

Jahrgang 35

Nummer 6/2013

**Insulin-Degludec** (E. Gysling) ..... 21

Ein sehr lang wirkendes Basis-Insulin, das wahrscheinlich seltener als Insulin-Glargin nächtliche Hypoglykämien verursacht. Da noch unklar ist, ob das neue Insulin allenfalls häufiger als andere Insuline zu Herz-Kreislauf-Ereignissen führt, kann es zurzeit nicht empfohlen werden.

**Kollagenase bei Morbus-Dupuytren** (UP. Masche) ..... 23

Mit einem neuen Kollagenase-Präparat können Dupuytren-Veränderungen an den Händen durch Injektion behandelt werden. Der Stellenwert des neuen Mittels ist noch nicht festzulegen.

## Synopsis

### Insulin-Degludec

E. Gysling

Insulin-Degludec (Tresiba<sup>®</sup>) ist ein neues, vom Humaninsulin abgeleitetes Insulin mit einer sehr langen Wirkungsdauer.

#### Chemie/Pharmakologie

Insulin-Degludec wird mittels rekombinanter Gentechnologie hergestellt; Grundlage sind Hefepilze. Im Vergleich mit dem humanen Insulin ist bei Insulin-Degludec das Ende der B-Kette verändert. Die klare und farblose Injektionslösung enthält zusätzlich Phenol und Zink; das Insulin bildet darin lösliche stabile Dihexamere. Nach der Injektion entstehen in der Subkutis Multihexamer-Ketten, die sich mit der Zeit in Monomere auflösen, die dann langsam in die Blutbahn gelangen. Gemäss Untersuchungen in vitro ist Insulin-Degludec ein vollständig aktiver Agonist an Insulinrezeptoren, besitzt jedoch nur geringe Affinität zu den Rezeptoren für den «Insulin-like Growth Factor 1» und damit auch ein geringes mitogenes Potential.

#### Pharmakokinetik

Die Kinetik von Insulin-Degludec wurde insbesondere mit derjenigen von Insulin-Glargin (Lantus<sup>®</sup>) verglichen. Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit des neuen Insulins beträgt 25 Stunden (Insulin-Glargin: 12 Stunden). Die *Wirkungsdauer* von Insulin-Degludec beträgt mindestens 42 Stunden. Mit Insulin-Degludec ergibt sich im Fließgleichgewicht bei täglicher Injektion eine über 24 Stunden weitgehend flache Konzentrationskurve, mit einem wenig ausgeprägten Maximum nach etwa 10-12 Stunden, entsprechend einer langsamen und kontinuierlichen Aufnahme ins Blut.<sup>1</sup> Die Konzentrationskurve von Insulin-Glargin verläuft weniger flach und zeigt ein deutlicheres Maximum (nach etwa 4-6 Stunden). Da sich Insu-

lin-Degludec stark an Albumin bindet, können die Plasmaspiegel nicht direkt mit denjenigen von Insulin-Glargin verglichen werden. Die Aktivität der beiden Insuline kann jedoch anhand der Glukoseinfusionsrate getestet werden, wobei sich ebenfalls eine flachere Kurve für Insulin-Degludec findet. Gemäss einer Studie bei Kranken mit Typ-1-Diabetes unterscheidet sich die Blutzucker-senkende Wirkung von Insulin-Degludec von Tag zu Tag deutlich weniger als diejenige von Insulin-Glargin.<sup>2</sup>

#### Klinische Studien

Insulin-Degludec wurde bisher überwiegend im Vergleich mit Insulin-Glargin untersucht. Es handelt sich um randomisierte, aber *offene* Studien. In den letzten Jahren sind einige dieser Studien publiziert worden. Von Bedeutung sind insbesondere drei grosse Studien des sogen. BEGIN-Studienprogramms.

Eine dieser Multizenter-Studien wurde bei Personen durchgeführt, die wegen eines *Typ-1-Diabetes* bereits seit mindestens einem Jahr nach dem Basis-Bolus-Prinzip mit Insulin behandelt wurden. Von 629 Teilnehmenden erhielten 472 Insulin-Degludec und 157 Insulin-Glargin als Basisinsulin – für die Bolus-Injektionen wurde Insulin-Aspart (NovoRapid<sup>®</sup>) verwendet. In beiden Gruppen konnte das HbA1c innert eines Jahres im Durchschnitt um den Wert von etwa 0,4% gesenkt werden; ebenfalls in beiden Gruppen konnte bei rund 40% ein HbA1c-Wert von weniger als 7% (53 mmol/mol) erreicht werden. Auch Hypoglykämie-Episoden waren in den beiden Gruppen ungefähr gleich häufig, wobei unter Insulin-Degludec nächtliche Hypoglykämien um 25% seltener waren als unter Insulin-Glargin.<sup>3</sup> Bei einem Teil der Behandelten wurde diese Studie noch weitergeführt; die Resultate nach 2 Jahren Behandlung bestätigen die Einjahres-Resultate.<sup>4</sup>

Eine ähnliche Studie erfolgte bei Personen mit einem *Typ-2-Diabetes*. Aufgenommen wurden Diabeteskranke, die trotz einer Insulin-Behandlung während mindestens 3 Monaten einen HbA1c-Wert zwischen 7 und 10% aufwiesen. Auch in dieser Studie wurde nach dem Basis-Bolus-Prinzip behandelt, unter Verwendung von Insulin-Aspart als raschwirkendes Insulin. Insulin-Degludec (bei 755 Personen) und Insulin-Glargin (bei 251 Personen) wurde so dosiert, dass möglichst ein Nüch-

tern-Blutzucker zwischen 3,9 und 4,9 mmol/l erreicht wurde. Nach einem Jahr Behandlung hatte der HbA1c-Wert in der Degludec-Gruppe durchschnittlich um 1,1% und in der Glargin-Gruppe um 1,2% abgenommen. Hypoglykämien waren unter Insulin-Degludec gesamthaft und in der Nacht etwas seltener als unter Insulin-Glargin. Schwere Hypoglykämien waren selten und in den beiden Gruppen nicht unterschiedlich.<sup>5</sup>

Die bisher grösste Studie des BEGIN-Programms umfasste 1030 Personen mit einem *Typ-2-Diabetes*, die vor der Studie nicht mit Insulin, sondern lediglich mit oralen Medikamenten behandelt worden waren. 773 Personen erhielten Insulin-Degludec, 257 Insulin-Glargin; alle wurden auch mit Metformin (Glucophage® u.a.) behandelt. Wiederum wurde ein Nüchtern-Blutzuckerwert von 3,9 bis 4,9 mmol/l angestrebt. Nach einem Jahr Behandlung war der HbA1c-Wert in der Degludec-Gruppe durchschnittlich um 1,06% niedriger, in der Glargin-Gruppe um 1,19%. Unerwünschte Wirkungen waren in den beiden Gruppen ähnlich häufig, nächtliche Hypoglykämien generell sehr selten (in der Degludec-Gruppe etwas seltener).<sup>6</sup>

In zwei 26-wöchigen Studien erhielten insgesamt 927 Personen mit einem *Typ-2-Diabetes dreimal pro Woche* Insulin-Degludec (am Morgen oder am Abend) bzw. täglich Insulin-Glargin. Mit dieser Degludec-Dosierung konnte *keine* Äquivalenz mit Glargin erreicht werden; auch wurden unter Insulin-Degludec teilweise häufigere Hypoglykämie-Episoden beobachtet.<sup>7</sup>

In weiteren Studien konnte festgestellt werden, dass Insulin-Degludec in verschiedenen Dosierungsintervallen, in kleineren Volumina (200 E/ml) oder anstelle von Sitagliptin (Januvia®, Xelvia®) gegeben werden kann.<sup>8-11</sup> Insbesondere liess sich zeigen, dass sich mit Insulin-Degludec selbst bei grosser Variation des Verabreichungsintervalls (8 bis 40 Stunden) HbA1c-Werte erreichen lassen, die sich nicht signifikant von denjenigen unter regelmässig verabreichtem Insulin-Glargin unterscheiden.<sup>9</sup>

Zur Anwendung einer *fixen Kombination* von Insulin-Degludec mit Insulin-Aspart liegen bisher Publikationen zu vier Studien vor. In einer dieser Studien wurde die Kombination bei *Typ-1-Diabetes* auch mit *Insulin-Detemir* (Insulin Levemir®) verglichen, wobei wie üblich nach dem Basis-Bolus-Prinzip behandelt wurde. Im Vergleich mit Detemir waren bei der Verwendung der Degludec/Aspart-Kombination die Insulindosen gesamthaft etwas kleiner, die nächtlichen Hypoglykämien etwas seltener und die Gewichtszunahme stärker ausgeprägt.<sup>12</sup>

Studien zu klinisch manifesten Diabetes-Langzeitfolgen unter Insulin-Degludec liegen bisher nicht vor.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Während Hypoglykämie-Episoden im Allgemeinen unter Insulin-Degludec ähnlich häufig auftreten wie unter anderen Basis-Insulinen, konnte in mehreren Studien beobachtet werden, dass *nächtliche Hypoglykämien* mit Degludec statistisch signifikant seltener waren als mit dem Vergleichspräparat.<sup>3,5</sup> Gemäss Untersuchungen der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) ist der Unterschied z.B. bei *Typ-1-Diabetes* allerdings nur signifikant, wenn die Nacht – wie in den vorliegenden Studien – als Zeitabschnitt zwischen Mitternacht und 6 Uhr definiert ist. Ist die «Nacht» anders definiert (22 bis 6 Uhr oder Mitternacht bis 8 Uhr), so ergibt sich kein signifikanter Unterschied mehr.<sup>13</sup>

Was die *kardiovaskulären Ereignisse* unter der Behandlung anbelangt, erbrachte eine initiale Analyse keinen signifikanten Unterschied zwischen Insulin-Degludec und den Vergleichspräparaten. Eine weitere, von Fachleuten der FDA durchgeführte Analyse – bei der die Herz-Kreislauf-Ereignisse restriktiver definiert waren – zeigte jedoch unter Insulin-Degludec einen konsistenten Trend zu einer *höheren Inzidenz* von Herzinfarkten, Hirnschlägen und kardiovaskulären Todesfällen.<sup>14</sup> Die FDA entschied deshalb, es wären vor der Zulassung weitere Studien notwendig. In der Schweiz enthält die offizielle Arzneimittelinformation keinen Hinweis auf diese mögliche Problematik.

Andere unerwünschte Wirkungen wie lokale Reaktionen an der Injektionsstelle oder eine lokalisierte Lipodystrophie sind selten.

### *Interaktionen*

Insulin-Degludec ist mit denselben Interaktions-Risiken wie andere Insuline verbunden. Alle Medikamente, die den Glukosestoffwechsel beeinflussen, können eine reduzierte oder erhöhte Insulindosis bedingen. Beispiele sind Hormone, Betablocker, verschiedene Psychopharmaka, Sympathikolytika, Alkohol u.a.

### **Dosierung/Verabreichung/Kosten**

Insulin-Degludec (Tresiba®) ist als Injektionslösung mit 100 E Insulin pro ml, abgefüllt in einem Injektionsgerät (FlexTouch®, ein «Insulinpen») sowie in Patronen zur Verwendung in einem sogenannten NovoPen® erhältlich. Ausserdem ist auch eine höherkonzentrierte Injektionslösung (200 E/ml) zugelassen. Beide Konzentrationen sind bereits kassenzulässig, das höherdosierte Präparat ist jedoch zurzeit (Ende Juli 2013) in der Schweiz nicht im Handel. Die Dosierung muss wie bei anderen Insulinen individuell festgelegt werden. Bei *Typ-1-Diabetes* wird die Behandlung mit einem kurzwirkenden Insulin (zu den Mahlzeiten) ergänzt. Bei *Typ-2-Diabetes* kann Insulin-Degludec allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika oder einem kurzwirkendem Insulin verwendet werden. Bei Kindern, Jugendlichen sowie bei schwangeren und stillenden Frauen ist Insulin-Degludec nicht dokumentiert und soll deshalb nicht zum Einsatz gelangen. Eine Tagesdosis von 30 E Insulin-Degludec verursacht monatliche Kosten von 78 Franken (gleiche Dosis Insulin-Glargin: CHF 57, gleiche Dosis NPH-Insulin: CHF 34).

### **Kommentar**

*Die vorliegenden Studien zeigen, dass sich Insulin-Degludec hinsichtlich der Beeinflussung der HbA1c-Werte nicht nennenswert von Insulin-Glargin unterscheidet. Was ist vom Befund zu halten, dass das neue Insulin weniger nächtliche Hypoglykämien als andere Insuline verursacht? Hier ist zunächst zu beachten, dass es sich um Daten aus offenen Studien handelt, die durchaus von subjektiven Faktoren mitbeeinflusst sein können. Ausserdem scheint es sich – folgt man der oben erwähnten Argumentation der FDA – nicht um besonders eindrucksvolle Unterschiede zu handeln. Es wäre somit zurzeit kaum angebracht, diesem möglichen Vorteil von Insulin-Degludec grosses Gewicht beizumessen. Demgegenüber steht die offene Frage, ob Insulin-Degludec das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen erhöhen könnte. Hier handelt es sich um eine wichtige Frage zu klinisch bedeutsamen Komplikatio-*

nen, die nicht im Handumdrehen beantwortet werden kann. Der Entscheid der amerikanischen Behörde, vor der Zulassung weitere Daten zu Herz und Kreislauf unter Insulin-Degludec anzufordern, ist deshalb zweifellos richtig.

#### Literatur

- 1 NovoNordisk Briefing Document (<http://goo.gl/9AYLDg>)
- 2 Heise T et al. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 859-64
- 3 Heller S et al. Lancet 2012; 379: 1489-97
- 4 Bode BW et al. Diabet Med 2013; doi: 10.1111/dme.12243
- 5 Garber AJ et al. Lancet 2012; 379: 1498-507
- 6 Zinman B et al. Diabetes Care 2012 ; 35: 2464-71
- 7 Zinman B et al. Lancet Diab Endocrinol 2013; (Epub ahead of print)
- 8 Mathieu C et al. J Clin Endocrinol Metab 2013 ; 98: 1154-62
- 9 Meneghini L et al. Diabetes Care 2013 ; 36: 858-64
- 10 Gough SC et al. Diabetes Care 2013; (Epub ahead of print)
- 11 Philis-Tsimikas A et al. Diabetes Obes Metab 2013; 15: 760-4
- 12 Hirsch IB et al. Diabetes Care 2012; 35: 2174-81
- 13 FDA Dokument (<http://goo.gl/T8Ol8X>)
- 14 FDA Dokument (<http://goo.gl/hqsbPJ>)

---

## Synopsis

---

# Kollagenase bei Morbus Dupuytren

UP. Masche

Das Kollagenase-Präparat Xiapex<sup>®</sup> wird zur Injektionsbehandlung beim Morbus Dupuytren empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Der Morbus Dupuytren ist charakterisiert durch eine Proliferation von Myofibroblasten, die zur Kollagenablagerung im Bereich der Palmarfaszie der Hand führt. Es bilden sich Knötchen und später Stränge aus Kollagen, die Kontraktoren über den Metakarpophalangeal- oder den proximalen Interphalangeal-Gelenken (MP- oder PIP-Gelenken) hervorrufen. Typischerweise sind der Ring- oder Kleinfinger, etwas seltener der Mittelfinger betroffen. Die Erkrankung tritt bei Männern viel häufiger auf als bei Frauen. Die Ätiologie ist aber unklar. Als ein wahrscheinlicher Risikofaktor gilt ein Diabetes mellitus; dagegen ist der Zusammenhang mit Alkoholabusus, Rauchen oder starker mechanischer Belastung (z.B. durch vibrierende Maschinen) umstritten. Die Behandlungsbedürftigkeit misst sich beim Morbus Dupuytren daran, wie die Kontraktoren die Funktionsfähigkeit der Hand eingeschränken. Bislang bildete die Operation – in der Regel eine Fasziektomie (die sich in verschiedenen Varianten durchführen lässt) – die einzige valable Behandlungsform, da sich Versuche mit nicht-chirurgischen Methoden (physikalische Therapien, Steroidinjektionen u.a.) als nicht erfolgreich erwiesen haben.<sup>1</sup>

Das neue Kollagenase-Präparat – im Folgenden nur als «Kollagenase» bezeichnet – wird aus Clostridium histolyticum gewonnen. Es enthält in fixem Verhältnis die beiden Kollagenase-Typen I und II. Diese beiden Enzyme weisen etwas

unterschiedliche Eigenschaften auf und greifen Kollagen-Moleküle nicht an derselben Stelle an, weshalb von einem synergistischen Effekt ausgegangen werden kann. Wird Kollagenase in die Dupuytren-Veränderungen injiziert, verändern sich die Kollagen-Moleküle in ihrer dreidimensionalen Struktur und brechen auf.<sup>2</sup>

#### Pharmakokinetik

Kollagenase wird nach lokaler Injektion nicht in einer Menge resorbiert, die zu messbaren Plasmaspiegeln führt; es ist somit auch nicht möglich, die Elimination in ihrem zeitlichen Ablauf aufzuzeichnen. Der Abbau erfolgt wahrscheinlich mit Hilfe des alpha-2-Makroglobulins, indem dieses Makroglobulin mit der Kollagenase einen Komplex bildet, der im Gewebe durch Fibroblasten und Makrophagen sowie in der Leber durch Hepatozyten und Kupffer-Zellen inaktiviert wird.<sup>3</sup>

#### Klinische Studien

Innerhalb von klinischen Studien sind bisher knapp 1100 Personen mit Kollagenase behandelt worden. In einer doppelblinden *Dosisfindungsstudie* erhielten 80 Patienten und Patientinnen mit Dupuytren-bedingten Kontrakturen drei verschiedene Kollagenase-Dosen (2500, 5000 oder 10'000 Einheiten) oder Placebo. Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs – der definiert war als Verminderung des Streckausfalls auf 0 bis 5° – lag mit der höchsten Kollagenase-Dosis deutlich höher als mit den beiden niedrigeren Dosen oder Placebo.<sup>3,4</sup>

Als Hauptuntersuchungen liegen *zwei placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studien* vor. Die eine Studie (CORD I) umfasste 306 Personen, die über einem MP- oder PIP-Gelenk eine Flexionskontraktur von mindestens 20° aufwiesen, so dass Finger oder Hand nicht mehr flach auf den Tisch gelegt werden konnten. Die Kollagenase-Dosis betrug 0,58 mg (10'000 Einheiten) pro Injektion. Sofern nötig, wurden am Tag nach der Injektion zusätzliche Extensionsmanöver durchgeführt, um das Reißen der Stränge zu forcieren. Zudem wurde eine Schiene angepasst, die über einen Zeitraum von bis zu vier Monaten nachts zu tragen war. Ein Behandlungszyklus bestand aus einer einmaligen Injektion und einer 30-tägigen Beobachtungsphase; pro Gelenkregion konnten maximal drei Injektionen bzw. Behandlungszyklen durchgeführt werden. Als Behandlungsziel bzw. primärer Endpunkt wurde die normale Extensionsfähigkeit, das heisst eine Flexionskontraktur von maximal 5°, festgelegt. In der Kollagenase-Gruppe wurde dies bei 64% der behandelten Gelenkregionen erreicht, in der Placebo-Gruppe bei 7%. Im Median dauerte eine Behandlung mit Kollagenase 56 Tage.<sup>5</sup> Die andere Studie (CORD II) stützte sich auf ein vergleichbares Protokoll, zählte aber ein deutlich kleineres Kollektiv (n = 66). Hier liessen sich mit Kollagenase 44% der behandelten Kontrakturen beseitigen, mit Placebo 5%.<sup>6</sup> In beiden Studien zeigte sich, dass der Effekt bei den MP-Gelenken ausgeprägter war als bei den PIP-Gelenken.

Was den längerfristigen Verlauf und das Rückfallrisiko anbelangt, gibt es mittlerweile Daten, die eine Beobachtungszeit von ungefähr zwei Jahren umspannen. Auf der Kaplan-Meier-Methode basierende Berechnungen las-

sen annehmen, dass in 25 bis 30% der Fälle erneute, das Ausmass von 20° überschreitende Kontrakturen auftreten.<sup>3</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Fast alle Behandelten berichteten über *Lokalreaktionen* wie Schmerzen, Hämatome und Schwellungen an Finger oder Hand; mehrheitlich verschwanden diese Symptome innerhalb von zwei Wochen. Bei gut 10% der Patienten und Patientinnen traten *Hautläsionen* auf (Lazerationen, Nekrosen u.a.); gefährdet scheinen besonders Personen mit einer fortgeschrittenen Dupuytren-Kontraktur, wo Stränge und darüberliegende Haut miteinander verwachsen sein können. Neurologische Beschwerden wie Dys- oder Parästhesien, die man als Ausdruck einer Neurapraxie wertete, wurden in maximal 3% angegeben. In einzelnen Fällen sind Algodystrophie und – wahrscheinlich infolge unsachgemässer Injektionstechnik – Sehnenrupturen sowie Verletzungen des Bandapparates vorgekommen.

Es wurden auch Nebenwirkungen angegeben, die sich als Immunreaktionen interpretieren lassen, wie zum Beispiel Lymphadenopathie, Juckreiz oder Urtikaria; zumindest teilweise dürften auch Lokalreaktionen immunologisch verursacht sein. Bei praktisch allen Behandelten führten die Injektionen zur Bildung von Antikörpern gegen die beiden Kollagenase-Typen. Welche Bedeutung diese Antikörper haben – zum Beispiel auch für den Fall, dass eine Wiederholung der Behandlung erwogen wird –, ist noch unklar. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen oder ein Aufflammen von Autoimmunerkrankungen sind bislang nicht vorgekommen.<sup>3</sup>

### Interaktionen

Im Prinzip sind mit Kollagenase keine interaktionsbedingten Probleme zu erwarten. Allerdings wird aufgrund von experimentellen Untersuchungen vermutet, dass Tetrazykline den enzymvermittelten Kollagenabbau hemmen, weshalb zu einem zweiwöchigen Intervall zwischen einer Tetrazyklin- und Kollagenase-Verabreichung geraten wird. Ferner ist in Betracht zu ziehen, dass sich in Kombination mit Chinolonen das Risiko von Sehnenrupturen addiert.<sup>3</sup>

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Kollagenase (Xiapex<sup>®</sup>) wird als Pulver in einem Durchstichfläschchen angeboten, das 0,9 mg des Enzyms enthält. Mit dem mitgelieferten Lösungsmittel ist eine Injektionslösung herzustellen. Kollagenase wird direkt in die Dupuytren-Stränge gespritzt, und zwar in einer Dosis von 0,58 mg (10'000 E). Pro Dupuytren-Strang können die Injektionen, falls nötig, in monatlichem Abstand zweimal wiederholt werden. Kollagenase-Injektionen sind als anspruchsvoll einzustufen und sollten nur durch speziell geschulte Ärzte und Ärztinnen vorgenommen werden. Bei Personen, die unter Antikoagulantien stehen, sind Kollagenase-Injektionen nicht empfohlen; Ausnahme bildet die Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure in einer Tagesdosis bis 150 mg. Mangels Daten sollte Kollagenase in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden. Kollagenase ist limitiert kassenzulässig; die Medikamentenkosten betragen 1172.60 CHF pro Dosis.

### Kommentar

*Man hat den Eindruck, dass sich die Kollagenase-Injektion beim Morbus Dupuytren mit einer chirurgischen Behandlung messen kann, sowohl was die kurz- bis mittelfristigen Therapieergebnisse als auch was die möglichen Komplikationen angeht. Indessen darf man nicht übersehen, dass keine Direktvergleiche vorliegen und auch der Langzeitverlauf wenig dokumentiert ist. So bleibt es im Augenblick schwierig, über mögliche medizinische oder ökonomische Vor- oder Nachteile zu befinden. Dies schlägt sich auch darin nieder, dass in den einzelnen Ländern die Vernehmlassungen unterschiedlich ausfielen: in Deutschland zum Beispiel wurde vom zuständigen Gremium ein Zusatznutzen verneint<sup>7</sup> – mit der Folge, dass dort das Kollagenase-Präparat zwar zugelassen wäre, der offizielle Vertrieb von der Herstellerfirma jedoch eingestellt wurde, weil der Preis nicht mehr nach ihrer Vorstellung hätte verhandelt werden können.*

### Literatur

- 1 Mafi R et al. Open Orthop J 2012; 6: 77-82
- 2 Desai SS, Hentz VR. Expert Opin Biol Ther 2010; 10: 1395-404
- 3 EMA Assessment Report (<http://goo.gl/ihRpeb>)
- 4 Badalamente MA et al. J Hand Surg Am 2002; 27: 788-98
- 5 Hurst LC et al. N Engl J Med 2009; 361: 968-79
- 6 Gilpin D et al. J Hand Surg Am 2010; 35: 2027-38
- 7 IQWiG-Bericht Nr. 117 (<http://goo.gl/q8jp6R>)

### Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Bergliweg 17, 9500 Wil  
Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877  
e-mail: sekretariat@infomed.ch

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

## pharma-kritik

[www.pharma-kritik.ch](http://www.pharma-kritik.ch)

e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto: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 35 (2013): 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil  
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877  
Website: [www.infomed.org](http://www.infomed.org) – e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil  
© 2013 Infomed Wil. All rights reserved.