

Jahrgang 30

Nummer 13/2008

Rivaroxaban (E. Gysling) 49

Ein direkter Hemmer von Faktor-Xa, der oral verabreicht werden kann. Dieses Antikoagulans ist bisher zur Thromboembolie-Prophylaxe nach grossen orthopädischen Eingriffen zugelassen. Sein Nutzen/Risiko-Profil ist noch ungenügend definiert.

Fesoterodin (UP. Masche) 51

Wie aus dem schon länger bekannten Tolterodin entsteht aus Fesoterodin der Metabolit 5-Hydroxy-Methyl-Tolterodin, der für die Wirkung bei Reizblase-Beschwerden verantwortlich ist. Beide Medikamente weisen eine ähnliche, relativ bescheidene Wirksamkeit auf.

Synopsis

Rivaroxaban

E. Gysling

Rivaroxaban (Xarelto[®]) wird zur oralen Prophylaxe von thromboembolischen Komplikationen nach grossen orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Das Medikament ist ein direkter Hemmer des aktivierten Faktors X (Faktor Xa). Der Faktor Xa spielt eine wichtige Rolle innerhalb der Gerinnungskaskade, da er über den Prothrombinasekomplex bewirkt, dass Prothrombin zu Thrombin umgewandelt wird. Die gerinnungshemmende Wirkung von Rivaroxaban lässt sich mit verschiedenen Tests (z.B. INR, HEP-Test) nachweisen; ein entsprechendes Monitoring wird jedoch nicht empfohlen. Fondaparinux (Arixtra[®]) hemmt ebenfalls selektiv den Faktor Xa, wobei es sich aber um eine indirekte Hemmung handelt (via Aktivierung von Antithrombin III). Rivaroxaban gleicht keinem der bekannten Antikoagulantien; es handelt sich um ein Oxazolidinonderivat. Seine Struktur ist somit mit derjenigen des Antibiotikums Linezolid (Zyvoxid[®]) verwandt.

Pharmakokinetik

Bei oraler Verabreichung beträgt die biologische Verfügbarkeit von Rivaroxaban 80 bis 100%. 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme werden maximale Plasmaspiegel erreicht. Das Medikament ist Substrat von verschiedenen Zytochromen und Transportproteinen (z.B. P-Glykoprotein). In vitro konnten 18 verschiedene Rivaroxaban-Metaboliten nachgewiesen werden.¹ Im Plasma findet sich praktisch nur unver-

ändertes Rivaroxaban.² Das Medikament wird etwa zu 2/3 (teilweise unverändert) mit dem Urin und zu 1/3 mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt bei jungen Leuten etwa 7 Stunden, bei alten jedoch 12 Stunden.

Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Clearance von Rivaroxaban vermindert, entsprechend sind die Plasmaspiegel bei mässig bis stark ausgeprägter Leberinsuffizienz signifikant erhöht. Auch bei Niereninsuffizienz erfolgt die Ausscheidung verzögert, weshalb mit einer stärkeren antikoagulierenden Wirkung gerechnet werden muss.

Klinische Studien

Die im Folgenden beschriebenen Studien zur *postoperativen Thromboembolie-Prophylaxe* hatten alle denselben kombinierten Wirksamkeits-Endpunkt – eine phlebographisch nachgewiesene tiefe Venenthrombose, eine nicht-tödliche Lungenembolie oder der Tod. Der primäre Sicherheits-Endpunkt war in der Regel als «gefährliche Blutung» (bzw. «major bleeding») definiert. Die Studien wurden bei Personen durchgeführt, bei denen ein Totalersatz des Hüft- oder des Kniegelenkes erfolgt war. Da oft bei vielen Teilnehmenden keine Phlebographie durchgeführt oder korrekt interpretiert werden konnte, beruht die Datenanalyse «per protocol» meistens nur auf 60 bis 75% der Teilnehmenden.

In vier *Dosis-Findungsstudien* wurden Rivaroxaban-Tagesdosen zwischen 5 und 60 mg (entweder in *einer* Dosis oder in zwei täglichen Einzeldosen) gegen Enoxaparin (Clexane[®], 40 bis 60 mg, entsprechend 4000 bis 6000 IE Anti-Xa pro Tag) getestet. Diese Studien umfassten jeweils rund 600 bis 800 Personen und dauerten 5 bis 9 Tage, worauf die beidseitige Phlebographie vorgenommen wurde. Es konnte *nicht* gezeigt werden, dass der primäre Wirksamkeits-Endpunkt von der Rivaroxaban-Dosis abhängig wäre. Dagegen fand sich ein signifikanter Anstieg der Blutungshäufigkeit mit höheren Rivaroxaban-Dosen, weshalb für die weiteren klinischen Studien eine Tagesdosis von 10 mg empfohlen wurde.³⁻⁶

Der Wirksamkeitsnachweis für die Zulassung von Rivaroxaban beruht in erster Linie auf drei grossen Doppelblindstudien:

In die grösste dieser Studien wurden 4541 Personen aufgenommen, die eine *Hüftgelenk-Prothese* erhielten (RECORD1-Studie). Sie wurden während durchschnittlich 36 Tagen mit Rivaroxaban (täglich 10 mg per os) oder Enoxaparin (täglich 40 mg s.c.) behandelt. Rivaroxaban war wirksamer: Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt – evaluiert bei etwa 70% der Teilnehmenden – wurde bei 1,1% der mit Rivaroxaban Behandelten und, signifikant häufiger, bei 3,7% der Enoxaparingruppe beobachtet. Symptomatische thromboembolische Ereignisse ereigneten sich während der Therapie bei 6 (0,3%) Personen unter Rivaroxaban und bei 11 (0,5%) unter Enoxaparin. Gefährliche Blutungen traten bei 6 (0,3%) unter Rivaroxaban und bei 2 (0,1%) unter Enoxaparin auf.⁷

In einer Studie mit 2531 Personen, bei denen ein *Kniegelenkersatz* erfolgte (RECORD3), wurde in zwei Gruppen genau wie in RECORD1 behandelt, aber nur während 11 bis 15 Tagen. Hier wurde der primäre Wirksamkeits-Endpunkt – beurteilt bei etwa 67% der Teilnehmenden – in der Rivaroxaban-Gruppe bei 9,6% und in der Enoxaparin-Gruppe bei 18,9% beobachtet. Symptomatische thromboembolische Ereignisse traten unter Rivaroxaban bei 0,7% und unter Enoxaparin bei 2,0% auf. Gefährliche Blutungen waren in den beiden Gruppen ähnlich selten (Rivaroxaban: 0,6%, Enoxaparin: 0,5%).⁸

In die Studie RECORD4, die noch nicht in den Einzelheiten veröffentlicht ist, wurden gemäss Angaben der Hersteller 3148 Personen nach *Kniegelenkersatz* aufgenommen. Hier wurde Rivaroxaban (10 mg/Tag) mit der in Nordamerika üblichen zweimal-täglichen Enoxaparin-Dosis (je 30 mg) verglichen. Die Behandlung dauerte 10 bis 14 Tage, die phlebographische Untersuchung wurde aber erst nach 40 Tagen vorgenommen. Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt wurde so bei 6,9% der Rivaroxaban-Gruppe und bei 10,1% der Enoxaparin-Gruppe beobachtet. Symptomatische thromboembolische Ereignisse traten unter Rivaroxaban bei 0,7% und unter Enoxaparin bei 1,2% auf. Gefährliche Blutungen waren mit einer Inzidenz von 0,7% unter Rivaroxaban häufiger als unter Enoxaparin (0,3%).⁹

Wenig aussagekräftig ist die RECORD2-Studie (bei Personen nach Hüftgelenkersatz), da hier eine kurzdauernde Therapie mit Enoxaparin (während 10 bis 14 Tagen) mit einer wesentlich längeren Rivaroxaban-Behandlung (während 31 bis 39 Tagen) verglichen wurde.¹⁰

Rivaroxaban wurde auch als *Therapie bei manifester tiefer Venenthrombose* untersucht. In randomisierten, offenen Vergleichsstudien wurden Personen mit einer tiefen Venenthrombose während 12 Wochen entweder mit verschiedenen Rivaroxaban-Dosen oder mit den üblichen Medikamenten (initial niedermolekulare Heparine, anschliessend orale Antikoagulantien) behandelt. Die Beurteilung des Therapieerfolgs erfolgte in erster Linie mittels Ultraschall-Untersuchung. Nennenswerte Wirksamkeits-Unterschiede zwischen den verschiedenen Rivaroxaban-Dosen und den beiden Therapieverfahren konnten nicht gefunden werden.^{11,12} In einer dieser Studien wurden mit dem konventionellen

Verfahren keine gefährlichen Blutungen verursacht, mit Rivaroxaban dagegen dosisabhängig bei 1,7 bis 3,3% der Behandelten.¹¹

Unerwünschte Wirkungen

Blutungen sind die wichtigsten Komplikationen einer gerinnungshemmenden Therapie. Gefährliche Blutungen sind jedoch selten, weshalb selbst Studien mit mehreren Tausend Teilnehmerinnen und Teilnehmern nicht die nötige «Power» besitzen, um signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Therapien aufzuzeigen. Nach bisherigem Wissen sind jedenfalls gefährliche Blutungen unter Rivaroxaban nicht signifikant häufiger als unter Enoxaparin. Immerhin ist anzumerken, dass gesamthaft in den vier RECORD-Studien 25 (von etwa 6250) Personen gefährliche Blutungen hatten, unter Enoxaparin dagegen nur 14 (von etwa 6300). Rein zahlenmässig waren also relevante Blutungen unter Rivaroxaban deutlich häufiger. Weniger bedeutsame Blutungen sind unter Rivaroxaban bei 5 bis 10% der Behandelten zu beobachten, etwas häufiger als unter Enoxaparin. Auch Brechreiz sowie ein Anstieg der Leberenzyme (Transaminasen, γ GT) sind während der Rivaroxaban-Behandlung häufig.

Interaktionen

Starke Hemmer von CYP3A4 oder von P-Glykoprotein können zu einem klinisch bedeutsamen Anstieg der gerinnungshemmenden Wirkung führen; dies ist für Ketoconazol (Nizoral[®]) und Ritonavir (Norvir[®]) nachgewiesen. Ebenso kann die Rivaroxaban-Wirkung durch einen starken CYP3A4-Induktor wie Rifampicin (Rimactan[®] u.a.) deutlich vermindert werden. Clopidogrel (Plavix[®]) sowie wahrscheinlich auch Acetylsalicylsäure (Aspirin[®] u.a.) und nicht-steroidale Entzündungshemmer können mit Rivaroxaban zusammen zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Rivaroxaban (Xarelto[®]) soll, adäquate lokale Hämostase vorausgesetzt, erstmals 6 bis 10 Stunden nach dem orthopädischen Eingriff eingenommen werden; die Dosis beträgt 10 mg täglich. Empfohlen wird die Verabreichung für 6 Wochen nach einer grösseren Hüftgelenkoperation bzw. für 2 Wochen nach einer grösseren Kniegelenkoperation. Rivaroxaban ist während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Personen mit hämorrhagischer Diathese und fortgeschrittener Leber- oder Niereninsuffizienz kontraindiziert. Bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren sind die Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht dokumentiert. Das Präparat ist limitiert kassenzulässig und kostet CHF 10.25 pro Tag, also ungefähr gleich viel wie 40 mg Enoxaparin (CHF 10.45 pro Tag).

Kommentar

Ob Rivaroxaban tatsächlich wirksamer und ebenso gut verträglich ist wie die bisher verwendeten Methoden zur Thromboembolieprophylaxe, ist noch keineswegs gesichert. Verschiedene der oben erwähnten Daten weisen darauf hin, dass das Blutungsrisiko unter Rivaroxaban möglicherweise grösser ist als unter niedermolekularen Heparinen. Unge-

löste Fragen stellen sich auch im Zusammenhang mit dem kombinierten Wirksamkeits-Endpunkt der Studien: Wie ist es möglich, dass dieser Endpunkt nach Hüftgelenkersatz in einer einwöchigen Studie bei etwa 15%,⁴ in einer anderen, fünfjährigen Studie dagegen nur bei 1 bis 4% der Teilnehmenden erreicht wurde?⁷ Kommt es einfach darauf an, genügend lange zu behandeln? Oder ist eine phlebographisch nachgewiesene Venenthrombose kein geeigneter Surrogatendpunkt? Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass eine systematische Übersicht zur Thromboembolieprophylaxe nach orthopädischen Eingriffen zum Schluss gelangt, neuere Antikoagulantien wie die niedermolekularen Heparine oder Fondaparinux und Rivaroxaban hätten keine Vorteile, sondern seien vielmehr mit einer höheren Mortalität als andere Methoden assoziiert.¹³ Solange wir nicht mehr über Rivaroxaban wissen, ist grösste Zurückhaltung angezeigt und insbesondere auch davor zu warnen, das Medikament bei bisher nicht zugelassenen Indikationen einzusetzen.

Literatur

- 1 Lang D et al. Drug Metab Dispos 2009; 37: 1046-55
- 2 Weinz C et al. Drug Metab Dispos 2009; 37: 1056-64
- 3 Turpie AG et al. J Thromb Haemost 2005; 3: 2478-86
- 4 Eriksson BI et al. J Thromb Haemost 2006; 4: 121-8
- 5 Eriksson BI et al. Circulation 2006; 114: 2374-81
- 6 Eriksson BI et al. Thromb Res 2007; 120: 685-93
- 7 Eriksson BI et al. N Engl J Med 2008; 358: 2765-75
- 8 Lassen MR et al. N Engl J Med 2008; 358: 2776-86
- 9 http://www.eurekalert.org/pub_releases/2008-05/epr-rpi053008.php
- 10 Kakkar AK et al. Lancet 2008; 372: 31-9
- 11 Agnelli G et al. Circulation 2007; 116: 180-7
- 12 Buller HR et al. Blood 2008; 112: 2242-7
- 13 Sharrock NE et al. Clin Orthop Relat Res 2008; 466: 714-21

Synopsis

Fesoterodin

UP. Masche

Fesoterodin (Toviaz®) wird für die Behandlung der Reizblase empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Als Reizblase bezeichnet man ein Syndrom, bei dem die Betroffenen ohne klare Ursache über Harndrang, Pollakisurie, Nykturie und oft auch Inkontinenz klagen. Die wichtigsten Medikamente zur Behandlung von Reizblasen-Beschwerden sind *Anticholinergika*. Diese Substanzen blockieren muskarinische Rezeptoren, die im Körper in fünf verschiedenen Varianten vorkommen (M1 bis M5). Der M3-Typ gilt als hauptverantwortlich bei der Regulierung der Harnblasenkontraktion.

Fesoterodin ist das rechtsdrehende Enantiomer eines Diphenylpropylamin-Derivates und wird in Form eines Fumarats

dargeboten. Es lässt sich als «Prodrug» definieren, da für die pharmakologische Aktivität der Metabolit *5-Hydroxy-Methyl-Tolterodin* (5-HMT) verantwortlich ist. 5-HMT ist auch der wichtigste Metabolit von *Tolterodin* (Detrusitol® SR) – bei jenem Mittel ebenfalls wesentlich zur pharmakologischen Aktivität beitragend. 5-HMT hemmt die muskarinischen Rezeptoren, wobei es in Bezug auf die fünf Rezeptortypen keine Selektivität erkennen lässt. Wie man urodynamisch zeigte, wird nach Gabe von Fesoterodin die Detrusoraktivität gebremst und die Blasenkapazität erhöht.¹⁻³

Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung lässt sich Fesoterodin im Plasma nicht nachweisen, weil es durch unspezifische Esterasen rasch zu 5-HMT hydrolysiert wird. (Dies bildet den Unterschied zu Tolterodin, wo die Umwandlung zu 5-HMT über CYP2D6 erfolgt.) Nach Einnahme der sich im Handel befindlichen Fesoterodin-Retardtablette dauert es rund 5 Stunden, bis die maximale Plasmakonzentration von 5-HMT erreicht ist. Gemessen an 5-HMT liegt die biologische Verfügbarkeit von Fesoterodin bei gut 50%. 5-HMT wird in der Leber vor allem über CYP3A4 und CYP2D6 weiter abgebaut, wobei die Produkte kaum mehr pharmakologisch aktiv sind. Die endgültige Ausscheidung geschieht zum grossen Teil über den Urin. Die Halbwertszeit von 5-HMT beträgt 4 Stunden; beim Retardpräparat erfährt sie eine scheinbare Verlängerung auf 7 Stunden, weil die Resorption länger dauert als die Elimination. Bei Personen mit verminderter CYP2D6-Aktivität («poor metabolisers») kann sich die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) verdoppeln und das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen. In einem ähnlichen Ausmass steigt die Exposition bei fortgeschrittener Leber- oder Niereninsuffizienz.¹⁻³

Klinische Studien

Bei der Dokumentation zur Wirksamkeit des Fesoterodin-Retardpräparates bei Reizblasen-Beschwerden stehen zwei doppelblinde Phase-III-Studien im Zentrum. Beide währten 12 Wochen und setzten sich mit erwachsenen Personen auseinander, die seit mindestens einem halben Jahr unter *typischen Reizblasen-Symptomen* litten. In beiden wurden als primäre Endpunkte die Abnahme der Miktionsfrequenz und der Dranginkontinenz-Episoden sowie die Ansprechrates festgelegt.

In der ersten Studie erhielten 800 Personen eine von zwei Fesoterodin-Dosen (1-mal 4 oder 8 mg/Tag) oder ein Placebo. Im Durchschnitt sank die Anzahl der Blasenentleerungen mit der niedrigeren Fesoterodin-Dosis von 12,9 auf 11,3 pro Tag, mit der höheren von 12,0 auf 9,9 pro Tag und mit Placebo von 12,2 auf 11,1 pro Tag. Die Dranginkontinenz-Episoden reduzierten sich mit der niedrigeren Fesoterodin-Dosis von 3,9 auf 2,3 pro Tag, mit der höheren von 3,9 auf 1,6 pro Tag und mit Placebo von 3,7 auf 2,7 pro Tag. Über eine Linderung der Beschwerden berichteten 64% der mit 4 mg Behandelten, 74% der mit 8 mg Behandelten und 45% in der Placebogruppe.⁴

Die zweite Studie, 1103 Individuen umfassend, war im Grossen und Ganzen identisch; sie enthielt jedoch eine zusätzliche, vierte Behandlungsgruppe, in der – ebenfalls in retardierter Form – *Tolterodin* (1-mal 4 mg/Tag) verabreicht

wurde. Beide Anticholinergika verminderten die Häufigkeit von Miktionen und die Dranginkontinenz signifikant besser als Placebo. Der Prozentsatz, bei dem die Behandlung subjektiv half, erreichte unter der niedrigeren Fesoterodin-Dosis 75%, unter der höheren 79%, unter Tolterodin 72% und unter Placebo 53%.⁵ Gemäss einer nachträglich publizierten Analyse fand sich in einzelnen Aspekten auch ein signifikanter Unterschied zwischen der höheren Fesoterodin-Dosis und Tolterodin⁶ – ein Ergebnis, das indessen nicht überrascht und als wertlos zu betrachten ist, da für die Berechnung keine äquipotenten Dosen verwendet wurden und die Studie auch nicht genug «Power» besass für einen Direktvergleich zwischen den beiden Substanzen.

Unerwünschte Wirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen, über die unter Fesoterodin geklagt wurde, waren Mundtrockenheit und Verstopfung. Auch über trockene Augen, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Dyspepsie, Dysurie, Harnverhalten, Harnwegsinfekte, Bauchschmerzen, periphere Ödeme, Leberenzymerrhöhung und Hautausschlag wurde berichtet. Dazu gibt es einzelne Fälle von Angina pectoris bzw. Brustschmerzen, QT-Verlängerung sowie Gastroenteritis bzw. Divertikulitis, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit der Fesoterodin-Einnahme vermutet wird.^{1,2}

Interaktionen

Die Tagesdosis von Fesoterodin sollte 4 mg nicht überschreiten, wenn es mit potenten CYP3A4-Hemmern kombiniert wird, die seinen Abbau bremsen. Gleiches ist bei starken CYP2D6-Hemmern zu berücksichtigen. CYP3A4-Induktoren vermindern die Fesoterodin-Plasmaspiegel.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Fesoterodin (Toviaz[®]) ist als Retardtabletten zu 4 mg und zu 8 mg erhältlich, die einmal pro Tag genommen werden. Es wird empfohlen, die Behandlung mit einer Tagesdosis von 4 mg zu beginnen; je nach Wirkung kann dann eine Erhöhung auf 8 mg erwogen werden. Für Fesoterodin gilt wie bei allen Anticholinergika, dass Begleitkrankheiten oder -zustände wie Prostatahyperplasie, Engwinkelglaukom, verminderte gastrointestinale Motilität oder Myasthenia gravis eine besonders strenge Indikationsstellung gebieten. Bei Leberinsuffizienz sollte man – abhängig vom Grad der Funktionseinbusse – die Tagesdosis von Fesoterodin auf 4 mg beschränken oder ganz auf das Mittel verzichten; auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz gilt diese Limite. Der Einsatz in der Schwangerschaft oder Stillzeit ist nicht geprüft und zu unterlassen.

Fesoterodin unterliegt der Kassenpflicht; es kostet mit der 4-mg-Tablette CHF 79.45 und mit der 8-mg-Tablette CHF 83.25 pro Monat. Bei einer Behandlung mit Tolterodin (Detrusitol[®] SR), Darifenacin (Emselex[®]) oder Solifenacin (Vesicare[®]) resultiert ungefähr derselbe Preis. Etwas billigere Anticholinergika sind Oxybutynin (Ditropan[®], dreimal 5 mg/Tag) mit 56.10 CHF oder Trospiumchlorid (Spasmo-Urgenin[®] Neo, zweimal 20 mg/Tag) mit 53.95 CHF pro Monat.

Kommentar

Da die Wirkung von Fesoterodin auf demselben Metaboliten beruht wie Tolterodin, wird nur Althergebrachtes aufgewärmt. Die Werbung verspricht eine vorteilhafte Pharmakokinetik; man spielt wohl darauf an, dass – im Gegensatz zu Tolterodin – bei der Umwandlung von Fesoterodin zum aktiven Metaboliten die CYP2D6-Aktivität keine Bedeutung hat. Wie im Abschnitt über die Pharmakokinetik erläutert, ist es aber auch bei Fesoterodin nicht so, dass der CYP2D6-Polymorphismus zu keinerlei Problemen führen würde. Man liegt kaum falsch, wenn man den Hauptgrund für die Einführung von Fesoterodin darin sieht, dass es das vom selben Hersteller stammende Tolterodin ablösen soll. Letzteres ist zur Zeit der weltweite Marktführer, verliert aber in den nächsten Jahren den Patentschutz. Auch Fesoterodin ändert nichts daran, dass die medikamentöse Behandlung der Reizblase im Allgemeinen nicht von sehr grossem Erfolg geprägt ist.⁷

Literatur

- 1 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/toviaz/H-723-en6.pdf>
- 2 <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/022030lbl.pdf>
- 3 Simon HU, Malhotra B. Swiss Med Wkly 2009; 139: 146-51
- 4 Nitti VW et al J Urol 2007; 178: 2488-94
- 5 Chapple C et al. Eur Urol 2007; 52: 1204-12
- 6 Chapple CR et al. BJU Int 2008; 102: 1128-32
- 7 Gysling E. pharma-kritik 2006; 28: 3-4

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.

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), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Layout und Sekretariat: Verena Gysling
Abonnementspreis für den Jahrgang 30 (2008, 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 – e-mail: sekretariat@infomed.ch
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
© 2009 Infomed Wil. All rights reserved.