

Jahrgang 41

Nummer 2/2019

Galcanezumab (E. Gysling).....	5
Galcanezumab ist der zweite in der Schweiz verfügbare CGRP-Hemmer. Er ist wie Erenumab als Migränepräventivum wirksamer als Placebo. Das Nutzen/Risiko-Profil dieser Medikamente ist noch ungenügend definiert.	
Sarilumab (UP. Masche).....	7
Ein Interleukin-6-Hemmer, der wie Tocilizumab zur Basistherapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden kann. Die Erfahrungen mit dieser Medikamentengruppe sind noch gering. Sie sollten daher erst berücksichtigt werden, wenn konventionelle Basismedikamente und TNF-alpha-Hemmer ungenügend wirken.	

Synopsis

Galcanezumab

E. Gysling

Galcanezumab (Emgality[®], LY2951742, Galcanezumab-gnlm) ist ein weiterer Hemmer des «Calcitonin Gene-Related Peptide» (CGRP), der zur Prävention von Migräneanfällen dienen kann.

Chemie/Pharmakologie

Galcanezumab, ein spezifischer humaner monoklonaler Antikörper, bindet sich mit hoher Affinität an das «Calcitonin Gene-Related Peptide» (CGRP) und verhindert so, dass sich CGRP an den Rezeptor binden kann. Der andere bisher erhältliche CGRP-Hemmer, Erenumab (Aimovig[®]), bindet sich direkt an die CGRP-Rezeptoren. CGRP ist ein Neuropeptid, das sich an verschiedensten Stellen des Nervensystems findet, stark vasodilatierend wirkt und Schmerzsignale vermittelt.¹

Pharmakokinetik

Das Medikament wird subkutan injiziert. Etwa 5 Tage nach der Injektion werden maximale Plasmaspiegel erreicht. Die biologische Verfügbarkeit ist nicht genau bekannt. Die Plasma-Halbwertszeit von Galcanezumab beträgt durchschnittlich 27 Tage. Ein Fließgleichgewicht wird erst erreicht, wenn vier Injektionen zu 300 mg monatlich verabreicht worden sind. Man nimmt an, dass Galcanezumab wie endogene Immunglobuline in kleinere Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

Klinische Studien

Galcanezumab ist bei *episodischer Migräne* (d.h. bei maximal 14 «Migränetagen» pro Monat) und bei *chronischer Migräne* (mehr als 15 «Migränetage» pro Monat) untersucht worden. Zudem liegen Resultate einer Doppelblindstudie bei *Cluster-Kopfschmerzen* vor.

Die Studien bei *episodischer Migräne* können folgendermassen zusammengefasst werden (siehe auch Tabelle 1):

In einer doppelblinden *Dosisfindungsstudie* erhielten 410 Erwachsene mit episodischer Migräne für drei Monate monatlich eine Galcanezumab-Dosis (5, 50, 120 oder 300 mg) oder Placebo. Der primäre Endpunkt – eine gegenüber Placebo signifikant reduzierte Zahl von «Migränetagen» während des letzten Studienmonats – wurde unter den beiden höheren Galcanezumab-Dosen erreicht.²

Die beiden Studien EVOLVE-1 und EVOLVE-2 wurden nach einem identischen Protokoll durchgeführt, die eine in Nordamerika, die andere multinational. Bei Personen mit episodischer Migräne wurden zwei verschiedene Galcanezumab-Dosen (120 mg bzw. 240 mg monatlich, während 6 Monaten) im Doppelblindverfahren mit *Placebo* verglichen. Bei der 120-mg-Gruppe wurde die erste Dosis auf 240 mg verdoppelt. In beiden Studien wurden die Teilnehmenden im Verhältnis 1:1:2 auf die Gruppen mit 120 mg oder 240 mg Galcanezumab bzw. Placebo randomisiert. Der primäre *Endpunkt* entsprach der Veränderung der durchschnittlichen Zahl monatlicher «Migränetage» während der sechsmonatigen Doppelblindphase gegenüber dem Basiswert (vor der Studie). Sekundäre Endpunkte siehe Tabelle 1.

An der *EVOLVE-1-Studie* nahmen 858 Personen (wovon über 80% Frauen) teil. Diese hatten vor der Studie an durchschnittlich 9,1 Tagen monatlich Migräne-Kopfschmerzen. Hinsichtlich des primären Endpunkts waren beide Galcanezumab-Dosen signifikant wirksamer als Placebo: im Vergleich mit Placebo fand sich die Zahl der «Migränetage» mit Galcanezumab um knapp 2 Tage reduziert. Auch die Zahl der Personen, bei denen die Zahl der monatlichen «Migränetage» um mindestens 50% abnahm, war unter Galcanezumab signifikant grösser. Das anhand von verschiedenen Skalen erfasste körperliche Wohlbefinden fand sich unter dem aktiven Medikament ebenfalls stärker verbessert.³

An der *EVOLVE-2-Studie* nahmen 915 Personen (85% Frauen) teil. Auch in dieser Population hatten die Teilnehmenden vor der Studie an durchschnittlich 9,1 Tagen monatlich Migräne-Kopfschmerzen. Das Resultat war praktisch mit demjenigen der EVOLVE-1-Studie identisch. Unter Galcanezumab hatten die Teilnehmenden durchschnittlich an rund 2 Tagen weniger

Tabelle 1: Wichtigste Resultate der Galcanezumab-Studien (Mittelwerte)

	«Migränetage»	Mind. 50% red. Tage	Tage mit spez. Med.
EVOLVE-1			
120 mg/Monat	minus 4,7	62 %	minus 4,0
240 mg/Monat	minus 4,6	60 %	minus 3,8
Placebo	minus 2,8	39 %	minus 2,2
EVOLVE-2			
120 mg/Monat	minus 4,3	59 %	minus 3,7
240 mg/Monat	minus 4,2	56 %	minus 3,6
Placebo	minus 2,3	36 %	minus 1,9
REGAIN			
120 mg/Monat	minus 4,8	28 %	minus 4,7
240 mg/Monat	minus 4,6	28 %	minus 4,3
Placebo	minus 2,7	15 %	minus 2,2

Erläuterungen:

Studien in der Reihenfolge, wie sie im Text erscheinen. Alle Resultate im Vergleich mit Basiswerten.

«Migränetage» = Zahl der monatlichen Tage mit Migräne

Mind. 50% red. Tage = Anteil der Personen, die eine Reduktion der «Migränetage» um mindestens 50% erfuhren

Tage mit spez. Med. = Zahl der Tage pro Monat, an denen Migräne-spezifische Medikamente eingenommen wurden

Migräne als unter Placebo. Erneut fand sich kein nennenswerter Unterschied zwischen der 120-mg- und der 240-mg-Dosis. Sekundäre Endpunkte: siehe Tabelle 1.⁴

Zur Wirksamkeit von Galcanezumab bei *chronischer Migräne* wurde bisher eine grosse Studie publiziert: An der *REGAIN-Studie* nahmen 1113 Personen teil, die jeden Monat mindestens 15 Tage mit Kopfschmerzen (mindestens 8 davon mit Migräne) hatten. In drei Gruppen erhielten sie monatlich Galcanezumab 120 mg (n=278) oder 240 mg (n=277) oder Placebo (n=558). Vor der Studie hatten die Teilnehmenden durchschnittlich 19 Tage mit Kopfschmerzen monatlich gemäss der erwähnten Definition (in der Publikation summarisch als «Migränetage» bezeichnet). Während der dreimonatigen Doppelblindphase fand sich die Zahl der monatlichen «Migränetage» in den Galcanezumab-Gruppen gegenüber der Placebogruppe signifikant reduziert: unter 120 mg nahm die Zahl um 4,8 Tage, unter 240 mg um 4,6 Tage, unter Placebo aber nur um 2,7 Tage ab.⁵

In einer offenen Studie erhielten 270 Erwachsene (vorwiegend Frauen) während 12 Monaten Galcanezumab (120 oder 240 mg monatlich). Die Resultate lassen vermuten, dass sich die in den ersten drei Behandlungsmonaten erreichte Abnahme der «Migränetage» im Laufe eines Jahres wenig ändert oder noch etwas verbessert.⁶

Bisher liegen *keine* Studien vor, in denen Galcanezumab direkt mit anderen Medikamenten zur Migräneprävention verglichen worden wäre.

Gemäss Angaben der Herstellerfirma und einem Abstract hat sich Galcanezumab auch bei *Cluster-Kopfschmerzen* wirksam gezeigt: In einer achtwöchigen Doppelblindstudie erhielten 106 Personen (84% Männer) monatlich 300 mg Galcanezumab (n=49) oder Placebo (n=57). Gegenüber den Basiswerten (durchschnittlich etwa 17 Cluster-Attacken wöchentlich) nahm die Häufigkeit der Cluster-Kopfschmerzen unter Galcanezumab im Mittel wöchentlich um 8,7, unter Placebo aber nur um 5,2 Attacken ab.⁷

Unerwünschte Wirkungen

Schmerzhafte oder entzündliche Reaktionen an der Injektionsstelle sowie Virusinfekte der oberen Luftwege sind häufig (und

häufiger als mit Placebo). Bei einzelnen Personen können gegen das Medikament gerichtete Antikörper nachgewiesen werden; die therapeutische Wirkung wird aber offenbar dadurch nicht beeinträchtigt.

Wie andere CGRP-Hemmer kann Galcanezumab *allergische Reaktionen* verursachen. Diese treten eventuell noch Tage nach der Verabreichung auf und können relativ harmlos (Urtikaria, Exantheme) sein. Es sind auch bedrohliche Reaktionen mit Anaphylaxie, Angioödem, Dyspnoe möglich.

Theoretisch besteht das Risiko, dass die CGRP-Hemmung das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse erhöhen könnte; bis anhin liegen jedoch keine entsprechenden Hinweise vor.

Interaktionen

Es sind bisher keine Interaktionen von klinischer Bedeutung bekannt.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Galcanezumab (Emgality[®]) ist aktuell in Form eines Fertigpens mit 120 mg erhältlich. Das Medikament ist zur präventiven Behandlung der Migräne – «sofern diese indiziert ist» – zugelassen. Sollen die Kosten von der Krankenkasse übernommen werden, ist eine Einwilligung des Vertrauensarztes der Kasse notwendig. Empfohlen wird die subkutane Injektion von 120 mg jeden Monat; bei der Erstverabreichung soll die Dosis (wie in den Studien) verdoppelt werden. (In den USA ist eine 300-mg-Dosis zur Behandlung von Cluster-Kopfschmerzen zugelassen.) Die Injektion kann durch die betroffene Person selbst oder eine Hilfsperson erfolgen, wobei darauf geachtet werden muss, nur im Bereich gesunder Haut zu injizieren. Eine Dosisanpassung bei Leber- oder Niereninsuffizienz ist nicht notwendig.

Da unerwünschte Auswirkungen nicht ausgeschlossen werden können, soll Galcanezumab in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht verabreicht werden. Mangels entsprechender Daten wird auch von der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 abgeraten. Das Medikament ist zur Anwendung bei älteren Leuten (über 65) zugelassen, obwohl es in dieser Altersgruppe nicht dokumentiert wurde.

Die Behandlungskosten mit Galcanezumab (Emgality®) sind dieselben wie mit Erenumab (Aimovig®), nämlich CHF 616.20 pro Dosis. Die jährlichen Kosten einer solchen Behandlung (im ersten Jahr rund 8010 Franken) sind somit wesentlich höher als diejenigen einer präventiven Verabreichung eines Metoprolol-Generikums (etwa 160 Franken pro Jahr).

Kommentar

Wenn eine neue Behandlung schon rund fünfzigmal teurer ist als bisher verfügbare Optionen, so müsste doch nachgewiesen sein, dass sie wirklich besser ist als die «billigeren» Therapien. Weder für Galcanezumab noch für andere CGRP-Hemmer (Erenumab und weitere, die wohl bald kommen werden) ist dies aber der Fall. Dass exorbitant teure Medikamente nach wie vor allein aufgrund des Vergleichs mit Placebo zugelassen werden, ist schockierend.

Tatsächlich ist ja auch gegenüber Placebo die Überlegenheit von Galcanezumab verhältnismässig bescheiden und es besteht durchaus die Möglichkeit, dass sich gar kein Vorteil gegenüber «traditionellen» Therapien nachweisen lässt. Zu beachten ist auch, dass die Langzeitverträglichkeit der neuen Migräne-Prophylaktika noch keineswegs überzeugend dokumentiert ist.

Literatur

- 1 Lamb YN. *Drugs* 2018; 78: 1769-75
- 2 Skljarevski V et al. *JAMA Neurol* 2018; 75: 187-93
- 3 Stauffer VL et al. *JAMA Neurol* 2018; 75: 1080-8
- 4 Skljarevski V et al. *Cephalgia* 2018; 38: 1442-54
- 5 Detke HC et al. *Neurology* 2018; 91: e2211-21
- 6 Camporeale A et al. *BMC Neurology* 2018; 18: 188
- 7 Bardos JN et al. *Am Acad Neurol Annual Meeting* 2019; May 4-10

Synopsis

Sarilumab

UP. Masche

Sarilumab (Kevzara®) wird zur Basistherapie der rheumatoiden Arthritis empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Sarilumab gehört wie *Tocilizumab* (Actemra®) zur Gruppe der *Interleukin-6-Hemmer*. Beide sind humanisierte monoklonale Antikörper der IgG₁-Klasse, die sich an Interleukin-6-Rezeptoren binden, und zwar sowohl an die lösliche Form (sIL-6R) als auch an die membrangebundene (mIL-6R). Damit wird der Signalweg unterbrochen, der durch Interleukin-6 eingeleitet wird. Dieses Zytokin wirkt entzündungsfördernd und scheint eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis zu spielen.¹

Pharmakokinetik

Sarilumab wird subkutan verabreicht, was mit einer biologischen Verfügbarkeit von ungefähr 80% einhergeht. Die Plasmakonzentration steigt innerhalb von 2 bis 4 Tagen auf den Maximalwert. Analog zu körpereigenen Immunglobulinen wird Sarilumab durch proteolytische Enzyme zu Peptiden und Aminosäuren gespalten. Bei der Elimination sind schnelle und

langsame Abbauewege wirksam, woraus eine initiale Halbwertszeit von 8 bis 10 Tagen und eine konzentrationsabhängige terminale Halbwertszeit von 2 bis 4 Tagen resultieren.²

Klinische Studien

Es liegen mehrere Doppelblindstudien vor, in denen subkutan verabreichtes Sarilumab bei erwachsenen Personen mit einer *rheumatoiden Arthritis* untersucht worden ist. Sofern nicht anders erwähnt, galt der ACR20-Wert als primärer Endpunkt, das heisst der Prozentsatz des Studienkollektivs, bei dem gemäss den Kriterien des «American College of Rheumatology» eine mindestens 20%ige Besserung der Symptomatik eintrat. Zum Teil wurden noch andere Messwerte als primäre Endpunkte berücksichtigt wie der «Health assessment questionnaire disability index» (HAQ-DI; Bestimmung der körperlichen Funktionsfähigkeit), der modifizierte «Sharp/van der Heijde score» (SHS; Bestimmung der radiologischen Veränderungen) oder der «Disease activity score» (DAS28; Bestimmung der Krankheitsaktivität).

Die MOBILITY-A-Studie war als *Dosisfindungsstudie* angelegt. 306 Personen, bei denen Methotrexat nicht genügend gewirkt hatte, erhielten zusätzlich Sarilumab oder Placebo; Sarilumab wurde in fünf verschiedenen Dosierungsstufen geprüft: 200 mg/Monat (100 mg jede 2. Woche), 300 mg/Monat (150 mg jede 2. Woche), 400 mg/Monat (100 mg jede Woche oder 200 mg jede 2. Woche) sowie 600 mg/Monat (150 mg jede Woche). Nach 12 Wochen lag der ACR20-Wert in den Sarilumab-Gruppen zwischen 49% und 72%, in der Placebo-Gruppe bei 46%; dies bedeutete – mit Ausnahme der niedrigsten Sarilumab-Dosis – eine signifikante Differenz gegenüber Placebo. Zwischen den vier als wirksam getesteten Sarilumab-Dosierungen war kein nennenswerter Unterschied erkennbar, so dass man sich für die weiteren Studien auf die Verabreichung von 150 oder 200 mg im 2-Wochen-Abstand festlegte.³

In der MOBILITY-B-Studie, die an die MOBILITY-A-Studie anknüpfte, verabreichte man 1197 Patientinnen und Patienten – als Zweitlinientherapie *in Kombination mit Methotrexat* – Sarilumab (150 oder 200 mg jede 2. Woche) oder Placebo. Nach 24 Wochen betrug der ACR20-Wert mit der niedrigeren Sarilumab-Dosis 58%, mit der höheren 66% und mit Placebo 33%. Auch beim HAQ-DI (nach 16 Wochen erfasst) und bei den röntgenologischen Veränderungen (nach 52 Wochen erfasst) ergab sich ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Sarilumab.⁴ Ein ähnliches Bild lieferte die KAKEHASI-Studie (n=243; Dauer 52 Wochen), in der man ebenfalls die Methotrexat-Behandlung mit Sarilumab (150 oder 200 mg jede 2. Woche) oder Placebo ergänzt und als primären Endpunkt nach 24 Wochen den ACR20-Wert bestimmt hatte.⁵

Die TARGET-Studie befasste sich mit 546 Personen, bei denen auch TNF-alpha-Hemmer nicht zu einer Krankheitsremission geführt hatten. Neben Methotrexat oder einem anderen konventionellen Basismedikament verabreichte man Sarilumab (150 oder 200 mg jede 2. Woche) oder Placebo. Bei den primären Endpunkten wurden mit Sarilumab signifikant bessere Ergebnisse erzielt als mit Placebo: Nach 12 Wochen beim HAQ-DI-Wert und nach 24 Wochen beim ACR20-Wert, der bei Sarilumab 56% (150 mg) bzw. 61% (200 mg) erreichte, bei Placebo lediglich 34%.⁶

In der MONARCH-Studie wurden Sarilumab (200 mg jede 2. Woche) und der TNF-alpha-Hemmer *Adalimumab* (Humira®),

40 mg jede 2. Woche), beide als Monotherapie, miteinander verglichen. Das Kollektiv bestand aus 369 Patientinnen und Patienten, die mit Methotrexat ungenügend und noch nicht mit einer biologischen Substanz behandelt waren. Den primären Endpunkt bildete die Veränderung beim DAS28-Wert nach 24 Wochen, der in beiden Gruppen zu Beginn der Studie bei 6,8 lag. In der Sarilumab-Gruppe sank er signifikant stärker als in der Adalimumab-Gruppe (-3,28 gegenüber -2,20). Auch der Anteil der Personen, bei denen eine Remission erzielt wurde (DAS28 unter 2,6), war in der Sarilumab-Gruppe höher als in der Adalimumab-Gruppe (27% gegenüber 7%).⁷

In der ASCERTAIN-Studie (n=202; Dauer 24 Wochen) wurden Sarilumab oder *Tocilizumab* eingesetzt. Die Untersuchung diente primär dazu, die beiden Interleukin-6-Hemmer in ihrer Verträglichkeit nebeneinanderzustellen (siehe unten). Es sind aber auch die Daten zu der erzielten Remissionsrate publiziert, und zwar betrug sie für Sarilumab 31% und für Tocilizumab 29%.⁸

Die EXTEND-Studie war eine offen geführte Langzeitstudie, für die sich ein Grossteil der Patientinnen und Patienten der MOBILITY-B-Studie zur Verfügung gestellt hatte. Es zeigte sich, dass die mit Sarilumab erzielte Remissionsrate und Verlangsamung der Gelenkdestruktionen auch im 3-Jahresverlauf ziemlich stabil blieb.⁹

Unerwünschte Wirkungen

Zu den häufigen Sarilumab-Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombopenie, Transaminasenanstieg, Hyperlipidämie, Rötung an der Injektionsstelle sowie Infektionen der oberen Atemwege und der Hamwege. Auch Pneumonien, opportunistische Infekte wie Tuberkulose, Candidose und Pneumozystose sowie Fälle von Zellulitis und Herpes zoster kommen vor. Antikörper gegen Sarilumab entwickeln sich bei einem kleinen Prozentsatz der Behandelten. Selten kommen auch Überempfindlichkeitsreaktionen vor.²

In der erwähnten ASCERTAIN-Studie war die Inzidenz von relevanten Nebenwirkungen unter Sarilumab und unter Tocilizumab ungefähr gleich. Im Einzelnen zählte man bei Sarilumab mehr Neutropenien, bei Tocilizumab mehr Fälle von Hypercholesterinämie und Übelkeit.⁸

Ob Sarilumab das Risiko von gastrointestinalen Perforationen erhöht, wie man es bei Tocilizumab beobachtet hat, ist noch nicht geklärt.¹⁰

Interaktionen

Eine erhöhte Interleukin-6-Aktivität ist mit einer verminderten CYP3A4-Wirkung verbunden («Downregulation»). Wird Interleukin-6 gehemmt, steigt die CYP3A4-Aktivität an. Deshalb kann Sarilumab die Clearance von CYP3A4-Substraten beschleunigen, wie es am Beispiel von Simvastatin (*Zocor*[®] u.a.) nachgewiesen wurde.¹¹

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Sarilumab (*Kevzara*[®]) ist zugelassen zur Mono- oder Kombinationstherapie der rheumatoiden Arthritis, wenn Methotrexat oder andere Basismedikamente nicht genügend wirken oder nicht vertragen werden. Es wird als Fertigspritze zu 150 und 200 mg zur subkutanen Injektion angeboten. Sarilumab wird alle 2 Wochen verabreicht, wobei die übliche Dosis 200 mg beträgt. Blutbild, Leberwerte und Lipidspiegel sollten regelmässig kontrolliert werden. Wenn eine Neutropenie, Thrombopenie oder ein Transaminasenanstieg auftritt, ist die Dosis auf 150 mg zu reduzieren.

Bei Personen mit bedeutsamen Infekten ist Sarilumab kontraindiziert. Vor Behandlungsbeginn ist ein Screening auf Tuberkulose, Hepatitis B und C sowie HIV angeraten. Leuten, die Sarilumab erhalten, sollte man keine Lebendimpfstoffe verabreichen.

Zur Anwendung bei schwangeren Frauen, Kindern und Jugendlichen existieren keine Daten. Sarilumab scheint wegen der Molekülgrösse nicht in nennenswerter Menge in die Muttermilch sezerniert und ausserdem im kindlichen Gastrointestinaltrakt grossenteils zerstört und nicht resorbiert zu werden; der Einsatz in der Stillzeit ist deshalb bei dringender Indikation vertretbar.¹²

Sarilumab ist limitiert kassenzulässig. Für beide Dosen errechnet sich ein Monatspreis von CHF 1443.25. Tocilizumab (*Actemra*[®], 1-mal 162 mg/Woche subkutan) kostet 1547.70 pro Monat.

Kommentar

Bei den Interleukin-6-Hemmern handelt es sich um potente Basismedikamente zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, die – jeweils in Form einer Monotherapie verglichen – etwas wirksamer scheinen als zum Beispiel der TNF-alpha-Hemmer Adalimumab. Insbesondere auch, was mögliche Langzeitprobleme betrifft, sind die klinischen Erfahrungen mit Interleukin-6-Hemmern aber wesentlich geringer als mit TNF-alpha-Hemmern. Deshalb sind Interleukin-6-Hemmer in der Regel erst dann in Erwägung zu ziehen, wenn sich weder mit konventionellen Basismedikamenten (Methotrexat u.a.) noch mit TNF-alpha-Hemmern eine Krankheitsremission erzielen lässt.

Literatur

- 1 Lamb YN, Deeks ED. *Drugs* 2018; 78: 929-40
- 2 Dokument «European Medicines Agency»: <http://bit.ly/2G0tKrA>
- 3 Huizinga TW et al. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1626-34
- 4 Genovese MC et al. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1424-37
- 5 Tanaka Y et al. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 79
- 6 Fleischmann R et al. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 277-90
- 7 Burmester GR et al. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 840-7
- 8 Dokument «Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health»: <http://bit.ly/2WYMX3N>
- 9 van der Heijde D et al. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (Suppl 10): Abstract 1633
- 10 Anon. *Med Lett Drugs Ther* 2017; 59: 134-6
- 11 Lee EB et al. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 607-15
- 12 Dokument «Drugs and Lactation Database»: <http://bit.ly/2v9G83n>

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979

in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling, Natalie Marty, Urs peter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abopreis für den Jahrgang 41 (2019), 12 Printnummern: 92 Franken

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

© 2019 Infomed Wil. All rights reserved.