

Jahrgang 32

Nummer 13/2010

<b>Ranolazin</b> (UP. Masche) .....	49
Zur symptomatischen Behandlung der Angina pectoris empfohlen, ist Ranolazin bei Personen mit pektanginösen Beschwerden wirksamer als Placebo. Mit anderen Antianginosa ist dieses relativ teure Medikament bisher nicht direkt verglichen worden.	
<b>Magen-Darm-Komplikationen von Antirheumatika</b> .....	51
Nicht-steroidale Antirheumatika sollten sehr zurückhaltend verschrieben werden. Als Prävention gastrointestinaler Nebenwirkungen kommt in erster Linie die Zugabe von Protonenpumpenhemmern in Betracht.	
<b>Denosumab bei Skelettmastasen</b> .....	52

## Synopsis

### Ranolazin

UP. Masche

Ranolazin (Ranexa®) wird zur symptomatischen Behandlung bei stabiler Angina pectoris empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Die elektrische Reizung der Herzmuskelzellen führt über einen Natriumeinstrom zur Depolarisation. Normalerweise schliessen sich die daran beteiligten Natriumkanäle rasch wieder; bei einer Ischämie oder anderen myokardialen Schädigung verzögert sich dieser Vorgang jedoch, was einen verlängerten Natriumeinstrom und einen Anstieg der Natriumkonzentration zur Folge hat; schliesslich entwickelt sich, indem Natrium gegen Kalzium ausgetauscht wird, eine intrazelluläre Kalziumakkumulation, welche die myokardiale Funktion auf verschiedene Weise beeinträchtigen kann.

Ranolazin, ein Piperazin-Derivat, hat einen nicht vollständig geklärten Wirkungsmechanismus. Man geht davon aus, dass es vor allem den späten Natriumeinstrom blockiert, der – wie oben angeführt – unter pathologischen Verhältnissen zu beobachten ist. Im Tierversuch wurde gezeigt, dass Ranolazin die diastolische Relaxation und den Blutfluss verbessert, den myokardialen Sauerstoffverbrauch senkt und die Herzmuskelzellen elektrisch stabilisiert. Dass Ranolazin über eine Hemmung der Fettsäureoxidation wirke, wie ursprünglich vermutet wurde, scheint dagegen bei therapeutischer Konzentration keine Rolle zu spielen.<sup>1-3</sup>

#### Pharmakokinetik

Ranolazin wird in retardierter Form eingenommen, weshalb es 2 bis 5 Stunden dauert, bis die maximale Plasmakon-

zentration erreicht ist. Beim Retardpräparat ist die biologische Verfügbarkeit nicht bestimmt; bei nicht-retardiertem Ranolazin (das klinisch nicht verwendet wird) bewegt sie sich zwischen 30 und 50%. Ranolazin wird grossenteils metabolisiert. Es sind 14 verschiedene Stoffwechselwege bekannt, von denen zwei, eine N-Alkylierung und eine O-Demethylierung, im Vordergrund stehen. Der Abbau erfolgt über CYP3A4 und etwas weniger über CYP2D6. Bei verminderter CYP2D6-Aktivität («poor metabolizers») ist die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um 25 bis 62% höher als bei normaler Aktivität («extensive metabolizers»). Ranolazin ist auch ein Substrat des Transportproteins P-Glykoprotein. Die endgültige Ausscheidung findet mehrheitlich über den Urin statt. Die Halbwertszeit von Ranolazin liegt bei 2 bis 3 Stunden; bei der Retardform wird sie scheinbar auf 7 Stunden hinausgeschoben, da die Resorption als eliminationsbestimmender Schritt wirkt. Sowohl bei eingeschränkter Nieren- wie Leberfunktion ist mit einer Zunahme der Ranolazin-Exposition zu rechnen.<sup>4,5</sup>

#### Klinische Studien

Die Ranolazin-Retardform ist bei Personen mit *koronarer Herzkrankheit* in vier als zentral zu gewichtenden Doppelblindstudien geprüft worden.

In einer placebokontrollierten *Dosisfindungsstudie* untersuchte man bei 175 Personen mit *stabiler Angina pectoris* drei verschiedene Ranolazin-Dosen (2-mal 500, 750 oder 1000 mg/Tag); andere antianginös wirkende Mittel wurden gestoppt. Alle drei Ranolazin-Dosen führten – unter offenkundiger Dosisabhängigkeit – innerhalb einer Woche zu einem signifikant besseren Ergometrie-Resultat als Placebo.<sup>6</sup>

791 Patienten und Patientinnen mit *stabiler Angina pectoris*, die mit *Atenolol* (Tenormin® u.a., 1-mal 50 mg/Tag), *Amlodipin* (Norvasc® u.a., 1-mal 5 mg/Tag) oder *Diltiazem* (Dilzem® u.a., 1-mal 180 mg/Tag) behandelt waren, erhielten während 12 Wochen *zusätzlich* Ranolazin (2-mal 750 oder 1000 mg/Tag) oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Verbesserung der durch eine Ergometrie bestimmten

*Gesamtbelastungsdauer.* Sie betrug zu Beginn in allen drei Gruppen knapp 7 Minuten; mit Placebo liess sie sich um 1 Minute 32 Sekunden verlängern, mit der niedrigeren Ranolazin-Dosis um 1 Minute 55 Sekunden und mit der höheren um 1 Minute 56 Sekunden. Das Auftreten von Angina pectoris bzw. einer signifikanten EKG-Veränderung (ST-Senkung um mindestens 1 mm) wurde unter Placebo um 1 Minute 54 Sekunden bzw. um 2 Minuten 5 Sekunden verzögert; unter der niedrigeren Ranolazin-Dosis waren es 2 Minuten 24 Sekunden bzw. 2 Minuten 25 Sekunden, unter der höheren 2 Minuten 20 Sekunden bzw. 2 Minuten 26 Sekunden. Die Zahl der wöchentlichen Angina-pectoris-Anfälle lag zu Studienbeginn bei ungefähr 4,5; in der Placebogruppe reduzierte sie sich auf 3,3, in den Ranolazin-Gruppen auf 2,5 bzw. 2,1.<sup>7</sup>

564 Personen, die trotz einer maximalen *Amlodipin*-Dosis von 10 mg/Tag noch mindestens dreimal pro Woche unter pektanginösen Beschwerden litten, verabreichte man Ranolazin (1 Woche lang 2-mal 500 mg/Tag, danach 6 Wochen 2-mal 1000 mg/Tag) oder Placebo; ausserdem gebrauchten zwischen 40 und 50% der Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen ein langwirkendes Nitrat, was als einzige weitere antianginöse Medikation erlaubt war. In der Ranolazin-Gruppe wurde die wöchentliche Frequenz von Angina-pectoris-Anfällen im Durchschnitt von 5,6 auf 2,9 gesenkt, in der Placebo-Gruppe von 5,7 auf 3,3.<sup>8</sup>

Die grösste Studie (n = 6560) fand bei Personen statt, bei denen ein *akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung* feststand und man die Standardbehandlung mit Ranolazin (während 12 bis 96 Stunden i.v., danach 2-mal 1000 mg täglich per os) oder Placebo ergänzte. Nach einer medianen Beobachtungszeit von knapp einem Jahr war in der Ranolazin-Gruppe bei 21,8% und in der Placebo-Gruppe bei 23,5% ein kardiovaskulär bedingter Todesfall, ein Myokardinfarkt oder eine erneute kardiale Ischämie eingetreten – Ereignisse, die in Kombination den primären Endpunkt bildeten. Ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ranolazin ergab sich lediglich beim Anteil derjenigen Personen, die über eine Verschlechterung der pektanginösen Beschwerden berichtet hatten (4,2 gegenüber 5,9%).<sup>9</sup>

### **Unerwünschte Wirkungen**

Als Nebenwirkungen von Ranolazin werden Schwindel, Asthenie, gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Verstopfung, Dyspepsie, Bauchschmerzen), Kopfschmerzen und periphere Ödeme genannt. Auch ein leichter Anstieg des Kreatinin- und Harnstoffspiegels kann sich entwickeln. Besonders in höherer Dosierung können *Synkopen* vorkommen (die beobachteten Fälle wurden alle als orthostatisch bzw. vasovagal eingestuft). Generell nimmt die Nebenwirkungsrate in hohen Dosen überproportional zu.<sup>4</sup>

Ranolazin kann dosisabhängig das QT-Intervall verlängern. Eine erhöhte Arrhythmie-Inzidenz hat sich noch nicht manifestiert, womöglich weil Ranolazin auch elektrophysiologische Eigenschaften besitzt, die gegenüber Arrhythmien schützend wirken.<sup>10</sup>

### *Interaktionen*

Substanzen, die mit einer relevanten Hemmung von CYP3A4, CYP2D6 oder des P-Glykoproteins einhergehen,

erhöhen die Ranolazin-Konzentration. Ranolazin wiederum übt ebenfalls eine Hemmwirkung auf CYP3A4, CYP2D6 und das P-Glykoprotein aus, was zum Beispiel die Plasmaspiegel von gleichzeitig verabreichtem Simvastatin (Zocor<sup>®</sup> u.a.) ansteigen liess.<sup>4</sup>

### **Dosierung, Verabreichung, Kosten**

Ranolazin (Ranexa<sup>®</sup>) wird als Retardtabletten zu 375, 500 und 750 mg angeboten, die zweimal täglich einzunehmen sind. Die Therapie sollte mit der 375-mg-Tablette begonnen werden; je nach Ansprechen kann die Dosis auf maximal 1500 mg/Tag erhöht werden. Die 750-mg-Tablette enthält den Azofarbstoff Tartrazin, der Allergien auslösen kann. Ranolazin ist freigegeben zur ergänzenden Behandlung bei stabiler Angina pectoris, wenn die Medikamente der ersten Wahl (Betablocker, Kalziumantagonisten, Nitrate) ungenügend wirken oder nicht vertragen werden. Es ist kontraindiziert bei einer Nierenfunktionsstörung mit einer Clearance unter 30 ml/min, bei einer fortgeschrittenen Leberinsuffizienz und in Kombination mit starken CYP3A4-Hemmern. Vorsicht ist geboten, wenn Ranolazin mit anderen Medikamenten verabreicht wird, die das QT-Intervall verlängern. Die Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen ist nicht erkundet.

Ranolazin, für das eine limitierte Kassenpflicht besteht, kostet unabhängig von der verordneten Dosis 100 Franken pro Monat. Es handelt sich somit um das teuerste antianginös wirkende Mittel. Mit den anderen Medikamenten erreichen die monatlichen Therapiekosten auch in höchster Dosierung kaum mehr als 15 bis 20 Franken; Ausnahmen bilden die Nitratpflaster (40-50 Franken), Nicorandil (Dancor<sup>®</sup>, 46 Franken) und Ivabradin (Procoralan<sup>®</sup>, 91 Franken).

### **Kommentar**

*Ranolazin wurde weder direkt mit anderen antiischämisch wirkenden Mitteln verglichen noch bei Patienten und Patientinnen geprüft, die bereits unter einer ausgebauten antianginösen Behandlung standen. Es fällt deshalb etwas schwer, zu erkennen, wo das Mittel im klinischen Alltag einen Platz finden sollte – umso mehr als es bei Koronarkranken keinerlei Verbesserung der Prognose verspricht und zu einem Preis angeboten wird, der innerhalb dieser therapeutischen Gruppe als prohibitiv zu bezeichnen ist. Dass Ranolazin anfällig gegenüber pharmakokinetischen Interaktionen zu sein scheint, trägt ebenfalls nicht zur Attraktivität bei. Es bleibt der Eindruck, dass mit Ranolazin – dessen erstmalige Patentierung 25 Jahre zurückliegt – ein «Ladenhüter» vorgelegt wird, der vor allem ökonomischen Erwägungen zu dienen hat.*

### *Literatur*

- 1 Stone PH. *Cardiol Clin* 2008; 26: 603-14
- 2 Nash DT, Nash SD. *Lancet* 2008; 372: 1335-41
- 3 Keating GM. *Drugs* 2008; 68: 2483-503
- 4 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000805/WC500045942.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000805/WC500045942.pdf)
- 5 Dobesh PP, Trujillo TC. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1659-76
- 6 Chaitman BR et al. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1375-82
- 7 Chaitman BR et al. *JAMA* 2004; 291: 309-16
- 8 Stone PH et al. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 566-75
- 9 Morrow DA et al. *JAMA* 2007; 297: 1775-83
- 10 Tafreshi MJ, Fisher E. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 689-93

# Magen-Darm-Komplikationen von Antirheumatika

Obwohl heute die gastro-intestinalen und kardiovaskulären Risiken der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) gut bekannt sind, stellen diese Medikamente immer noch eine wichtige therapeutische Option dar. Das britische «Drug and Therapeutics Bulletin» hat sich in der Nummer vom Februar 2011 mit der Frage befasst, wie sich die von diesen Medikamenten verursachten Magen-Darm-Probleme reduzieren liessen.<sup>1</sup> Diese Übersicht wird im Folgenden zusammengefasst.

Die schmerzlindernden und entzündungshemmenden Wirkungen der NSAR beruhen wahrscheinlich hauptsächlich auf der Hemmung der Zyklooxygenase 2 (COX-2), während die Hemmung der COX-1 für die gastro-intestinalen Nebenwirkungen bedeutsam ist. Deshalb wurden auch Medikamente entwickelt, die die COX-2 selektiv hemmen. Eine Meta-Analyse von 16 Beobachtungsstudien lässt ferner vermuten, dass gastro-duodenale Ulzera unter NSAR bei den Personen häufiger sind, bei denen sich ein Helicobacter-Infekt nachweisen lässt.<sup>2</sup>

### Selektive Hemmung der COX-2

Gemäss einer grossen retrospektiven Kohortenstudie sind Ulzera und gastro-intestinale Blutungen unter nicht-selektiven NSAR und unter selektiven COX-2-Hemmern gleich häufig.<sup>3</sup> In einer Meta-Analyse von 17 randomisierten Studien fand sich jedoch eine signifikant kleinere Zahl von Ulkus-bedingten Problemen unter (verschiedenen) COX-2-Hemmern als unter nicht-selektiven NSAR («Number Needed to Treat» = 116). Personen, die gleichzeitig auch mit (niedrig dosierter) Acetylsalicylsäure behandelt werden, haben einen geringeren Nutzen von COX-2-Hemmern.<sup>4</sup> Andere systematische Übersichten ergaben für *einzelne* COX-2-Hemmer ebenfalls einen Vorteil bezüglich peptischer Symptome und Komplikationen, wobei jedoch nur eine kleine Zahl der Behandelten profitierte; z.B. betrug die «Number Needed to Treat» 723, um mit Celecoxib (Celebrex®) gegenüber nicht-selektiven NSAR eine schwere Ulkuskomplikation zu verhüten.

Unter NSAR kommen auch Komplikationen im *unteren intestinalen Bereich* vor, beispielsweise an Divertikeln. Zusammengefasste Daten von drei Doppelblindstudien ergaben bezüglich Perforationen oder Blutungen im unteren Intestinum keinen signifikanten Unterschied zwischen Etoricoxib (Arcoxia®) und Diclofenac (Voltaren® u.a.).<sup>5</sup>

### Zugabe eines Protonenpumpenhemmers

In der bereits erwähnten Kohortenstudie profitierten Personen, die mit *nicht-selektiven NSAR oder COX-2-Hemmern* behandelt wurden, in ähnlichem Ausmass von der Zugabe eines Protonenpumpenhemmers (PPI).<sup>3</sup> Nach den Resulta-

ten einer Meta-Analyse, die sechs randomisierte Studien umfasste, vermag die Zugabe eines PPI zu *nicht-selektiven NSAR* das Auftreten von endoskopisch nachweisbaren gastro-duodenalen Ulzera hochsignifikant zu reduzieren.<sup>6</sup> Es bestehen allerdings Zweifel, ob endoskopisch sichtbare Läsionen ein geeignetes Mass für klinisch relevante gastro-duodenale Ulzera sind. In einer 12-Monats-Studie bei Personen mit einem hohen gastro-duodenalen Blutungsrisiko hatten Personen unter Celecoxib + PPI keine Blutung, während 9% der nur mit Celecoxib Behandelten bluteten.<sup>7</sup> Es gibt aber auch Studienresultate, wonach sich mit der Zugabe eines PPI zu einem nicht-selektiven NSAR nicht mehr erreichen liesse als durch die alleinige Verabreichung eines selektiven COX-2-Hemmers.

In einer randomisierten Studie bei Helicobacter-negativen Personen, die täglich eine *kleine Acetylsalicylsäure-Dosis* nahmen, fand sich eine signifikant reduzierte Zahl gastro-duodenaler Ulzera, wenn ein PPI zugegeben wurde («Number Needed to Treat» = 26).<sup>8</sup>

Bei der Verabreichung eines PPI ist zu berücksichtigen, dass PPI eventuell nosokomiale Infektionen mit Clostridium difficile begünstigen können. Epidemiologische Studien weisen ausserdem auf die Möglichkeit der Häufung von Frakturen unter PPI hin.

### Zugabe von Misoprostol

Gibt man zu NSAR zusätzlich Misoprostol (Cytotec® – auch unter dem Namen Arthrotec® als Kombination mit Diclofenac erhältlich), so finden sich endoskopisch 74% weniger Magenulzera und 58% weniger Duodenalulzera als ohne Misoprostol.<sup>4</sup> Gefährliche NSAR-Komplikationen wie Blutungen oder Perforationen waren unter Misoprostol in einer grossen Studie ebenfalls seltener als unter Placebo («Number Needed to Treat» = 260); in derselben Studie schieden aber mit Misoprostol Behandelte wegen Durchfall signifikant häufiger vorzeitig aus.<sup>9</sup> Gemäss den Resultaten von vier Studien ist Misoprostol bezüglich Magenulzera gleich gut wirksam wie PPI; die letzteren verhüten jedoch mehr Duodenalulzera.

### Andere präventive Massnahmen

Die Zugabe von *H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten* wie Ranitidin (Zantic® u.a.) kann – besonders in hoher Dosierung – endoskopisch nachweisbare Ulzera reduzieren. Ob dies auch einer Prävention klinisch relevanter Komplikationen entspricht, ist nicht dokumentiert.

Bei Helicobacter-positiven Personen, die mit einem NSAR behandelt werden sollen, verhütet die *Eradikation von Helicobacter pylori* endoskopisch sichtbare peptische Ulzera besser als keine Eradikation oder eine PPI-Zugabe; die entsprechende «Number Needed to Treat» beträgt 17. Eine Subgruppen-Analyse lässt allerdings annehmen, dass Personen, die bereits NSAR erhalten, nicht von einer Eradikation profitieren.<sup>10</sup>

### Schlussfolgerungen

In den Schlussfolgerungen wiederholt das «Drug and Therapeutics Bulletin» den Hinweis auf die Notwendigkeit, NSAR (auch selektive COX-2-Hemmer) wenn immer möglich nicht hochdosiert und langfristig zu verabreichen und

an das erhöhte gastro-intestinale Risiko bei gleichzeitiger Gabe von NSAR und Acetylsalicylsäure zu denken. Bei Personen, die während längerer Zeit mit einem NSAR (bzw. mit einem COX-2-Hemmer) behandelt werden müssen, können PPI die gastro-intestinalen Nebenwirkungen reduzieren. Dennoch bleibt ein Rest-Risiko von gefährlichen Komplikationen im oberen Magen-Darmtrakt bestehen. Auch kann die Zugabe eines PPI die gastro-intestinalen Nebenwirkungen wohl reduzieren, nicht aber die allen (selektiven und nicht-selektiven) NSAR eigene kardiovaskuläre Toxizität.

Die Bevorzugung von COX-2-Hemmern erscheint aus unserer Sicht nicht gerechtfertigt, da sich die entsprechenden Meta-Analysen nicht auf die aktuell erhältlichen COX-2-Hemmer beschränken und deshalb durch die Studien mit Rofecoxib (Vioxx®) beeinflusst sind, das bekanntlich bezüglich Magen-Darm bessere Resultate als andere COX-2-Hemmer lieferte.

Zusammengefasst von E. Gysling

- 1 Anon. Drug Ther Bull 2011; 49: 18-21
- 2 Huang JQ et al. Lancet 2002; 359: 14-22
- 3 Abraham NS et al. Am J Gastroenterol 2008; 103: 323-32
- 4 Rostom A et al. Drug Healthc Patient Saf 2009; 1: 47-71
- 5 Laine L et al. Gastroenterology 2008; 135: 1517-25
- 6 Rostom A et al. Cochrane Database Syst Rev 2002; (4): CD002296
- 7 Chan FKL et al. Lancet 2007; 369: 1621-6
- 8 Yeomans N et al. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2465-73
- 9 Silverstein FE et al. Ann Intern Med 1995; 123: 241-9
- 10 Vergara M et al. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 1411-8

---

## Notabene

---

### Denosumab bei Skelettmetastasen

Denosumab (Prolia®), ein neues Osteoporose-Medikament, das in einer der letzten «pharma-kritik»-Nummern vorgestellt wurde,<sup>1</sup> darf bei Männern mit Prostatakrebs und bei Frauen mit Brustkrebs verwendet werden, wenn wegen einer endokrinen Behandlung von einem verstärkten Knochenabbau auszugehen ist.

Das Ergebnis einer soeben publizierten Studie weist darauf hin, dass Denosumab auch bei einem *fortgeschrittenen Tumor mit Skelettmetastasen* helfen kann. 1901 Männer mit einem Prostatakarzinom, das zu Skelettmetastasen geführt hatte und nicht (mehr) auf eine endokrine Behandlung ansprach, erhielten doppelblind alle vier Wochen entweder Denosumab (120 mg subkutan) oder *Zoledronat* (Zometa®, 4 mg intravenös); etwa ein Drittel der Patienten wurde zusätzlich mit dem Zytostatikum *Docetaxel* (Taxotere®) behandelt. Den primären Endpunkt bildete die Frist bis zum Auftreten eines sogenannten skelettalen Ereignisses (pathologische Fraktur, Rückenmarkskompression, Erfordernis einer radioonkologischen oder chirurgischen Intervention). Unter Denosumab dauerte es im Median 20,7 Mo-

nate, bis sich eine solche Komplikation ereignete, unter Zoledronat 17,1 Monate. In Bezug auf das allgemeine Fortschreiten der Krankheit und auf das Gesamtüberleben fand sich zwischen den beiden Medikamenten kein Unterschied. Zwei Nebenwirkungen traten bei Denosumab etwa doppelt so häufig auf wie bei Zoledronat, nämlich *Hypokalzämien* (13% gegenüber 6%) und *Kieferknochennekrosen* (2% gegenüber 1%).<sup>2</sup>

#### Kommentar

*Offenbar kommt Denosumab als Alternative zu Bisphosphonaten in Frage, wenn man bei einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom den drohenden Folgen von Skelettmetastasen entgegenwirken will (ob das auch für andere Tumoren gilt, wird in noch nicht abgeschlossenen Studien geprüft). In der vorliegenden Studie zeigte sich Denosumab dem Zoledronat als überlegen – wobei die klinische Bedeutung des Unterschieds zu überdenken bleibt –, führte aber auch häufiger zu Nebenwirkungen, darunter die gefürchteten Kieferknochennekrosen. Denosumab wurde hier in einem Anwendungsgebiet und einer Dosis eingesetzt, wofür es offiziell noch nicht zugelassen ist – man darf also gespannt sein, wie das Nutzen-Risiko-Verhältnis von den Behörden eingeschätzt wird.*

Urspeter Masche

- 1 Masche UP. pharma-kritik 2010; 32: 41-2
- 2 Fizazi K et al. Lancet 2011; 377: 813-22

#### Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, **speziell** 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 Etsel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer  
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etsel 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  
© 2011 Infomed Wil. All rights reserved.