

Jahrgang 13

Nr. 13

14. Juli 1991

**Teicoplanin** (P. Ritzmann)..... 49

Ein neues Glykopeptid-Antibiotikum, das möglicherweise weniger toxisch ist als Vancomycin. Es kann ausserdem in einer einmaligen täglichen Dosis und auch intramuskulär verabreicht werden. Einige Fragen sind allerdings erst teilweise beantwortet: Wie muss Teicoplanin bei schweren Infektionen dosiert werden? Sind Nebenwirkungen auch bei höheren Dosen seltener als unter Vancomycin?

**Arzneimittel-Nebenwirkungen-Zentren in der Schweiz** (E. Gysling)..... 51

## Synopsis

### Teicoplanin

P. Ritzmann

Teicoplanin (Targocid®) ist ein neues Glykopeptid-Antibiotikum, das vor allem gegen gram-positive Kokken wirksam ist.

#### Chemie/Pharmakologie

Teicoplanin ist ein Produkt von *Actinoplanes teichomyces*; es ist aus fünf antibiotisch wirksamen Glykopeptiden aufgebaut. Die Strukturformel zeigt Ähnlichkeit mit derjenigen von Vancomycin (Vancocin®), dem Prototyp der Glykopeptid-Antibiotika. Auch in seiner antibiotischen Wirksamkeit unterscheidet sich Teicoplanin nicht wesentlich von Vancomycin. *In vitro* ist Teicoplanin wirksam gegen die meisten gram-positiven Bakterien. In der Regel gut empfindlich sind Streptokokken, die meisten Staphylokokken (auch Methicillin-resistente Stämme) sowie Clostridien. Mässig empfindlich sind Enterokokken; gram-negative Bakterien sind in der Regel resistent. Resistenzentwicklungen gegen Vancomycin wurden in den dreissig Jahren seit seiner Einführung nur selten beobachtet. Einige Vancomycin-resistente Stämme von Staphylokokken und Enterokokken, die in den letzten Jahren isoliert wurden, waren in der Regel kreuzresistent gegen Teicoplanin.<sup>1</sup>

#### Pharmakokinetik

Wie Vancomycin wird Teicoplanin aus dem Magen-Darm-Kanal kaum resorbiert. Ausser der intravenösen ist eine *intramuskuläre* Applikation von Teicoplanin möglich, da diese weniger schmerzhaft ist als bei Vancomycin. Etwa 90% der intramuskulär injizierten Dosis werden syste-

misch verfügbar; maximale Plasmaspiegel sind etwa drei bis vier Stunden nach der Injektion erreicht. Therapeutische Plasmaspiegel können auch erreicht werden, wenn Teicoplanin der Dialyselösung bei der «kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse» (CAPD) beigegeben wird. Wirksame Konzentrationen werden in den meisten Organen, ausser im zentralen Nervensystem, erreicht.

Teicoplanin wird fast ausschliesslich renal eliminiert. Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt bei Nierengesunden etwa 45 bis 70 Stunden. Anders als Vancomycin (Halbwertszeit im Mittel etwa 6 Stunden) kann Teicoplanin deshalb in einer einmaligen täglichen Dosis verabreicht werden. Bei täglicher Verabreichung kumuliert Teicoplanin im Plasma, ein Fliessgleichgewicht wird nach 7 bis 10 Tagen erreicht. Um diesen Zeitraum zu verkürzen, kann die Initialdosis verdoppelt werden.

Eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate im Alter oder bei Niereninsuffizienz führt zu einer Verlängerung der Halbwertszeit, weshalb die Erhaltungsdosis oder das Dosierungsintervall angepasst werden müssen. Teicoplanin ist nicht dialysierbar.<sup>2</sup>

#### Klinische Studien

Eine ganze Anzahl von klinischen Studien zur Anwendung von Teicoplanin ist publiziert worden, darunter aber nur wenige Vergleichsstudien.

In einer Multizenterstudie wurden über 1300 Personen mit *verschiedenartigen Infektionen* durch gram-positive Erreger intravenös oder intramuskulär mit Teicoplanin behandelt. Am häufigsten waren es Haut- oder Weichteilinfektionen, gefolgt von Sepsis, Infektionen von Knochen oder Gelenken und anderen Infektionen. Als Initialdosis wurden meist 400 mg, als Erhaltungsdosis 200 mg/24 h, bei schweren Infektionen 400 mg/24 h appliziert. Bei insgesamt 92% der Behandelten konnte die Infektion klinisch geheilt oder gebessert werden. 28% aller Kranken erhielten allerdings zusätzlich mindestens ein weiteres Antibiotikum (meist Aminoglykoside, Rifampicin oder  $\beta$ -Laktam-Antibiotika).<sup>3</sup>

Eine zweite, ähnliche Studie bei 219 Personen zeigt vergleichbare Resultate. 87% der Behandelten wurden klinisch geheilt, 35% erhielten zusätzliche Antibiotika.<sup>4</sup>

#### *Endokarditis, Sepsis*

In einer frühen Vergleichsstudie bei Personen mit schweren Staphylokokken-Infektionen war Teicoplanin (Initialdosis 400 mg, Erhaltungsdosis 200 mg/24 h) *deutlich weniger wirksam als Flucloxacillin* (Floxapen®; 2 g/6 h). Die Heilungsrate für Teicoplanin lag unter 50%, weshalb die Studie nach 18 Behandlungen abgebrochen wurde. Die Teicoplanin-Spiegel im Plasma waren deutlich niedriger als erwartet und zeigten ausserdem eine grosse interindividuelle Streuung.<sup>5</sup>

Im Gegensatz dazu wurden in einer der erwähnten Multizenterstudien<sup>3</sup> von 48 Personen mit Endokarditis, die mit Teicoplanin als einzigem Antibiotikum behandelt wurden, 79% klinisch geheilt, ebenso wie 85% der 48 Personen mit Staphylokokken-Bakteriämie. Die Erhaltungsdosis betrug 200 oder 400 mg/24 h. Am häufigsten versagte die Behandlung, wenn bei Infektionen mit *Staphylococcus aureus* die niedrigere Dosis verabreicht wurde.<sup>6</sup>

#### *Infektionen bei Immungeschwächten*

Bei Patienten mit malignen Erkrankungen, die unter zytostatischer Behandlung stehen, gehören heute gram-positive Kokken (vor allem *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus aureus*) zu den häufigsten Infektionserregern. *Vancomycin* ist wirksam in der Behandlung solcher Infektionen; umstritten ist aber, ob ein gegen Staphylokokken wirksames Antibiotikum prophylaktisch oder bei Verdacht oder erst nach bakteriologischer Bestätigung einer Staphylokokken-Infektion eingesetzt werden soll.<sup>7</sup>

In einer Studie wurde Teicoplanin bei 74 immungeschwächten Personen ohne Granulozytopenie mit *Vancomycin* verglichen. Die *Vancomycin*-Dosis betrug 1 g/12 h, diejenige von Teicoplanin 400 mg/24 h für drei Tage und danach 200 mg/24 h oder dreimal 400 mg am ersten Tag und danach 400 mg/24 h. Beide Antibiotika waren praktisch gleich wirksam. Auch zwischen den beiden Dosierungen von Teicoplanin ergab sich kein signifikanter Unterschied.<sup>8</sup> In einer anderen Studie wurden Teicoplanin und *Vancomycin* als *Zweitsubstanzen* in der empirischen Behandlung von Fieber bei Granulozytopenie verglichen. 59 Leukämie-Patienten, die unter Behandlung mit Ceftazidim (Fortam®) nicht innerhalb von 48 bis 72 Stunden fieberfrei geworden waren, erhielten zusätzlich Teicoplanin oder *Vancomycin*. Die beiden Kombinationen führten in 54% bzw. 60% der Fälle zu einer klinischen Heilung.<sup>9</sup> Eine dritte Studie diente dem Vergleich von Teicoplanin und *Vancomycin* bei 59 immungeschwächten Personen mit Infektion eines implantierten zentral-venösen Kathetersystems (Hickman-Katheter). Unter Teicoplanin wurden 69%, unter *Vancomycin* 80% der Behandelten klinisch geheilt, ohne dass der Katheter entfernt werden musste (Unterschied nicht signifikant). Die Mehrzahl der Behandelten erhielt wegen einer Neutropenie zusätzlich Gentamicin (Garamycin® u.a.) und Piperacillin (Pipril®).<sup>10</sup>

#### *Weitere Indikationen*

Wenig dokumentiert ist bisher die Behandlung mit Teicoplanin bei *CAPD-Patienten mit Peritonitis*. Eine Studie bei 12 erkrankten Personen lässt vermuten, dass Teicoplanin wirksam ist.<sup>11</sup> Eine Bestätigung durch grössere Studien und Vergleichsstudien mit *Vancomycin* stehen noch aus. Ungenügend dokumentiert ist ausserdem die Anwendung bei Kindern<sup>12</sup> sowie die perorale Behandlung der *pseudomembranösen Kolitis durch Clostridium difficile*, einer weiteren Indikation von *Vancomycin*.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Insgesamt wurden in der grössten Teicoplanin-Studie bei 189 von 1431 Behandelten (13%) unerwünschte Wirkungen registriert. Am häufigsten waren lokale Reaktionen am Injektionsort, allergische Reaktionen, Erhöhung der Leberzellenzyme im Plasma und hämatologische Veränderungen. Anaphylaktoide Reaktionen, Innenohr- und Nierenschädigungen wurden vereinzelt beobachtet.<sup>3</sup>

Teicoplanin verursacht weniger anaphylaktoide Reaktionen (sog. «Red Neck Syndrome») als *Vancomycin* und kann deshalb rascher infundiert werden. In den offenen Vergleichsstudien mit *Vancomycin* waren unerwünschte Wirkungen unter Teicoplanin auch insgesamt seltener.<sup>13</sup> Die Zahlen sind allerdings klein, die Dosierung von Teicoplanin war nicht einheitlich und teilweise wurden noch ältere, weniger reine *Vancomycin*-Präparate verwendet.<sup>8</sup> Ob und wie häufig Kreuzallergien auf Teicoplanin und *Vancomycin* auftreten, ist umstritten.<sup>14</sup>

*Interaktionen:* Teicoplanin und Aminoglykoside sind in Lösungen inkompatibel und können deshalb nicht in einer Infusion gemischt werden. Arzneimittel-Interaktionen *in vivo* sind zur Zeit noch keine bekannt.<sup>2</sup>

#### **Dosierung/Verabreichung/Kosten**

Teicoplanin (Targocid®) ist (zur Anwendung im Spital) als Ampullen zu 200 mg oder 400 mg erhältlich. Bei schweren Staphylokokken-Infekten sollen am ersten Behandlungstag zwei Dosen, an den folgenden Tagen jeweils eine Dosis von 6 mg/kg (ungefähr 400 mg) verabreicht werden. Als wirksam gelten Plasmaspiegel über 10 mg/L. Wegen der grossen interindividuellen Streuung der Werte empfiehlt sich eine Kontrolle der Plasmaspiegel bei Schwerkranken. Teicoplanin und *Vancomycin* (Vancocin® CG) sind praktisch gleich teuer. Die Kosten, die für das Spital durch eine zehntägige Verabreichung entstehen, liegen zwischen 1200 und 1400 Franken.

#### **Kommentar**

*Die Behandlung von schweren Staphylokokken-Infekten ist heute wegen der vermehrten Resistenzen auf die «Antistaphylokokken-Penicilline» (z.B. Flucloxacillin) schwieriger geworden. Ein Medikament, das ebenso wirksam wie Vancomycin und gleichzeitig weniger toxisch ist, wäre sicherlich ein Fortschritt und käme vor allem der steigenden Anzahl von Menschen mit CAPD-Kathetern, Herzklappenprothesen und anderen Implantaten zugute. Ob Teicoplanin diese Bedingungen in der*

*Klinik erfüllt, ist noch nicht abzuschätzen. Die Erfahrungen mit den höheren Dosen, die bei schweren Staphylokokken-Infekten benötigt werden, sind noch gering. Um eine bessere Verträglichkeit überzeugend zu dokumentieren, sind weitere Studien mit dieser höheren Dosierung von Teicoplanin vonnöten.*

#### Literatur

- 1 Campoli-Richards DM et al. *Drugs* 1990; 40: 449-86
- 2 Rowland M. *Clin Pharmacokin* 1990; 18: 184-209
- 3 Lewis P et al. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21 (Suppl A): 61-7
- 4 Lang E et al. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990; 72: 54-60
- 5 Calain P et al. *J Infect Dis* 1987; 155: 187-91
- 6 Davey PG, Williams AH. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Suppl B): 43-50
- 7 Rubin M et al. *Ann Int Med* 1988; 108: 30-5
- 8 Van der Auwera P et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 451-7
- 9 Cony-Makhoul P et al. *Br J Haematol* 1990; 76 (Suppl 2): 35-40
- 10 Smith SR et al. *Antimicrob Agent Chemother* 1989; 33: 1193-7
- 11 Neville LO et al. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21 (Suppl A): 123-31
- 12 Dagan R et al. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Suppl B): 37-41
- 13 Davey PG, Williams AH. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Suppl B): 69-73
- 14 Schlemmer B et al. *N Engl J Med* 1988; 318: 1127-8

---

## *ceterum censeo*

---

# Arzneimittel- Nebenwirkungs-Zentren in der Schweiz

## Sind wir auf dem richtigen Weg?

Es sieht nicht so aus, als ob uns bald nur noch ideale, nebenwirkungsfreie Arzneimittel zur Verfügung stehen würden. Unerwünschte Wirkungen von Medikamenten entsprechen einer Realität, mit der wir alle leben müssen. So braucht nicht mehr unterstrichen zu werden, wie wichtig es ist, dass Arzneimittel-Nebenwirkungen möglichst gut erfasst, genau untersucht und schliesslich in geeigneter Form publik gemacht werden.

Die Erfahrungen der letzten Jahrzehnte haben immer wieder gezeigt, dass die toxikologische Austestung und die klinischen Studien vor der Einführung eines neuen Medikamentes nicht genügen, um seltene Nebenwirkungen rechtzeitig zu erfassen. Neue Substanzen bringen oft auch neue Risiken mit sich. Die diversen Probleme, die zum Beispiel mit einigen nicht-steroidalen Entzündungshemmern aufgetreten sind, zeigen dies recht deutlich: Suprofen (Suprol®) kann Flankenschmerzen und eine transitorische Niereninsuffizienz verursachen, Isoxicam (Pacyl®) hat zu toxischer Epidermolysen (Lyell-Syndrom) geführt, Pirprofen (Rengasil®) wurde als Ursache von Hepatitis erkannt, Zomepirac (Zomax®) ist für schwere anaphylaktische Reaktionen verantwortlich gewesen. Alle diese Medikamente, die heute wegen ihrer Gefahren verschwunden

sind, standen bei ihrer Einführung keineswegs im Verdacht, ungewöhnliche Probleme zu verursachen.

Wenn jemand eine unerwünschte Wirkung erleidet, so wird er oder sie in den meisten Fällen eine ärztliche Vertrauensperson – z.B. den Hausarzt – konsultieren. Ärztinnen und Ärzte stehen daher, ob sie es wollen oder nicht, im Zentrum der Bemühungen um Nebenwirkungen. Sie sind wie niemand sonst in der Lage, unser Wissen über negative Aspekte der Pharmakotherapie zu verbessern. Dies bedeutet aber auch, dass es von höchster Bedeutung ist, praktizierenden Ärztinnen und Ärzten das Melden von unerwünschten Arzneimittel-Wirkungen zu erleichtern.

Ich habe vor fünf Jahren Vorschläge unterbreitet,<sup>1</sup> wie es gelingen könnte, in der Schweiz mehr über unerwünschte Wirkungen zu wissen und so unsere Arzneimittel-Therapie zu optimieren. In der Zwischenzeit hat sich einiges verändert. Es ist an der Zeit, zu untersuchen, ob die Entwicklung meinen damaligen Vorschlägen entspricht. Im Mittelpunkt meiner Empfehlungen stand der Vorschlag, drei neue Institutionen zu schaffen: Als Ergänzung zur Schweizerischen Arzneimittel-Nebenwirkungs-Zentrale (SANZ) sollte ein «Clearing House» für Nebenwirkungen geschaffen werden. Aufgabe des «Clearing House» sollte es sein, Nebenwirkungsberichte in möglichst unkomplizierter Form entgegenzunehmen und diese dann anonym an die SANZ oder eventuell direkt an die Industrie oder die Behörden weiterzuleiten. Ein solches «Clearing House» müsste sich durch zwei entscheidende Vorteile auszeichnen: es sollte praxisgerecht funktionieren (z.B. kein Ausfüllen von mehr oder weniger komplizierten Formularen erfordern) und vollständig unabhängig von der Industrie sein. Die Tatsache, dass die SANZ so eng mit der Industrie verknüpft (und auch finanziell von dieser abhängig) ist, stellt ja ein wesentliches Handicap dar: ein solches Zentrum wird international nicht als Referenzzentrum anerkannt und erhält auch keinen direkten Zugang zu den Nebenwirkungs-Daten der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Auch 1991 gibt es in der Schweiz kein solches «Clearing House». Die Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) hat sich aber der Sache – endlich – angenommen und ist jetzt bereit, in eigener Kompetenz Nebenwirkungsmeldungen entgegenzunehmen und zu sammeln. Es steht in Aussicht, dass dieses unabhängige Zentrum von der WHO anerkannt wird und damit zum «offiziellen» Schweizer Nebenwirkungs-Zentrum werden wird. Zudem ist geplant, dass die Institute für klinische Pharmakologie an den Universitäten als ergänzende Zentren funktionieren. Bereits jetzt existieren in Basel und Genf Auskunftsstellen, die auch Nebenwirkungsmeldungen entgegennehmen. Damit ist allerdings noch kein unkomplizierter, praxisnaher Umgang mit Nebenwirkungen gesichert. Im Gegenteil: zurzeit ist es für praktizierende Ärztinnen und Ärzte nicht klar, an wen sie sich wenden sollten.

Ein weiterer Vorschlag lautete, einmal monatlich die Spalten der «Schweizerischen Ärztezeitung» und der «Schweizerischen Apothekerzeitung» einem Nebenwirkungs-Forum zu öffnen. Dieser Vorschlag ist zwar nicht verwirklicht, aber auch hier zeichnet sich eine Verbesserung ab. Die

SANZ hat ihre Publikumsaktivität verstärkt und hat in den letzten Jahren z.B. in der «Schweizerischen Ärztezeitung» wiederholt auf Arzneimittel-Probleme hingewiesen.

Es ist jedoch klar, dass sich im Bereich der *Information* über Nebenwirkungen noch viel verbessern liesse. Ein Hindernis auf dem Weg zu einer offeneren Informationspolitik liegt zweifellos in der Tatsache, dass mindestens ein Teil der Pharma-Industrie auch heute noch ein ausgesprochen ambivalentes Verhältnis zu den Nebenwirkungen hat: Einerseits kann sich ja jede Firma nur wünschen, so viel wie möglich über potentielle Nebenwirkungen ihrer Produkte zu wissen. Andererseits fällt es vielen Firmen schwer, präzise Angaben zu den unerwünschten Wirkungen ihrer Medikamente zu veröffentlichen. Je genauer wir nämlich das Nebenwirkungspotential eines Arzneimittels einschätzen können, desto besser können wir verschiedene Substanzen vergleichen. Damit wäre auch die Möglichkeit gegeben, innerhalb einer Gruppe (z.B. der Benzodiazepine, Betablocker, Kalziumantagonisten) Substanzen zu identifizieren, die ein ungünstigeres Nutzen/Risiko-Verhältnis haben. Die möglichen Folgen für die Herstellerfirma brauchen nicht erläutert zu werden.

Die dritte Institution, die ich 1986 angeregt habe, kann als «*Nebenwirkungs-Direktorenkonferenz*» bezeichnet werden. Eine kleine Gruppe von Fachleuten, die sich intensiv mit Nebenwirkungen befassen, sollte regelmässig zusammenkommen und Richtlinien für die Meldung von Nebenwirkungen ausarbeiten. Diese Anregung ist bisher in keiner Weise aufgenommen worden. Es wundert mich immer wieder, dass die zuständigen Instanzen annehmen, jede Praktikerin, jeder Praktiker wisse gewissermassen automatisch, *welche* Nebenwirkung einer Meldung würdig sei. Tatsache ist aber, dass es ausgesprochen schwierig ist, in der Praxis (oder auch in der Klinik) die Bedeutung einer möglichen Nebenwirkung einzuschätzen. Dies ist vielleicht der wichtigste Grund für die vergleichsweise kleine Zahl der Nebenwirkungsmeldungen in der Schweiz.

Obwohl nämlich die Meldungen an die SANZ im Laufe der Jahre zugenommen haben, gehört die Schweiz zu den Ländern mit einer ausgesprochen geringen Nebenwirkungs-Melderate. In den USA, wo die zuständigen Behörden über *zu wenig* Meldungen klagen, liefert die Ärzteschaft rund doppelt so viele Meldungen pro Einwohner wie in der Schweiz.<sup>2,3</sup> Dass eine aktive Politik des Nebenwirkungszentrums zu einer starken Steigerung der Meldefreudigkeit führen kann, konnte ebenfalls in den USA gezeigt werden: Im kleinen Staat Rhode Island (Einwohnerzahl: 1 Mio) war es möglich, durch eine entsprechende Kampagne und die Verfügbarkeit lokaler Meldezentren innerhalb von zwei Jahren eine 17fache Zunahme der Meldungen zu erreichen. Dazu ist noch anzumerken, dass nicht etwa nur vermehrt «belanglose» Nebenwirkungen, sondern auch signifikant mehr schwere Reaktionen gemeldet wurden.<sup>4</sup>

Was hält uns denn davon ab, in der Schweiz ein gutes, ein vorbildliches Nebenwirkungs-Meldesystem aufzubauen? Meiner Meinung nach wären die Voraussetzungen für ein «Pharmacovigilance»-Netzwerk in der Schweiz durchaus vorhanden. Wenn man berücksichtigt, wie komplex heute

die Pharmakotherapie geworden ist, erscheint die *Schaffung regionaler Informationszentren* auf alle Fälle wünschenswert. Diese Zentren würden *in erster Linie eine konsultative Tätigkeit* ausüben (d.h. zur Lösung komplexer therapeutischer Fragen beitragen), könnten aber auch Nebenwirkungen regional sammeln und an ein nationales Zentrum weitergeben. Ob dieses *nationale* Zentrum der SANZ, dem neuen IKS-Zentrum oder einer anderen Stelle entsprechen würde, ist von sekundärer Bedeutung. Dagegen scheint mir wichtig, dass die *regionalen* Zentren möglichst eng mit den medizinischen Institutionen der Region verbunden und vollständig unabhängig von der Industrie wären. Durch Zusammenschluss der kleineren Zentren zu einem Netz ergäben sich vielfältige Möglichkeiten des Informationsaustausches. Viele Keimzellen für ein solches Netz sind bereits vorhanden; auch das mit unserem Blatt verbundene Informationszentrum «*inopharma*» stellt ein Element dar, das sich gut in ein nationales Netz eingliedern liesse.

Wenn wir aber eine vorbildliche Lösung schaffen wollen, benötigen wir auch gute, adäquat ausgebildete Leute. Solche sollten sich heute unter Ärztinnen und Ärzten, aber auch unter Apothekerinnen und Apothekern sicher finden lassen.

Schliesslich stellt sich noch die Frage der *Finanzierung*. Diese sollte meines Erachtens in einem engen Zusammenhang mit den Medikamentenkosten stehen. Im letzten Jahr wurden in der Schweiz für rund 3 Milliarden Franken Medikamente verkauft. Etwa 54% davon wurden von den Krankenkassen bezahlt. Wenn die Krankenkassen bereit wären, zwei Promille des für Medikamente aufgewendeten Betrags in die Informationszentren zu investieren, stünden jährlich rund 3 Mio Franken zur Verfügung. Dieser Beitrag der Krankenkassen entspricht *nicht* einer Verteuerung der gesamten Kosten, da sicher mindestens gleichwertige Einsparungen (z.B. durch geringere nebenwirkungsbedingte Spalkosten) möglich wären. Im übrigen verdiente das Projekt zweifellos auch einen staatlichen Beitrag.

Etzel Gysling

- 1 pharma-kritik 1986; 8: 15-6
- 2 Gartmann J. Schweiz Ärztezeitung 1990; 71: 1203-6
- 3 Faich GA. Arch Int Med 1991; 151: 1645-7
- 4 Scott HD et al. JAMA 1990; 263: 1785-8

---

## pharma-kritik

---

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktion: Marianne Beutler, Hans Gammeter, Peter Ritzmann  
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,  
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt  
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 82.- (Studenten Fr. 41.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-  
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18  
© 1991 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.