

Jahrgang 41

Nummer 8/2019

**Brexpiprazol** (A. Frei) ..... 29

Brexpiprazol ist ein mit Aripiprazol in der Struktur und Wirkungsweise sehr nahe verwandtes Neuroleptikum, ein sogen. partieller Dopamin-D<sub>2</sub>-Agonist. Die Substanz ist zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen; gut dokumentierte Vorteile gegenüber Aripiprazol lassen sich bisher nicht erkennen.

**Dupilumab** (N. Marty & E. Gysling)..... 31

Ein neues Biologikum, das zur systemischen Behandlung der atopischen Dermatitis eingesetzt werden kann. Dupilumab ist bisher nicht direkt mit anderen systemischen Therapien verglichen worden und verursacht sehr häufig Augensymptome (insbesondere Konjunktivitis und Keratitis).

## Synopsis

### Brexpiprazol

A. Frei

Brexpiprazol (Rexulti®) ist ein neues Neuroleptikum, das in der Schweiz zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen wurde.

#### Chemie/Pharmakologie

Die chemische Struktur von Brexpiprazol unterscheidet sich von derjenigen von Aripiprazol (Abilify® u.a.) nur minimal. Wie bei anderen Neuroleptika ist der Wirkungsmechanismus der neuen Verbindung nicht vollständig geklärt, beruht jedoch wahrscheinlich auf der Interaktion mit verschiedenen Neurotransmittern.

Brexpiprazol wird in erster Linie als *partieller Dopamin-D<sub>2</sub>-Agonist* bezeichnet und gleicht damit Aripiprazol und Cariprazin (Reagila®). Von Bedeutung ist auch die Wirkung als *partieller Agonist* am Serotonin-5-HT<sub>1A</sub>- und als *Antagonist* am Serotonin-5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor. Die letztere Wirkung ist im Vergleich mit Aripiprazol etwas stärker ausgeprägt,<sup>1</sup> woraus sich möglicherweise klinische Vorteile ergeben könnten.

#### Pharmakokinetik

Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 95%. Maximale Plasmaspiegel werden 4 Stunden nach oraler Einnahme erreicht. Brexpiprazol wird hauptsächlich durch die Zytochrome CYP3A4 und CYP2D6 metabolisiert. Der dabei entstehende Hauptmetabolit DM-3411 soll nicht nennenswert zur Brexpiprazol-Wirkung beitragen. Die Plasmahalbwertszeit beträgt rund 90 Stunden; das Medikament und seine Metaboliten werden zu etwa 25% mit dem Urin und zu 46% mit dem Stuhl ausgeschieden.<sup>2</sup>

#### Klinische Studien

Brexpiprazol wurde bei Schizophrenie und als Adjuvans bei Depressionen in mehreren Doppelblindstudien mit einer Dauer von 6 Wochen untersucht. Auch einige Langzeituntersuchungen liegen vor. Die Studien, die sich mit der *Schizophrenie* als Indikation befassten, wurden bei Erwachsenen mit einer chronischen Schizophrenie durchgeführt, bei denen es zu einer akuten Zunahme der psychotischen Symptome gekommen war. Die Beurteilung erfolgte anhand der üblichen psychometrischen Skalen (Abkürzungen siehe Tabelle 1). Wie in anderen Studien mit Neuroleptika brachen immer etwa ein Drittel der Teilnehmenden die Studie vorzeitig ab.

In der VECTOR-Studie wurden bei insgesamt 636 Kranken Brexpiprazol-Tagesdosen von 0,25, 2 und 4 mg mit *Placebo* verglichen. Der primäre Endpunkt entsprach der Änderung der Punktzahl auf der PANSS-Gesamtskala nach 6 Wochen doppelblinder Therapie. Im Vergleich mit *Placebo* wurde mit den Dosen von 2 und von 4 mg/Tag eine signifikante Senkung der PANSS-Punktzahl erreicht. Psychosoziale Funktionen wurden gemäss der PSP-Skala nur in der Gruppe mit der 2-mg-Tagesdosis signifikant verbessert. In der Gruppe, die täglich nur 0,25 mg erhielt, fanden sich nur geringfügige Änderungen gegenüber den Ausgangswerten.<sup>3</sup>

In der BEACON-Studie erfolgte ein doppelblinder Vergleich zwischen Brexpiprazol in der Dosierung von 1, 2 und 4 mg pro Tag und *Placebo*, bei insgesamt 670 Personen. Auch in dieser Studie ergab sich unter der Tagesdosis von 4 mg Brexpiprazol

#### Tabelle 1: Psychiatrische Bewertungsskalen

##### Psychotische Symptome

CGI-S	Clinical Global Impression - Severity
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale

##### Psychosoziales Funktionsniveau

PSP	Personal and Social Performance
-----	---------------------------------

nach sechs Wochen eine signifikante Verbesserung auf der PANSS-Skala; auch ein wichtiger sekundärer Endpunkt – eine signifikante Abnahme der Punktezahl auf der CGI-S-Skala – wurde so erreicht. Für die kleineren Dosen (1 und 2 mg/Tag) konnte dagegen kein signifikantes Resultat gezeigt werden.<sup>4</sup>

Die LIGHTHOUSE-Studie (mit 459 Kranken) diente dem doppelblinden Vergleich zwischen *Placebo* und individuell angepassten Tagesdosen von Brexpiprazol und *Quetiapin* (Seroquel® u.a.). Dabei wurden Brexpiprazol-Dosen zwischen 2 und 4 mg/Tag und Quetiapin-Dosen zwischen 400 und 800 mg/Tag verwendet. Nach sechs Wochen wurde der wie in den anderen Studien definierte primäre Endpunkt – eine signifikante Senkung der PANSS-Punktezahl – nur in der Quetiapin-Gruppe erreicht. Brexpiprazol war zwar etwas besser als Placebo, aber nicht signifikant.<sup>5</sup>

Auch zur Anwendung von Brexpiprazol als *adjuvante Ergänzung zu Antidepressiva* wurden Kurzzeitstudien durchgeführt, mit teilweise signifikanten Resultaten.

Eine Doppelblindstudie (die EQUATOR-Studie) wurde zur Prüfung der *längerfristigen Wirksamkeit* von Brexpiprazol durchgeführt. Initial wurden 524 Personen aufgenommen, die eine akute Verschlechterung der Symptome einer chronischen Schizophrenie hatten. Nach der Umstellung auf Brexpiprazol wurde die eigentliche Studie mit einer 12 bis 36 Wochen dauernden offenen Stabilisierungsphase begonnen. Mittels einer Titration der Tagesdosis auf 1 bis 4 mg wurde insbesondere angestrebt, den PANSS-Wert unter 70 zu halten sowie suizidales oder aggressives Verhalten zu minimieren.

Nur Teilnehmende, die während 12 Wochen stabil blieben, nahmen schliesslich an der Doppelblindphase teil: 97 erhielten Brexpiprazol, 105 *Placebo*. Als primärer Endpunkt der Studie war die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Auftreten einer offensichtlichen Rückfallgefahr definiert. Die für eine Dauer von 52 Wochen geplante Doppelblindstudie wurde vorzeitig abgebrochen, weil Brexpiprazol den Verlauf hinsichtlich des primären Endpunkts schon früh signifikant günstiger beeinflusste.<sup>6</sup>

Mit *Aripiprazol* wurde Brexpiprazol nur in einer kleinen offenen Studie verglichen, die eine ähnliche Wirksamkeit der beiden Medikamente vermuten lässt.

### Unerwünschte Wirkungen

Allgemein gleichen die unerwünschten Wirkungen von Brexpiprazol denjenigen anderer partieller Dopamin-D<sub>2</sub>-Agonisten (*Aripiprazol*, *Cariprazin*).

Besonders zu Beginn einer Brexpiprazol-Behandlung kann häufig eine *Akathisie* auftreten; andere extrapyramidale Symptome sind dagegen seltener. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Sedation oder Schlafstörungen, gastrointestinale Beschwerden (z.B. Durchfall) und *Gewichtszunahme*. Unter Brexpiprazol kann es zu einer Symptomzunahme der Schizophrenie kommen. Veränderungen des Lipidprofils (bes. eine Zunahme der Triglyzeride) sind möglich.

Die Verträglichkeit ist in mehreren Langzeitstudien untersucht worden. Eine davon, eine offene 52-Wochen-Verlängerung der oben erwähnten LIGHTHOUSE-Studie, umfasste 210 Personen, die eine durchschnittliche Tagesdosis von etwa 3 mg Brexpiprazol einnahmen. Rund 17% der Behandelten brachen

die Studie wegen unerwünschten Wirkungen ab. Bei 11,5% kam es zu einer Verschlechterung der Grundkrankheit. Im Durchschnitt nahmen die Teilnehmenden innerhalb von 52 Wochen 2,6 kg zu; etwa 20% hatten eine Gewichtszunahme von mehr als 7%. Lipid- und Glukosewerte, EKG und Prolaktinwerte änderten sich nicht nennenswert.<sup>7</sup>

### Interaktionen

Starke CYP3A4-Hemmer wie z.B. *Itraconazol* (*Sporanox*® u.a.), *Clarithromycin* (*Klacid*® u.a.) oder auch Grapefruitsaft sowie CYP2D6-Hemmer (viele Psychopharmaka!) können zu einem deutlichen Anstieg der Brexpiprazol-Spiegel führen. CYP3A4-Induktoren (z.B. *Johanniskraut*) senken die Spiegel. Gesamthaft entsprechen die Interaktions-Risiken denjenigen von *Aripiprazol* und erfordern analoge Dosisanpassungen.

### Dosierung, Verabreichung und Kosten

Brepiprazol (*Rexulti*®) ist in der Schweiz zur Behandlung einer Schizophrenie bei Erwachsenen zugelassen und als Filmtabletten zu 0,5, 1, 2, 3 und 4 mg erhältlich (kassenzulässig). Das Medikament wird einmal täglich eingenommen. Die Behandlung soll mit einer Tagesdosis von 1 mg begonnen und vorsichtig langsam auf maximal 4 mg/Tag titriert werden. Bei Personen mit einer mittelschweren bis schweren Leber- oder Niereninsuffizienz soll die Dosis auf 3 mg/Tag beschränkt bleiben. Kinder, Jugendliche, schwangere und stillende Frauen sollen mangels entsprechender Daten nicht mit Brexpiprazol behandelt werden. Ob das Medikament auch bei Personen über 65 angewendet werden kann, ist ungenügend dokumentiert. Die monatlichen Kosten einer Therapie mit 4 mg Brexpiprazol betragen CHF 288.60. Ein kostengünstiges *Aripiprazol*-Generikum in Maximaldosierung (30 mg/Tag) kostet nur CHF 117.25 pro Monat.

### Kommentar

*Bisher ist nicht nachgewiesen, dass sich Brexpiprazol in klinisch relevanter Weise von Aripiprazol unterscheidet. Sofern überhaupt ein partieller Dopamin-D<sub>2</sub>-Agonist indiziert ist, sprechen die weit bessere Dokumentation und der günstigere Preis eindeutig für Aripiprazol. Insbesondere ist von der Anwendung ausserhalb des anerkannten Indikationsbereichs («off label») abzuraten, erst recht bei älteren Personen. Aktuell lassen sich keine überzeugenden Gründe sehen, Brexpiprazol als Behandlungsoption zu empfehlen.*

### Literatur

- 1 Maeda K et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 350: 589-604
- 2 Ishigooka J et al. *J Clin Pharmacol* 2018; 58: 74-80
- 3 Correll CU et al. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 870-80
- 4 Kane JM et al. *Schizophr Res* 2015; 164: 127-35
- 5 Frampton J. *Drugs* 2019; 79: 189-200
- 6 Fleischhacker WW et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017; 20: 11-21
- 7 Hakala M et al. *Schizophr Bull* 2018; 44 (Suppl 1): S945-5/6777

## Dupilumab

N. Marty & E. Gysling

Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>), ein Interleukin-Antagonist, ist zur Behandlung einer atopischen Dermatitis (Neurodermitis) zugelassen, wenn diese mit lokalen Therapien nicht adäquat behandelt werden kann.

### Chemie/Pharmakologie

Interleukin-13 (IL-13) ist ein wichtiger Mediator in der Pathogenese von allergischen Entzündungen. Dupilumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der sich an die Untereinheit  $\alpha$  von IL-4 bindet. Da IL-4 und IL-13 diese Untereinheit gemeinsam haben, können so IL-13-abhängige allergische Reaktionen gehemmt und deshalb auch die atopische Dermatitis beeinflusst werden.<sup>1</sup>

### Pharmakokinetik

Das Medikament wird subkutan verabreicht. Nach der Injektion der Anfangsdosis von 600 mg werden maximale Plasmaspiegel nach etwa einer Woche erreicht. Die biologische Verfügbarkeit wird auf 64% geschätzt. Bei regelmässiger Verabreichung alle zwei Wochen wird nach 16 Wochen ein Fließgleichgewicht erreicht.<sup>2</sup> Wie andere Proteine wird Dupilumab zu kleineren Peptiden und Aminosäuren abgebaut. Seine Halbwertszeit ist offenbar dosisabhängig; nach der letzten Injektion einer regelmässig alle zwei Wochen verabreichten 300-mg-Dosis dauert es durchschnittlich 10 Wochen, bis Dupilumab nicht mehr nachgewiesen werden kann.

### Klinische Studien

Die wichtigsten bisher vorliegenden Studien wurden bei Erwachsenen mit einer *mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis* durchgeführt, bei denen die lokale Behandlung keinen ausreichenden Erfolg gebracht hatte.

Zwei Doppelblindstudien (SOLO 1 und SOLO 2), die dem Vergleich von Dupilumab mit *Placebo* dienten, wurden nach einem identischen Protokoll durchgeführt: Für 16 Wochen wurden jede Woche oder jede zweite Woche 300 mg Dupilumab oder *Placebo* verabreicht. In den Dupilumab-Gruppen wurde die Behandlung mit einer 600-mg-Dosis gestartet. Lokale Therapien waren nur erlaubt, wenn die Hautsymptome zu stark störend wurden.

Der primäre Endpunkt dieser Studien entsprach dem Anteil der Behandelten, die nach 16 Wochen ganz oder fast symptomfrei waren (Wert von 0 oder 1 auf der «Investigator's Global Assessment»-Skala IGA) und bei denen der IGA-Wert um mindestens 2 Punkte abgenommen hatte. Von insgesamt 919 mit Dupilumab behandelten Personen erreichten 339 den primären Endpunkt (unter *Placebo* nur 43 von 460 Personen). Das Resultat war in den beiden Studien praktisch identisch. Sowohl mit der wöchentlichen wie auch mit der zweiwöchentlichen Verabreichung wurde der primäre Endpunkt von rund 37% der aktiv Behandelten erreicht, signifikant mehr als unter *Placebo* (9%). Als wichtigster sekundärer

Endpunkt war der Anteil der Teilnehmenden definiert, die eine Verbesserung von mindestens 75% im «Eczema Area and Severity Index» (EASI-75) erreichten. Auch dieser Endpunkt wurde signifikant besser von Dupilumab beeinflusst.<sup>3</sup>

Eine weitere Doppelblindstudie (CHRONOS) mit 740 Teilnehmenden dauerte 52 Wochen. Auch in dieser Studie wurden 300-mg-Dosen von Dupilumab (jede Woche oder jede zweite Woche) mit *Placebo* verglichen. Gleichzeitig wurden aber *alle* Teilnehmenden mit *lokal applizierten Kortikosteroiden* (bzw. ausnahmsweise mit Kalzineurinhemmern wie Tacrolimus [Protopic<sup>®</sup>]) behandelt. Die Dosierung der Lokaltherapie konnte individuell angepasst werden. Der primäre Endpunkt der Studie entsprach einer Kombination der in den SOLO-Studien verwendeten Kriterien (IGA 0/1- und EASI-75 nach 16 Wochen). Sekundär wurden die Resultate nach vielen weiteren Skalen analysiert und auch bei den meisten Teilnehmenden die Wirksamkeit nach 52 Wochen erfasst. Auch in dieser Studie ergab sich in den Dupilumab-Gruppen eine signifikante Überlegenheit von Dupilumab: Nach 16 Wochen fand sich ein IGA-0/1-Resultat bei 39%, in der *Placebo*-Gruppe nur bei 12%. Auch EASI-75 wurde unter Dupilumab rund dreimal häufiger (bei etwa 66%) als unter *Placebo* (bei 23%) erreicht.<sup>4</sup> Die Resultate nach 52 Wochen waren ähnlich.<sup>4</sup>

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der doppelblinden SOLO-CONTINUE-Studie: Personen, die in den Studien SOLO 1 und SOLO 2 nach den IGA-0/1- und EASI-75-Kriterien gut angesprochen hatten, erhielten für weitere 36 Wochen Dupilumab (in verschiedenen Dosierungsintervallen) oder *Placebo*. Eine individuell angepasste Lokaltherapie mit Kortikosteroiden war erlaubt. Ein optimaler Erhaltungseffekt des klinischen Ansprechens konnte bei einer Fortführung der wöchentlichen oder zweiwöchigen Verabreichung nachgewiesen werden. Bei längeren Dosierungsintervallen (alle 4 oder 8 Wochen) verminderte sich die Wirksamkeit.<sup>5</sup>

In einer weiteren Doppelblindstudie (CAFÉ) wurde Dupilumab bei Erwachsenen, bei denen eine Behandlung mit Ciclosporin (Sandimmun<sup>®</sup>) nicht wirksam, unverträglich oder aus anderen Gründen ungeeignet erschien, gegen *Placebo* geprüft. 325 Personen wurden nach dem Zufall auf drei Gruppen wie in den SOLO-Studien verteilt. Alle erhielten eine individuell angepasste Lokaltherapie mit Kortikosteroiden. Der für diese Studie festgelegte primäre Endpunkt (EASI-75) wurde nach 16 Wochen in beiden Dupilumab-Gruppen signifikant häufiger erreicht (bei rund 60%) als unter *Placebo* (30%).<sup>6</sup>

In einer Studie erhielten 251 *Jugendliche* (im Alter zwischen 12 und 18 Jahren) mit einer atopischen Dermatitis Dupilumab oder *Placebo*. Auch in dieser Studie ergab sich nach 16 Wochen ein signifikanter Vorteil von Dupilumab (nach den üblichen IGA-0/1 und EASI-75-Kriterien).<sup>7</sup>

Ausserdem wurden mit Dupilumab mehrere Studien bei entzündlichem Asthma und bei chronischer Rhinosinusitis durchgeführt; in der EU ist das Medikament auch für diese Indikationen zugelassen.

### Unerwünschte Wirkungen

*Entzündliche Augenveränderungen* sind die weitaus häufigsten unerwünschten Wirkungen von Dupilumab bei atopischer Der-



matitis. Während diese Probleme in den klinischen Studien nur bei rund 10% der Behandelten (oder noch seltener) beobachtet wurden, wird in Publikationen zur (oft längerfristigen) Anwendung in der Praxis berichtet, dass bei 30 bis 60% der Behandelten Augensymptome auftreten. Dabei wird über trockene Augen, Konjunktivitis, Keratitis, Blepharitis und Beeinträchtigung der Sehkraft geklagt.<sup>8,9</sup> Personen mit ausgeprägten Hautveränderungen sind offenbar hinsichtlich Augenkomplikationen vermehrt gefährdet.<sup>10</sup> Die Augenveränderungen dauern nach dem Absetzen von Dupilumab manchmal noch an.

Häufig kommt es auch zu einer Reaktivierung eines orofazialen Herpes, seltener zu anderen Herpes-Manifestationen. Auch lokale Reaktionen an der Injektionsstelle sind häufig. Andere beobachtete Symptome sind Kopfschmerzen, Symptome der oberen Luftwege und Eosinophilie.

#### Interaktionen

Erhöhte Werte von Zytokinen wie IL-4 und IL-13 können die Synthese von Zytochromen hemmen. Es ist deshalb denkbar, dass die IL-13-Hemmung durch Dupilumab indirekt Zytochrome induziert. Bisher sind jedoch *keine* klinisch relevanten Interaktionen mit Zytochrom-Substraten gefunden worden. Die gleichzeitige Anwendung von Lebendimpfstoffen soll vermieden werden.

#### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>) ist in der Schweiz zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen zugelassen, sofern keine adäquate Lokalthherapie möglich ist. Das Medikament ist als Fertigspritze zu 300 mg (mit Sicherheitssystem für die Injektionsnadel) erhältlich. Die Initialdosis beträgt 600 mg, gefolgt von 300 mg (subkutan) alle zwei Wochen. Die Einstichstelle muss bei jeder Injektion gewechselt werden.

Mangels entsprechender Dokumentation sollen schwangere und stillende Frauen sowie Kinder nicht mit Dupilumab behandelt werden. In der Schweiz ist Dupilumab bisher nur bei Erwachsenen zugelassen; die europäischen Behörden (EMA) haben 2019 die Zulassung von Dupilumab auf Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren ausgedehnt. Da nur sehr wenig Daten bei einer fortgeschrittenen Leber- oder Niereninsuffizienz vorliegen, ist Dupilumab in diesen Fällen zu vermeiden.

Dupilumab beeinträchtigt möglicherweise die immunologische Abwehr von Helminthen; Wurmerkrankungen sollten deshalb vor der Verwendung von Dupilumab behandelt werden. Dupilumab ist limitiert kassenzulässig. Im ersten Behandlungsjahr verursacht Dupilumab Kosten von rund 20'000 Franken. Ein zweimonatiger Behandlungszyklus mit oralem Ciclosporin (Sandimmun Neoral<sup>®</sup>) kostet dosis- und gewichtsabhängig zwischen 600 und 900 Franken.

#### Kommentar

*Zur systemischen Therapie einer atopischen Dermatitis stehen nur wenige gut dokumentierte Medikamente zur Verfügung. Neben dem offiziell für diese Indikation zugelassenen Ciclosporin können andere Immunmodulatoren (besonders Kortikosteroide), allenfalls auch antimikrobiell wirksame Mittel in Betracht gezogen werden.<sup>11</sup> Mit Dupilumab gibt es jetzt eine neue Behandlungsoption mit dokumentierter, allerdings nicht sehr*

*beeindruckender Wirksamkeit. Noch ist unklar, ob dieses Medikament eine zufriedenstellende Nutzen/Risiko-Bilanz aufweist. Einerseits wäre wünschenswert, über kontrollierte Vergleiche zwischen Dupilumab und anderen systemischen Mitteln – z.B. Ciclosporin – zu verfügen. Andererseits ist die längerfristige Bedeutung der ungewöhnlich häufigen Augensymptome unter Dupilumab noch ungenügend dokumentiert. Die Augenproblematik ist unso relevant, als vermutet wird, dass Personen mit starken Hautsymptomen unter Dupilumab auch vermehrt an entzündlichen Augensymptomen erkranken. Zurzeit kommt diese teure Therapie wohl nur in Ausnahmefällen in Betracht; dabei ist zu beachten, allenfalls frühzeitig augenärztliche Beratung beizuziehen.*

#### Literatur

- 1 Simon D et al. Int Arch Allergy Immunol 2019; 178: 207-18
- 2 Kovalenko P et al. Clin Pharmacol Drug Dev 2020 Feb 25 [epub ahead of print]
- 3 Simpson EL et al. N Engl J Med 2016; 375: 2335-48
- 4 Blauvelt A et al. Lancet 2017; 389: 2287-303
- 5 Worm M et al. JAMA Dermatol 2019 Dec 26 [epub ahead of print]
- 6 de Bruin-Weller M et al. Br J Dermatol 2018; 178: 1083-1101
- 7 Simpson EL et al. JAMA Dermatol 2020; 156 : 44-56
- 8 Wang C et al. Int J Dermatol 2020; 59: 253-6
- 9 de Wijs LEM et al. Br J Dermatol 2020; 182: 418-26
- 10 Treister AD et al. JAMA Dermatol 2018; 154: 1208-11
- 11 Simon D, Bieber T. Allergy 2014; 69: 46-55

#### Fragen zur Pharmakotherapie?

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.

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. Andreas Frei, Fachstelle Forensiker, Erwachsenenpsychiatrie Baselland, CH-4410 Liestal

# pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979

in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling, Natalie Marty, Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abopreis für den Jahrgang 41 (2019), 12 Printnummern: 92 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: Zehnder Print AG, 9500 Wil

© 2020 Infomed Wil. All rights reserved.