

Jahrgang 17

Nummer 9/1995

- Tacrin** (C. Knierim) 33
Ein Cholinesterasehemmer, der in höheren Dosen bei einem Teil der Alzheimer-Patienten zu einer messbaren Besserung führt. Wegen seiner Lebertoxizität und anderen Nebenwirkungen muss Tacrin von mindestens 20% der Behandelten wieder abgesetzt werden. Kurz: es profitieren nur wenige wirklich von Tacrin.
- Formestan** (E. Gysling) 35
Durch Hemmung der Aromatase reduziert dieses Medikament die Östrogenspiegel. Wahrscheinlich ist Formestan bei metastasierendem Mammakarzinom ähnlich wirksam wie andere hormonale Therapien, verursacht relativ wenig Nebenwirkungen, ist aber noch zu wenig dokumentiert.

Synopsis

Tacrin

C. Knierim

Manuskript durchgesehen von A. Stuck

Tacrin (Cognex®) ist ein Cholinesterasehemmer, der zur Behandlung einer leichten bis mittelschweren Demenz vom Alzheimer-Typ eingesetzt werden kann.

Chemie/Pharmakologie

Bei der Alzheimer'schen Krankheit kommt es initial vorwiegend zur *Degeneration cholinergischer Neuronen*. Das Ausmass der Demenz und der histopathologisch nachweisbaren Veränderungen (Plaques) scheint zudem mit dem Verlust cholinergischer Aktivität zu korrelieren. Es sind daher zahlreiche Medikamente geprüft worden, welche die cholinerge Aktivität verstärken.

Tacrin (Tetrahydroaminoacridin) ist ein *zentral wirksamer Hemmstoff der Acetylcholinesterase*. Das Medikament bindet sich reversibel an die katalytisch wirksame Seite des Cholinesterase-Moleküls und blockiert so die Enzymaktivität. Damit wird die Acetylcholin-Konzentration im synaptischen Spalt erhöht, d.h. die cholinerge Aktivität nimmt zu. In hohen (normalerweise klinisch nicht erreichten) Konzentrationen hat Tacrin auch Auswirkungen auf andere Neurotransmitter.¹

Pharmakokinetik

Tacrin wird gastro-intestinal rasch resorbiert und erreicht in der Regel nach 1 bis 2 Stunden maximale Plasmaspiegel. Die biologische Verfügbarkeit beträgt durchschnittlich nur knapp 20%, da Tacrin präsystemisch metabolisiert wird. Die Kinetik ist *sehr grossen interindividuellen Unterschieden* unterworfen.² Niedrige Dosen werden

weniger gut verfügbar als höhere Dosen; auch die Einnahme mit dem Essen zusammen reduziert die Verfügbarkeit stark (um etwa 40%). Das Medikament wird hepatisch, bei höheren Dosen auch extrahepatisch metabolisiert. Der wichtigste Metabolit (1-Hydroxytacrin, Velnacrin) hat eine ähnliche pharmakologische Aktivität wie die Muttersubstanz.³ Es ist möglich, dass die Aktivität des für den Tacrin-Metabolismus hauptverantwortlichen Zytochroms (CYP1A2) die Bildung hepatotoxischer Metaboliten beeinflusst.² Auch die bei Frauen höhere Bioverfügbarkeit soll CYP1A2-abhängig sein. Die Plasmahalbwertszeit beträgt bei älteren Leuten dreieinhalb Stunden.

Klinische Studien

Im Anschluss an *eine erste Studie*, die bei 14 von 17 Alzheimer-Patienten vielversprechende Resultate ergab, aber zahlreiche methodologische Probleme aufwies,⁴ sind in den letzten Jahren mehrere Studien mit Tacrin durchgeführt worden. Gemäss einer Übersicht wurden bisher vier Doppelblindstudien mit positiven und vier weitere, kleinere Doppelblindstudien mit negativen oder unsicheren Ergebnissen publiziert.¹

Eine Zwölfwochenstudie umfasste initial 468 Männer und Frauen mit wahrscheinlicher Alzheimer-Krankheit leichter bis mässiger Ausprägung. In den ersten sechs Studienwochen erhielten die Patienten in drei parallelen Gruppen *20 oder 40 mg Tacrin täglich*

Tabelle 1: Zur Beurteilung von Alzheimer-Patienten geeignete Skalen (Auswahl)

ADAS	Alzheimer's Disease Assessment Scale
ADAS cognitive	Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscales
AMTS	Abbreviated Mental Test Score
CGIC	Clinical Global Impression of Change
CIBI	Clinician Interview Based Impression
FCCA	Final Comprehensive Consensus Assessment
MMSE	Mini Mental State Examination

oder Placebo. In den zweiten sechs Wochen wurde die Tacrin-Dosis bei der Hälfte der Patienten verdoppelt, die Hälfte der vorher mit Placebo Behandelten erhielt nun Tacrin in einer Dosis von 20 mg/Tag. Gemäss der Beurteilung mittels ADAS-cognitive und CGIC (Abkürzungen siehe Tabelle 1) wirkte sich Tacrin allgemein vorteilhaft aus; eine signifikante Wirkung fand sich allerdings nur in einzelnen Untergruppen. Nur 37 Personen konnten bis zum Schluss mit einer Tagesdosis von 80 mg behandelt werden; etwa die Hälfte davon erreichte nach zwölf Wochen eine klinisch bedeutsame Besserung (um mindestens 4 ADAS-cognitive-Punkte).⁵

In einer anderen, 30 Wochen dauernden Doppelblindstudie wurde die Tacrindosis für einen Teil der Patienten bis auf 160 mg/Tag gesteigert. 663 Personen mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit wurden aufgenommen; vorwiegend wegen Nebenwirkungen konnte die Studie nur bei 263 Patienten zu Ende geführt werden. Drei Beurteilungsmethoden (ADAS-cognitive, CIBI, FCCA) wurden angewandt. Unter Tacrin fanden sich signifikante dosisabhängige Trends zur Besserung. Aus der Gruppe mit der höchsten Tacrindosis konnten nur 75 Patienten die Studie beenden. Diese hatten aber im Durchschnitt eine statistisch signifikante und praktisch bedeutsame Besserung.⁶

Eine Studie wurde nach dem sogenannten «enrichment design» durchgeführt, wobei nur diejenigen Personen in die eigentliche Studie aufgenommen wurden, deren Alzheimer-Krankheit während einer Vorstudie scheinbar günstig auf Tacrin reagiert hatte. Die so ausgewählten 215 Patienten erhielten während sechs Wochen Tacrin (40 oder 80 mg/Tag) oder Placebo. Trotz der Auswahl ergab sich ein bescheidenes Resultat: zwar hatten die mit Tacrin Behandelten ein signifikant besseres Resultat der ADAS-cognitive-Bewertung, die ärztliche Gesamtbeurteilung zeigte jedoch keine Unterschiede zwischen der Tacrin- und der Placebo-Gruppe.⁷

Unerwünschte Wirkungen

Tacrin ist ein hepatozelluläres Toxin. Ungefähr die Hälfte aller Behandelten zeigt einen Anstieg der Transaminasen. Die Alanin-Aminotransferase (ALT, identisch mit GPT) kann auf das 20fache der oberen Normgrenze (oder noch höher) ansteigen. Das Bilirubin und die alkalische Phosphatase steigen in der Regel nicht an; einzelne Fälle von Ikterus sind aber beschrieben worden. Der Transaminasen-Anstieg wird meistens innerhalb der ersten 6 bis 12 Behandlungswochen beobachtet und bildet sich nach Absetzen des Medikamentes wieder zurück. Nicht selten haben die von einem Leberenzymanstieg betroffenen Patienten keine subjektiven Symptome. Es ist möglich, die Behandlung später wieder aufzunehmen, ohne dass es notwendigerweise erneut zu einem starken Transaminasen-Anstieg kommt.¹ Die Zusammenhänge zwischen Plasmaspiegel bzw. Metabolismus und Hepatotoxizität sind nicht definitiv geklärt. Ebenso ist noch unsicher, ob der aktive Metabolit *Velnacrin* oder die rektale Tacrin-Verabreichung allenfalls geringere hepatotoxische Effekte hätte.

Mindestens ein Viertel aller Behandelten klagt über *Brechreiz* oder *Erbrechen*. Auch Durchfall, Appetitlosigkeit und Dyspepsie kommen bei mehr als 10% der Patienten vor. Diese Nebenwirkungen sind mindestens teilweise dosisabhängig. Weitere Probleme sind Bauchschmerzen, Muskelschmerzen, Ataxie, Gewichtsverlust und Exantheme. Zentralnervöse Symptome wie Schwindel, Aufregung, Verwirrung sind schwierig zu interpretieren und offenbar nicht signifikant häufiger als unter Placebo.

Interaktionen

Kinetische Interaktionen ergeben sich aus der *Beeinflussung des Zytochrom-CYP1A2-Systems*: Gleichzeitige Verabreichung von Cimetidin (Tagamet® u.a.) führt zu erhöhten Tacrinspiegeln; Tacrin lässt andererseits die Plasmaspiegel von gleichzeitig verabreichtem Theophyllin ansteigen. Tacrin kann die Magensekretion anregen und deshalb die Verträglichkeit nicht-steroidaler Entzündungshemmer beeinträchtigen. Tacrin kann die Wirkung anderer Medikamente mit cholinergen Wirkungen wie z.B. Bethanechol (Myocholine Glenwood®) verstärken oder die Wirksamkeit von Anticholinergika reduzieren.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Tacrin (Cognex®) ist als Kapseln zu 10, 20, 30 und 40 mg erhältlich und bisher in der Schweiz nicht kassenzulässig. Die Behandlung soll mit täglich 40 mg, verteilt auf vier Einzeldosen zu 10 mg (zwischen den Mahlzeiten), begonnen werden. Unter Beachtung von Vorsichtsmassnahmen kann jeweils nach sechs Wochen die Tagesdosis um 40 mg erhöht werden, bis zu einem Maximum von 160 mg (4mal 40 mg) pro Tag. Die Vorsichtsmassnahmen beziehen sich auf die Hepatotoxizität des Präparates und werden nicht von allen Fachleuten identisch formuliert. Die in Tabelle 2 zusammengestellten Regeln sind etwas restriktiver als diejenigen, die in der Schweiz von der Herstellerfirma genannt werden. In der Schwangerschaft und Stillzeit ist Tacrin kontraindiziert.

Da die Kapseln zu 30 und zu 40 mg Azorubin (E 122) enthalten, ist bei Personen mit Azofarbstoff- oder Acetylsalicylsäure-Allergie Vorsicht angezeigt.

Die Behandlung mit Tacrin kostet (für eine Tagesdosis zwischen 40 und 160 mg) zwischen 240 und 260 Franken pro Monat. Dazu kommen die Kosten für die vermehrten medizinischen Konsultationen und für die Transaminase-Bestimmungen.

Tabelle 2: Vorsichtsmassnahmen zur Vermeidung signifikanter Hepatotoxizität⁸

-
- Personen mit vorbestehender Leberkrankheit oder erhöhten Leberenzymen sowie mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz sollen nicht mit Tacrin behandelt werden.
 - Von der empfohlenen Dosierung soll nicht abgewichen werden: Anfangsdosis 40 mg (4mal 10 mg) pro Tag, Dosissteigerung jeweils alle 6 Wochen um 40 mg pro Tag bis zu einem Maximum von 160 mg (4mal 40 mg) pro Tag.
 - Die ALT-Werte müssen am Anfang jede zweite Woche, bei einer Langzeitbehandlung alle drei Monate kontrolliert werden. Wenn die Werte über die obere Normgrenze ansteigen, soll wöchentlich kontrolliert werden.
 - Wenn die ALT-Werte das Dreifache des obersten Normwerts übersteigen, muss Tacrin abgesetzt werden. Übersteigt der ALT-Wert das Zwanzigfache der obersten Norm, so kommt eine erneute Tacrinbehandlung nicht in Frage. Personen, deren ALT weniger als das Zehnfache des obersten Normwertes beträgt, können nach Normalisierung der Enzymwerte erneut mit Tacrin behandelt werden. Steigt die ALT wiederum auf ähnlich hohe Werte wie bei der ersten Behandlung, so ist das Medikament definitiv abzusetzen. Für Personen im Zwischenbereich (ALT zwischen 10- und 20mal oberster Normwert) muss individuell entschieden werden.

Kommentar

In einer Bevölkerung, die jedes Jahr durchschnittlich etwas älter wird, steigt die Bedeutung der senilen Demenz fortlaufend an. Es ist daher offensichtlich, dass eine gut wirksame und verträgliche Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit einen grossen therapeutischen Fortschritt darstellen würde. Tacrin ist das erste Medikament, das spezifisch zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit eingeführt wurde. Von einer gut wirksamen und verträglichen Behandlung kann aber noch keine Rede sein. Je nach Wahl der Beurteilungskriterien lässt sich aus den bisher publizierten Studienresultaten für 5 bis 40% der Patienten eine vorteilhafte Tacrinwirkung errechnen.¹ Über die Beeinflussung der Lebensqualität durch Tacrin weiss man bis heute bemerkenswert wenig. Zu berücksichtigen ist auch, dass mindestens 20% der mit Tacrin Behandelten das Medikament wegen seiner Nebenwirkungen definitiv absetzen müssen. So sind es letztlich im Durchschnitt vielleicht 10% aller Alzheimer-Kranken, die erfolgreich mit Tacrin behandelt werden können. Leider sind keine Merkmale bekannt, die eine Voraussage erlaubten, welche Alzheimer-Kranken Tacrin vertragen und davon profitieren werden.

Zu einem Therapieversuch wird man sich nur entschliessen, wenn die **Diagnose** einer Alzheimer-Krankheit feststeht (z.B. nach DSM IV), wenn **behebbar Ursachen** berücksichtigt worden sind (Benzodiazepine und Medikamente mit zentraler anticholinergischer Wirkung absetzen!) und wenn geeignete **individuelle Voraussetzungen** vorhanden sind. Eine Behandlung mit Tacrin erfordert ein hohes Mass an Kooperation (Medikamenteneinnahme, Laborkontrollen). Vor- und Nachteile sind deshalb unter Mitwirkung der Kranken und ihren Angehörigen sorgfältig abzuwägen.

Literatur

- 1 Davis KL, Powchik P. Lancet 1995; 345: 625-30
- 2 Madden S et al. Clin Pharmacokinet 1995; 28: 449-57
- 3 Antuono PG. Arch Intern Med 1995; 155: 1766-72
- 4 Summers WK et al. N Engl J Med 1986; 315: 1241-5
- 5 Farlow M et al. JAMA 1992; 268: 2523-9
- 6 Knapp MJ et al. JAMA 1994; 271: 985-91
- 7 Davis KL et al. N Engl J Med 1992; 327: 1253-9
- 8 Balson R et al. CNS Drugs 1995; 4: 168-81

Synopsis

Formestan

E. Gysling

Formestan (Lentaron®) ist ein neuer Aromatasehemmer, der zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Die Aromatase ist ein Enzym, welches für die Bildung von Östrogenen aus androgenen Vorstufen verantwortlich ist. Bei Frauen

nach der Menopause (oder nach Ovariectomie) entstehen Östrogene durch Aromatase-Einwirkung in der Haut, in den Muskeln, in der Leber und im Fettgewebe aus Androstendion, das in der Nebennierenrinde gebildet wird. Formestan ist ein Androstendion-Derivat (4-Hydroxyandrostendion), das die Aromatase kompetitiv hemmt und so die Östrogensynthese blockiert.¹ Im Gegensatz zu Aminoglutethimid (Orimeten®) führt es nicht zu einer Hemmung der Kortikosteroidsynthese in der Nebennierenrinde. Bei Frauen nach der Menopause bewirkt Formestan eine Abnahme der Estradiol-Plasmaspiegel um 50 bis 70%.

Bei Frauen vor der Menopause werden die Östrogene hauptsächlich in den Ovarien gebildet. Formestan allein vermag die Biosynthese nicht wirksam zu hemmen; zusammen mit einem LH-RH-Agonisten wie Goserelin (Zoladex®) senkt es jedoch die Estradiolspiegel signifikant.

Im Tierversuch erreicht Formestan bei fast allen Tieren mit chemisch induziertem Mammakarzinom eine Tumorregression.

Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme wird Formestan rasch resorbiert. Das Medikament ist aber bisher vorwiegend intramuskulär verabreicht worden. Die intramuskuläre Injektion führt zur Bildung eines Depots, aus dem Formestan langsam ins Blut aufgenommen wird. Maximale Plasmaspiegel werden 1 bis 2 Tage nach Injektion erreicht. Formestan wird rasch hepatisch metabolisiert; einzelne Metaboliten hemmen die Aromatase ebenfalls, wenn auch in geringerem Mass als Formestan selbst. Die Metaboliten werden mit dem Urin ausgeschieden; nach oraler Gabe wurde eine Plasmahalbwertszeit von 2 bis 3 Stunden beobachtet. Nach intramuskulärer Injektion beträgt die scheinbare Plasmahalbwertszeit initial 2 bis 4 Tage, später bis zu 10 Tagen.¹

Klinische Studien

Die bisher veröffentlichten Studien mit Formestan beziehen sich im wesentlichen auf etwa 1300 Frauen nach der Menopause, die an einem fortgeschrittenen Mammakarzinom mit Metastasen litten. Meistens waren diese Frauen zuvor mit anderen hormonalen Therapien behandelt worden und sprachen nicht mehr auf diese an. Fast alle Studien waren unkontrolliert oder lediglich Vergleiche zwischen verschiedenen Formestan-Dosen.

Die Reaktion auf die Therapie wurde allgemein nach den Kriterien der «Union Internationale Contre le Cancer» beurteilt. Von einem Ansprechen auf die Therapie wird dabei gesprochen, wenn sich die Tumordimensionen für mindestens 30 Tage um wenigstens 50% reduzieren und keine Tumorrogression an anderen Orten erfolgt (sogen. «partial response»). Eine «complete response» entspricht dem vollständigen Verschwinden von nachweisbaren Tumoren für mindestens 30 Tage.

Formestan zeigte sich ähnlich wirksam wie andere hormonale Therapien: So erreichte das Medikament zum Beispiel in einer deutschen Studie bei 23% von 91 Patientinnen eine vollständige oder teilweise Remission. Bei weiteren 29% wurde eine vorübergehende Stabilisierung der Krankheit festgestellt. In dieser Studie erhielten die Patientinnen zuerst drei Dosen zu 500 mg Formestan intramuskulär (im Abstand von je zwei Wochen), nachher jede zweite Woche 250 mg. Die besten Resultate wurden bei Patientinnen beobachtet, die zuvor auf Tamoxifen (Nolvadex® u.a.) angesprochen hatten.²

In anderen Studien wurde immer alle zwei Wochen entweder 250 oder 500 mg Formestan injiziert. Es fanden sich praktisch keine signifikanten Unterschiede zwischen der niedrigeren und der höheren Dosis.^{3,4} Die Ansprechrate war in verschiedenen Studien sehr unterschiedlich, ungefähr zwischen 10 und 50%.¹ Generell reagierten Frauen besser auf Formestan, wenn sie schon vorher gut auf hormonale Therapie angesprochen hatten. Weichteilmetastasen scheinen sich mit Formestan besser beeinflussen zu lassen als Knochen- oder viszerale Metastasen. Die Dauer der Remission unter Formestan ist ebenfalls sehr variabel und beträgt einige wenige Monate bis über ein Jahr. Ein direkter Zusammenhang mit dem Ausmass der Senkung der Östrogenspiegel im Blut konnte nicht nachgewiesen werden.¹

In zwei der bisher veröffentlichten Studien wurde Formestan *als erste hormonale Therapie* bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom eingesetzt.^{5,6} Von besonderem Interesse ist ein *Vergleich mit Tamoxifen*: Von 409 Frauen, die in diese randomisierte Studie aufgenommen wurden, konnten die Resultate bei 348 beurteilt werden. Die Behandlung mit Formestan (250 mg i.m. alle zwei Wochen) führte bei 33% zu einer vollständigen oder partiellen Remission, die Behandlung mit Tamoxifen (30 mg täglich per os) ergab ein entsprechendes Resultat bei 37%. Die Remission unter Formestan dauerte durchschnittlich 15 Monate, unter Tamoxifen 20 Monate. Tamoxifen vermochte eine erneute Progression der Krebskrankheit signifikant besser zu verzögern als Formestan.⁶ Mit Aminoglutethimid oder Gestagenen ist Formestan nicht in randomisierten Studien direkt verglichen worden; indirekte Vergleiche lassen annehmen, dass diese hormonalen Therapien eine ähnliche Wirksamkeit aufweisen.

Über die Anwendung von Formestan bei Frauen *vor der Menopause* weiss man wenig. In einer kleinen Studie wurde bei fünf prämenopausalen Patientinnen unter Formestan allein keine Besserung erreicht, wohl aber bei vier von sechs Frauen, die das Medikament in Kombination mit Goserelin erhielten.⁷

Unerwünschte Wirkungen

Lokale Reaktionen auf die intramuskuläre Injektion (Juckreiz, Schmerzen, Knotenbildung, gelegentlich sterile Abszesse, lokale Entzündungen) lassen sich bei 10 bis 15% der behandelten Frauen beobachten.¹ Eine 250-mg-Dosis scheint weniger lokale Probleme zu verursachen als die höhere Dosis. Ebenfalls etwa 12% der Patientinnen haben systemische Nebenwirkungen. Einige davon (z.B. Hitzewallungen) können als Folge der Östrogensuppression verstanden werden. Schläfrigkeit, Exantheme, Brechreiz, Gesichtssödem und Krämpfe sind weitere Symptome, die gelegentlich beobachtet werden. Einige Minuten nach der Injektion sind bei etwa 2% der Behandelten anaphylaktoide Reaktionen aufgetreten. Rund 5% der Patientinnen brechen die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab.¹ Bisher gibt es keine Hinweise auf eine klinisch bedeutsame Beeinflussung der Nebennierenrinden-Funktion. Im (indirekten) Vergleich mit dem weniger spezifischen Aromatasehemmer Aminoglutethimid, der häufig Müdigkeit, Hautreaktionen und Brechreiz verursacht, erscheint Formestan deutlich besser verträglich.¹

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Formestan (Lentaron® i.m. Depot) ist in Form von lyophilisierter Trockensubstanz (1 Vial zu 250 mg Formestan + Hilfsstoffe)

erhältlich. Die Substanz soll kurz vor der Injektion in 2 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst werden. Es wird empfohlen, alle zwei Wochen 250 mg langsam intramuskulär zu injizieren (Vorsicht: Injektion in das Fettgewebe oder in Blutgefässe vermeiden!). Das Präparat soll *nur bei Frauen nach der Menopause* angewandt werden. Da entsprechende Erfahrungen fehlen, soll es auch bei fortgeschrittenen Leber- oder Nierenerkrankungen vermieden werden. Eine Behandlung mit Formestan (zwei Injektionen monatlich) kostet CHF 405.60 pro Monat. Zum Vergleich: die Behandlung mit maximalen Dosen von Aminoglutethimid/Hydrocortison kostet 230 Franken monatlich.

Kommentar

Formestan kann als mögliche Alternative für die Hormontherapie des metastasierenden Mammakarzinoms bezeichnet werden, wenn die erste Wahl (in der Regel Tamoxifen) versagt hat. Das neue Medikament ist wahrscheinlich besser verträglich, aber auch teurer als die bisher vorhandenen Alternativen. Sein genauer Stellenwert bleibt so lange unbestimmt, als noch keine randomisierten Vergleiche mit Aminoglutethimid oder mit einem Gestagen vorliegen. Dabei müsste auch die Lebensqualität unter der einen und der anderen Behandlung evaluiert werden. Die bisher einzige Vergleichsstudie mit Tamoxifen spricht nicht für eine Überlegenheit von Formestan bei der primären Hormontherapie des metastasierenden Mammakarzinoms.

Literatur

- 1 Wiseman LR, McTavish D. Drugs 1993; 45: 66-84
- 2 Possinger K et al. Ann Oncol 1994; 5 (Suppl 7): S7-10
- 3 Zilembo N et al. Tumori 1994; 80: 433-7
- 4 Bajetta E et al. Br J Cancer 1994; 70: 145-50
- 5 Zilembo N et al. J Cancer Res Clin Oncol 1995; 121: 378-82
- 6 Perez-Carrion R et al. Ann Oncol 1994; 5 (Suppl 7): S19-24
- 7 Stein RC et al. Br J Cancer 1990; 62: 679-83

Diese Nummer wurde am 8. Dezember 1995 redaktionell abgeschlossen.

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. Carola Knierim, Schönaustr. 39, CH-9000 St.Gallen
PD Dr. Andreas Stuck, Zentrum Geriatrie/Rehabilitation, Zieglerspital, CH-3001 Bern

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Thomas Kappeler, Peter Ritzmann
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-),
Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil
Telefon (073) 25 03 66, Telefax (073) 25 03 77, e-mail: infomed@ping.ch
© 1995 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.