

Jahrgang 14

Nr. 2

28. Januar 1992

**Pneumonien in der Praxis** (P. Ritzmann)..... 5

Der Entscheid über eine Hospitalisation soll bei einer Pneumonie möglichst rasch erfolgen. Dabei müssen vorbestehende Erkrankungen, Alter und soziale Umstände mitberücksichtigt werden. Oft lassen sich Pneumonien ambulant behandeln. Mittel der Wahl sind meist Penicilline oder Makrolide.

## Übersicht

### Pneumonien in der Praxis

P. Ritzmann

Manuskript durchgesehen von A. Gerber, P. Joder &amp; P. Möhr

Infektionen der unteren Luftwege sind häufige Erkrankungen, verursachen beträchtliche Kosten und zählen zu den wichtigsten infektiösen Todesursachen. Weil sie nicht meldepflichtige Erkrankungen sind, sind Angaben zu ihrer tatsächlichen Häufigkeit relativ spärlich. Es ist umstritten, ob eine Pneumonie allein klinisch definiert werden kann (Atemwegsinfektion mit neu aufgetretenen klinischen Thoraxbefunden) oder ob neu aufgetretene Infiltrate im Thorax-Röntgenbild dafür unabdingbar sind.

Eine der wenigen Studien, welche auch ambulant behandelte Pneumonien miterfasste, errechnete für eine städtische Bevölkerung in England eine jährliche Inzidenz von 3,6 Pneumonien auf 1000 Personen (oder jährlich 10 Pneumonien pro Allgemeinpraktiker).<sup>1</sup> Obwohl nicht direkt vergleichbar, deutet eine Erhebung des Sentinella-Meldesystems auf eine ähnliche Häufigkeit in der Schweiz hin. Im Beobachtungsjahr 1989/90 wurden 780 Pneumonien gemeldet; dies entspricht einer jährlichen Inzidenz von 5,5 Pneumonien pro praktizierenden Arzt.<sup>2</sup>

#### Erreger

Eine Vielzahl von Erregern kommt als Ursache für eine Pneumonie in Betracht. Für die grosse Mehrheit der ausserhalb des Spitals erworbenen Pneumonien sind aber einige wenige verantwortlich (Tabelle 1). Die Angaben über die Häufigkeit der verschiedenen Erreger wurden neueren Untersuchungen aus Grossbritannien, Frankreich und den USA entnommen. Die Zahlen sind mit Vorsicht zu interpretieren. Drei der vier Studien erfassten nur hospitalisierte Erkrankte und ausserdem kamen recht

unterschiedliche Nachweismethoden und -kriterien zur Anwendung. In allen Studien war der Anteil an ätiologisch ungeklärten Fällen relativ hoch (33 bis 49%).<sup>1,3-5</sup> Zahlen, die Rückschlüsse auf das Erregerspektrum in der Schweiz zulassen, fehlen weitgehend.

*Pneumokokken* wurden in allen Studien am häufigsten nachgewiesen. *Haemophilus influenzae* wird häufig bei vorbestehender chronischer Bronchitis gefunden. Wahrscheinlich ist der Keim aber nur bei einem Teil der Erkrankten als eigentliche Ursache der Pneumonie zu werten. Ausserhalb des Spitals selten, aber umso gefährlicher sind Pneumonien durch *Staphylokokken*, durch *gram-*

Tabelle 1: Erreger von Pneumonien, die ausserhalb des Spitals erworben wurden

	Anteil (%)*
<b>Bakterien</b>	
Pneumokokken ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> )	23-66
Legionellen (vor allem <i>L. pneumophila</i> )	1-21
<i>Haemophilus influenzae</i>	6-19
Gram-negative Keime ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> u.a.)	1-9
Staphylokokken (vor allem <i>Staph. aureus</i> )	1-5
Streptokokken (ausser <i>S. pneumoniae</i> )	0-5
Anaerobe Keime (Aspiration)	0-5
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0-2
<b>Bakterienähnliche Erreger</b>	
Mykoplasmen (vor allem <i>M. pneumoniae</i> )	2-27
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (Stamm TWAR)	0-10
<i>Chlamydia psittaci</i> (Ornithose)	0-4
Rickettsien ( <i>Coxiella burnetii</i> )	0-4
<b>Viren</b>	
Influenzaviren A, B	0-15
Adenoviren	0-4
Respiratory syncytial virus (RSV)	0-4
Cytomegalievirus (CMV; vor allem bei Immunschwäche)	0-3
Parainfluenzaviren	0-2
<b>Parasiten</b>	
<i>Pneumocystis carinii</i> (vor allem bei Immunschwäche)	0-4

\* Anteil an nachgewiesenen Infektionen gemäss vier verschiedenen Untersuchungen.<sup>1,3-5</sup>

*negative Darmkeime* (z.B. *Klebsiella pneumoniae*) oder durch *anaerobe Keime* (vor allem nach Aspiration). Staphylokokken befallen vorwiegend Erkrankte mit einer vorbestehenden Grippepneumonie, während Klebsiellen-Pneumonien ebenso wie Aspirationspneumonien gelegentlich bei Alkoholikern beobachtet werden.

Als *atypische Pneumonien* wurden ursprünglich leichter verlaufende Pneumonien mit eher diffusen Infiltraten im Röntgenbild bezeichnet, für die kein Erreger gefunden werden konnte. Heute werden unter diesem Begriff diejenigen Pneumonien zusammengefasst, welche durch Viren, Mykoplasmen, Chlamydien oder Legionellen verursacht werden. Angaben zu ihrer Häufigkeit differieren stark. So wurden beispielsweise *Legionellen* in einzelnen Untersuchungen kaum nachgewiesen, erreichten aber in anderen Studien Anteile bis zu 20%. Für diese Unterschiede sind neben unterschiedlichen Nachweismethoden auch punktuell auftretende Epidemien (z.B. durch infizierte Wasserleitungen in Hotels) verantwortlich. Die Häufigkeit von Pneumonien durch *Mykoplasmen* kann ebenfalls stark variieren. Es wurden Häufigkeitsspitzen mit Abständen von 3 bis 5 Jahren beobachtet, doch können diese Zyklen auch in längere Phasen gleichbleibender Häufigkeit übergehen und umgekehrt.<sup>6</sup> Erst seit kurzer Zeit als Pneumonie-Erreger anerkannt ist *Chlamydia pneumoniae*. In einigen Studien machen solche Infektionen bis 12% der Pneumonien ausserhalb des Spitals aus. Damit sind sie offenbar bedeutend häufiger als Infektionen mit *Chlamydia psittaci*. Es wird zurzeit darüber diskutiert, ob Atemwegsinfektionen mit *Chlamydia pneumoniae* einen Risikofaktor für das Auftreten asthmatischer Beschwerden im Erwachsenenalter darstellen.<sup>7</sup> Unter den viralen Pneumonie-Erregern werden am häufigsten *Influenza A-Viren*, die Verursacher der Grippeepidemien, nachgewiesen.

*Im Spital erworbene Pneumonien* unterscheiden sich von ausserhalb des Spitals erworbenen deutlich in der Häufigkeit der verschiedenen Erreger und deren Resistenzen auf Antibiotika. Ein weiteres Kapitel, das gesondert betrachtet werden muss, sind die *Pneumonien bei immungeschwächten* Personen. Auf die Probleme bei Diagnose und Therapie dieser Erkrankungen soll aber hier nicht eingegangen werden.

## Diagnose

Die Unterscheidung einer Pneumonie von anderen Atemwegsinfektionen ist in der Praxis häufig nicht einfach. Das Erheben von anamnestischen Angaben und klinischen Befunden dient in erster Linie dazu, den Kreis der Verdachtsfälle einzugrenzen. Die wichtigsten *voneinander unabhängigen* Befunde, die für eine Pneumonie sprechen, sind gemäss einer neueren Studie Fieber über 37,8°C, eine Herzfrequenz von mehr als 100/Min, Rasselgeräusche, *abgeschwächtes* Atemgeräusch (möglicherweise Ausdruck einer nicht konsolidierten Pneumonie) und das Fehlen von Asthma. Bei 90 bis 93% der Personen mit einer Pneumonie waren mindestens drei dieser Befunde vorhanden. Deutliche Hinweise auf das Vorhandensein einer Pneumonie geben auch die klassischen Befunde bronchia-

les Atemgeräusch, Dämpfung über der Lunge oder verstärkter Stimmfremitus, doch finden sie sich jeweils nur bei einer Minderheit (15 bis 25%).<sup>8</sup>

Das *Thorax-Röntgenbild* dient in erster Linie dem Ausschluss einer Pneumonie in unklaren Situationen. Typische Veränderungen (z.B. lobäre Infiltrate, Ergussbildung) können Hinweise auf die Erreger liefern, doch leistet das Röntgenbild häufig keinen entscheidenden Beitrag zur Klärung der Ursache.<sup>9</sup>

Auch unter Studienbedingungen gelingt es bei einem grossen Teil der Pneumonien nicht, einen Erreger nachzuweisen. Es empfiehlt sich daher, *in der Praxis* die Suche nach dem Erreger auf einige wenige Untersuchungen zu beschränken. In der Hand von Geübten kann die *gramgefärbte Sputumprobe* wichtige Hinweise auf den Erreger liefern. Sputumkulturen verlangen eine schnelle Verarbeitung. Auch wenn sie korrekt angelegt und beurteilt werden, liefern sie in der Praxis oft wenig zusätzliche Informationen zum Gram-Präparat. Andere Färbungen bzw. Nachweismethoden im Sputum sind aufwendig und nur in Einzelfällen indiziert (z.B. zum Nachweis von Legionellen oder Mykobakterien).

Schnelltests für die Praxis, mit denen die häufigsten Erreger einer Pneumonie rasch und zuverlässig diagnostiziert werden könnten, sind zur Zeit noch nicht erhältlich. Die Ergebnisse eines *serologischen Erregernachweises* treffen in der Regel zu spät ein, als dass sie therapeutische Konsequenzen hätten. Bei Erkrankten, die hospitalisiert werden müssen, sollen vor Beginn der Therapie *Blutkulturen* abgenommen werden, der Therapiebeginn soll dadurch aber nicht verzögert werden. Positive Blutkulturen sind nur in etwa 15% aller Pneumonien zu erwarten. Grösser ist die Trefferrate bei der Punktion eines Pleuraergusses. Wenn ein punktierbarer Erguss vorhanden ist, sollte eine Punktion auf keinen Fall unterlassen werden, damit ein Pleuraempyem (pH unter 7,3) nicht übersehen wird. Der Einsatz von invasiveren Methoden wie transtrachealer Aspiration, Bronchiallavage und perkutaner Lungenpunktion ist auch im Spital nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt.<sup>10,11</sup>

Wichtig ist, dass Anzeichen für eine Immunschwäche beachtet werden. Anamnese und klinische Untersuchung können Anhaltspunkte für das Vorliegen einer HIV-Infektion geben. Die Frage nach einer Immunschwäche und/oder nach einem ungewöhnlichen Erreger soll erneut aufgeworfen werden, wenn eine antibiotische Behandlung nach 2 bis 3 Tagen ohne Erfolg bleibt.<sup>12</sup>

## Behandlung

### *Ambulante Behandlung oder Hospitalisation?*

Für die Entscheidung, ob jemand mit einer Pneumonie hospitalisiert werden soll, werden in der Praxis vor allem der Allgemeinzustand der Erkrankten, das Vorhandensein von zusätzlichen Erkrankungen sowie das Alter und die sozialen Verhältnisse berücksichtigt.<sup>13</sup> In verschiedenen Studien wurde in den letzten Jahren versucht, *objektive Kriterien* für diese Entscheidung zu formulieren.

Stark erhöht (um das 21fache) war beispielsweise die Mortalität, wenn bei der Spitalaufnahme von erwachsenen Pneumonie-Erkrankten zwei der drei folgenden Befunde vorhanden waren: Atemfrequenz über 30/Min, diastolischer Blutdruck unter 60 mm Hg und Blutharnstoff über 7 mmol/L.<sup>3</sup> Eine andere Studie bei 280 Personen bezog ausser der Mortalität auch komplizierte Verläufe (z.B. Notwendigkeit von Sauerstoff- oder parenteraler Flüssigkeitsgabe) in die Risikoanalyse mit ein. Deutlich erhöht war das Risiko einerseits, wenn eine *allgemeine Hospitalisations-Indikation* vorlag. Die Tabelle 2 gibt eine leicht modifizierte Zusammenstellung der verwendeten Kriterien. Bei den Untersuchten *ohne* eine solche obligate Hospitalisations-Indikation konnten fünf voneinander unabhängige Faktoren gefunden werden, welche das Risiko für einen komplizierten Verlauf erhöhten. Es waren dies: *Alter über 65 Jahre, vorbestehende Erkrankung* (z.B. Diabetes mellitus, Nieren- oder Herzinsuffizienz, Hospitalisation während des vorausgegangenen Jahres), *Fieber über 38,3°C, Immunsuppression und Risiko-Ursache* (Staphylokokken, gram-negative Keime, Aspiration, postobstruktive Pneumonie). Personen mit weniger als zwei dieser Faktoren hatten ein sehr kleines Risiko für das Auftreten ernsthafter Komplikationen, was nach Meinung der Autoren eine ambulante Behandlung rechtfertigt.<sup>12</sup>

#### Unspezifische Massnahmen

Eine allgemein anerkannte unterstützende Massnahme ist die *körperliche Schonung*. Wichtig ist auch eine genügende *Flüssigkeitszufuhr*, um ein Eintrocknen des Sekretes im Bronchialbaum zu verhindern bzw. um dieses wieder zu verflüssigen. Die Wirksamkeit von Mukolytika zur Sekretolyse ist klinisch nicht eindeutig belegt.<sup>14</sup> Physiotherapeutische Sekretmobilisation und Atemgymnastik mit oder ohne apparative Unterstützung können den Behandelten Erleichterung verschaffen, scheinen aber die Dauer der Erkrankung nicht zu beeinflussen.<sup>15</sup> Antitussiva sollen nur zurückhaltend eingesetzt werden, um das Abhusten

Tabelle 2: Allgemeine Hospitalisations-Indikationen (modifiziert nach<sup>13</sup>)

<b>Schwere Veränderung der Vitalzeichen</b>
Puls über 140/Min, systolischer Blutdruck unter 90 mm Hg oder Atemfrequenz über 30/Min)
<b>Veränderter psychischer Zustand</b>
z.B. Verwirrung oder Koma
<b>Hypoxämie</b>
z.B. Unfähigkeit, den Atem mindestens 10 Sekunden anzuhalten oder PaO <sub>2</sub> unter 8 kPa (60 mm Hg)
<b>Komplikationen der Pneumonie</b>
z.B. Pleuraempyem, drainagebedürftiger Erguss, nekrotisierende Pneumonie (Höhlenbildung im Röntgenbild), septische Arthritis, Endokarditis
<b>Schwere Elektrolyt- oder Blutbildveränderung bzw. metabolische Entgleisung</b>
z.B. Natrium unter 130 mmol/L, Hämatokrit unter 30%, neutrophile Granulozyten unter 1·10 <sup>6</sup> /L, Kreatinin über 200 µmol/L, Harnstoff über 18 mmol/L
<b>Gleichzeitige schwere Erkrankung anderer Ursache</b>
z.B. Verdacht auf Myokardinfarkt

von Sekret nicht zu unterdrücken. *Sauerstoffgabe* bis 60% O<sub>2</sub> oder maschinelle Beatmung können in schweren Fällen notwendig werden. Ziel ist eine arterielle Sauerstoffspannung über 8 kPa (60 mmHg).<sup>3,12</sup>

#### Antibiotische Therapie

Es besteht grundsätzlich Einigkeit darüber, dass die empirische Behandlung einer Pneumonie, die ausserhalb des Spitals erworben wurde, in erster Linie die Pneumokokken abzudecken hat. Gegen Pneumokokken sind zwar verschiedene Antibiotika wirksam; die *Penicilline* sind aber bis heute Standard geblieben. Dies gilt auch für Streptokokken-, Anaerobier- und Haemophilus-Pneumonien. Praktisch unwirksam sind Penicilline bei atypischen Pneumonien. Pneumonien durch penicillin-resistente Pneumokokken sind in einzelnen Ländern (z.B. Spanien) wiederholt aufgetreten. Intravenös verabreichte Penicilline vermögen bisher die Resistenz meistens zu überwinden.<sup>17</sup> Wie häufig Pneumonien durch penicillin-resistente Pneumokokken in der Schweiz sind, ist unbekannt.

Auch *Makrolide* wie Erythromycin (Erythrocin® u.a.) decken die Pneumokokken ab. In den letzten zehn Jahren nahm der Anteil erythromycin-resistenter Pneumokokken bei schweren Infektionen zu und erreichte beispielsweise 1988 in Belgien 12% (verglichen mit 1% penicillin-resistenten Keimen). Vergleichbare Zahlen aus der Schweiz liegen bisher keine vor.<sup>18</sup> Makrolide sind ausserdem wirksam gegen Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen. Häufig ungenügend ist ihre Wirksamkeit gegen Haemophilus influenzae.

*Patientinnen und Patienten ohne Indikation zur Hospitalisation* können in der Regel mit oralen Antibiotika erfolgreich behandelt werden.<sup>1,3,19</sup> Unter den Penicillinen eignen sich dazu vor allem *Penicillin V* (Fenoxypen® u.a.), *Amoxicillin* (Clamoxyl® u.a.) oder ein Ampicillin-Ester (z.B. Bacampicillin = Bacampicin® u.a.). Der Vorteil von Amoxicillin und der Ampicillin-Ester gegenüber den älteren Aminopenicillinen ist die gute enterale Resorption und gegenüber Penicillin V die bessere Wirksamkeit gegen Haemophilus influenzae. In einer französischen Studie mit 275 ambulant behandelten Pneumonien war die Monotherapie mit Amoxicillin (2g pro Tag) in 84% erfolgreich, bei 10% der Behandelten wurde am 3. Behandlungstag ein Antibiotikumwechsel vorgenommen (5% erschienen nicht zur Nachkontrolle, 1% Therapieunterbrüche wegen unerwünschten Wirkungen, 1 Rezidiv).<sup>19</sup>

Einige Autoren geben der intramuskulären Gabe von Procain-Penicillin (600 000 IE/12 h) den Vorzug.<sup>20</sup> Eine Kombination Aminopenicillin/Beta-Laktamasehemmer (z.B. Amoxicillin/Clavulansäure = Augmentin®) bringt in der Behandlung der genannten Keime keinen erwiesenen Vorteil, verursacht wahrscheinlich jedoch mehr gastro-intestinale Nebenwirkungen.

Makrolide sind Mittel der Wahl, wenn eine *atypische Pneumonie* nachgewiesen werden konnte, wenn bei Erkrankten unter 40 Jahren eine solche vermutet wird und während Epidemien von Mykoplasmen- oder Legionellen-Pneumonien. Den Makroliden soll auch der Vorzug gegeben werden, wenn eine Penicillinallergie besteht

oder wenn die Symptome ungenügend auf Penicilline ansprechen. Bei schweren Infektionen und bei Verdacht auf eine Legionellen-Pneumonie muss die Dosis erhöht werden. Bei einer atypischen Pneumonie, welche schlecht auf ein Makrolid anspricht, kann ein Wechsel auf *Doxycyclin* erwogen werden; Tetrazykline sollen gegen *Chlamydia pneumoniae* und Rickettsien besser wirksam sein.<sup>21</sup>

Die neueren Makrolide (Roxithromycin = Rulid®, Clarithromycin = Klacid®) weisen mögliche Vorteile gegenüber Erythromycin auf (längeres Dosisintervall, evtl. geringere Inzidenz von unerwünschten Wirkungen), sind aber klinisch weniger gut dokumentiert.

Ob Personen mit einer Indikation zur Hospitalisation schon vor der Spitalaufnahme antibiotisch behandelt werden sollen, ist umstritten. Für einen sofortigen Behandlungsbeginn plädieren die Autoren einer Studie bei 453 untersuchten Pneumonie-Erkrankten: Der grösste Anteil der tödlich verlaufenden Pneumonien in dieser Studie war durch Pneumokokken verursacht und keine der an einer Pneumokokken-Pneumonie verstorbenen Personen hatte vor Spitaleintritt ein Antibiotikum erhalten.<sup>3</sup>

Ist eine Pneumokokken-Pneumonie (z.B. aufgrund des Gram-Präparates) wahrscheinlich, so ist Penicillin G (600'000 bis 1 Mio IE/4 bis 6 h i.v.) Mittel der Wahl.<sup>20</sup> Wenn initial eine atypische Pneumonie (z.B. Legionellose) vermutet wird, ist Erythromycin (1 g/6 h i.v.) vorzuziehen. Während einer Grippeepidemie soll bis zum Ausschluss einer Staphylokokken-Pneumonie zusätzlich ein «Anti-Staphylokokken-Penicillin» wie Flucloxacillin (Floxapen®; 1 bis 2 g/4 bis 6 h i.v.) eingesetzt werden.<sup>3,12</sup> Einem Antibiotikum mit breiterem Wirkungsspektrum, beispielsweise einem Cephalosporin der dritten Generation (z.B. Ceftriaxon = Rocephin®), wird bei Kleinkindern und bei Verdacht auf gram-negative Erreger wie z.B. Klebsiellen der Vorzug gegeben. Je nach Schwere der Erkrankung wird bei gram-negativen Erregern zusätzlich noch ein Aminoglykosid indiziert sein.<sup>3,21</sup> Die neueren Fluorochinolone (z.B. Ciprofloxacin = Ciproxin®) sind bei vielen der bakteriell verursachten Pneumonien wirksam, ihre Aktivität gegen Pneumokokken ist aber relativ gering. Weil für die meisten Infektionen der unteren Atemwege besser dokumentierte Antibiotika zur Verfügung stehen, sollen diese Medikamente nur für die Behandlung von Problem-Keimen bei chronischen Atemwegserkrankungen wie zystischer Fibrose und als Reservemittel eingesetzt werden.<sup>12,22</sup>

### Schlussfolgerungen

*Entscheidend für die Prognose einer Pneumonie ist, dass sie früh erkannt und behandelt wird. In der Praxis müssen oft wichtige Entscheide (z.B. für oder gegen eine Hospitalisation) aufgrund des klinischen Gesamteindrucks getroffen werden. Die Studien, die in den letzten Jahren objektivere Kriterien dafür zu erarbeiten versuchten, können zumindest Anlass sein, die eigene klinische Erfahrung zu überprüfen.*

*Die Chancen für einen frühzeitigen Erregernachweis sind klein, deshalb muss bei einer Pneumonie die antibiotische Behandlung meistens blind begonnen werden. Weil bei ausser-*

*halb des Spitals erworbenen Pneumonien die Pneumokokken nach wie vor die häufigsten Erreger sind, müssen vor allem diese Keime antibiotisch abgedeckt werden. Die Häufigkeit der Erreger von atypischen Pneumonien (vor allem Mykoplasmen, Legionellen) ist beträchtlichen zeitlichen Schwankungen unterworfen. Leider sind Publikationen aus der Schweiz dazu ebensowenig vorhanden wie zur Resistenzlage der Pneumokokken.*

*Leichtere Erkrankungen können mit oralen Antibiotika ambulant behandelt werden. Als Mittel der ersten Wahl gelten Aminopenicilline (z.B. Amoxicillin) und Makrolide (z.B. Erythromycin). Bei schwereren Pneumonien soll nach Möglichkeit schon vor der Spitalaufnahme (wenn möglich nach Abnahme von Blutkulturen und eventuell Sputum) mit der intravenösen Antibiotikagabe begonnen werden. Bei der Wahl des Mittels gilt es in diesen Fällen, Hinweise auf seltenerer Erreger mitzubedenken.*

### Literatur

- 1 Woodhead MA et al. Lancet 1987; 2: 671-4
- 2 Flückiger H. in: Sentinella-Arbeitsgemeinschaft. Sentinella 1989/90; Bundesamt für Gesundheitswesen, Liebefeld 1991: 57-64
- 3 British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. Q J Med 1987; New Series 62, No 239: 195-220
- 4 Fang GD et al. Medicine 1990; 69: 307-16
- 5 Bornstein N et al. Zentralbl Bakt Hyg 1987; A 264: 93-101
- 6 Lind K, Bentzon MW. Epidem Inf 1988; 101: 377-86
- 7 Hahn DL et al. JAMA 1991; 266: 225-30
- 8 Heckerling PS et al. Ann Int Med 1990; 113: 664-70
- 9 Montgomery JL. Postgrad Med 1991; 90 (No 5/Oct): 58-73
- 10 Hampson NB et al. Clin Chest Med 1991; 12: 395-407
- 11 Bille J. Schweiz Med Wochenschr 1991; 121: 119-24
- 12 Drug Ther Bull 1988; 26: 13-6
- 13 Fine MJ et al. Am J Med 1990; 89: 713-21
- 14 Medici TC et al. Schweiz Rundsch Med (Praxis) 1988; 77: 1048-54
- 15 Graham WGB et al. N Engl J Med 1978; 299: 624-7
- 16 Macfarlane JT. Lancet 1987; 2: 1446-9
- 17 Editorial. Lancet 1988; 1: 1142-3
- 18 Verhaegen J et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9: 390-5
- 19 Dautzenberg B et al. Rev Mal Resp 1990; 7: 123-8
- 20 Truniger B. Schweiz Rundsch Med (Praxis) 1982; 71: 641-4
- 21 American Medical Association. Drug Evaluations Subscription. 1990; Vol 2 (INF): 1-83
- 22 Holzer B. pharma-kritik 1988; 10: 49-52

---

### Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Prof. Dr. A. Gerber, Medizinische Abteilung, Regionalspital Burgdorf, CH-3400 Burgdorf  
Dr. P. Joder, Zeughausgasse 22, CH-9000 St.Gallen  
Dr. P. Möhr, Innere Medizin, Spital Wädenswil, CH-8820 Wädenswil

---

## pharma-kritik

---

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktion: Marianne Beutler, Morten Keller, Peter Ritzmann  
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt  
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 86.- (Studierende Fr. 43.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-  
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18  
© 1992 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.