

Jahrgang 31

Nummer 6/2009

**Fragen zu den adjuvantierten Grippeimpfstoffen** (E. Gysling) ..... 21

In der Schweiz sind nur A(H1N1)-Impfstoffe erhältlich, die ein Squalen-haltiges Adjuvans beinhalten. Solche Adjuvantien sind bisher nicht universell zugelassen, da es nicht definitiv geklärt ist, ob sie nicht ein langfristiges Risiko mit sich bringen.

**Etoricoxib** (E. Gysling) ..... 22

Etoricoxib, ein weiterer COX-2-Hemmer, wurde mit der Indikation «symptomatische Behandlung von Arthrosen» neu in der Schweiz zugelassen. Das Medikament ist ähnlich schmerzlindernd wirksam wie andere nicht-steroidale Entzündungshemmer. Im Vergleich mit diesen verursacht es weniger gastro-intestinale Beschwerden, weist jedoch ein höheres kardiovaskuläres Risiko auf.

## Synopsis

### Fragen zu den adjuvantierten Grippeimpfstoffen

E. Gysling

Ende November 2009 wird in der Schweiz der ganzen Bevölkerung – mit Ausnahme der Säuglinge bis zum Alter von 6 Monaten – empfohlen, sich gegen das «neue» A(H1N1)-Influenzavirus (sogen. Schweinegrippe) impfen zu lassen. In der Schweiz stehen jedoch zur selben Zeit ausschliesslich Impfstoffe zur Verfügung, die ein Squalen-haltiges Adjuvans enthalten. Der folgende, erstmals anfangs November im Internet publizierte Text soll erläutern, weshalb man das Nutzen/Risiko-Verhältnis der in der Schweiz zur Verfügung stehenden adjuvantierten Impfstoffe als ungünstig ansehen kann. Es ist aber klar festzuhalten, dass allgemein Impfungen, deren Nutzen klar erwiesen ist, zu befürworten sind.

#### Zum Nutzen der Grippeimpfstoffe

Mit den nach «konventionellen» Verfahren (ohne Adjuvans) hergestellten Impfstoffen gegen die sogenannte saisonale Grippe hat man jahrzehntelange Erfahrung. Da in dieser Zeit keinerlei nennenswerten Impfkomplicationen beobachtet worden sind, kann man annehmen, dass es sich um eine gut verträgliche Impfung handelt. Leider wurde verpasst, den klinischen Nutzen dieser Impfung mit guten randomisiert-kontrollierten Studien zu dokumentieren. Es bestehen deshalb Zweifel, ob der Nutzen der Impfung gegen die saisonale Grippe tatsächlich bedeutsam ist. Die Autoren einer entsprechenden Cochrane-Review weisen darauf hin, dass sich die vermeintlich guten Resultate der bisherigen Studien mindestens teilweise durch einen Selektions-Bias erklären

lassen.<sup>1</sup> Solche – wissenschaftlich gut fundierte – Abweichungen von der «offiziellen» Meinung und der Ruf nach besseren Studien sind jedoch bisher bei Behörden und Firmen auf taube Ohren gestossen. In Anbetracht der guten Verträglichkeit ist es jedoch sinnvoll, weiterhin mit nicht-adjuvantierten Impfstoffen gegen die saisonale Grippe zu impfen.

Wie gut die zur Zeit erhältlichen Impfstoffe gegen die sogenannten Schweinegrippe vor klinisch relevanten Ereignissen – ungünstigem Verlauf der Grippe, Pneumonien, Todesfällen – schützen, ist unbekannt.

#### Adjuvantierte Grippeimpfstoffe

In der Schweiz steht seit 2007/08 ein «adjuvantierter» Impfstoff (Fluad<sup>®</sup>) gegen die saisonale Grippe zur Verfügung.<sup>2</sup> (In Italien und Deutschland wurde dieser Impfstoff schon einige Jahre früher verkauft.) Dieser Impfstoff enthält ein Adjuvans (MF59.C1), welches unter anderem Squalen enthält.

Die heute in der Schweiz verfügbaren Impfstoffe gegen das «neue» H1N1-Influenzavirus (Celtura<sup>®</sup>, Focetria<sup>®</sup> und Pandemrix<sup>®</sup>) werden ebenfalls mit Hilfe eines Adjuvans hergestellt, das Squalen enthält. Bei Celtura<sup>®</sup> und Focetria<sup>®</sup> handelt es sich wieder um MF59.C1; bei Pandemrix<sup>®</sup> heisst das Squalen-haltige Adjuvans AS03. Squalen ist in verschiedenen pflanzlichen und tierischen Geweben nachweisbar, z.B. in pflanzlichen Ölen oder in der Haileber. Letztere stellt offenbar die wichtigste Quelle für die kommerzielle Herstellung von Squalen dar.

Zur Frage, ob Squalen problemlos sei, gehen die Meinungen auseinander. Im Tierversuch kann Squalen zur Bildung von Lupus-assoziierten Auto-Antikörpern führen.<sup>3,4</sup> Dies könnte im Zusammenhang mit Impfungen beim Menschen relevant sein – genauere Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. Die Tatsache, dass bei Personen, die mit Squalen-haltigen Impfstoffen geimpft wurden, keine Antikörper gegen Squalen nachweisbar sind, ist in diesem Zusammenhang

nicht von Belang (es geht ja nicht um Antikörper gegen Squalen).

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) stellt sich mit den Herstellerfirmen auf den Standpunkt, die Erfahrung mit dem Squalen-haltigen Impfstoff Flud<sup>®</sup> – der etwa 22 Millionen Personen verabreicht worden ist – genüge zur Annahme, es handle sich um einen gutartigen Zusatz.<sup>5</sup> Dazu ist zu bemerken, dass die Erfahrungen mit nicht-adjuvantierten Impfstoffen wohl um das Hundert- bis Tausendfache grösser sind. Zudem liesse sich ein Zusammenhang mit der Impfung kaum festlegen, wenn der Squalen-haltige Zusatz allenfalls erst nach Jahren zu Autoimmunitäts-assoziierten Problemen führen würde. Auch wurde Flud<sup>®</sup> fast ausschliesslich bei älteren Leuten verwendet. Ob diese Erfahrungen genügen, um auch bei jungen Leuten auf eine gefahrlose Anwendung schliessen zu können, ist fraglich. Im Gegensatz zur WHO hat jedenfalls die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA bisher keinen Impfstoff mit einem Squalen-haltigen Adjuvans zugelassen. Fachleute sind der Meinung, dass dies auch nicht in absehbarer Zukunft erfolgen werde.<sup>6</sup>

Weshalb es bisher unterlassen wurde, für die Schweiz (und mehrere andere europäische Länder) einen «Schweinegrippe»-Impfstoff ohne Adjuvans vorzubereiten, ist unverstänlich. In den USA sind seit Wochen mehrere Adjuvans-freie Impfstoffe erhältlich. Auch in Frankreich ist neben einem adjuvantierten Impfstoff (Humenza<sup>®</sup>) auch einer ohne Adjuvans (Panenza<sup>®</sup>) verfügbar, beide von der Firma Sanofi Pasteur hergestellt.

#### Risikogruppen

Obwohl die «neue» A(H1N1)-Grippe bisher in den meisten Fällen verhältnismässig gutartig verlaufen ist, kann keineswegs ausgeschlossen werden, dass in Zukunft mit mehr Komplikationen zu rechnen ist. Bisher hat sich in erster Linie gezeigt, dass es bei jungen Leuten – besonders bei Frauen – häufiger zu einem ungünstigen Verlauf kommt.<sup>7</sup> Erfahrungen von früheren Epidemien lassen annehmen, dass besonders auch Frauen im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester einem erhöhten Risiko eines komplikationsreichen Verlaufes ausgesetzt sind. Gleichzeitig wird man jedoch gerade bei schwangeren Frauen am meisten zögern, einen adjuvantierten Impfstoff einzusetzen.

In Deutschland wird zur Zeit empfohlen, bei schwangeren Frauen mit einem nicht-adjuvantierten Spalt-Impfstoff (also einem «konventionell» hergestellten) A(H1N1)-Impfstoff zu impfen. Auch der Adjuvans-freie Ganzvirus-Impfstoff (Celvapan<sup>®</sup>), der offenbar in Deutschland nächstens eingeführt werden soll, wird nicht empfohlen. Stattdessen ist auch in Deutschland der oben erwähnte Adjuvans-freie Impfstoff Panenza<sup>®</sup> im Gespräch (jedoch bisher nicht zugelassen).<sup>8</sup>

Aktuell ist in der Schweiz zu fordern, dass für Risikogruppen – insbesondere schwangere Frauen – raschestens ein nicht-adjuvantiertes Spaltimpfstoff beschafft wird. Dabei könnte es sich um Panenza<sup>®</sup> oder einen der in den USA erhältlichen Impfstoffe handeln. Selbst wenn ein erhöhtes Risiko der adjuvantierten Impfstoffe nicht klar gegeben ist, besteht nicht der geringste Grund, weshalb ausgerechnet in

der Schweiz die Option, mit einem nicht-adjuvantierten Impfstoff zu impfen, nicht zur Verfügung stehen soll.

#### Literatur

- 1 Jefferson T, Di Pietrantonj C. Lancet 2007; 370: 1199-1200
- 2 Gysling E. pharma-kritik 2007; 29: 61-2
- 3 Satoh M et al. J Autoimmun 2003; 21: 1-9
- 4 Kuroda Y et al. Biomed Pharmacother 2004; 58: 325-37
- 5 [http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/adjuvants/squalene/questions\\_and\\_answers/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/adjuvants/squalene/questions_and_answers/en/)
- 6 Neuzil KM. N Engl J Med 2009; Online-Publikation 10.09.2009
- 7 Kumar A et al. JAMA 2009; 302: 1872-9
- 8 <http://www.schwanger-in-bayern.de/schwangerenberatung/themen/gesundheits/schweinegrippe.html>

---

## Synopsis

---

### Etoricoxib

E. Gysling

Etoricoxib (Arcoxia<sup>®</sup>) ist neuerdings in der Schweiz zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen im Zusammenhang mit einer Arthrose zugelassen worden.

#### Chemie/Pharmakologie

Wie Celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>) und die früher erhältlichen Rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>) und Valdecoxib (Bextra<sup>®</sup>) ist Etoricoxib ein nicht-steroidaler Entzündungshemmer, der selektiv nur den Typ 2 der Zyklooxygenase hemmt und deshalb als COX-2-Hemmer bezeichnet wird.

COX-2 ist diejenige Zyklooxygenase-Isoform, die in erster Linie für die Synthese von Prostaglandinen verantwortlich ist, die Entzündung, Schmerzen und Fieber vermitteln. COX-1 ist für den Schutz der Magenschleimhaut und für die Hemmung der Plättchenaggregation von Bedeutung. Etoricoxib ist ein Methylsulfonylphenylderivat mit einer ähnlichen Dreiringstruktur wie andere COX-2-Hemmer.

#### Pharmakokinetik

Etoricoxib wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert. Etwa eine Stunde nach der Einnahme sind maximale Plasmaspiegel erreicht; die Bioverfügbarkeit beträgt praktisch 100%. Die Substanz wird fast vollständig metabolisiert; die Metaboliten haben keine nennenswerte pharmakologische Aktivität. Für die Biotransformation sind CYP3A4 und weitere Zytochrom-Isoenzyme wichtig. Die Ausscheidung erfolgt praktisch nur in inaktiver Form (als Metaboliten) hauptsächlich über die Nieren, nur etwa 20% mit dem Stuhl. Die Plasmahalbwertszeit wird auf 20 Stunden geschätzt. Bei regelmässiger Verabreichung wird innerhalb von sieben Tagen ein Fließgleichgewicht erreicht. Bei eingeschränkter Leberfunktion finden sich erhöhte Plasmaspiegel, während eine chronische Niereninsuffizienz die Etoricoxib-Spiegel kaum beeinflusst.<sup>1</sup>

## Klinische Studien

Etoricoxib ist in zahlreichen Studien bei verschiedenen Erkrankungen des Bewegungsapparates untersucht worden und ist auch schon seit etwa 2004 in mehreren europäischen Ländern (z.B. in Deutschland) zugelassen. Eine neuere Übersichtsarbeit vermittelt Informationen zu den Studien.<sup>2</sup>

Über 3500 Personen mit einer *Knie- oder Hüftgelenks-Arthrose* wurden in Doppelblindstudien mit Etoricoxib, Placebo oder aktiven Vergleichsmedikamenten behandelt. Etoricoxib wurde meistens in einer Tagesdosis von 30 mg verabreicht; die Studien dauerten in der Regel 12 Wochen. (Einzelne Studien wurden anschliessend noch während vielen Monaten weitergeführt.) Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte anhand der üblichen Skalen (siehe Tabelle 1); die primären Endpunkte waren in der Regel durch die Veränderung von «WOMAC Pain» und «WOMAC Physical Function» bzw. des PGADS definiert.

Im Vergleich mit *Placebo* war Etoricoxib in einer Dosis von 30 oder 60 mg/Tag bei Knie- oder Hüftgelenkarthrose signifikant besser wirksam. In einer täglichen Dosis von 30 mg war Etoricoxib ähnlich wirksam wie *Ibuprofen* (Brufen<sup>®</sup> u.a., 3-mal 800 mg/Tag) oder *Celecoxib* (Celebrex<sup>®</sup>, 200 mg/Tag).<sup>3,4</sup> Ebenfalls etwa gleich wirksam war eine Tagesdosis von 60 mg Etoricoxib im Vergleich mit *Diclofenac* (Voltaren<sup>®</sup> u.a.) in einer Dosis von 3-mal 50 mg/Tag sowie mit *Naproxen* (Proxen<sup>®</sup> u.a.) in einer Dosis von 2-mal 500 mg/Tag.<sup>5,6</sup> Gesamthaft kann angenommen werden, dass Etoricoxib bei Arthrosen eine ähnliche schmerzlindernde Wirkung wie anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern zukommt.

Etoricoxib wurde auch bei *rheumatoider Arthritis* untersucht; 90-mg-Tagesdosen erreichten dabei die Wirkung üblicher Naproxen-Dosen.<sup>2</sup> (In der Schweiz ist die Tagesdosis von 90 mg nicht zugelassen.) Das Medikament ist ausserdem bei Spondylitis ankylosans, akuten Gichtanfällen, Dysmenorrhoe und bei postoperativen Schmerzen geprüft worden.

## Unerwünschte Wirkungen

Unter Etoricoxib werden häufig gastro-intestinale Beschwerden wie Bauchschmerzen, Blähungen, Dyspepsie, Übelkeit sowie Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Ekchymosen, Ödeme, Herzklopfen und ein Blutdruckanstieg beobachtet. Häufig ist auch ein Anstieg der Transaminasen. Andere unerwünschte Wirkungen kommen bei weniger als 1% der Behandelten vor.

Von Interesse ist aber in erster Linie der *Vergleich mit anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern*. Dazu liegen die Resultate eines speziellen Studienprogramms («Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term», MEDAL) vor. Dieses umfasste drei Doppelblindstudien, von denen zwei (EDGE und EDGE-II) sich besonders mit der gastro-intestinalen Verträglichkeit befassten, während die Endpunkte der grössten, dritten Studie (MEDAL) in erster Linie auf kardiovaskuläre Komplikationen ausgerichtet waren.

Die drei Studien zusammen umfassen Daten zu über 34'000 Personen, die an einer Arthrose oder an rheumatoider Arthritis litten und während durchschnittlich 18 Monaten mit

Tabelle 1: Skalen zur Beurteilung der Arthrose-Symptome

WOMAC	Western Ontario and McMasters Universities' Osteoarthritis Index
WOMAC-Pain	WOMAC-Subskala zur Beurteilung der Schmerzen
WOMAC-Physical Function	WOMAC-Subskala zur Beurteilung der Gelenkfunktion
PGADS	Patient Global Assessment of Disease Status
PGART	Patient Global Assessment of Response to Therapy
IGADS	Investigator Global Assessment of Disease Status

Etoricoxib oder *Diclofenac* behandelt wurden. Etoricoxib wurde in einer Tagesdosis von 60 oder 90 mg, Diclofenac in einer Dosis von dreimal 50 mg täglich verabreicht. Eine begleitende Behandlung mit Protonenpumpenhemmern (bei 40% der Kranken) sowie die Verabreichung von niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure (bei 33%) waren erlaubt.

Vergleichsweise gutartige *Magen-Darm-Beschwerden* (z.B. Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall) waren unter Etoricoxib signifikant seltener als unter Diclofenac. Dagegen war die Häufigkeit *bedrohlicher gastro-intestinaler Komplikationen* (Perforation, Obstruktion, Blutung) in den beiden Behandlungsgruppen identisch.<sup>7</sup>

Was die *Herz-Kreislauf-Komplikationen* anbelangt, wurde nach thromboembolischen Ereignissen, Blutdruckanstieg und Herzinsuffizienz unterschieden. Jede Art von koronaren, zerebrovaskulären und peripheren (arteriellen und venösen) Komplikationen wurde zu den thromboembolischen Ereignissen gerechnet. Diese waren unter Etoricoxib und Diclofenac gleich häufig (zwischen 1,24 und 1,30 Ereignisse auf 100 Behandelte pro Jahr).<sup>8</sup> Der Blutdruck stieg unter Etoricoxib signifikant stärker an als unter Diclofenac, besonders bei Personen über 65 oder mit einer Hypertonie in der Vorgeschichte.<sup>9</sup> Das Risiko einer Herzinsuffizienz scheint für Etoricoxib mit höheren Dosen zuzunehmen und war für die 90-mg-Dosis signifikant höher als für Diclofenac.<sup>10</sup>

Im Hinblick auf eine mögliche Zulassung in den USA wurde Etoricoxib auch mit *anderen Entzündungshemmern* verglichen. Gemäss diesem Vergleich hat Etoricoxib mit einer Ereignisrate von 1,09 auf 100 Patientenjahre ein signifikant höheres thromboembolisches Risiko als *Naproxen* in üblichen Dosen (Ereignisrate: 0,41 auf 100 Patientenjahre).<sup>11</sup> Dieser Unterschied zu Diclofenac könnte darauf beruhen, dass auch Diclofenac eine gewisse COX-2-Selektivität besitzt.<sup>12</sup>

## Interaktionen

Allgemein können nicht-steroidale Entzündungshemmer die Wirksamkeit von Antihypertensiva und Diuretika beeinträchtigen. Gastrointestinale Ulzera sind bei gleichzeitiger Verabreichung von Etoricoxib und niedrig-dosierter Acetylsalicylsäure möglicherweise häufiger als unter Etoricoxib allein. Unter höheren Etoricoxib-Dosen wurde eine Verstärkung der Wirkung von oralen Antikoagulantien festgestellt. Nicht-steroidale Entzündungshemmer können die Toxizität

von Methotrexat und von Lithium erhöhen. Etoricoxib hemmt die Sulfotransferase; darauf beruht vermutlich der Anstieg der Hormonspiegel, wenn gleichzeitig Etoricoxib und Östrogen-haltige Präparate eingenommen werden.

Ob die Hemmung oder Induktion von Zytochromen durch andere Medikamente die Etoricoxib-Wirkung relevant verändert, ist ungenügend bekannt.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Etoricoxib (Arcoxia<sup>®</sup>) ist in der Schweiz als Filmtabletten zu 30 und zu 60 mg erhältlich; das Präparat ist limitiert kasenzulässig. Für die zugelassene Indikation (symptomatische Behandlung von Arthrosen) wird eine einmal-tägliche Dosis von 30 mg, ausnahmsweise von 60 mg, empfohlen. Wie in der EU enthält auch in der Schweiz die offizielle Fachinformation den Hinweis, das Präparat sollte «in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum» verabreicht werden.

Etoricoxib ist offiziell bei gastro-duodenalen Ulzera, aktiven Magen-Darm-Blutungen, entzündlichen Darmerkrankungen, Leber- oder Niereninsuffizienz, mässig bis stark ausgeprägter Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit und bei bekannter Allergie auf Acetylsalicylsäure oder verwandte Analgetika kontraindiziert. Kinder und Jugendliche (bis zum Alter von 16 Jahren) sowie schwangere und stillende Frauen sollen nicht mit Etoricoxib behandelt werden, da die Verträglichkeit für diese Personengruppen nicht genügend dokumentiert ist.

Eine Behandlung mit 30 mg Etoricoxib täglich kostet knapp CHF 12.10 pro Woche. Diclofenac- und Naproxen-Generika sind in üblichen Dosen etwas billiger (zwischen 8 und 10 Franken pro Woche).

### Kommentar

*Etoricoxib weist eine frappante Ähnlichkeit mit Rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>) auf: Seine entzündungshemmende und schmerzlin- dernde Wirkung ist nicht besser als diejenige anderer Anti- rheumatika. Etoricoxib hat offensichtlich das Potential, kardiovaskuläre Komplikationen zu verursachen; der Blut- druck steigt unter Etoricoxib stärker an als unter Diclofe- nac und thromboembolische Ereignisse sind häufiger als unter Naproxen. In Bezug auf gefährliche gastro-intestinale Komplikationen hatte Rofecoxib sogar einen kleinen Vor- teil; im Gegensatz dazu sind Blutungen und Perforationen unter Etoricoxib nicht seltener als unter den Vergleichssub- stanzen.*

*Daraus ergibt sich für Etoricoxib eine klar negative Bilanz. Der Entscheid der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA), das Präparat in den USA nicht zuzulassen, ist zwanglos nachvollziehbar.*

### Literatur

- 1 Takemoto JK et al. Clin Pharmacokinet 2008; 47: 703-20
- 2 Croom KF, Siddiqui MAA. Drugs 2009; 69: 1513-32
- 3 Puopolo A et al. Osteoarthritis Cartilage 2007; 15: 1348-56
- 4 Bingham CO et al. Rheumatology 2007; 46: 496-507
- 5 Zacher J et al. Curr Med Res Opin 2003; 19: 725-36
- 6 Leung AT et al. Curr Med Res Opin 2002; 18: 49-58
- 7 Laine L et al. Lancet 2007; 369: 465-73
- 8 Cannon CC et al. Lancet 2006; 368: 1771-81
- 9 Krum H et al. J Hypertens 2009; 27: 886-93

- 10 Krum H et al. Eur J Heart Fail 2009; 11: 542-50
- 11 Shibuya RB. NDAs 21-389/772: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/slides/2007-4290s1-01-02-FDA-Shibuya.ppt>
- 12 Warner TD et al. PNAS 1999; 96: 7563-8

### Korrigendum

Leider ist in der Nummer 1 des aktuellen Jahrgangs («Reisedurchfall»), die wir allen Abonnentinnen und Abonnenten nochmals in einer korrigierten Version zugestellt haben, in der Literaturliste ein irreführender Fehler stehen geblieben, da der Weblink zur Referenz-Nummer 6 (Shlim DR. Clin Infect Dis 2005; 41 [Suppl 8]: S531-5) versehentlich als eigene Referenz-Nummer 7 bezeichnet wurde und so alle nachfolgenden Referenznummern um den Wert von 1 zu hoch sind.

Am einfachsten lassen sich die richtig nummerierten Referenzen im Internet ablesen. Der entsprechende Link lautet: <http://www.infomed.org/pharma-kritik/abo/pk01a-09.html>

Wir danken Ihnen für Ihr Verständnis.

### Fragen zur Pharmakotherapie?

Kann dieses Medikament in der Schwangerschaft problemlos gegeben werden?

Ist eine bestimmte Arzneimittel-Interaktion bekannt und klinisch relevant?

Ist ein bestimmtes Symptom im Zusammenhang mit einer medikamentösen Behandlung vielleicht bereits als Nebenwirkung bekannt?

Solche Fragen sind in der Praxis von Bedeutung. Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv 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](http://www.pharma-kritik.ch)

e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto: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 31 (2009, 20 Nummern): 102 Franken  
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: [www.infomed.org](http://www.infomed.org) – e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)

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

© 2009 Infomed Wil. All rights reserved.