

Jahrgang 22

Nummer 2/2000

Zaleplon (UP. Masche)	5
Ein teures Einschlafmittel, chemisch kein Benzodiazepin, in der Wirkung jedoch sehr ähnlich. Die Substanz fällt am meisten durch ihre kurze Wirkdauer auf. Relevante Vorteile gegenüber den bisher erhältlichen Schlafmitteln sind nicht zu erkennen.	
Die Industrie und die Ärzteschaft (E. Gysling)	7

Synopsis

Zaleplon

UP. Masche

Zaleplon (Sonata[®]) wird zur Behandlung von Einschlafstörungen empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Zaleplon ist ein Pyrazolopyrimidin und gehört mit Zolpidem (Stilnox[®]) und Zopiclon (Imovane[®]) zu einer Gruppe von Schlafmitteln, die eine andere chemische Struktur besitzen als Benzodiazepine, jedoch ähnlich wirken.

Am GABA_A-Rezeptor-Komplex im Gehirn sind zwei Benzodiazepinrezeptor-Typen identifiziert (δ_1 und δ_2), die wahrscheinlich unterschiedliche Funktionen steuern. Zaleplon bindet sich bevorzugt an den δ_1 -Rezeptor, während die meisten Benzodiazepine beide Rezeptortypen aktivieren. Es ist allerdings nicht klar, inwieweit eine unterschiedliche Affinität zu einzelnen Benzodiazepinrezeptoren die pharmakologischen Eigenschaften einer Substanz bestimmen.¹ Zaleplon hat eine sedierende, anxiolytische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Wirkung. Im Tierversuch geprüft, liessen sich Zaleplon-Effekte durch den Benzodiazepinantagonisten Flumazenil (Anexate[®]) aufheben. Die Schlafarchitektur scheint durch Zaleplon nicht nennenswert beeinflusst zu werden.^{2,3}

Pharmakokinetik

Nach Einnahme von Zaleplon sind binnen einer Stunde maximale Plasmaspiegel erreicht. Nahrungsmittel verzögern die Resorption, ohne die aufgenommene Wirkstoffmenge zu verändern. Es besteht ein ausgeprägter «First-pass»-Effekt, so dass die biologische Verfügbarkeit nur rund 30% beträgt. Za-

leplon wird in der Leber metabolisiert. Einer der Metaboliten entsteht durch eine Reaktion, die das Enzym Aldehydoxidase katalysiert. Ein anderer Metabolit wird mit Hilfe der Zytocrom-P450-Isoform CYP3A4 gebildet und in einem zweiten Schritt ebenfalls durch die Aldehydoxidase umgewandelt. An Glukuronsäure gekoppelt, werden diese Oxidationsprodukte mit dem Urin und Stuhl ausgeschieden. Die Metaboliten von Zaleplon werden als pharmakologisch inaktiv eingestuft. Die Plasmahalbwertszeit beträgt eine Stunde.^{3,4}

Klinische Studien

Rund 3500 Männer und Frauen mit chronischen oder passageren Schlafstörungen sind in den klinischen Studien mit Zaleplon behandelt worden. Als typische Zeichen einer Schlafstörung bestanden eine verlängerte Einschlafzeit (länger als 30 Minuten), eine verkürzte Schlafdauer (weniger als 6½ Stunden pro Nacht), nächtliches Aufwachen (mindestens 3mal pro Nacht) oder Symptome tagsüber, die einen Schlafmangel verrieten. Zaleplon und die Vergleichssubstanzen wurden jeweils abends vor dem Schlafengehen eingenommen. Etliche Ergebnisse sind nicht publiziert oder liegen nur in unvollständiger Form vor.

In den Vergleichen mit Placebo ergab sich, dass Zaleplon vor allem die Zeit bis zum Einschlafen signifikant verminderte: es kann eine Verkürzung der Einschlafzeit um 15 bis 30% erwartet werden, was 10 bis 20 Minuten entspricht. In Bezug auf Schlafdauer und Anzahl des nächtlichen Erwachens stellten sich gegenüber Placebo keine klaren Unterschiede heraus.^{4,5}

In einigen Studien ist Zaleplon anderen Schlafmitteln gegenübergestellt worden:

In einer zweiwöchigen Doppelblindstudie wurden 132 Personen auf vier Gruppen verteilt; die erste erhielt 5 mg Zaleplon, die zweite 10 mg, die dritte Triazolam (Halcion[®], 0,25 mg) und die vierte Placebo. Sowohl mit Polysomnografien als auch mit den Angaben der Patientinnen und Patienten wurden die Zeit bis zum Einschlafen, die Schlafdauer und die Aufwachhäufigkeit dokumentiert. Signifikante Unterschiede fand man lediglich in den ersten Nächten, und zwar betraf es

die Zeit bis zum Einschlafen, die unter beiden Schlafmitteln kürzer war als unter Placebo, und die Schlafdauer, die in der Triazolam-Gruppe länger war als in den anderen Gruppen.⁶

Zwei Doppelblindstudien, die 574 bzw. 586 Personen umfassten, wurden nach einem praktisch identischen Protokoll durchgeführt. Vier Wochen lang verabreichte man 5, 10 oder 20 mg Zaleplon, 10 mg Zolpidem oder Placebo. Die Daten wurden anhand von Fragebogen erfasst, welche die Betroffenen auszufüllen hatten. Beide Untersuchungen lieferten ähnliche Ergebnisse: Alle drei Zaleplon-Dosen und Zolpidem führten im Vergleich zu Placebo zu einer Verkürzung der medianen Einschlafzeit, wobei die Unterschiede während der ganzen Studiendauer mehrheitlich signifikant waren. Bei Zaleplon war die Wirkung dosisabhängig. Ähnlich verhielt es sich mit der medianen Gesamtschlafdauer, die sich mit beiden Mitteln stärker verlängern liess als mit Placebo; hier fanden sich allerdings nur mit der 20-mg-Dosis von Zaleplon und mit Zolpidem signifikante Differenzen. Die Schlafqualität wurde durch Zaleplon und Zolpidem ebenfalls etwas besser beeinflusst als durch Placebo.^{7,8}

In einer zweiwöchigen, placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde Zaleplon (5 bzw. 10 mg) und Zolpidem (5 mg) ausschliesslich bei Leuten untersucht, die über 65 Jahre alt waren. Wie in Kurzform berichtet wird, erwiesen sich die beiden Schlafmittel auch hier als ähnlich wirksam.⁹

Unerwünschte Wirkungen

In den Studien wurde am meisten über Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Schwindel geklagt. Übelkeit, Dyspepsie sowie – vor allem in höheren Dosen – Amnesie, Parästhesien, Halluzinationen und Depersonalisation kamen ebenfalls vor. Die meisten Beschwerden waren unter Zaleplon nicht signifikant häufiger als unter Placebo. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass Zaleplon dieselben Nebenwirkungen wie Benzodiazepine verursachen kann.

Störungen der Gedächtnisfunktionen oder der Psychomotorik (Reaktionszeit u.a.) können in den ersten Stunden nach Einnahme von Zaleplon nachgewiesen werden, verlieren sich aber rasch, entsprechend der schnellen Elimination der Substanz.⁴ Während es in Tierversuchen Hinweise gab, dass sich unter der Behandlung mit Zaleplon eine Toleranz und nach dem Absetzen Entzugssymptome entwickeln können, wurden solche Phänomene in den Humanstudien bislang nicht beobachtet; als Einziges stellte man bei Personen, welche die relativ hohe Dosis von 20 mg erhalten hatten, leichte «Rebound»-Schlafprobleme fest. Das Abhängigkeitspotential von Zaleplon wird aufgrund von Untersuchungen beim Menschen als gleich eingeschätzt wie bei Benzodiazepinen.^{4,5}

Bei leichter bis mittelschwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung führte Zaleplon nicht zu einer Abnahme der mittleren Sauerstoffsättigung und auch nicht zu einer Zunahme von Apnoe-Episoden.¹⁰ Dennoch sollten Lungenerkrankte sorgfältig überwacht werden, wenn sie Zaleplon verwenden.

Bei Überdosierung ist dieselbe Symptomatik zu erwarten wie bei Benzodiazepinen. Die Verwendung von Flumazenil als Zaleplon-Antidot ist klinisch nicht geprüft.

Interaktionen

In Kombination mit Alkohol oder anderen sedierend wirkenden Substanzen ist mit einer Verstärkung der Wirkung zu rechnen. Cimetidin (Tagamet[®] u.a.), unter anderem ein Hemmer der Aldehydoxidase und von CYP3A4, bewirkt einen Anstieg der Zaleplon-Spiegel. Es wird deshalb zu Vorsicht geraten, wenn man Zaleplon zusammen mit starken CYP3A4-Hemmern wie Imidazol-Antimykotika, Makroliden oder Nefazodon (Nefadar[®]) verschreibt. Induktoren der Leberenzyme können eine Erniedrigung der Zaleplon-Spiegel hervorrufen.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Zaleplon (Sonata[®]) ist kassenzulässig und als Kapseln zu 5 und 10 mg erhältlich. Indikation sind Einschlafstörungen. Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg, bei älteren Personen 5 mg, da sie auf Schlafmittel empfindlicher reagieren. Diese Dosis sollte unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen und in der Regel nicht überschritten werden. Als maximale Therapiedauer werden zwei Wochen angegeben. Bei Leberinsuffizienz soll die Dosis halbiert werden, in schweren Fällen ist Zaleplon kontraindiziert. Eine Niereninsuffizienz erfordert keine Dosisreduktion. Zaleplon ist bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht worden und soll auch in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht verwendet werden.

Der Preis einer Zaleplon-Einzeldosis von 10 mg beträgt 1.20 Franken. Zolpidem (Stilnox[®], 10 mg) kostet je nach Packungsgrösse 65 bis 75 Rappen, Zopiclon (Imovane[®], 7,5 mg) gut 50 Rappen. Auch die meisten Benzodiazepine sind höchstens halb so teuer wie Zaleplon.

Kommentar

Zaleplon ist ein kurz wirkendes Hypnotikum, welches das Einschlafen erleichtert und mit dem am Folgetag nicht mit einem «Hangover» gerechnet werden muss. Bei Durchschlafstörungen bietet Zaleplon weniger Hilfe. Dieses Wirkprofil dürfte vor allem auf pharmakokinetischen und nicht auf besonderen pharmakologischen Eigenschaften beruhen. Zaleplon unterscheidet sich vermutlich nicht gross von kurz wirkenden Benzodiazepinen oder den beiden anderen Nicht-Benzodiazepinen Zolpidem und Zopiclon und bietet wenig Neues. Unter diesem Gesichtspunkt muss man den Preis von Zaleplon – das Mittel ist im Schnitt doppelt so teuer wie Konkurrenzpräparate – schon fast als Annäherung empfinden.

Literatur

- 1 Wagner J et al. Ann Pharmacother 1998; 32: 680-91
- 2 <http://www.upmc.edu/druginfo/InternalAccess/Documents/Long-Forms/zaleplon.htm>
- 3 Hurst M, Noble S. CNS Drugs 1999; 11: 387-92
- 4 <http://www.fda.gov/cder/foi/label/1999/208591b1.pdf>
- 5 <http://www.eudra.org/humandocs/PDFs/EPAR/089799en.pdf>
- 6 Walsh JK et al. Clin Drug Invest 1998; 16: 347-54
- 7 Elie R et al. J Clin Psychiatry 1999; 60: 536-44
- 8 Fry J et al. Int Clin Psychopharmacol 2000; 15: 141-52
- 9 Walsh JK et al. Sleep 1999; 22 (Suppl): S341-2
- 10 George CFP et al. Sleep 1999; 22 (Suppl): S320

Die Industrie und die Ärzteschaft

Experts do it, professors do it, universities do it, let's do it, let's fall in love with the industry!

Die Metapher des Lotterbetts, in dem sich die Industrie und die Ärzte befinden, stammt nicht von mir. Mehrere «Core Journals», die gute und wichtige Studien veröffentlichen, sind über die aktuelle Entwicklung dieser Beziehung beunruhigt.^{1,4} Im «Lancet» wird von «increasingly uneasy bedfellows» gesprochen.¹ Was ist los? Ist die Alarmstimmung gerechtfertigt? Hat sich überhaupt etwas verändert in den letzten Jahren?

Bevor Antworten auf diese Fragen entworfen werden, lohnt sich ein Blick zurück. Machen wir uns doch nichts vor: die Bande zwischen den Arzneimittelherstellern und den Ärztinnen und Ärzten praktisch jeder Fachrichtung sind traditionell sehr eng. Die Bemühungen der Industrie, sich den Goodwill der forschenden und der verschreibenden Ärzte zu sichern, existieren seit vielen Jahrzehnten. Dafür gibt es durchaus einleuchtende und legitime Gründe: Jede einzelne Firma hat ein vitales Interesse, über eine möglichst gute Evidenz der Vorzüge ihrer Präparate zu verfügen und die Qualitäten ihrer Produkte im besten Licht erscheinen zu lassen. Andererseits ist offensichtlich, dass Medizinerinnen und Mediziner in hohem Masse darauf angewiesen sind, von Seiten der Industrie mit guten Arzneimitteln versorgt zu werden. Wenn es gelingt, kranken Menschen zu helfen, zu heilen oder gefährliche Komplikationen zu verhindern, so geht dieser Erfolg heute viel häufiger als früher auf wirksame und gut verträgliche Medikamente zurück. So ist ohne weiteres verständlich, weshalb die Ärzteschaft den Arzneimittelherstellern gegenüber Dankbarkeit empfindet.

Natürlich besteht auch kein Zweifel, dass die Industrie im Rahmen ihrer nicht ganz uneigennütigen Bemühungen um die Ärzteschaft substantielle Beiträge zur Fort- und Weiterbildung erbringt. Wir sind alle daran gewöhnt, mit Selbstverständlichkeit pharmazeutische Firmen als Sponsoren verschiedener ärztlicher Aktivitäten zu sehen. Oft wird uns kaum bewusst, dass der kleine Imbiss nach einem Vortrag finanziert werden muss oder dass die farbige, speziell für Mediziner hergestellte Reisezeitschrift das Glanzpapier mit Industriegeld kauft. So erhalten kleine und manchmal auch etwas grössere Geschenke die Freundschaft. Da es viele verschreibende (bzw. selbstdispensierende) Ärztinnen und Ärzte gibt, sind die entsprechenden Auslagen der Industrie recht beträchtlich. Ich glaube aber nicht, dass in der Schweiz das Ausmass der auf die Verschreibenden *direkt* ausgerichteten Werbung in den letzten Jahren wesentlich zugenommen hat. Verschreibende Ärztinnen und Ärzte werden zwar sicher kontinuierlich von der Industrie mit gezielter Information versorgt und damit auch beeinflusst. Solange jedoch diese Information klar als Firmenwerbung zu erkennen ist, dürfte dieser Beeinflussung kein allzu grosses Gewicht beikommen. Dies trifft besonders dann zu, wenn sich die Ärzte – wie in der Schweiz – regelmässig in der einen oder anderen Form «pharma-kritisch» fortbilden.

Neu erfolgt in den letzten Jahren mehr und mehr eine *indirekte* Beeinflussung der Verschreibungsgewohnheiten durch Werbung beim allgemeinen Publikum. Auch sogenannte wissenschaftliche Beiträge in der Presse und im Fernsehen sind häufig von Industrieinteressen geprägt. Diese Entwicklung, die der Meinung Vorschub leistet, bald sei jedes Übel mit Medikamenten zu heilen, beeinträchtigt schon heute die Therapiewahl nach Evidenzprinzipien. Ich bin wohl kaum der einzige Arzt, der schon wiederholt von seinen Patientinnen und Patienten auf eine am Fernsehen gepriesene Therapie für dies und jenes angesprochen wurde. Da es sich aber, wie erwähnt, um einen indirekten Einfluss handelt, möchte ich hier nicht weiter auf diese Problematik eingehen.

Was die führenden Fachzeitschriften heute in erster Linie beunruhigt, sind die Beziehungen zwischen der Industrie und den «Opinion Leaders», den forschenden und den lehrenden Fachleuten an den Hochschulen. Wenn es nämlich gelingt, *diese* Personen in Schlüsselstellungen günstig zu stimmen, so ist viel gewonnen. Selbstverständlich beteuern alle, die Forschungsgelder oder Honorare von der Industrie beziehen, sie liessen sich nicht beeinflussen. Es ist nichts Böses, das dies nicht stimmt. Vielmehr liegt es in der menschlichen Natur und ist ganz normal, wenn auch vielleicht vielen nicht bewusst, der gebenden Hand gegenüber positiv eingestellt zu sein. Auch geht es nicht darum, dass Studienresultate im eigentlichen Sinne verfälscht würden. Wer gelegentlich einen Artikel über eine klinische Studie genauer ansieht, weiss, dass sich der *Eindruck*, den man von den Resultaten gewinnt, sehr wohl beeinflussen lässt. Belanglose Unterschiede können so interpretiert werden, als ob sie klinisch bedeutsam wären. Unerwünschte Wirkungen werden zwar in der Regel erwähnt, jedoch nicht selten in der Diskussion übergangen. Ist es nicht verwunderlich, dass zum Beispiel sämtliche Studien, in denen ein neues Antirheumatikum gegen ein älteres getestet wird, für die neue Substanz ein ebenbürtiges oder gar besseres Resultat ergeben?

Da heute so viele neue Medikamente erforscht werden müssen, ergibt es sich ganz von selbst, dass ein sehr grosser Teil der Professoren, Chefärzte und der klinischen Forscherinnen und Forscher auch für die Industrie tätig sind. Das Ausmass der Industriebeteiligung lässt sich zum Beispiel an den Schwierigkeiten erkennen, die das «New England Journal of Medicine» hat, wenn es für ein Editorial unabhängige Fachleute sucht. Die frühere Chefredaktorin Marcia Angell schreibt dazu ganz klar: «we routinely encounter ... difficulties in finding editorialists in specialties that involve the heavy use of expensive drugs and devices».³ Klinische Forscherinnen und Forscher beziehen nicht nur Gelder für Studien, sondern sind gemäss Angell auch Berater bei interessierten Firmen, fungieren als Sprecher für die Industrie, haben allenfalls Patentrechte an gewissen Produkten, veröffentlichen unter ihrem Namen Texte, die von einem Ghostwriter der Industrie verfasst wurden, propagieren Arzneimittel oder weitere Produkte an Kongressen, lassen sich beschenken und Reisen bezahlen und verfügen nicht selten auch über Aktien dieser Firmen. Ich kann nicht beurteilen, in welchem Umfang diese «amerikanischen Verhältnisse» auf die Schweiz oder allgemein auf Europa übertragen werden können. Dass die «Opinion Leaders» auch bei uns nicht immer unabhängig denken und handeln, dafür gibt es zahlreiche Hinweise.

Die Konsequenzen sind unübersehbar. So wird in der Schweiz an verschiedenen Fortbildungsveranstaltungen immer wieder auf den Nutzen einer postmenopausalen Östrogensubstitution im Sinne einer Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen aufmerksam gemacht. International wird aber dieser Nutzen der Östrogene sehr kontrovers beurteilt – eine Reihe neuerer Untersuchungen konnte nicht bestätigen, dass diese Hormone tatsächlich eine Herzschutzwirkung besitzen.^{5,6} Klinische Forscherinnen und Forscher, die blutdrucksenkende Mittel austesten, suggerieren in ihren praxisorientierten Publikationen oft, neuere (teurere) Antihypertensiva seien den älteren Substanzen überlegen. Dabei gibt es mehrere Untersuchungen, die zeigen, dass Diuretika und Betablocker als Antihypertensiva bisher unübertroffen sind.^{7,8} Weitere Beispiele liessen sich im Bereich der Psychopharmaka und der Antibiotika finden. So fällt es schwer, daran zu glauben, dass unsere Expertinnen und Experten wirklich unabhängig sind. Da sie aber naturgemäss über sehr grosse Erfahrung auf ihrem Gebiet verfügen, erhalten ihre Aussagen ein entsprechendes Gewicht. Ich denke, dass die Industrie den «Opinion Leaders» sehr viel zu verdanken hat und über sie mehr erreicht als mit Werbung.

Warum hat sich die Situation verändert? Unsere Patientinnen und Patienten erwarten von uns, dass wir ihnen ständig besser helfen können. Tatsächlich ist die medizinische Forschung so aktiv wie noch nie. Gleichzeitig wird aber bei den öffentlichen Finanzen weltweit am Sparhahn gedreht. Was tut die Universität, was das Forscherteam, wenn es immer schwieriger wird, an öffentliche Gelder heranzukommen? Industriefonds sind hier eine naheliegende Lösung. Die Pharmaindustrie benötigt ja die Studien, da sie sonst keine Zulassungen für neue Substanzen mehr erhält. Daran ist grundsätzlich nichts Falsches zu sehen. Die Verlagerung von unabhängig finanzierter zu Industrie-finanzierter Forschung hat aber zwei Folgen, die nicht notwendigerweise im Interesse kranker Menschen sind:

Erstens wird der Forschungsbereich auf diejenigen Gebiete eingeschränkt, in denen sich die Industrie Profit verspricht. Innovative Ideen haben keinen Platz, wenn es darum geht, den xten Protonenpumpenhemmer oder den yten Angiotensin-Rezeptorantagonisten zu erproben. Sehr oft führt aber gerade eine Forschung, die nicht unmittelbar auf Erfolg oder Profit aus ist, langfristig zu echten Fortschritten.

Zweitens ist die Industrie-finanzierte Forschung praktisch ausschliesslich kurativ ausgerichtet. Für eine Forschung, deren Schwergewicht präventiver Natur ist, hat die Industrie in der Regel kein Interesse. Mit anderen Worten: Zwar wird die Tatsache bedauert, dass so viele rauchen. Für die Industrie liegt aber gerade darin die Chance, für viele ein «Heilmittel» anzubieten. Gelingt es tatsächlich, eine solche Substanz zu entwickeln, so wird diese als grosser Fortschritt gepriesen, auch wenn die Erfolgsraten recht bescheiden sind.⁹

Alle diese Überlegungen gelten natürlich nicht nur dann, wenn Medikamentenstudien an Hochschulen oder öffentlichen Spitälern durchgeführt werden. Im Gegenteil: spezielle private Forschungsinstitute («contract-research organizations»), wie sie in den USA häufig und auch in Europa nicht mehr selten sind, dürften noch in höherem Masse darauf ausgerichtet sein, «positive» Resultate zuhanden der Zulassungsbehörden zu produzieren.⁴

Die hier geschilderten Probleme werden nicht «von selbst» verschwinden, sondern dürften sich in den kommenden Jahren eher noch akzentuieren. Was liesse sich tun, um die enge Verflechtung zu lockern? Am wichtigsten wäre wohl, endlich mehr *Transparenz* in die Angelegenheit zu bringen – eine Forderung, die ich schon so oft erhoben habe und die dennoch ungehört geblieben ist. Noch nie waren jedoch die Chancen so gut, mit vergleichsweise geringem Aufwand und geringen Kosten Daten zu Arzneimittelstudien allgemein zugänglich zu machen. Was bedeutet Transparenz? Zu jeder klinischen Arzneimittelstudie, die begonnen wird, sollten die wichtigsten Elemente – die Namen der untersuchten Medikamente, die Indikation und die Namen und Adressen der Forschenden und der beteiligten Firmen – veröffentlicht werden. Ideal wäre ein Abstract des Studienplans (doch dieser wird vielleicht als Firmengeheimnis betrachtet). Im weiteren Verlauf sollten das tatsächliche Studienende oder ein eventueller Abbruch immer ebenfalls publiziert werden. Heute haben alle Arzneimittelbehörden Websites – es wäre ein Leichtes, die genannten Informationen in tabellarischer Form zur Verfügung zu stellen. Ein weiterer wichtiger Schritt wäre, die Forschungsgelder in einem gemeinsamen *Pool* zu sammeln. Statt an Kliniken oder an Einzelpersonen gingen die Entschädigungen der Industrie in eine gemeinsame Kasse und die Gelder würden von einem mehrköpfigen Forschungsrat der jeweiligen Institution verwaltet. Dieser Fonds würde dazu dienen, die in den einzelnen Projekten entstehenden Kosten zu decken, könnte aber zudem für andere (nicht profitorientierte) Studien eingesetzt werden. Transparenz und Pool lösen nicht alle Industrie-bezogenen Probleme, eröffnen aber doch bisher verdeckte Möglichkeiten.

Etzel Gysling

Literatur

- 1 Weatherall D. Lancet 2000; 355: 1574
- 2 Swales JD. Lancet 2000; 355: 1637-40
- 3 Angell M. N Engl J Med 2000; 342: 1516-8
- 4 Bodenheimer T. N Engl J Med 2000; 342: 1539-44
- 5 Hulley S et al. JAMA 1998; 280: 605-13
- 6 Herrington DM et al. N Engl J Med 2000; 343: 522-9
- 7 Savage PJ et al. Arch Intern Med 1998; 158: 741-51
- 8 Philipp T et al. Br Med J 1997; 315: 154-9
- 9 Ritzmann P. pharma-kritik 1999; 21: 61-4

Diese Nummer wurde am 31. August 2000 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Ariane de Luca, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche,
Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Abonnementspreis für den Jahrgang 22 (2000, 20 Ausgaben): Fr. 96.-
Infomed-Verlags-AG, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org
© 2000 Infomed Wil. All rights reserved.