Jahrgang 28

Nummer 16/2006

Rotigotin (E. Gysling)	61
Ein Dopaminagonist, der als Hautpflaster appliziert werden kann. Gemäss der aktuellen Datenlage haben jedoch orale Präparate ein günstigeres Nutzen/Risiko-Verhältnis.	
Sind Arzneimittelbehörden unabhängig? (E. Gysling)	63
Medikamente bei Demenz (Mini-Update)	64

Synopsis

Rotigotin

E. Gysling

Rotigotin (Neupro®) ist ein Dopaminagonist, der in Form eines Hautpflasters zur Behandlung der Parkinson-Krankheit empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Wie Pramipexol (Sifrol®) und Ropinirol (Requip®) ist Rotigotin *kein* Ergotderivat. Die neue Substanz ist in ihrer chemischen Struktur von Dopamin abgeleitet. Rotigotin hat an D₁-, D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren agonistische Wirkung und bindet sich ausserdem an α_2 -adrenergische und an Serotonin-Rezeptoren. In Parkinson-Tiermodellen ergab die Verabreichung von Rotigotin eine Verbesserung der motorischen und nicht-motorischen Funktionen. Fortwährende Verabreichung führte nicht zu Dyskinesien. Bei Ratten zeigte sich ferner eine appetithemmende Wirkung von Rotigotin.

Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung wird Rotigotin in hohem Mass präsystemisch metabolisiert («first pass») und deshalb nur minimal bioverfügbar. Dies ist jedoch nicht von Belang, da das Medikament nur als Hautpflaster verwendet wird. Dabei handelt es sich um ein Silikon-Matrixpflaster, das pro cm² 0,45 mg Rotigotin enthält. In 24 Stunden werden 46% der Dosis aus dem Pflaster freigesetzt. Die im Handel erhältlichen Pflaster mit einem Wirkstoffgehalt von 4,5 mg werden entsprechend mit «2 mg/24 h» bezeichnet; analog erfolgt die Bezeichnung der höher dosierten Pflaster. Transdermal wird im Durchschnitt eine biologische Verfügbarkeit von 37% erreicht. Die Bioverfügbarkeit variiert jedoch in Abhängigkeit vom Ort der Applikation und zeigt auch beträchtliche interindividuelle Unterschiede. Wenn das Pflaster 24 Stunden getragen wird und täglich ein neues Pflaster angebracht wird, so sind die Plasmaspiegel nach 1 bis 2 Tagen mehr oder weniger stabil («steady state»). Rotigotin wird extensiv metabolisiert; für die Biotransformation ist in ers-

ter Linie das Zytochrom-Isoenzym CYP2C19 verantwortlich. Die terminale Plasmahalbwertszeit nach transdormaler Anwendung beträgt 5 bis 7 Stunden. Das Medikament wird vorwiegend in Form von inaktiven Metaboliten über die Nieren ausgeschieden; nur 23% einer Dosis finden sich im Stuhl.

Klinische Studien

Rotigotin wurde einerseits bei Frühstadien der Parkinson-Krankheit (ohne gleichzeitige Levodopa-Behandlung), andererseits auch als Zusatztherapie bei fortgeschrittener Parkinson-Krankheit (zusammen mit Levodopa) untersucht. Ausserdem gibt es Untersuchungen bei «Restless-Legs-Syndrome».

Parkinson-Frühstadium

In den folgenden Studien wurde von einem Parkinson-Frühstadium gesprochen, wenn die Betroffenen noch *kein* Levodopa benötigten und auf der fünfstufigen Hoehn-Yahr-Skala höchstens die Stufe 3 erreicht hatten.

In einer doppelblinden Dosisfindungsstudie erhielten insgesamt 242 solche Kranke in fünf Gruppen während 11 Wochen täglich neue Hautpflaster, entweder mit *Placebo* oder mit einer von vier Rotigotin-Tagesdosen. Die Wirkung wurde anhand der Subskalen II und III der «Unified Parkinson's Disease Rating Scale» (UPDRS) beurteilt, die die motorischen Fähigkeiten und die Alltagsaktivitäten erfassen. Mit den beiden höchsten Dosen (6 bzw. 8 mg/24 h) wurde die so gemessene Parkinsonsymptomatik signifikant besser beeinflusst als mit *Placebo*.¹

In einer längeren Doppelblindstudie wurden 277 Personen mit einem Parkinson-Frühstadium mit *Placebo*- oder Rotigotin-Pflastern behandelt; nach initialer Dosissteigerung bis zu einer Dosis von 6 mg/24 h wurde diese Dosis während 6 Monaten weiter verabreicht. Die aktiv Behandelten erreichten eine signifikant stärkere Reduktion der UPDRS-II-III-Punkte; auch die Zahl der Personen, deren Punktezahl um mindestens 20% reduziert wurde («Responder»), war unter Rotigotin signifikant grösser.²

In der bisher grössten Studie bei Personen mit einem Parkinson-Frühstadium wurde Rotigotin mit *Placebo* und mit (oralem) Ropinirol (Requip®) verglichen. In dieser Doppelblindstudie bei insgesamt 561 Personen erfolgte eine allmähliche Dosissteigerung über rund drei Monate (Rotigotin: bis zu 8 mg/24 h; Ropinirol: bis zu 24 mg/Tag), gefolgt von einer stabilen, sechs Monate dauernden Phase. Die Responderrate unter

Placebo betrug 30%, unter Rotigotin 52% und unter Ropinirol 70%. Damit war Rotigotin zwar Placebo signifikant überlegen; gegenüber Ropinirol war Rotigotin jedoch signifikant weniger wirksam.³

Parkinson-Spätstadium

Rotigotin wurde auch bei fortgeschrittener Parkinson-Krankheit *bei Personen, die mit Levodopa behandelt wurden*, untersucht. Hier interessierte, ob sich die tägliche Dauer von «Off»-Perioden, während denen die motorischen Funktionen stark reduziert sind, beeinflussen liesse.

In einer doppelblinden Dosisfindungsstudie erhielten 405 Personen mit einem Parkinson-Spätstadium Placebo oder eine von drei Rotigotin-Dosen (4, 8 oder 12 mg/24 h). Initial wurde die Dosis langsam zur Zieldosis auftitriert und dann während 7 Wochen weitergeführt. Nur mit der höchsten Rotigotin-Dosis wurde die «Off»-Zeit etwas deutlicher beeinflusst als von Placebo; aber auch dieser Unterschied war nicht signifikant.⁴

In einer anderen Doppelblindstudie erhielten 231 Personen nach initialer Dosistitration während 24 Wochen Rotigotin-Hautpflaster mit 8 oder 12 mg/24 h; 120 Personen wurden mit Placebopflastern behandelt. Als «Responder» wurden diejenigen bezeichnet, bei denen die «Off»-Zeit um wenigstens 30% abnahm. Es ergaben sich Responderraten von 34% (Placebo), 57% (8 mg/24 h) und 55% (12 mg/24 h).⁵

Eine weitere Doppelblindstudie diente dem placebokontrollierten Vergleich mit oralem Pramipexol (Sifrol®) bei insgesamt 506 Kranken mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit. Zunächst wurde die Tagesdosis während 7 Wochen bis zu einem Maximum von täglich 16 mg Rotigotin bzw. bis zu täglich 1,5 mg Pramipexol auftitriert und die so erreichte Dosis während 16 Wochen weitergeführt. Wie in der zuvor beschriebenen Studie galten Personen mit einer Reduktion der «Off»-Zeit von mindestens 30% als Responder. Unter Placebo waren 35%, unter Rotigotin 60% und unter Pramipexol 67% Responder. Dieses Resultat genügt nicht, um die «Nicht-Unterlegenheit» von Rotigotin gegenüber Pramipexol nachzuweisen.⁴

Restless-Legs-Syndrome

Gemäss einer Übersichtsarbeit,⁶ in der über eine Poster-Präsentation berichtet wird, haben Rotigotin-Hautpflaster in einer sechswöchigen Doppelblindstudie mit 340 Teilnehmenden zu einer Abnahme der Tages- und Nachtsymptome bei Restless-Legs-Syndromen geführt. Im Vergleich mit Placebo erschienen Dosen zwischen 1 und 4 mg/24 h als wirksamer.

Unerwünschte Wirkungen

Rotigotin hat grundsätzlich die gleichen unerwünschten Wirkungen wie andere Dopaminagonisten. So verursacht es häufig Brechreiz und Erbrechen, Somnolenz und Schwindel. Schlafstörungen und starkes Schwitzen sind seltener. Andere Symptome wie Müdigkeit, Dyskinesien, hypotone Episoden, Verstopfung, periphere Ödeme und Rückenschmerzen sind nicht sicher häufiger als unter Placebo. Seltene Symptome sind Halluzinationen, Hypersexualität und Spielzwang.

Ein Problem der Dopaminagonisten sind die plötzlichen Schlafattacken. Diese kommen auch unter Rotigotin vor; mindestens zwei solche Fälle sind beim Lenken eines Autos aufgetreten.¹ Personen, bei denen solche Schlafattacken aufgetreten sind oder die unter Rotigotin eine ausgeprägte Somnolenz verspüren, dürfen während der Behandlung keine Fahrzeuge lenken.

Rotigotin-Hautpflaster führen rund dreimal häufiger als Placebo-Pflaster zu einer Hautreizung; dieses Problem wurde bei fast 40% der mit Rotigotin Behandelten beobachtet.³ Meistens handelt es sich nicht um schwere kutane Reaktionen; Blasenbildung und Ulzerationen können jedoch vorkommen. Im Vergleich mit den oralen Präparaten Ropinirol und Pramipexol verursacht Rotigotin mindestens ebenso häufig systemische Nebenwirkungen. In den Studien bei fortgeschrittener Parkinson-Krankheit kam es zu 20 Todesfällen, wovon 16 unter Rotigotin (7 mit kardiovaskulärer Ursache); die europäischen Arzneimittelbehörden halten einen Zusammenhang mit dem Medikament für nicht gegeben.⁴

Interaktionen

Die Wirkung von Rotigotin wird wahrscheinlich durch die gleichzeitige Verabreichung von Dopaminantagonisten wie Neuroleptika oder Metoclopramid (Paspertin® u.a.) beeinträchtigt. Andererseits werden die dämpfenden Wirkungen auf das Zentralnervensystem durch andere sedativ wirkende Medikamente (z.B. Benzodiazepine) verstärkt. Die bisher vorliegenden Daten lassen annehmen, dass Rotigotin keine schwerwiegenden pharmakokinetischen Interaktionen hervorruft.

Dosierung/Verabreichung/Kosten

Das Medikament ist in vier Pflastergrössen erhältlich, die 2, 4, 6 oder 8 mg Rotigotin pro 24 h freisetzen. Rotigotin ist zur Zeit in der Schweiz *nur zur Behandlung von Parkinson-Frühestadien (ohne Levodopa) zugelassen*. (In der EU ist es neu auch bei fortgeschrittener Parkinson-Krankheit zugelassen.) Um das Problem der Hautreaktionen einzuschränken, soll das Pflaster jeden Tag auf eine andere Hautstelle geklebt werden. Die gleiche Hautstelle darf erst zwei Wochen später wieder verwendet werden. Das Pflaster ist vor einer Magnetresonanztomographie oder einer Kardioversion zu entfernen. Kinder sowie schwangere und stillende Frauen sollen nicht mit Rotigotin behandelt werden.

Rotigotin ist kassenzulässig; die 6-mg-Tagesdosis verursacht monatliche Kosten von 325 Franken. Zum Vergleich: eine Behandlung mit Pramipexol (Sifrol®, 3-mal 0,5 mg/Tag) kostet 200 Franken monatlich.

Kommentar

Mögliche Vorteile des Rotigotin-Hautpflasters gegenüber oralen Präparaten – gleichmässiger Wirkung, geringere Symptome beim morgendlichen Erwachen, weniger Dyskinesien – sind bisher nicht überzeugend dokumentiert. Das Pflaster ist zwar praktisch anzuwenden, verursacht jedoch nicht selten lokale Hautreaktionen. Die oralen Medikamente Pramipexol und Ropinirol scheinen gesamthaft die Parkinson-Symptomatik eher besser zu beeinflussen. Beim aktuellen Wissensstand fehlen genügende Argumente, weshalb statt oralen Dopaminagonisten das Rotigotin-Hautpflaster verwendet werden sollte.

Literatur

- 1 Parkinson Study Group. Arch Neurol 2003; 60: 1721-8
- 2 Watts RL et al. Neurology 2007; 68: 272-6
- 3 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neupro/062606en6.pdf>
- 4 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neupro/Neupro-H-626-II-03-AR.pdf>
- 5 LeWitt PA et al. Neurology 2007; 68: 1262-7
- 6 Splinter MY. Ann Pharmacother 2007; 41: 285-95

Sind Arzneimittelbehörden unabhängig?

Als ich noch jung und naiv war, dachte ich, Arzneimittelbehörden – wie damals z.B. die schweizerische «Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel» – dienten quasi ausschliesslich dazu, öffentliche Interessen sicherzustellen. Dass es eine Institution braucht, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Medikamenten überwacht, bezweifelt ja wohl niemand. So glaubte ich, die Aktivitäten einer solchen Behörde orientierten sich einzig und allein an den Bedürfnissen kranker Menschen und die Wünsche der Pharmaindustrie wären nicht von Belang. Langsam aber sicher bin ich im Laufe der Jahre eines Besseren belehrt worden.

So haben Arzneimittelbehörden zwar gewiss die Aufgabe, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Medikamenten sowie eine «good manufacturing practice» zu überwachen. Andererseits müssen sie – wie dies z.B. im Leistungsauftrag der Swissmedic umschrieben wird – beachten, dass «... die Heilmittelbranche ein legitimes Interesse daran hat, dass ihre Produkte mit vertretbarem Aufwand zugelassen werden ...».¹ Mit anderen Worten: die Behörden haben auch der Industrie einen kulant und speditiven Service zu bieten. Daraus ergeben sich unvermeidbare Konflikte. Statt ihre Kräfte in erster Linie dafür zu verwenden, das Nutzen/Risiko-Verhältnis alter und neuer Medikamente fortlaufend sorgfältig zu überprüfen, müssen sich die Behörden darum bemühen, neue, profitträchtige Substanzen möglichst in Rekordzeit zur Zulassung zu bringen. Die Industrie hat bekanntlich Millionen und Abermillionen zur Verfügung, um lange vor der Zulassung eines neuen Medikamentes mit Medienberichten, via industriefreundliche Meinungsbildner und durch Unterstützung von Interessengruppen – sogenannten Patientenvereinigungen – Druck auszuüben. Seit im Zusammenhang mit AIDS nicht zuletzt auf Druck der Betroffenen hin beschleunigte Zulassungsverfahren eingeführt wurden, könnte man glauben, jedes neue Medikament hätte das Potential, täglich vielen Menschen das Leben zu retten.

Die sorgfältige Beurteilung von Medikamenten braucht aber Zeit. Besonders wenn es sich um Medikamente handelt, die über längere Zeit eingenommen werden müssen, sind auch genügend Daten zur langfristigen Anwendung unerlässlich. Das Beispiel von Rofecoxib (Vioxx®) ist in dieser Hinsicht sehr lehrreich. Dieses Rheumamittel, wie auch Celecoxib (Celebrex®) schon vor der Einführung als bahnbrechende Verbesserung hochgelobt, wurde eingeführt, als noch kaum Resultate längerer Studien vorlagen. Dass Rofecoxib wegen seiner kardiovaskulären Auswirkungen eine ungünstige Gesamtbilanz aufweist, zeichnete sich spätestens 2 Jahre nach der Einführung des Medikamentes ab. Die Industrie liess zu dieser Zeit von willigen Professoren Artikel schreiben, die denjenigen, die noch nicht COX-2-Hemmer als Rheumamittel verschrieben, die Hölle heiss machen sollten.

Und während der gleichen Zeit hatten die Arzneimittelbehörden Wichtigeres zu tun, als sich um das Nutzen/Risiko-Verhältnis dieses Blockbusters zu kümmern. Erst im Herbst 2004, etwa 5 Jahre nach der Einführung und wahrscheinlich nach Tausenden von Vioxx®-bedingten Todesfällen, wurde das Medikament aus dem Markt genommen.

Aktuell wird in den USA darüber diskutiert, ob das heute gültige Modell der Finanzierung der Arzneimittelbehörde (FDA) weiter geführt werden soll. Die im Zusammenhang mit der drängenden AIDS-Problematik in den 1990-er Jahren eingeführten Gebühren, die die Pharmahersteller entrichten, entsprechen heute rund der Hälfte des Gesamtbudgets der Behörde. Dass die Behörde in so erheblichem Ausmass Geld von der von ihr beaufsichtigten Industrie bezieht, stösst auf mehr und mehr Widerstand. Besonders die Tatsache, dass diese Art Finanzierung dazu führt, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen weniger aufmerksam verfolgt werden, wird angeprangert. Kritiker fordern, dass die gesamten FDA-Aktivitäten, die sich auf Medikamente beziehen, vom Staat finanziert werden sollen.² Mit einem von der Industrie unabhängigen Budget würde das Ansehen der Behörde, das in der letzten Zeit offenbar deutlich gelitten hat, wieder verbessert. Ob jedoch eine Änderung zustandekommt, gilt als eher zweifelhaft, setzt die Industrie doch auch für das «Bearbeiten» von Politikerinnen und Politikern viele Millionen ein.

Wer nun denkt, die Situation sei in der Schweiz besser, täuscht sich gewaltig. Das «Institut» (nämlich die Swissmedic) finanziert sich zu etwa zwei Dritteln aus Gebühren, die es von der Industrie bezieht.³ Wenn das Budget der Swissmedic im Jahr 2007 vielleicht etwa 65 Millionen Franken beträgt, so kommen rund 45 Millionen davon von der Pharmaindustrie. Gemäss dem bereits erwähnten Leistungsauftrag ist zudem geplant, die «Abgeltungen» des Bundes im Laufe der kommenden Jahre allmählich zu reduzieren¹ – dies in einem Zeitpunkt, zu dem die Problematik von unerwünschten Wirkungen und Interaktionen ständig komplexer wird. Ob unter diesen Voraussetzungen eine unabhängige Beurteilung im Interesse der Patientinnen und Patienten möglich ist, muss doch sehr bezweifelt werden.

Für mich ist klar: wenn Gebühren von der Industrie bezogen werden (und das ist mindestens teilweise gerechtfertigt), so sollten diese in die allgemeine Staatskasse fliessen. Die Arzneimittelbehörde sollte völlig unabhängig davon finanziert werden, damit sie sich auch wirklich den Problemen stellen kann, die sich aus der ständig anwachsenden Medikalisierung unseres Lebens ergeben. Der heutige Zustand ist eigentlich untragbar und kann nur durch die enorme Macht der Pharmalobby erklärt werden.

Etzel Gysling

1 http://www.swissmedic.ch/files/pdf/LA_LV_Swissmedic_21-12-06-D.pdf

2 Avorn J. N Engl J Med 2007; 356: 1697-1700

3 <http://www.admin.ch/ch/d/ff/2005/273.pdf>

Medikamente bei Demenz

Dementielle Entwicklungen sind ein bedeutsames und bisher nur unbefriedigend gelöstes medizinisches Problem. Wenn Medikamente eingesetzt werden, so handelt es sich heute in erster Linie um die Cholinesterasehemmer – Donepezil (Aricept®), Galantamin (Reminyl®), Rivastigmin (Exelon®) – sowie um Memantin (Axura®, Ebixa®).

Was stand zu diesem Thema in pharma-kritik?

Eine Übersichtsarbeit zum Thema wurde im Jahrgang 19 (1997) veröffentlicht,¹ die späteren eingeführten Medikamente Galantamin² und Memantin³ wurden 2001 und 2003 vorgestellt.

Eine neue unabhängige Übersicht zum Thema

Eine Übersicht in der Nummer vom Februar 2007 der Zeitschrift «Treatment Guidelines from The Medical Letter» befasst sich mit den Medikamenten bei Demenz und kognitiven Störungen.⁴ Da kognitive Verluste bei Alzheimer-Demenz mit einer Verarmung an Acetylcholin assoziiert sind, verspricht man sich von Acetylcholinesterasehemmern günstige Wirkungen auf Lern- und Gedächtnisfähigkeiten. Dabei muss eine Balance zwischen günstigen Wirkungen und der cholinergischen Toxizität dieser Medikamente – Brechreiz, Erbrechen, Durchfall – gefunden werden. Auch ist zu beachten, dass Medikamente mit anticholinergischer Aktivität wie die bei Reizblase verwendeten Mittel oder auch wie die trizyklischen Antidepressiva den vorteilhaften Wirkungen der Cholinesterasehemmer entgegenwirken.

Donepezil

Eine Doppelblindstudie mit Donepezil zeigte zwar bei Personen mit *kognitiven Defiziten* im ersten Studienjahr eine Verzögerung der Demenzentwicklung; nach drei Jahren liess sich jedoch bezüglich Manifestation einer Alzheimer-Demenz kein Unterschied zwischen Donepezil und Placebo nachweisen. Bei leichter oder mittelschwerer *Alzheimer-Demenz* fanden sich in zwei Studien Vorteile von Donepezil; in einer unabhängigen Doppelblindstudie liess sich jedoch nach drei Jahren bezüglich Pflegeheimenritt oder Krankheits-Progression kein Unterschied zwischen Donepezil und Placebo finden. Die amerikanischen Arzneimittelbehörden haben Donepezil auch zur Behandlung einer schweren Alzheimer-Demenz zugelassen und stützen sich dabei auf zwei Studien, die bei hospitalisierten Kranken eine Besserung in Bezug auf die Alltagsaktivitäten zeigen konnten. Es gibt auch Studien bei *vaskulärer Demenz*, die eine Wirksamkeit von Donepezil dokumentieren.

Galantamin

Relativ kurze Studien (5 bis 6 Monate) zeigten bei leichter bis mittelschwerer *Alzheimer-Demenz* gewisse Vorteile von Galantamin. Mehrere klinische Studien mit einer Dauer bis zu 12 Monaten wurden bei *vaskulärer Demenz* durchgeführt. Diese ergaben Vorteile der aktiven Therapie bezüglich Kognition, Benehmen und Alltagsaktivitäten. In zwei grossen placebokontrollierten Studien bei Personen mit *kognitiven Defiziten* war die Morta-

lität unter Donepezil erhöht (13 vorwiegend kardiovaskulär bedingte Todesfälle gegenüber 1 Todesfall unter Placebo).

Rivastigmin

Im Gegensatz zu den beiden anderen Cholinesterasehemmern ist Rivastigmin auch für eine mit der *Parkinson-Krankheit* assoziierte *Demenz* zugelassen. Eine entsprechende Doppelblindstudie ergab statistisch signifikante Vorteile der Substanz bezüglich Aufmerksamkeit, Kognition und Alltagsaktivitäten. Bei *Alzheimer-Demenz* konnten ebenfalls signifikante, wenn auch bescheidene Wirkungen gezeigt werden. Wie für Donepezil liess sich ausserdem in kleineren Studien eine Wirkung bei *Lewykörper-Demenz* und bei *vaskulären Demenzen* dokumentieren.

Memantin

Memantin hat antagonistische Wirkung an N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren; wie es bei Demenz wirkt, ist unklar. Gegenüber unserem früheren Text³ zu dieser Substanz sind keine neuen Studien zur Anwendung bei *Alzheimer-Demenz* publiziert worden. Memantin kann auch bei leichter bis mittelschwerer *vaskulärer Demenz* wirksam sein.

Schlussfolgerungen

Die heute verfügbaren Medikamente vermögen eine beschränkte symptomatische Besserung von Demenzen herbeizuführen. Bei mittelschwerer bis schwerer Demenz ist eine Kombination von Cholinesterasehemmer und Memantin möglicherweise wirksamer als ein Cholinesterasehemmer allein. Wie lange die Wirkung anhält, ist nicht klar. Keine dieser Substanzen hält den neurodegenerativen Krankheitsprozess auf. Ob Cholinesterasehemmer auch Demenz-Vorstadien (kognitive Defizite) günstig beeinflussen, ist ungenügend dokumentiert.

Minidossier

Zu diesem Thema haben wir im Internet ein kleines Dossier bereitgestellt (www.infomed.org/pharma-kritik/pk16a-06.html).

Zusammengefasst und kommentiert von E. Gysling

Literatur

- 1 Flückiger A. pharma-kritik 1997; 19: 81-4
- 2 de Luca A. pharma-kritik 2001; 23: 1-2
- 3 Gysling E. pharma-kritik 2003; 25: 49-50
- 4 Anon. Treat Guidel Med Lett 2007; 5: 9-14

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)

Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 28 (2006, 20 Nummern): 98 Franken

Erscheinungsweise: 18 Ausgaben

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

© 2007 Infomed Wil. All rights reserved.