

Jahrgang 32

Nummer 15/2010

Fingolimod (E. Gysling)	57
Dem neuen oral verabreichbaren Immunsuppressivum Fingolimod kommt noch kein eindeutiger Stellenwert in der Behandlung der Multiplen Sklerose zu.	
Blutdruckanstieg unter Paracetamol	59
Diäthylstilböstrol: Spätfolgen	59
Modafinil: nur bei Narkolepsie!	60

Synopsis

Fingolimod

E. Gysling

Fingolimod (Gilenya®) ist ein neues Immunsuppressivum, mit dem bei der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (MS) die Schubhäufigkeit reduziert und möglicherweise die Progression der Invalidität verzögert werden kann.

Chemie/Pharmakologie

Fingolimod ist ein synthetisches Derivat von Myriocin, einer Substanz mit antibiotischen und immunsuppressorischen Eigenschaften, die in thermophilen Pilzen vorkommt. Es handelt sich um eine Sphingosid-ähnliche Verbindung, die erst durch Biotransformation im Körper wirksam wird. Sphingoside sind Bestandteile der Sphingolipide; letztere sind in der Zellmembran enthalten. In seiner aktiven phosphorylierten Form besetzt Fingolimod Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren (S1P-Rezeptoren) und verhindert so das Auswandern von Lymphozyten aus den Lymphknoten. Die Wirkung bei MS wird durch die Abnahme von pathogenen Lymphozyten im Zentralnervensystem und einer entsprechend vorteilhaften Wirkung auf entzündliche Vorgänge erklärt. Es ist möglich, dass die Fingolimod-Wirkung zudem durch eine direkte Interaktion mit den S1P-Rezeptoren an Nervenzellen vermittelt wird.¹

Pharmakokinetik

Fingolimod wird oral verabreicht; 12 bis 16 Stunden nach der Einnahme sind maximale Plasmaspiegel erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 93%. Das Medikament wird durch eine stereoselektive Phosphorylierung in das aktive Fingolimodphosphat verwandelt. Dieses wird dann in erster Linie durch das Zytochrom CYP4F2 in der Leber metabolisiert; eine untergeordnete Rolle spielen die Zytochrome CYP2D6, 2E1, 3A4 und 4F12. Die Ausscheidung erfolgt zum grössten Teil in Form inaktiver Metaboliten über die Nieren; unverändert wer-

den maximal 2,5% einer Dosis mit dem Stuhl ausgeschieden. Die scheinbare terminale Halbwertszeit beträgt 6 bis 9 Tage; erst nach 1 bis 2 Monaten regelmässiger täglicher Verabreichung ist im Blut ein Fließgleichgewicht erreicht.

Die Kinetik wird durch eine reduzierte Nierenfunktion nicht so stark beeinflusst, dass eine Dosisanpassung notwendig wäre. Bei einer mittelschweren oder schweren Leberinsuffizienz dagegen findet sich die Eliminationshalbwertszeit deutlich verlängert.

Klinische Studien

Die Zulassung von Fingolimod beruht im Wesentlichen auf zwei grossen Doppelblindstudien: In der sogen. FREEDOMS-Studie wurden 1272 Personen mit einer schubförmig-remittierenden MS mit Fingolimod (0,5 mg oder 1,25 mg täglich) oder Placebo behandelt. 81% der Teilnehmenden blieben bis zum Schluss in der Studie, die 24 Monate dauerte. Unter Fingolimod betrug die mittlere jährliche Schubhäufigkeit 0,18 (Tagesdosis 0,5 mg) bzw. 0,16 (Tagesdosis 1,25 mg), unter Placebo waren die Schübe signifikant häufiger (0,40/Jahr). Auch die Zunahme der neurologischen Behinderung war unter Fingolimod geringer als unter Placebo.² Damit darf als erwiesen gelten, dass Fingolimod wirksamer als Placebo ist.

Von grösserer Bedeutung ist die TRANSFORMS-Studie, in der Fingolimod mit *Interferon-beta-1a* (Avonex®) verglichen wurde. In diese Studie, die 12 Monate dauerte, wurden 1292 Personen mit einer schubförmig-remittierenden MS aufgenommen. Drei ungefähr gleich grosse Gruppen wurden mit Fingolimod (1,25 oder 0,5 mg täglich per os) oder mit Interferon-beta-1a (30 mcg wöchentlich intramuskulär) behandelt. Die Verblindung wurde durch ein «double-dummy»-Verfahren sichergestellt. Fast 90% der Teilnehmenden blieben bis zum Ende in der Studie. In der Interferon-Gruppe betrug die jährliche Schubhäufigkeit 0,33, unter Fingolimod (0,5 mg/Tag) 0,16 und unter Fingolimod (1,25 mg/Tag) 0,20. Daraus lässt sich extrapolieren, dass in der untersuchten Population unter der Interferon-Dosis von 30 mcg/Woche durchschnittlich alle 3 Jahre mit einem Schub gerechnet werden muss, unter der kleineren Fingolimod-Dosis jedoch nur alle 6 Jahre. Was das Fortschreiten der neurologischen Behinderung anbelangt, ergab sich kein

Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen. Kernspintomographische Untersuchungen (MRI) am Studienende zeigten aber für die Fingolimod-Gruppen eine statistisch signifikant kleinere Zahl von neuen sogen. T₂-gewichteten, für die MS charakteristischen Läsionen als für die Interferon-Gruppe.³

Unerwünschte Wirkungen

Die Behandlung mit Fingolimod wurde häufiger wegen unerwünschter Wirkungen abgebrochen als die Behandlung mit Interferon-beta-1a. Im Vergleich mit der letzteren Therapie wurden *unter Fingolimod häufiger* Infekte der Atemwege, Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit, hypertone Blutdruckwerte, Husten und erhöhte Transaminasenwerte beobachtet. In der Gruppe mit der höheren Fingolimod-Dosis (1,25 mg/Tag) traten rund doppelt so viele Herpesvirus-Infekte und melanozytäre Naevi und rund dreimal so häufig eine Dyspnoe auf wie unter Interferon. Die *gefährlichsten Nebenwirkungen* von Fingolimod stehen mit der immunsuppressorischen Wirkung im Zusammenhang: In der erwähnten Vergleichsstudie mit Interferon sind in der Gruppe, die 1,25 mg Fingolimod täglich erhielt, zwei Personen an *Herpesvirus-Infektionen* gestorben.³ Längerfristig ist mit einem *kanzerogenen Potential* zu rechnen. In Tierversuchen hat Fingolimod maligne Lymphome verursacht. In den bisherigen Fingolimod-Studien wurden auf etwa 4000 Personen drei Fälle von Lymphomen (wovon einer mit tödlichem Verlauf) registriert.⁴ In der Vergleichsstudie mit Interferon traten innerhalb eines Jahres unter Fingolimod bei etwas mehr als 1% der Behandelten Neoplasien (in erster Linie Hautkarzinome) auf, unter Interferon nur bei 0,2%.

Nach der ersten Fingolimod-Verabreichung kommt es bei 0,5 bis 3,3% der Behandelten innerhalb von einer Stunde zu einer *Bradykardie* oder einem atrio-ventrikulären Block. In Einzelfällen kann die Herzfrequenz bis unter 40/Min sinken; bei der ersten Gabe ist eine entsprechende Überwachung während mindestens 6 Stunden indiziert (mit EKG vor der Behandlung und nach 6 Stunden). Später sind trotz weiterer Verabreichung keine Auswirkungen auf die Herzfrequenz oder die Überleitung mehr zu erwarten. Ein Anstieg der *Blutdruckwerte* (bei etwa 6% der Behandelten) erfolgt während der ersten sechs Behandlungsmonate; anschliessend bleiben die Werte auf dem erhöhten Niveau stationär. Vaskuläre Ereignisse (z.B. Schlaganfälle) wurden bisher nur unter höheren Fingolimod-Dosen beobachtet.

Ein *Makulaödem*, das sich vorwiegend in den ersten 3 bis 4 Behandlungsmonaten manifestiert, betrifft 0,5 bis 1% der mit Fingolimod Behandelten. Nach bisherigen Erfahrungen verschwindet es meistens nach dem (obligaten) Absetzen des Medikamentes. Auch die *Lungenfunktion* kann unter Fingolimod abnehmen; in der längeren Vergleichsstudie hatten die FEV₁-Werte nach 24 Monaten um 3,1% (unter 0,5 mg/Tag) abgenommen. Beobachtet wurden auch Einzelfälle von atypischen neurologischen Erkrankungen.

Entsprechend dem Wirkungsmechanismus von Fingolimod nehmen die Lymphozytenzahlen im peripheren Blut um etwa 75% ab.

Interaktionen

Die immunsuppressorische Wirkung von Fingolimod kann die Wirksamkeit von *Impfstoffen* beeinträchtigen; es wird geraten,

Fingolimod mindestens zwei Monate lang abzusetzen, wenn Impfungen notwendig sind. Bei gleichzeitiger Verabreichung von *Betablockern* und anderen bradykardisierenden Medikamenten besteht zu Beginn der Fingolimod-Therapie ein erhöhtes Bradykardie-Risiko. Sehr starke *CYP3A4-Hemmer* wie z.B. Ketoconazol (Nizoral[®]) können zu erhöhten Fingolimod-Spiegeln und entsprechend erhöhten Nebenwirkungsrisiken führen.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Fingolimod (Gilenya[®]) ist in der Schweiz als Kapseln zu 0,5 mg erhältlich; es ist zur Behandlung der schubförmig-remittierenden MS zugelassen. Das Präparat ist zur Zeit nicht kassenzulässig. Es wird empfohlen, täglich einmal eine Kapsel (0,5 mg; mit oder ohne Essen) einzunehmen. Da Fingolimod wahrscheinlich teratogen wirkt, soll eine Schwangerschaft während und für mindestens 2 Monate nach einer Behandlung mit diesem Mittel vermieden werden. Fingolimod wird in relativ hoher Konzentration mit der Muttermilch ausgeschieden; deshalb dürfen mit Fingolimod behandelte Frauen nicht stillen. Weitere Kontraindikationen: Personen unter Behandlung mit Antiarrhythmika (Klasse III); mittelschwere bis schwere Leberinsuffizienz; vorbestehendes Makulaödem; Kinder und Jugendliche.

Die Behandlung mit Fingolimod (Gilenya[®]) kostet ungefähr 730 Franken pro Woche (38'000 Franken pro Jahr, basierend auf dem nicht publizierten Preis der Packung mit 28 Kapseln). Das Interferon-beta-1a-Präparat (Avonex[®], 30 mcg/Woche), mit dem Fingolimod verglichen wurde, kostet 406 Franken pro Woche (21'100 Franken pro Jahr). Andere Interferon-Präparate kosten zwischen 407 und 550 Franken wöchentlich.

Kommentar

Eine orale Therapie der Multiplen Sklerose, die gut wirksam und gut verträglich ist, würde zweifellos einen wichtigen Fortschritt darstellen. Nach dem aktuellen Wissensstand genügt Fingolimod diesen Anforderungen aber nicht. Das neue Medikament hat sich zwar in einer verhältnismässig kurzen Studie bezüglich Schubhäufigkeit als wirksamer erwiesen als eine einmal wöchentliche Behandlung mit intramuskulärem Interferon-beta-1a (Avonex[®]). Letztere entspricht allerdings kaum der besten Interferon-Therapie – gemäss verschiedenen systematischen Übersichten ist eine höher dosierte subkutane Behandlung mit Interferon-beta-1a (Rebif[®]) oder mit Interferon-beta-1b (Betaferon[®]) wirksamer.^{5,6} Auch ist die Zahl der möglichen – zum Teil gefährlichen – Nebenwirkungen beeindruckend. Die langfristigen Vor- und Nachteile lassen sich anhand der vorliegenden Daten nicht zuverlässig abschätzen. Zurzeit hat die Substanz ihren Platz wohl am ehesten innerhalb von sorgfältig kontrollierten weiteren Studien.

Literatur

- 1 Chun J, Hartung HP. Clin Neuropharmacol 2010; 33: 91-101
- 2 Kappos L et al. N Engl J Med 2010; 362: 387-401
- 3 Cohen JA et al. N Engl J Med 2010; 362: 402-15
- 4 EMA-Dokument : http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf
- 5 Oliver BJ et al. J Neurol Sci 2011; 302: 96-105
- 6 Smith B et al. Drug Class Review: Disease modifying drugs for multiple sclerosis: final update 1 report (internet excerpt). Portland: Orgeon Health and Sciene University, 2010

Blutdruckanstieg unter Paracetamol

Obwohl meistens angenommen wird, Paracetamol (Dafalgan® u.a.) hätte keine kardiovaskulären Auswirkungen, trifft dies nicht immer zu. Laboruntersuchungen haben gezeigt, dass Paracetamol als COX-2-Hemmer wirkt, während es nur eine geringe COX-1-hemmende Wirkung besitzt.¹

In der prospektiven «Health Professionals»-Studie wurden rund 16'000 Männer erfasst, die initial keinen erhöhten Blutdruck aufwiesen. Im Verlauf von vier Jahren fanden sich unter diesen Männern 1968, bei denen sich eine Hypertonie entwickelte. Im Vergleich mit Männern, die keine Schmerzmittel einnahmen, hatten diejenigen, die an 6 bis 7 Tagen wöchentlich Paracetamol nahmen, ein um 34% höheres Risiko eines erhöhten Blutdrucks. Ein ähnlich erhöhtes Risiko fand sich auch für Männer, die regelmässig Acetylsalicylsäure oder andere nicht-steroidale Antirheumatika einnahmen.²

In einer Doppelblindstudie wurde bei 33 Personen mit einer koronaren Herzkrankheit untersucht, wie sich die Verabreichung von dreimal 1 g Paracetamol täglich über 2 Wochen im Vergleich mit Placebo auswirkte. Unter Paracetamol wurde ein statistisch signifikanter Blutdruckanstieg von 2,9 mm Hg (systolisch) bzw. 2,2 mm Hg (diastolisch) beobachtet.³

Eine Analyse der Daten der «Nurses Health Study» schliesslich zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkte, Schlaganfälle) bei Frauen, die im Monat an wenigstens 22 Tagen Paracetamol einnahmen; das kardiovaskuläre Risiko einer ähnlich häufigen Verwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika war nur wenig höher. Frauen, die pro Woche 15 oder mehr Paracetamol-Tabletten nahmen, hatten gegenüber solchen, die keine Schmerzmittel nahmen, ein um 68% erhöhtes Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses.⁴

Kommentar

Einmal mehr ist an Paracelsus' Diktum zu erinnern: dosis facit venenum – mit anderen Worten: es gibt kein Arzneimittel, das «ungestraft» beliebig hoch dosiert werden darf. Wenn wir zwar annehmen dürfen, dass die gelegentliche und moderat dosierte Gabe von Paracetamol kaum Probleme verursacht, so gilt dies für die regelmässige oder hochdosierte Verabreichung offensichtlich nicht. Auf die Tatsache, dass die routinemässige Verabreichung von täglich drei oder vier 1-g-Paracetamol-Tabletten nicht einer rationalen Therapie entspricht, habe ich schon wiederholt hingewiesen.⁵ Dass eine solche Behandlung aber auch kardiovaskuläre Auswirkungen hat, bedenken wohl die wenigsten.

Etzel Gysling

- 1 Hinz B et al. FASEB J 2008; 22: 383-90
- 2 Forman JP et al. Arch Intern Med 2007; 394-9
- 3 Sudano I et al. Circulation 2010; 122: 1789-96
- 4 Chan AT et al. Circulation 2006; 113: 1578-87
- 5 Gysling E. pharma-kritik 2010; 32: 19-20

Diäthylstilböstrol: Spätfolgen

Diäthylstilböstrol (Diethylstilbestrol, DES) ist ein Östrogen, das 1938 synthetisiert und in der Folge bei verschiedenen Erkrankungen, insbesondere aber in der Schwangerschaft zur Verhütung von Fehlgeburten eingesetzt wurde. Diese (nicht auf adäquater Evidenz beruhende) Anwendung führte zu Problemen bei den Nachkommen, die in der Schwangerschaft DES-exponiert waren. Im April 2011 wurde nun im «New England Journal of Medicine» ein Abriss der DES-Geschichte veröffentlicht,¹ der im Folgenden kurz zusammengefasst ist.

DES wurde bis in die 1970er-Jahre «therapeutisch» verwendet, unter anderem als Substitution bei Östrogenmangel, zur Unterdrückung der Laktation und bei Prostata- und Mammakarzinom. Von besonderer Bedeutung ist jedoch die Verabreichung in der Schwangerschaft. Es wird geschätzt, dass mehrere Millionen ungeborener Kinder diesem Hormon exponiert waren. DES gelangte ausserdem während vielen Jahren als «wachstumsfördernder» Stoff im Futter oder subkutan implantiert bei verschiedenen Tierarten zum Einsatz.² 1971 wurde schliesslich der Zusammenhang zwischen der DES-Exposition in utero und dem Auftreten von vaginalen Adenokarzinomen bei jungen Frauen aufgezeigt.³ Man schätzt heute, dass sich bei 1 von 1000 oder vielleicht nur von 10'000 Frauen, die in der Schwangerschaft der Einwirkung von DES ausgesetzt waren, ein klarzelliges Adenokarzinom der Vagina entwickelt. Dieses manifestiert sich meistens im Alter zwischen 15 und 29 Jahren. Etwa 20% aller Frauen mit diesem Karzinom haben keine DES-Exposition in der Anamnese. Man kann deshalb vermuten, dass die Mütter dieser Frauen während der Schwangerschaft Fleisch mit einem relevanten DES-Gehalt zu sich genommen hatten.

Die Pathogenese der Karzinome hängt wahrscheinlich mit der DES-Einwirkung auf die embryonale Entwicklung der Müllerschen Gänge zusammen. DES ist der Prototyp der endokrin aktiven Stoffe («endocrine disrupting chemicals»); es führt zu einer Fehlbildung innerhalb des Vaginalepithels, verursacht eine «vaginale Adenose» und kann die Verbindung zwischen Uterus und Eileitern verunmöglichen. Im Laufe des letzten Jahrzehnts wurden von DES induzierte Veränderungen bestimmter Genfamilien, die für die Ausbildung der Geschlechtsorgane verantwortlich sind, identifiziert. Man nimmt an, dass dann die hormonale Umstellung in der Pubertät die malignen Veränderungen auslöst.

Frauen, die in utero DES-exponiert waren (sogen. DES-Töchter), haben rund doppelt so häufig Fehlgeburten wie solche, die keinem solchen Einfluss ausgesetzt waren. Auch bei DES-exponierten Söhnen können vereinzelt urogenitale Anomalien (Nebenhodenzysten, Kryptorchismus u.a.) beobachtet werden.⁴

Zur Frage, ob es bei DES-Töchtern auch in späteren Lebensjahren Probleme gebe, liegen widersprüchliche Daten vor. In einer niederländischen Untersuchung bei 12'000 exponierten Frauen fanden sich über einen Zeitraum von gut 15 Jahren – mit Ausnahme des klarzelligen Adenokarzinoms – keine gehäuft Malignome.⁵ Gemäss einer amerikanischen Arbeit ist dagegen das Brustkrebs-Risiko bei DES-Töchtern ähnlich hoch wie für Frauen, in deren nahen Verwandtschaft Brustkrebsfälle aufgetreten sind.⁶

Unklar ist auch noch, ob die Nachkommen von DES-Töchtern – also Frauen der sogenannten dritten Generation – allenfalls auch noch mit erhöhten Risiken rechnen müssen. In einer Untersuchung gab es Hinweise auf häufigere kardiale Fehlbildungen, die besonders bei den Töchtern gehäuft erschienen. Ein Zusammenhang mit DES gilt jedoch als ungesichert.⁷

Kommentar

Wenn man bedenkt, dass die Thalidomid-Katastrophe bereits zu Beginn der 60er-Jahre geschah, so überrascht zunächst, dass schwangere Frauen noch bis in die 70er-Jahre DES erhielten. Dies lässt sich jedoch leicht erklären: im Gegensatz zur Thalidomid-Exposition, deren Folgen schon bei der Geburt sichtbar sind, werden die Folgen der DES-Exposition erst nach 15 bis 20 Jahren manifest. Man ist heute bei schwangeren Frauen gewiss viel vorsichtiger geworden. Dennoch müssen wir grundsätzlich bei allen medikamentös Behandelten – nicht nur bei Schwangeren – mit der Möglichkeit rechnen, dass später, Zeitbomben-ähnlich, unerwartete Probleme auftreten. Diese gemeine Art von Nebenwirkung fürchte ich besonders bei Medikamenten, die sehr lange im Körper verweilen (Beispiel: Bisphosphonate).

Etzel Gysling

- 1 Goodman A et al. N Engl J Med 2011 (20. April); online ahead of print
- 2 Raun AP, Preston RL. American Society for Animal Science 2002; online: www.asas.org/Bios/Raunhist.pdf
- 3 Herbst AL et al. N Engl J Med 1971; 284: 878-81
- 4 Palmer JR et al. Environ Health 2009; 18: 8:37
- 5 Verloop J et al. Cancer Causes Control 2010; 21: 999-1007
- 6 Palmer JR et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1509-14
- 7 Titus-Ernstoff L et al. Int J Androl 2010; 33: 377-84

Modafinil: nur bei Narkolepsie!

Über Modafinil (Modasomil[®]) wurde in unserer Zeitschrift vor gut fünf Jahren ausführlicher berichtet;¹ später haben wir auch auf die verschiedenen unerwünschten Wirkungen des vigilanzfördernden Mittels hingewiesen.² Im Laufe der Jahre haben sich die offiziell anerkannten Indikationen von Modafinil gewandelt. Initial (2002) wurde es in Grossbritannien für die Schlafapnoe-bedingte Schläfrigkeit zugelassen. Später kamen – nicht in allen Ländern einheitlich – weitere Indikationen hinzu. Noch bis vor wenigen Monaten war das Medikament z.B. in Deutschland nicht nur zur Behandlung der Narkolepsie, sondern auch als Weckmittel bei einem schweren Schlafapnoe-Syndrom, das trotz der üblichen Therapie (CPAP = continuous positive airway pressure) von exzessiver Schläfrigkeit begleitet ist, und beim chronischen «Schichtarbeiter-Syndrom» zugelassen. Es besteht kein Zweifel, dass Modafinil weltweit in erheblichem Ausmass «off label» verschrieben wird.

Aufgrund einer Empfehlung der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) wurden nun (2011) alle Indikationen mit Ausnahme der Narkolepsie gestrichen.³ Der Grund für die neue Beurteilung sind die teilweise lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (psychiatrische Probleme wie Manie und suizidale Gedanken; gefährliche Hautreaktionen, z.B. Stevens-Johnson-Syndrom). Als problematisch wird auch die Anwendung bei Personen mit Hypertonie oder Arrhythmien bezeichnet. Auch

kam die mit der Prüfung beauftragte Arbeitsgruppe der europäischen Behörde zum Schluss, bei einer Schläfrigkeit im Zusammenhang mit einer Schlafapnoe oder mit Schichtarbeit sei die Wirksamkeit von Modafinil nicht überzeugend nachgewiesen, weshalb bei diesen Indikationen das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig zu bezeichnen sei.³

Kommentar

Am Beispiel von Modafinil lässt sich wieder einmal demonstrieren, wie wenig konsistent die Entscheide der verschiedenen Arzneimittelbehörden sind. Während in der EU nur noch die Narkolepsie eine legitime Indikation von Modafinil darstellt, ist das Medikament in der Schweiz weiterhin auch bei Schläfrigkeit infolge schwerer Schlafapnoe zugelassen. Schlimmer noch: Obwohl die amerikanische Behörde (FDA) die Hersteller von Modafinil in früheren Jahren wegen unzulässiger Werbung gebüsst hat, anerkennt sie für gemäss dem aktuell gültigen Dokument vom Oktober 2010 weiterhin auch Schläfrigkeit im Zusammenhang mit Schichtarbeit als Indikation von Modafinil.⁴ Dass das Medikament im Staat Maryland offenbar auch bei Polizeieinsätzen angewendet werden darf, spricht auch nicht gerade für eine besonders hohe Vigilanz der Arzneimittelbehörde.⁵

Etzel Gysling

- 1 Gugger M. pharma-kritik 2005; 27: 49-52
- 2 Masche UP. pharma-kritik 2007; 29: 53-4
- 3 <http://ema-modafinil.notlong.com/>
- 4 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020717s030s034s036lbl.pdf
- 5 <http://maryland-police.notlong.com/>

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, **speziell** 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
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 32 (2010): 102 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

© 2011 Infomed Wil. All rights reserved.