Jahrgang 35

Nummer 9/2013

Linaclotid (UP. Masche) 33

Dieses neue Medikament, zugelassen zur Behandlung des Reizdarmsyndroms mit Obstipation, ist offensichtlich von geringer Wirksamkeit. Im Vergleich mit einer Placebobehandlung profitiert gemäss den vorliegenden Studien bestenfalls eine von sieben Personen, die mit Linaclotid behandelt werden, von einer Linderung der Bauchbeschwerden und der Obstipation.

Asenapin (E. Gysling) 35

Asenapin ist ein Neuroleptikum, das zur Therapie manischer Episoden im Rahmen einer Bipolar-I-Erkrankung zugelassen ist. Es ist verhältnismässig wenig dokumentiert, wirksamer als ein Placebo, aber anderen Neuroleptika nicht sicher ebenbürtig. Asenapin verursacht eine beträchtliche Zahl unerwünschter Wirkungen. Zurzeit kann diesem Medikament kein eindeutiger Stellenwert zugeordnet werden.

Synopsis

Linaclotid

UP. Masche

Linaclotid (Constella®) wird zur Behandlung beim Reizdarmsyndrom mit Obstipation empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Darmepithelzellen enthalten den membranständigen Guanylatzyklase-C-Rezeptor, der die intrazelluläre Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) in zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) katalysiert. Durch cGMP wird eine Signalkaskade angestoßen, die eine vermehrte Sekretion von Chlorid, Bikarbonat und Wasser ins Darmlumen erzeugt. Eine gewisse Menge cGMP wird auch aus der Darmepithelzelle ins submuköse Gewebe transportiert und scheint afferente Nervenfasern zu beeinflussen, so dass das Empfinden viszeraler Schmerzen herabgesetzt wird. Aktiviert wird der Guanylatzyklase-C-Rezeptor durch Guanylin und Uroguanylin – zwei Peptide, die im Darm gebildet werden und die intestinale Flüssigkeits-Homöostase regulieren helfen –, aber auch durch bakterielle Enterotoxine.

Linaclotid ist ein Peptid aus 14 Aminosäuren, das beständig ist gegenüber Magensäure und Pepsin und deshalb nach oraler Einnahme nicht schon im Magen deaktiviert wird. Es wirkt als Agonist des Guanylatzyklase-C-Rezeptors. Damit führt Linaclotid, wie sich im Tierversuch erkennen liess, zu einer vermehrten intestinalen Flüssigkeitssekretion, einer beschleunigten Darmpassage und einem verminderten Empfinden gegenüber viszeralen Schmerzen.^{1,2}

Pharmakokinetik

Linaclotid wird nach oraler Einnahme praktisch nicht resorbiert; nur in Ausnahmefällen fanden sich Plasmaspiegel oberhalb der Nachweisgrenze. Im Darm wird unter Mithilfe der Carboxypeptidase A am C-terminalen Ende des Linaclotid-Moleküls Tyrosin abgespalten; daraus entsteht der Metabolit MM-419447, der pharmakologisch ebenso aktiv ist wie Linaclotid, sich jedoch gegenüber einer Proteolyse stabiler zeigt. Der Abbau von MM-419447 findet in zwei Schritten statt: zunächst werden die Disulfidbrücken durch ein Glutaredoxin aufgetrennt, danach wird das Molekül durch Proteasen gespalten. Diese Schritte laufen rasch ab: in vitro ergab sich für die Umwandlung von Linaclotid zu MM-419447 eine Halbwertszeit von 3 Minuten und für den Abbau von MM-419447 eine Halbwertszeit von 10 Minuten. In unveränderter Form mit dem Stuhl ausgeschieden werden weniger als 6% einer Linaclotid-Dosis.^{2,3}

Klinische Studien

Zur offiziellen Indikation von Linaclotid – der Behandlung eines Reizdarmsyndroms, bei dem neben Bauchschmerzen eine Obstipation im Vordergrund steht – liegen drei grössere placebokontrollierte Doppelblindstudien vor. Die behandelten Personen waren zu 90% Frauen und zu 95% unter 65 Jahre alt. Linaclotid wurde jeweils einmal pro Tag verabreicht. Patientinnen und Patienten, die unter einer stabilen Dosis mit Faser- oder Quellmitteln standen, konnten diese Behandlung weiterführen. Bei ausgeprägter Obstipation war als Reservemittel Bisacodyl (Dulcolax® Bisacodyl) erlaubt.

Eine dieser Untersuchungen stellte eine *Dosisfindungsstudie* dar: 419 Personen erhielten 12 Wochen lang eine von vier verschiedenen Linaclotid-Dosen (72, 145, 290 oder 579 mcg/Tag) oder *Placebo*. Die Anzahl spontaner Stuhlgänge, die auch von einem Gefühl eines leeren Darms begleitet waren («complete spontaneous bowel movements»), besserte sich mit Placebo

um durchschnittlich 1,0 pro Woche; bei Linaclotid waren es mit der 72-mcg-Dosis 2,9, mit der 145-mcg-Dosis 2,5, mit der 290-mcg-Dosis 3,6 und mit der 579-mcg-Dosis 2,7.⁴

Bei den beiden anderen Untersuchungen handelte es sich um Phase-III-Studien, in denen Linaclotid in einer Dosis von 290 mcg/Tag mit Placebo verglichen wurde. Primäre Endpunkte bildeten die Verbesserung der Stuhlfrequenz sowie die Abnahme der Bauchschmerzen. Die erste Studie umfasste 800 Personen und dauerte 12 Wochen. Die für die primären Endpunkte relevanten Kriterien mussten während mindestens 9 der 12 Studienwochen erfüllt sein. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen die Stuhlfrequenz um mindestens 1 pro Woche zunahm, so dass mindestens 3 komplette Stuhlentleerungen pro Woche resultierten, betrug bei Linaclotid 20% und bei Placebo 6%. Über eine mindestens 30%ige Abnahme der Bauchschmerzen berichteten in der Linaclotid-Gruppe 34% und in der Placebogruppe 27%.⁵

Die zweite Studie, mit 804 Personen, erstreckte sich über 26 Wochen; die Daten für die primären Endpunkte wurden aber ebenfalls nach 12 Wochen erfasst. Eine Verbesserung der Stuhlfrequenz um mindestens 1 pro Woche wurde mit Linaclotid bei 18% erreicht, mit Placebo bei 5%. Eine Linderung der Bauchschmerzen um mindestens 30% erzielte man in der Linaclotid-Gruppe bei 39% und in der Placebo-Gruppe bei 20%.⁶

Beide Phase-III-Studien sind in einer Metaanalyse zusammengefasst. Daraus errechnete sich, dass eine 12-wöchige Linaclotid-Behandlung eine signifikant höhere Ansprechrate (Abnahme der Bauchschmerzen und Zunahme der Stuhlgänge) erwarten lässt als Placebo: die «risk ratio» betrug 1,95 (95%-iges Vertrauensintervall 1,30–2,94), die «number needed to treat» 7 (5–11).⁷

Linaclotid ist auch bei Personen geprüft worden, die an einer sogenannten idiopathischen chronischen Obstipation litten. In diesem Kollektiv liess sich ebenfalls eine signifikante Zunahme der Stuhlfrequenz festhalten.⁷

Unerwünschte Wirkungen

Die meisten Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt. In bis zu 20% der Fälle ist mit einer Diarrhoe zu rechnen (was auch Sekundärfolgen wie Elektrolytstörungen, Hypovolämie, Schwindel, orthostatische Beschwerden und Appetitverlust nach sich ziehen kann); ferner können Bauchschmerzen, Flatulenz und Übelkeit auftreten. Auch Kopfschmerzen wurden unter Linaclotid etwas häufiger beobachtet als unter Placebo.²

Interaktionen

In Kombination mit anderen Laxantien, mit Protonenpumpenhemmern und mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern scheint ein erhöhtes Durchfallrisiko zu bestehen. Mit pharmakokinetischen Interaktionen ist nicht zu rechnen, auch weil Linaclotid kaum resorbiert wird.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Linaclotid (Constella[®]) wird als Kapseln zu 290 mcg angeboten und einmal pro Tag eingenommen. In der Schweiz bzw. in Europa ist es nur zur Therapie einer Obstipation im Rahmen eines Reizdarmsyndroms zugelassen. (In den USA ist eine 145 mcg-Dosis für die reine Obstipationsbehandlung erhältlich.) Linaclotid soll im nüchternen Zustand bzw. mindestens

30 Minuten vor dem Essen eingenommen werden, was offenbar mit weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden ist. Eine verminderte Nieren- oder Leberfunktion erfordert keine Dosisreduktion; indessen ist zu bedenken, dass diese Leute auf eventuelle Nebenwirkungen (Dehydratation) empfindlicher reagieren. Obschon die systemische Exposition gering ist, wird mangels Daten davon abgeraten, Linaclotid bei schwangeren oder stillenden Frauen einzusetzen. Auch bei Kindern ist das Mittel nicht untersucht.

Linaclotid wird von den Krankenkassen vergütet und kostet CHF 76.50 pro Monat.

Kommentar

Die Behandlung des Reizdarmsyndroms lässt sich nicht als Erfolgsgeschichte beschreiben. Es gibt keine Substanz oder Massnahme, die eine überzeugende Wirkung verspricht; eines der Medikamente, Tegaserod, wurde wegen Nebenwirkungen vor einigen Jahren gar vom Markt zurückgezogen.

Auch Linaclotid vermag an dieser ernüchternden Beurteilung nichts zu ändern. Bestenfalls eine von sieben Personen, die Linaclotid nehmen, profitiert von einer Linderung der Bauchbeschwerden und der Obstipation, wobei auch die Fälle mitgezählt sind, bei denen die Besserung aus klinischer Sicht wahrscheinlich bescheidener Natur ist. Da Linaclotid nur mit Placebo und nicht mit anderen Medikamenten verglichen worden ist und da kontrollierte Langzeitdaten fehlen, ist momentan kein belegter Zusatznutzen erkennbar; ein Therapieversuch mit Linaclotid ist nur als gerechtfertigt zu bezeichnen, wenn alle anderen Behandlungen versagt haben.^{8,9}

Literatur

- 1 Corsetti M, Tack J. U Eur Gastroenterol J 2013; 1: 7-20
- 2 EMA Assessment Report (<http://goo.gl/CtkJA8>)
- 3 Lee N, Wald A. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2011; 7: 651-9
- 4 Johnston JM et al. Gastroenterology 2010; 139: 1877-86
- 5 Rao S et al. Am J Gastroenterol 2012; 107: 1714-24
- 6 Chey WD et al. Am J Gastroenterol 2012; 107: 1702-12
- 7 Vidlock EJ et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11: 1084-92
- 8 IWQIG-Bericht Nr. 183 (<http://goo.gl/XvT62W>)
- 9 SMC Advice (<http://goo.gl/kr8sIF>)

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, schnell 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.

Asenapin

E. Gysling

Asenapin (Sycrest[®]) ist ein Neuroleptikum, das neu in der Schweiz zur Akutbehandlung von manischen Episoden im Rahmen einer bipolaren Krankheit vom Typ 1 zugelassen wurde.

Chemie/Pharmakologie

Asenapin ist ein Derivat von Mianserin (Tolvon[®] u.a.), ein Dibenzo-Oxepinopyrrol, und hat ähnliche Eigenschaften wie andere neuere Neuroleptika. Es wirkt als Antagonist an Dopamin-D₂- und Serotonin-5-HT_{2a}-Rezeptoren. Ausserdem bindet es sich an andere Dopamin- und Serotonin- sowie an alpha-adrenergische und H₁-Rezeptoren, dagegen kaum an muskarinische Rezeptoren.¹ Die Wirkungsweise bei der Behandlung psychischer Erkrankungen ist nicht genau geklärt.

Pharmakokinetik

Nach oraler Aufnahme wird das Medikament praktisch überhaupt nicht systemisch verfügbar, da es anlässlich der ersten Leberpassage weitgehend zu inaktiven Verbindungen metabolisiert wird. Asenapin-Tabletten müssen unter die Zunge platziert werden, wo sie sich im Speichel auflösen. So kann eine Bioverfügbarkeit von etwa 35% erreicht werden. Wird die Tablette an anderen Stellen im Mund platziert, so kann die Verfügbarkeit recht deutlich abweichen.² Maximale Plasmaspiegel werden etwa 1 Stunde nach der Verabreichung erreicht. Die Substanz wird durch UGT-1A4 glukuronidiert und durch verschiedene Zytochrome (besonders CYP1A2) oxidiert. Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 24 Stunden; bei regelmässiger Verabreichung wird nach drei Tagen ein Fließgleichgewicht erreicht. Die Exkretion erfolgt je etwa zur Hälfte mit dem Stuhl und mit dem Urin. Bei einer ausgeprägten Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) fand sich ein starker Anstieg der systemischen Exposition. Leberfunktionsstörungen geringeren Ausmasses und eine Niereninsuffizienz führen nicht zu einer bedeutsamen Veränderung der Kinetik.³

Klinische Studien

Akuttherapie manischer Episoden

Asenapin wurde in zwei sehr ähnlichen Doppelblindstudien bei Personen mit akuter Manie oder gemischt manisch-depressiven Symptomen mit Olanzapin (Zyprexa[®] u.a.) und Placebo verglichen.^{4,5} Diese Studien dauerten drei Wochen; die Neuroleptikadosis wurde individuell angepasst und betrug durchschnittlich etwa 18 mg/Tag (Asenapin) bzw. 16 mg/Tag (Olanzapin). Gemäss den Studienautoren diente Olanzapin lediglich als «positive» Kontrolle für die Studie und sollte nicht direkt mit Asenapin verglichen werden. Beurteilt wurde die Wirkung primär anhand der «Young Mania Rating Scale» (YMRS, siehe Tabelle).⁶ Insgesamt nahmen 967 Personen an den beiden Studien teil; in der Asenapin-Gruppe blieben rund 65% bis zum Schluss in der Studie, in der Placebo-Gruppe waren es rund 60% und in der Olanzapin-Gruppe etwa 80%. Der YMRS-Wert, der initial in allen Gruppen vergleichbar war, nahm unter

Tabelle: Young Mania Rating Scale (YMRS)⁶

Die **Young Mania Rating Scale** dient der Beurteilung der Symptomatik manischer Episoden. Die Symptome werden gemäss einer Skala gewertet, die zusammengerechnet eine Punktezahl ergibt – je grösser die Zahl, desto ausgeprägter die Manie. Für die im Folgenden genannten ersten vier Symptome geht die Skala von 0 bis 8, für die übrigen Symptome von 0 bis 4. Eine YMRS-Punktezahl von 12 oder mehr genügt für die Diagnose einer manischen Episode.

- Erhöhte Reizbarkeit
- Geschwätzigkeit
- Inadäquate, fantastische Gedanken/Pläne
- Aggressives Verhalten
- Gehobene Stimmung (Euphorie)
- Erhöhte motorische Aktivität
- Vermehrtes sexuelles Interesse
- Reduziertes Schlafbedürfnis
- Gestörter Zusammenhang zwischen Gedanken und Sprache
- Vernachlässigte äussere Erscheinung
- Fehlende Krankheitseinsicht

Asenapin signifikant stärker ab als unter Placebo – in der einen Studie um 10,8, in der anderen um 11,5 (Placebo: -5,5 bzw. -7,8). Die Wirkung von Olanzapin war stärker ausgeprägt.

Bei 504 Teilnehmenden, die eine der beiden beschriebenen Studien problemlos beendet hatten, wurde eine doppelblinde *Studienverlängerung von 9 Wochen* angefügt. Diejenigen, die in den ersten drei Wochen Placebo erhalten hatten, wurden nun auch mit Asenapin behandelt, wobei diese Gruppe nur bezüglich Verträglichkeit beurteilt wurde. Bei den anderen fand sich 12 Wochen nach Beginn der initialen Studien eine gegenüber Olanzapin «nicht-unterlegene» Wirkung von Asenapin, mit einer Abnahme des YMRS-Wertes um etwas mehr als 20 Punkte.⁷

Personen, die die neunwöchige Verlängerung wiederum erfolgreich abgeschlossen hatten, konnten in einer *zusätzlichen Phase von 40 Wochen* weiterhin doppelblind mit Asenapin oder Olanzapin behandelt werden. Dieser Studienabschnitt diente in erster Linie der Überprüfung der Verträglichkeit bzw. der unerwünschten Wirkungen.⁸

In einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde ausserdem untersucht, wie sich der *Zusatz von Asenapin* zu einer vorbestehenden Behandlung mit Lithium oder mit Valproat (Convulex[®] u.a.) auswirkt. 326 Personen, die während mindestens 2 Wochen schon mit Lithium oder Valproat behandelt waren, sollten für 12 Wochen zusätzlich Asenapin (zweimal täglich 5 bis 10 mg) oder Placebo erhalten. Das Resultat (die Veränderung des YMRS-Wertes) wurde nach 3 Wochen beurteilt; zu diesem Zeitpunkt wurden noch 204 Personen in der Studie behandelt. Unter Asenapin fand sich eine Abnahme um 10,3 Punkte, unter Placebo betrug die Abnahme 7,9 Punkte.⁹ Nur 116 Personen blieben bis zum Ende in der Studie.

Schizophrenie

In den USA ist Asenapin auch zur Behandlung einer akuten Schizophrenie zugelassen. Gemäss der offiziellen Dokumenta-

tion ist das Medikament bei dieser Indikation in drei Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien während 6 Wochen mit Haloperidol (Haldol®), Risperidon (Risperdal® u.a.) und Olanzapin verglichen worden. Die Resultate dieser Studien sind uneinheitlich.¹⁰

Unerwünschte Wirkungen

Unter Asenapin sind unerwünschte Symptome häufig und vielfältig, wobei die entsprechenden Daten aus verschiedenen Studien beträchtlich variieren. Häufig werden insbesondere Somnolenz, Schwindel, extrapyramidale Symptome und Gewichtszunahme beobachtet. Auch Geschmackstörungen und orale Hypoästhesie, Muskelrigidität und ein Anstieg der Transaminasen kommen häufig vor; weitere gelegentliche oder seltene Probleme sind eine orthostatische Hypotonie, ein Blutzuckeranstieg, eine Hyperprolaktinämie und epileptische Anfälle. Psychische Symptome (Schlafstörungen, Depression, Angst, suizidale Gedanken) sind schwierig zuzuordnen. Asenapin kann schwere allergische Reaktionen (Angioödem, Blutdruckabfall, Hautreaktionen) verursachen; die amerikanische Behörde (FDA) hat deswegen eine spezielle Warnung publiziert.¹¹ Da das Medikament zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führen kann, hat es auch ein arrhythmogenes Potential. Im Vergleich mit anderen Neuroleptika wie Olanzapin führt Asenapin offenbar seltener zu einer Gewichtszunahme, jedoch häufiger zu extrapyramidalen Symptomen.

Interaktionen

Die Kombination von Asenapin mit anderen Medikamenten, die sich auf das Zentralnervensystem auswirken, – oder mit Alkohol – kann zu verstärkten neuropsychiatrischen Symptomen führen. Da Fluvoxamin (Floxyfral® u.a.) verschiedene Zytochrome und besonders auch CYP1A2 hemmt, können Asenapin-Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Verabreichung stark ansteigen. Ob auch andere CYP1A2-Hemmer relevante Interaktionen verursachen, ist nicht genauer dokumentiert. Asenapin ist ein schwacher CYP2D6-Hemmer. Deshalb ist auch mit Interaktionen mit Medikamenten zu rechnen, die CYP2D6-Substrate sind. Wegen seiner Aktivität als Alpha-Adrenozeptor-Antagonist kann Asenapin eventuell zu einer Verstärkung blutdrucksenkender Medikamente führen. Vorsicht ist auch bei der Kombination mit allen Medikamenten angezeigt, die das QTc-Intervall verlängern – wie z.B. Amiodaron (Cordaron® u.a.), Methadon und Clarithromycin (Klacid® u.a.).

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Asenapin (Sycrest®) ist als Sublingualtableten zu 5 und zu 10 mg erhältlich und in der Schweiz limitiert kassenzulässig. Die Anfangsdosis beträgt täglich zweimal 10 mg (Monotherapie) bzw. 5 mg (in Kombination mit anderen Psychopharmaka). Später kann die Dosis im Rahmen von 10 bis 20 mg/Tag individualisiert werden. Es ist wichtig, dass die Sublingualtableten mit trockenen Händen sorgsam der Packung entnommen werden, damit sie nicht beschädigt werden. Die Tabletten müssen unter die Zunge platziert werden; anschliessend soll man für mindestens 10 Minuten weder essen noch trinken. In der Schweiz wird in Anbetracht des komplexen Einnahmemodus empfohlen, die Behandlung in der Klinik zu beginnen.

Das Medikament ist bei jungen Leuten (bis 18) nicht und bei älteren Personen (über 65) nur wenig dokumentiert. Es soll

weder in der Schwangerschaft noch während der Stillzeit eingenommen werden. Auch die Anwendung bei Personen mit einer fortgeschrittenen Leberinsuffizienz ist kontraindiziert.

Im üblichen Dosisbereich (10-20 mg/Tag) kostet Asenapin CHF 221.45 monatlich. Dies ist fast das Dreifache der Kosten von Olanzapin-Generika (10 mg/Tag, zwischen 75 und 85 Franken monatlich). Andere Neuroleptika, die bei manischen Episoden eingesetzt werden können, sind noch billiger. Von Risperidon sind 3-mg-Tagesdosen schon für rund 40 Franken/Monat erhältlich.

Kommentar

Asenapin ist ein bezüglich seiner Wirksamkeit bei manischen Episoden recht bescheiden dokumentiertes Neuroleptikum. Es ist offensichtlich wirksamer als ein Placebo; ob es jedoch tatsächlich die Wirksamkeit z.B. von Olanzapin erreicht, ist weniger eindeutig. Ebenso wenig überzeugt es, dass Asenapin das besser verträgliche Neuroleptikum wäre. Es führt zu einer Gewichtszunahme, die geringer ist als diejenige unter Olanzapin. Dennoch stellt sich die Frage, ob eine «klinisch signifikante» Gewichtszunahme bei 19% der während 3 Monaten mit Asenapin Behandelten als besonders gut verträglich bezeichnet werden kann.⁷ Extrapyramidale Nebenwirkungen sind dagegen unter Asenapin häufiger als unter verschiedenen neueren Neuroleptika. Problematisch ist die Notwendigkeit, das Medikament nach vergleichsweise komplexen Vorschriften einzunehmen. Schliesslich bereitet auch die Möglichkeit einer (zwar seltenen, aber gefährlichen) allergischen Reaktion Sorge. Zusammenfassend gibt es deshalb aktuell keine guten Gründe, weshalb Asenapin bei manischen Episoden anderen, besser dokumentierten (und bei weitem billigeren!) Neuroleptika vorgezogen werden sollte.

Literatur

- 1 Shahid M et al. J Psychopharmacol 2009; 23: 65-73
- 2 Gerrits M et al. Biopharm Drug Dispos 2010; 31: 351-7
- 3 Peeters P et al. Clin Pharmacokinet 2011; 50: 471-81
- 4 McIntyre RS et al. Bipolar Disord 2009; 11: 673-86
- 5 McIntyre RS et al. J Affect Disord 2010; 122: 27-38
- 6 Young RC et al. Br J Psychiatry 1978; 133: 429-35
- 7 McIntyre RS et al. Bipolar Disord 2009; 11: 815-26
- 8 McIntyre RS et al. J Affect Disord 2010; 126: 358-65
- 9 Szegeidi A et al. J Clin Psychopharmacol 2012; 32: 46-55
- 10 Dokumentation in DailyMed: <http://goo.gl/EHkuLN>
- 11 FDA-Dokument: <http://goo.gl/95w5Mp>

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), Urspeter 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 – e-mail: sekretariat@infomed.ch

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

© 2013 Infomed Wil. All rights reserved.