mit PTU (150 mg alle 4 Stunden) behandelt. Jod in Form von Lugol-Lösung soll erst 30 Minuten nach PTU gegeben werden. Ergänzend wird mit Propranolol und Kortikosteroiden behandelt.

Zusammengefasst und ergänzt von E. Gysling

Literatur

- 1 Flückiger A. pharma-kritik 1995; 17: 37-40
- 2 Anon. Treat Guidel Med Lett 2009; 7: 60-4
- 3 Henzen C et al. Schweiz Med Wochenschr 1999; 129: 658-64
- 4 Nakamura H et al. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2157-62
- 5 Rivkees SA, Mattison DR. N Engl J Med 2007; 92: 1574-5
- 6 Metso S et al. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2190-6
- 7 Franklyn JA et al. JAMA 2005; 294: 71-80

Mini-Übersicht

Zytokine

Viele moderne Medikamente gehören zu den Zytokinen. Diese Medikamente spielen mehr und mehr auch in der Allgemeinpraxis eine Rolle. Das britische «Drug and Therapeutics Bulletin» hat in seiner Nummer vom August 2009 übersichtlich dargestellt, um welche Verbindungen es sich bei den Zytokinen handelt, was sie leisten und welche Bedeutung ihnen bei Krankheiten oder als Medikamente zukommt. Diese Übersicht wird im Folgenden zusammengefasst.

Natur und Varianten von Zytokinen

Über 100 verschiedenartige kleine Proteine werden als Zytokine bezeichnet. Diese Zellprodukte binden sich an spezifische Rezeptoren an der Zelloberfläche und beeinflussen quasi alle wichtigen biologischen Vorgänge – Zellvermehrung, Entzündung, Immunität und viele andere mehr. Im Gegensatz zu den

endokrinen Hormonen werden Zytokine nicht nur von einer spezialisierten Zellart, sondern von verschiedenen Zelltypen synthetisiert. Die meisten Zytokine wirken nur kurz und vorwiegend in der nahen Umgebung des Produktionsorts.

Es gibt keine systematische Nomenklatur der Zytokine; ihre Bezeichnungen hängen oft mit der ersten Funktion, die entdeckt wurde, zusammen. So wurden z.B. die *Tumor-Nekrose-Faktoren* (TNF) zuerst nach einem Experiment in vitro benannt, in dem ein solches Zytokin Tumorzellen abtötete. Tatsächlich haben TNF aber eine Vielzahl von Funktionen. *Interferone* werden in drei Klassen eingeteilt, die mit den ersten Buchstaben des griechischen Alphabets bezeichnet sind. Interferon-alpha und Interferon-beta sind Typ-1-Interferone, die antiviral aktiv sind. Interferon-gamma führt in erster Linie zu einer Immunstimulation; dieses Interferon wird nur von bestimmten Immunzellen («T-Helfer»-Zellen, «Killer»-Zellen) produziert. Die *Interleukine* sind eine grosse und vielfältige Gruppe – es gibt mindestens 35 Zytokine, die als Interleukine (IL-1, IL-2 usw.) bezeichnet werden. *Hämatopoietine* umfassen die Granulozyten- und Granulozyten-Monozyten-Kolonien-stimulierenden Faktoren (G-CSF, GM-CSF).

Funktion

Die wichtigsten Wirkungen der Zytokine lassen sich folgendermassen umschreiben:

- Entzündungsfördernde Wirkung (z.B. IL-1, TNF)
- Steuerung der Vermehrung und Differenzierung von T- und B-Zellen (z.B. IL-2, Interferon-gamma)
- Entzündungshemmende Wirkung (z.B. IL-4)
- Blutbildende Wirkung (Differenzierung und Vermehrung von hämatologischen Stammzellen; z.B. G-CSF, IL-3)
- Chemokinetische Wirkung (Beeinflussung der Mobilität der Immunzellen)

Die meisten Zytokine haben verschiedene Funktionen. Zudem überlappt die Funktion eines Zytokins oft mit derjenigen eines anderen (siehe oben). Oft kommt es zu einer Abfolge verschiedener Wirkungen: wenn beispielsweise ein bakterielles Toxin in den Kreislauf gelangt, werden hintereinander TNF, dann IL und schliesslich Chemokine nachweisbar.

Zytokine bei Krankheiten

Zytokine sollen an der Pathogenese sehr zahlreicher, höchst diverser Erkrankungen beteiligt sein, so z.B. bei koronaren und zerebrovaskulären Ereignissen, aber auch bei multipler Sklerose und Alzheimer-Demenz. Bei einzelnen Krankheiten ist ein eindeutiger Zusammenhang mit einem bestimmten Zytokin bekannt: beim Morbus Still besteht eine Störung der Steuerung von IL-1 beta. TNF ist in der Pathogenese der *rheumatoiden Arthritis* von entscheidender Bedeutung. Das von aktivierten Makrophagen in der entzündeten Synovia gebildete TNF führt dann dazu, dass noch weitere entzündungsfördernde Zytokine produziert werden. Zudem induziert TNF Enzyme, die zur Zerstörung des Knorpels und zu resorptiver Aktivität führen.

Zytokine als Medikamente

Mehrere Zytokin-Präparate sollen die Immunantwort bei bestimmten Krankheiten beeinflussen.

Aldesleukin (Proleukin[®]), ein rekombinantes IL-2, ist zur Behandlung des metastasierenden Nierenkarzinoms zugelassen.

Interferon-alpha (Interferon-alfa-2a = Roferon[®] und Interferon-alfa-2b = Intron A[®]) werden in erster Linie zur Behandlung der

chronischen Hepatitis B oder C verwendet,¹ können aber zudem bei Leukämien und anderen Malignomen eingesetzt werden.

Die verschiedenen Präparate mit *Interferon-beta* (Avonex[®], Betaferon[®], Rebif[®]) werden bei multipler Sklerose verwendet,² ihre (nicht eindeutig geklärte) Wirkung soll auf einem immunmodulatorischen Einfluss beruhen.

Interferon gamma-1b (Imukin[®]) soll die Häufigkeit gefährlicher Infektionen bei chronischer Granulomatose reduzieren. Es kann auch bei Osteopetrose verwendet werden.

Zwei rekombinante *G-CSF* stehen zur Verfügung: Filgrastim (Neupogen[®] Amgen) und Lenograstim (Granocyte[®]). Sie gelangen bei Chemotherapie-induzierten Neutropenien zum Einsatz.³

Medikamente, die Zytokine beeinflussen

Gegen TNF-alpha gerichtete monoklonale Antikörper, nämlich Adalimumab (Humira[®]) und Infliximab (Remicade[®]), sowie ein Fusionsprotein mit einem TNF-Rezeptor-Anteil – Etanercept (Enbrel[®]) – werden bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis und bei entzündlichen Darmkrankheiten verwendet.^{4,5}

Bei rheumatoider Arthritis können ferner Interleukin-Antagonisten wirksam sein. In der Schweiz ist Tocilizumab (Actemra[®]) erhältlich; Anakinra (Kineret[®]) ist in der EU, jedoch bisher nicht in der Schweiz erhältlich.⁴

Zusammengefasst von E. Gysling

pharma-kritik-Texte mit ergänzenden Angaben:

- 1 Flückiger A. pharma-kritik 1996; 18: 37-40
- 2 Holzer B. pharma-kritik 1996; 18: 1-4
- 3 Kappeler T. pharma-kritik 1997; 19: 9-12
- 4 Masche UP. pharma-kritik 2002; 24: 9-12
- 5 Arnold AW, Itin P. pharma-kritik 2006; 28: 57-60

Hinweise

- Dieser Nummer ist die korrigierte Tabelle 1 zum Heft 1 dieses Jahrgangs beigelegt. Wir bitten Sie, die fehlerhafte Version zu überkleben.
- Da die Verwendung von griechischen Schriftzeichen (α, β, γ usw.) immer wieder zu Druckfehlern geführt hat, werden wir von dieser Nummer an womöglich immer die «lateinische» Umschreibung verwenden, d.h. statt α : alpha usw. Masseinheiten, in denen das μ vorkommt, werden mit «mc» umschrieben. Vielen Dank für Ihr Verständnis.

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etzel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 31 (2009, 20 Nummern): 102 Franken
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2009 Infomed Wil. All rights reserved.