

Jahrgang 32

Nummer 5/2010

Impfung gegen Japanische Enzephalitis (B. Holzer)	17
Ein neuer, gut verträglicher Impfstoff gegen die Japanische Enzephalitis steht zur Verfügung. Sinnvoll ist eine solche Impfung aber nur bei einer Minderheit der Personen, die in asiatische Endemiegebiete reisen.	
Schmerzmittel-Probleme (E. Gysling)	19

Synopsis

Impfung gegen Japanische Enzephalitis

B. Holzer

Unter dem Namen Ixiaro® ist neuerdings ein Impfstoff zur Prävention der Japanischen Enzephalitis (JE) erhältlich.

Das Japanische Enzephalitis-Virus (JEV) gehört zusammen mit den Dengue-Viren, dem Gelbfieber- und dem West-Nile-Virus zur Familie der Flaviviren, die alle über Mücken übertragen werden. Die JE ist eine *Zoonose*; das JEV zirkuliert zwischen Vögeln (z.B. Reiher) und Culex-Stechmücken, kann aber auch auf die meisten Haustiere sowie zahlreiche andere Tiere wie auch den Menschen übertragen werden. Für die Vermehrung des Virus spielen Hausschweine eine wichtige Rolle als Zwischenwirt, wobei diese selber nicht ernsthaft erkranken. Der Mensch spielt bei der Übertragung eine untergeordnete Rolle, da die Virämie für eine Transmission im Allgemeinen zu kurz und zu gering ist. Infolge Klimaerwärmung sowie extensiven Reisanbaus und anderer Bewässerungsprojekte nimmt in Asien die Zahl der Culex-Mücken massiv zu. Das JEV wird deshalb hauptsächlich in ländlichen Gebieten mit Reisanbau und Schweinezucht während der Monsunzeit übertragen. Die Übertragung erfolgt *ausschliesslich in Asien*, in nördlichen Gebieten Asiens jedoch nur saisonal während der Monsunzeit.

Das JEV ist eine der Hauptursachen einer Enzephalitis in Asien. Jährlich treten 30'000 bis 50'000 Fälle einer JE-Erkrankung bei nicht-immunen Personen, das heisst vorwiegend bei Kindern, auf. Betroffen sind insbesondere Indien, China, Nepal, Bangladesch, Vietnam, jedoch auch Thailand. Bei Reisenden nach Asien wie auch bei Daueraufenthaltern ist *das Risiko, an einer JE zu erkranken, äusserst gering*. Nur gerade maximal 3% der Culex-Mücken, die lediglich 10% der Mückenpopulation ausmachen, sind mit dem JEV infiziert und etwa eine von 250 infizierten Personen erkrankt an einer manifesten JE. Im Zeitraum von 1978 bis 2008 wurden weltweit 55 Fälle einer manifesten JE-Erkrankung bei Touristen und Lang-

zeitaufenthaltern registriert. Dabei starben 18% der Erkrankten, 44% erlitten neurologische Folgeschäden. Lediglich 65% der Erkrankten hielten sich länger als einen Monat in einem Endemiegebiet auf. 35% der erkrankten Personen infizierten sich in Thailand, einem Land mit einer abnehmenden jährlichen Inzidenz bei der einheimischen Bevölkerung (1500 bis 2500 Erkrankungen). Das Risiko, in endemischen Ländern an einer JE zu erkranken, liegt für Reisende und Langzeitaufenthalter jährlich bei weniger als einem Fall pro Million Personen.¹⁻³

Bei den meisten infizierten Personen verläuft die Infektion unbemerkt oder verursacht nur geringfügige Symptome. Es kann sich jedoch 6 bis 8 Tage nach dem infektiösen Stich ein schweres Krankheitsbild mit Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Konfusion sowie einer schweren Enzephalitis entwickeln. In bis zu einem Drittel der Fälle kann die Erkrankung tödlich verlaufen, ein Drittel erleidet bleibende neurologische Folgeschäden. Die Erkrankung kann nur symptomatisch behandelt werden, eine spezifische Therapie existiert nicht.

Impfstoff

Der JE-Impfstoff IC51 (Ixiaro®) enthält Formalin-inaktivierte, auf Vero-Zellen produzierte Viren des attenuierten Virenstamms SA14-14-2. Der gleiche Virusstamm wird seit mehr als 20 Jahren in einer in China hergestellten wirksamen und gut verträglichen attenuierten Lebendvakzine verwendet, von der bereits mehr als 300 Millionen Dosen verimpft wurden. Der IC51-Impfstoff enthält Aluminium als Adjuvans zur Verbesserung der Immunogenität, aber im Gegensatz zum älteren in der Schweiz bis vor kurzem verwendeten, jedoch nicht zugelassenen Nakayama-Impfstoff (JE-VAX®, GCVC®) nur geringe Mengen von Fremdeiweiss, keine Gelatine als Stabilisator, keine Antibiotikarückstände oder Thiomersal. Dies sollte zumindest theoretisch das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen und unerwünschten neurologischen Wirkungen reduzieren. Spuren von Formaldehyd und Protaminsulfat stammen aus dem Herstellungsprozess.

Klinische Studien

Daten zur klinischen Wirksamkeit des IC51-Impfstoffs liegen keine vor. Die *Immunogenität* wurde anhand der Bildung von spezifischen neutralisierenden Antikörpern als Surrogatparameter in verschiedenen zum Teil doppelblinden, multizentrischen, etwa 5000 Erwachsene umfassenden Studien geprüft

und mit derjenigen des Nakayama-Impfstoffs verglichen.^{4,7} In einer *Vergleichsstudie* wurde der IC51-Impfstoff bei 356 Personen mit dem *Nakayama-Impfstoff* bei 370 Personen verglichen. Zwischen den Serokonversionsraten (96% gegenüber 94%) und auch zwischen dem geometrischen Mittel des Antikörpertiters (244 gegenüber 102) waren keine statistisch signifikanten Unterschiede festzustellen.⁴ Eine kleine Studie mit 192 Personen (davon 130 mit der IC51-Vakzine geimpft) zeigte ebenfalls gute Serokonversionsraten.⁶

Die *Dauer* der protektiven Wirkung des IC51-Impfstoffs ist *nicht bekannt*. Bei 95% der mit zwei Dosen Geimpften wurden 6 Monate nach der ersten Impfdosis protektive Antikörper festgestellt, nach 12 Monaten noch bei 83%.⁸ In einer anderen Studie konnten protektive Antikörper nach 6 Monaten nur bei 83%, nach 12 Monaten lediglich bei 58% nachgewiesen werden.⁹

Unerwünschte Wirkungen

Die Verträglichkeit der IC51-Vakzine wurde in mehreren randomisierten, z.T. gepoolten Studien, die insgesamt etwa 5'000 Personen umfassten, untersucht und mit Placebo oder anderen Impfungen verglichen.¹⁰ Die lokalen Reaktionen an der Einstichstelle sowie systemische Reaktionen (z.B. Kopfschmerzen, Grippe-ähnliche Symptome u.a.) traten unter der IC51-Vakzine nicht häufiger auf als unter Placebo. Auch zeigte die IC51-Vakzine ein ähnliches Verträglichkeitsprofil wie der Nakayama-Impfstoff (JE-VAX®).

Interaktionen

Interaktionen sind bisher kaum untersucht worden. Die gleichzeitige Verabreichung der IC51-Impfung mit einer Hepatitis-A Vakzine (Havrix® 1440) wurde an 65 Freiwilligen untersucht,⁶ ohne dass eine gegenseitige Beeinflussung der Immunogenität festgestellt werden konnte. Bereits vorhandene Antikörper gegen das FSME-Virus nach vorhergehender Immunisierung, beeinflussen die Immunogenität der IC51-Vakzine ebenfalls nicht.¹¹

Kontraindikationen

Personen mit bekannten Allergien gegen Inhaltsstoffe oder Restbestandteile wie Protaminsulfat sollen nicht geimpft werden. Daten zu Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine vor. Obwohl es sich um einen Totimpfstoff handelt, sollen Schwangere und Stillende nicht geimpft werden. Daten zur Immunogenität der IC51-Impfung bei Personen mit gestörter Immunität sind nicht vorhanden.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Für eine Grundimmunisierung werden zwei Dosen (0,5 ml) des in Zellkulturen hergestellten und in Fertigspritzen gelieferten IC51-Totimpfstoffs (Ixiaro®) im Abstand von 28 Tagen intramuskulär in den Oberarm (M. deltoideus) injiziert. Der Impfstoff ist vorläufig nur für Personen ab dem 18. Altersjahr zugelassen. Es liegen keine Daten vor, ob der IC51-Impfstoff zur Durchführung einer Auffrischimpfung nach einer Grundimmunisierung mit dem alten Nakayama-Impfstoff verwendet werden kann. Der Impfstoff ist nicht kassenzulässig. Der ex-factory-Preis beträgt 95 Franken. Die Kosten für eine Impfung mit zwei Dosen dürften (ohne Konsultation) etwa 250 Franken betragen.

Kommentar

Die Notwendigkeit einer Impfung gegen die JE ist bei der exponierten Bevölkerung in endemischen Gebieten eine unbestrittene Notwendigkeit. Alle Reisende nach Asien zu impfen, ist jedoch nicht kosteneffizient. Welchen Reisenden eine Impfung empfohlen werden soll, muss individuell auf Grund der zu erwartenden Risiken beurteilt werden.^{12,13}

Die Vertriebsfirma empfiehlt, die Indikation für die Impfung durch eine in Reisemedizin erfahrene Fachperson vornehmen zu lassen und auf der individuellen Risikobeurteilung zu basieren. Die Impfung kann jedoch durch jeden praktizierenden Arzt vorgenommen werden. Das Bundesamt für Gesundheit empfiehlt generell einen guten Mückenschutz sowie eine Impfung für Reisende, die sich 4 Wochen oder länger (während Epidemien 2 Wochen oder länger) in ländlichen Gebieten Asiens aufhalten, insbesondere während der Monsunzeit.¹⁴ Die IC51-Vakzine ist zurzeit weder für Schwangere und stillende Mütter noch für Personen unter 18 Jahren zugelassen. Über die Dauer der protektiven Wirkung und die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung liegen bisher noch keine Daten vor.

Viele Empfehlungen und Massnahmen in der Reisemedizin (z.B. Gelbfieber-, Meningokokken-Impfung u.a.), sind eine Frage der individuellen Risikoabwägung sowie des Ermessens, da sie lediglich ein bereits geringes Risiko noch etwas zu reduzieren vermögen. Dies gilt insbesondere für die neue IC51-Impfung. Im Jahr 2004 sind mehr als 17 Millionen Personen aus Europa (209'000 aus der Schweiz) in JE-Endemiegebiete gereist. Jedes Jahr werden in der Schweiz etwa 500 bis 700 Personen gegen JE geimpft.² Bisher sind keine JE-Erkrankungen in die Schweiz importiert worden. Dies wird sich mit dem neuen allgemein erhältlichen IC51-Impfstoff sicher ändern. Obwohl bisher nur beschränkte Erfahrungen vorliegen, dürfte der neue IC51-Impfstoff im Gegensatz zum alten Nakayama-Impfstoff weniger oder keine schwere unerwünschten Wirkungen aufweisen, so dass die Indikation zur Impfung sicher grosszügiger gestellt werden wird. Die Gefahr ist auf jeden Fall nicht von der Hand zu weisen, dass mit «social marketing» das Zielpublikum erheblich vergrössert und ohne relevante medizinische Indikation geimpft wird.

Literatur

- 1 Hills SL et al. Am J Trop Med Hyg 2010; 82: 930-6
- 2 Hatz Ch et al. J Travel Med 2009; 16: 200-03
- 3 Buhl MR et al. J Travel Med 2009; 16: 217-9
- 4 Tauber E et al. Lancet 2007; 370: 1847-53
- 5 Schuller E et al. Vaccine 2008; 26: 4282-6
- 6 Kaltenböck A et al. Vaccine 2009; 27: 4483-9
- 7 Duggan ST et al. Drugs 2009; 69: 115-22
- 8 Schuller E et al. Vaccine 2008; 26: 4282-6
- 9 Dubischar-Kastner K et al. 11th CISTM; May 24-28, 2009, Budapest
- 10 Tauber E et al. J Infect Dis 2008; 198: 493-9
- 11 Schuller E et al. Vaccine 2008; 26: 6151-6
- 12 Fischer M et al. MMWR Recomm Rep. 2010; 59 (RR-1): 1-27
- 13 Buchard GD et al. J Travel Med 2009; 16: 204-16
- 14 Bundesamt für Gesundheit & Schweiz. Arbeitsgruppe für Reisemedizin. Impfungen für Auslandsreisen 2007 (Januar): <http://je-bag.notlong.com/>

Schmerzmittel-Probleme

Wenn man sich überlegt, wie häufig in Praxis und Spital Schmerzen behandelt werden müssen, so würde man meinen, wir wären auf dem Gebiet der Schmerzbehandlung besonders kompetent. Leider ist dies ganz offensichtlich nicht der Fall. Im Gegenteil: früher wie heute werden Schmerzen sehr häufig auf irrationale Weise behandelt.

Dass problematische Schmerzmittel-Kombinationen, die ich vor vielen Jahren schon als obsolet bezeichnet habe,¹ verschwunden sind, ist zwar erfreulich. Sieht man sich jedoch heute um, so wird rasch klar, dass von einer Evidenz-basierten Schmerztherapie keine Rede sein kann. Dies betrifft sowohl die Praxis als auch – vielleicht noch in höherem Ausmass – die Spitäler. Ich möchte deshalb die wichtigsten Probleme, die ich teilweise schon bei anderen Gelegenheiten erwähnt habe, hier nochmals genauer aufzeigen.

Paracetamol

Paracetamol wird heute viel zu häufig in der maximalen Tagesdosis von 4-mal 1 g verschrieben. Tatsächlich gibt es nur verschwindend wenige Studien, in denen eine Überlegenheit von 1-g-Tabletten gegenüber den 500-mg-Tabletten nachgewiesen worden wäre. Gemäss einer Cochrane-Analyse, in der Paracetamol-Einzeldosen verglichen wurden, beträgt die «Number Needed to Treat», um postoperativ während 4 bis 6 Stunden eine zufriedenstellende Analgesie zu erreichen, sowohl für die 500-mg-Dosis als auch für die 1-g-Dosis etwa 4.² Unter einer Tagesdosis von 4 g Paracetamol haben bereits etwa ein Drittel der Behandelten erhöhte Transaminasen-Werte;³ unter hohen Paracetamol-Dosen sind aber nicht nur hepatische, sondern auch gastro-intestinale Probleme möglich.⁴

Es gibt somit gute Gründe, warum man sich in der Regel auf die 500-mg-Dosis beschränken sollte – eine Dosis, die sich nach Bedarf vier- bis höchstens sechsmal täglich wiederholen lässt.

Acetylsalicylsäure

Ob es richtig ist, Acetylsalicylsäure quasi nur noch als Plättchenhemmer und nicht mehr als Analgetikum zu verschreiben, sollte kritisch hinterfragt werden. Wir kennen die möglichen Nachteile dieser Substanz recht gut; gastro-intestinale Komplikationen und Blutungen stehen dabei im Vordergrund. Andererseits handelt es sich doch um ein Medikament, das in fast unzähligen Studien als Schmerzmittel-Vergleichsstandard verwendet wurde. So ist die Acetylsalicylsäure z.B. bei Migräneanfällen durchschnittlich ebenso wirksam wie Sumatriptan (Imigran® u.a.).⁵

Während eine längerdauernde oder hochdosierte Schmerzbehandlung mit Acetylsalicylsäure zu viele Risiken birgt, gibt es nur ausnahmsweise Gründe gegen den gelegentlichen Einsatz dieses Medikaments.

Ähnliche Überlegungen gelten zu der Anwendung der übrigen nicht-steroidalen Entzündungshemmer. Auch im Fall von Diclofenac (Voltaren® u.a.), Ibuprofen (Brufen® u.a.) und Konsorten sind uns die Risiken heute verhältnismässig gut bekannt. Wichtig ist die Erkenntnis, dass diese Medikamente nicht nur störende – und vereinzelt lebensbedrohliche – Magen-Darm-Läsionen, sondern (im Gegensatz zur niedrig dosierten Acetylsalicylsäure!) auch relevante Herzprobleme verursachen können. Es bestehen wenig Zweifel, dass zwischen den verschiedenen nicht-steroidalen Antirheumatika wie auch gegenüber der «Sonderklasse» COX-2-Hemmer gewisse klinisch bedeutende Unterschiede bestehen; dennoch dominieren die gemeinsamen Eigenschaften dieser Medikamente. Nicht-steroidale Antirheumatika sind bei Gelenkschmerzen meistens besser wirksam als Paracetamol.⁶ Es ist deshalb *nicht sinnvoll, diese Medikamente zu Gunsten von weniger gut dokumentierten Substanzen gänzlich zu vermeiden*. In der Praxis gilt es, diejenigen Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes gastro-intestinales oder kardiovaskuläres Risiko aufweisen, und diese nur zurückhaltend – oder bei entsprechender Anamnese gar nicht – mit nicht-steroidalen Antirheumatika zu behandeln. Protonenpumpenhemmer vermögen gastro-intestinalen Komplikationen vorzubeugen. Da von mehreren Protonenpumpenhemmern Generika verfügbar sind, ist eine entsprechende Ko-Medikation nicht mehr prohibitiv teuer.

Metamizol

Sehr viel weniger wissen wir über Nutzen und Risiken von Metamizol (Novalgin® u.a.), das heute in der Schweiz ungewöhnlich häufig verschrieben wird. Nach modernen Kriterien ist dieses Medikament absolut ungenügend dokumentiert.⁷ Dies beruht in erster Linie auf der Tatsache, dass es in vielen Ländern der westlichen Welt verboten ist, da es eine Agranulozytose verursachen kann. Man hat sich vor Jahren relativ intensiv mit der Frage des Agranulozytose-Risikos unter Metamizol befasst und es ist möglich, dass diese Gefahr nicht wirklich grösser ist als beispielsweise die Gefahr einer Magenblutung unter nicht-steroidalen Antirheumatika. (Ein direkter Vergleich existiert allerdings nicht und die Meinungen der Fachleute gehen weit auseinander.) Das ändert jedoch nichts daran, dass man mit Metamizol eine Substanz verschreibt, deren Eigenschaften nicht befriedigend charakterisiert sind. Soweit Studienresultate vorliegen, beziehen sich diese mehrheitlich auf die intravenöse Verabreichung. Sind aber 500 mg Metamizol (per os) analgetisch besser wirksam als 500 mg Paracetamol? Eine sichere Antwort kann nicht gegeben werden; die bescheidenen Daten lassen auf eine etwa äquivalente Wirkung schliessen. Einige wenige weitere Vergleichsstudien liegen vor; gemäss ihren Resultaten ist Metamizol einmal etwas weniger und einmal etwas besser wirksam als z.B. nicht-steroidale Entzündungshemmer. Metamizol verursacht nicht nur Agranulozytosen, sondern nach der vorliegenden Literatur noch einige andere Komplikationen: aplastische Anämie, anaphylaktischer Schock, Bronchospasmen, fixes Arzneimittelexanthem, akutes Nierenversagen, gastro-intestinale Blutungen, Cholestase – alles Probleme, der Häufigkeit weitgehend unbekannt ist. Ich vertrete deshalb die Meinung, dass wir auf Metamizol grundsätzlich verzichten sollten.

Opioide

Auch die verschiedenen Opioide erfreuen sich in den letzten Jahren zunehmender Beliebtheit, auch zur Behandlung von Personen, die keineswegs unheilbare Krankheiten aufweisen. In den USA hat sich die Zahl der Verschreibungen von Opioiden seit 1990 verzehnfacht; entsprechend sind auch mehr Personen in eine iatrogene Abhängigkeit geraten. Während die Zahl Heroin-bedingter Todesfälle im letzten Jahrzehnt einigermaßen stagnierte, hat sich die Zahl der Personen, die infolge unbesichtigter Überdosierung von Opioid-Schmerzmitteln von rund 2000 im Jahr 1999 auf über 11'000 im Jahr 2007 vervielfacht. Die enorme Zunahme der Verschreibung beruht mindestens teilweise auf der intensiven Werbung für die Retardform von Oxycodon (Oycontin®),⁸ also für ein Medikament, das auch in Europa aktiv propagiert wird.

Es mag sein, dass die Zahlen in der Schweiz nicht ganz so dramatisch aussehen wie in den USA. Tatsache ist aber, dass auch hier ungewöhnlich häufig Opioide für Schmerzen verordnet werden, die zweifellos auch mit anderen Mitteln (und insbesondere auch nicht-medikamentös!) behandelt werden könnten. Auch bei uns sind es häufig ältere Frauen mit Schmerzproblemen, denen Opioide verschrieben werden.

Vor diesem Hintergrund erscheint es beunruhigend, dass Opioide wahrscheinlich eine gefährlichere Bedrohung darstellen als die heute oft geschmähten nicht-steroidalen Antirheumatika. Eine neue Studie, in der das Nebenwirkungsrisiko verschiedener Analgetika anhand der Verschreibungsdaten bei «Medicare»-Versicherten in zwei amerikanischen Bundesstaaten untersucht wurde, kommt zu alarmierenden Resultaten: Unter Opioiden ist die *Gesamt mortalität signifikant höher* («Hazard Ratio» 1,87, bei einem 95%-Vertrauensintervall von 1,39 – 2,53) als unter nicht-steroidalen Antirheumatika. (Im Vergleich dazu ist die Mortalität unter COX-2-Hemmern nicht höher als unter «gewöhnlichen» Antirheumatika.) Auffällig ist das unter Opioiden massiv erhöhte Frakturrisiko («Hazard Ratio» von 4,47).⁹ Die Meinung, mit Opioiden eine gutartigere Analgesie als mit anderen Mitteln zu realisieren, ist also falsch. Meine persönliche Erfahrung, die ich allerdings nicht mit Zahlen belegen kann, ist die: Opioide werden primär im Spital verordnet und lassen sich dann in der ambulanten Praxis nicht mehr gut absetzen.

In diesem Sinne möchte ich alle Verantwortlichen, insbesondere aber die Chefärztinnen und Chefarzte dazu aufrufen, *eine zurückhaltendere Verschreibungspraxis zu üben* und auf Opioide in der Austrittsverordnung zu verzichten.

Gründe für die Problematik

Sucht man nach Gründen für die unbefriedigende Verschreibungspraxis, so drängen sich namentlich zwei Überlegungen auf. Da ist zunächst die Tatsache, dass ein grosser Teil der Schmerzmittel *keinen Patentschutz* geniessen. Die Industrie finanziert aber in der Regel keine Studien mehr, wenn sie nicht finanziell davon profitieren kann. Dies hat zur Folge, dass «alte» Medikamente – auch wenn sie vielleicht in grosser Zahl verschrieben werden – nicht nach aktuellen Ansprüchen dokumentiert sind. Metamizol ist dazu ein besonders krasses Beispiel. Hinzu kommt noch, dass die Hochschulen oft zu wenig an «banalen» Fragestellungen – z.B. an prospektiven und kontrollierten Vergleichen zwischen älteren Schmerzmitteln –

interessiert sind. Damit wirklich die Interessen kranker Menschen gewahrt und solche Studien durchgeführt würden, wäre es wohl notwendig, dass die Arzneimittelbehörden die weitere Zulassung an entsprechende Daten knüpfen würden. Einmal mehr gewinnt man aber den Eindruck, den Behörden liege weniger an den Interessen der Kranken als an denjenigen der Industrie.

Ein zweiter Grund ist bei den *Verschreibenden selbst* zu suchen. Warum fordern wir nicht bessere Daten? Und weshalb folgen wir beim Verschreiben so leicht den «Moden»? Man kann es wohl nicht zu oft wiederholen: eine gute Therapie beruht auf dem zurückhaltenden und sorgfältig individualisierten Verschreiben, wobei in allen Fällen der Aspekt der Placebowirkung jeder Therapie mitberücksichtigt werden muss.

Etzel Gysling

- 1 Gysling E. pharma-kritik 1979; 1: 71-2
- 2 Toms L et al. Cochrane Database Syst Rev 2008; (4): CD004602
- 3 Watkins PB et al. JAMA 2006; 296: 87-93
- 4 González-Pérez A, Rodríguez LA. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006; 98: 297-303
- 5 Kirthi V et al. Cochrane Database Syst Rev 2010; (4): CD008041
- 6 Towheed TE et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; (1): CD004257
- 7 Gysling E. pharma-kritik 2008; 30: 41-3
- 8 Okie S. N Engl J Med 2010; 363: 1981-3
- 9 Solomon DH et al. Arch Intern Med 2010; 170: 1968-78

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. Benedikt Holzer, Hohmattstr. 1, CH-3600 Thun

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.

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 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

© 2010 Infomed Wil. All rights reserved.