

Jahrgang 34

Nummer 2/2012

Tapentadol (UP. Masche)	5
Ein neues, dem Betäubungsmittelgesetz unterstehendes Schmerzmittel, dessen Wirkung wie bei Tramadol auf einer agonistischen Wirkung an Opioidrezeptoren und einer Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung beruht. Es ist bei postoperativen oder Arthrose-Schmerzen ähnlich wirksam und auch ähnlich teuer wie Oxycodon.	
Oxycodon/Naloxon (UP. Masche)	7
Dank der Kombination mit dem Antagonisten Naloxon bleibt die Darmfunktion unter Oxycodon etwas besser erhalten als unter dem Oxycodon-Monopräparat.	

Synopsis

Tapentadol

UP. Masche

Tapentadol (Palexia®) ist ein neues Analgetikum zur Akutbehandlung von mittelstarken bis starken Schmerzen.

Chemie/Pharmakologie

Tapentadol ist ein zentral wirkendes Schmerzmittel, das eine ähnliche chemische Struktur und insbesondere eine ähnliche Wirkungsweise wie *Tramadol* (Tramal® u.a.) aufweist. Beide Substanzen wirken einerseits als Agonisten an den opioiden my-Rezeptoren, andererseits als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; diesen beiden Mechanismen werden die schmerzlindernden Eigenschaften zugeschrieben. In geringerem Mass wird auch die Serotonin-Wiederaufnahme blockiert, was für die Wirkung jedoch nicht als bedeutsam betrachtet wird.

Die Affinität von Tapentadol zum my-Rezeptor ist 20- bis 50-mal geringer als diejenige von Morphin. Im Tierversuch zeigte sich Tapentadol in seiner analgetischen Potenz aber nur etwa 2- bis 3-mal schwächer als Morphin – was dafür spricht, dass die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung für die Wirkung einen wichtigen Beitrag leistet.^{1,2}

Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung von Tapentadol wird nach 1 bis 1½ Stunden der maximale Plasmaspiegel gemessen. Wegen eines beträchtlichen «First-pass»-Metabolismus erreicht die biologische Verfügbarkeit nur 32%; in Kombination mit einer fettreichen Mahlzeit erhöht sie sich um ein Viertel. Der grösste Teil von Tapentadol wird in der Leber glukuronidiert

und sulfatiert (zu Tapentadol-O-Glukuronid und -Sulfat, beide pharmakologisch nicht aktiv). Ungefähr 15% der Dosis wird über die Zytochrome CYP2C9/19 und CYP2D6 demethyliert und hydroxyliert. Die Elimination der Metaboliten findet vor allem über die Nieren statt. Die Halbwertszeit liegt bei 4 bis 5 Stunden. Bei verminderter Leberfunktion nimmt die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve um das 2- bis 4-fache zu; eine Niereninsuffizienz beeinflusst dagegen die Pharmakokinetik nicht nennenswert.^{1,2}

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Tapentadol ist in mehreren Doppelblindstudien untersucht worden, die fast ausnahmslos placebokontrolliert abliefen. 399 Personen, die sich einer *Weisheitszahn-Extraktion* unterziehen mussten, beteiligten sich an einer *Dosisfindungsstudie*, in der man acht Gruppen bildete: in fünf wurden verschiedene Tapentadol-Einzeldosen verabreicht (25, 50, 75, 100 oder 200 mg), in den drei anderen Morphin (60 mg), Ibuprofen (Brufen® u.a., 400 mg) oder Placebo. Über 8 Stunden gemessen, erzielte man mit Ibuprofen die beste, mit Placebo die geringste Schmerzlinderung. Bei Tapentadol zeigte sich eine dosisabhängige Wirkung, wobei die Schmerzlinderung mit der 200-mg-Dosis etwas stärker, mit den anderen vier Dosen schwächer war als mit Morphin.³

In den Phase-III-Studien verglich man Tapentadol durchweg mit nicht-retardiertem *Oxycodon* (Oxynorm®). Die Dosen wurden dabei gemäss Randomisierung fix gehalten, das Verabreichungsintervall konnte indessen dem Bedarf angepasst werden (4- bis 6-stündliche Gabe). Zwei Untersuchungen befassten sich mit *postoperativen* Schmerzen nach einem Eingriff wegen eines Hallux valgus. In der einen Studie (n=602) wurde Tapentadol in einer Dosis von 50, 75 und 100 mg, Oxycodon in einer Dosis von 15 mg geprüft;⁴ in der anderen Studie (n=900) wählte man für Tapentadol 50 und 75 mg und für Oxycodon 10 mg.⁵ Bezogen auf die Schmerzlinderung während der ersten 48 Stunden ergab

sich Folgendes: Im Vergleich zu 15 mg Oxycodon erfüllte nur die 100-mg-Dosis von Tapentadol das «Non-inferiority»-Kriterium; im Vergleich zu 10 mg Oxycodon war dies sowohl mit der 50-mg- wie mit der 75-mg-Dosis von Tapentadol der Fall.

In zwei weiteren Studien verabreichte man Tapentadol bei *arthrosebedingten* oder anderen *chronischen* Schmerzen. Die eine dauerte 10 Tage und stützte sich auf 659 Patienten und Patientinnen mit schwerer Cox- oder Gonarthrose, die auf eine Prothesenimplantation warteten. Auch hier wurden die beiden verwendeten Tapentadol-Dosen (50 und 75 mg) gegenüber 10 mg Oxycodon als nicht-unterlegen bewertet.⁶ Die andere Studie umfasste 849 Personen, die an chronischen Lumbalschmerzen oder an einer Hüft- oder Kniearthrose litten. Sie erstreckte sich über 90 Tage und verglich in der Hauptsache die Verträglichkeit von Tapentadol und Oxycodon; die Untersuchung der Wirksamkeit wurde nur als sekundärer Endpunkt gewichtet. Mit Tapentadol (durchschnittliche Tagesdosis = 284 mg) nahmen die Schmerzen – gemessen mit einer numerischen 11-Punkteskala – im Verlauf der Studie von 7,0 auf 4,2 Punkte ab, mit Oxycodon (durchschnittliche Tagesdosis = 42 mg) von 7,2 auf 5,2 Punkte.⁷

Mit Tapentadol wurden auch Studien mit einer retardierten Form durchgeführt. Im Vergleich zu ebenfalls retardiertem Oxycodon (Oxycontin[®]) zeichnete sich dabei das gleiche Bild wie mit den nicht-retardierten Formen.⁸ (In der Schweiz ist die Retardform von Tapentadol noch nicht erhältlich.)

Unerwünschte Wirkungen

Als Nebenwirkungen von Tapentadol stehen die bekannten Probleme im Vordergrund, welche Opioide kennzeichnen, das heisst Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit, Schwindel, Schläfrigkeit, Juckreiz und Kopfschmerzen; ebenso kann eine Atemdepression vorkommen. Gewisse Nebenwirkungen, zum Beispiel die gastrointestinales, scheinen unter Tapentadol weniger häufig vorzukommen als unter der Vergleichssubstanz Oxycodon. Ausgehend von den Erfahrungen mit Tramadol ist damit zu rechnen, dass auch Tapentadol Krampfanfälle hervorrufen kann.² Wie andere Opioide besitzt Tapentadol ein Missbrauchspotential und kann beim Absetzen zu Entzugserscheinungen führen (Schwitzen, Zittern, Unruhegefühl, vermehrtes Gähnen, Hitze- oder Kältegefühl u.a.).⁹

Interaktionen

Die Kombination mit anderen Medikamenten, die ZNS-dämpfend wirken, kann insbesondere zu einer verstärkten Sedation führen. Wenn Tapentadol zusammen mit serotoninergen Substanzen verabreicht wird (z.B. selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern), besteht die Möglichkeit eines Serotonin-Syndroms. In Verbindung mit MAO-Hemmern können vermehrte noradrenerge Wirkungen auftreten.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Tapentadol (Palexia[®]) wird als Tabletten zu 50 und 75 mg angeboten; andere Verabreichungsformen – retardierte Präparate oder Injektionslösungen – sind bislang nicht erhältlich. Die Zulassung lautet auf mittelstarke bis starke *Akut-*

Schmerzen. Die Dosierung richtet sich nach der Schmerzintensität, wobei das Mittel alle 4 bis 6 Stunden bis zu einer Maximaldosis von 600 mg/Tag verabreicht werden kann. Bei verminderter Leberfunktion ist die Dosis anzupassen, auch indem das Dosierungsintervall verlängert wird. Tapentadol sollte in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern nicht angewendet werden.

Tapentadol ist kassenzulässig und als Betäubungsmittel klassifiziert. In einem Dosisbereich von 4-mal 50 mg/Tag bis 6-mal 75/Tag ergibt sich ein Tagespreis von CHF 4.70 bis 9.05. Damit kostet Tapentadol ungefähr gleich viel wie äquipotente Oxycodon-Dosen. Billiger ist jedoch Tramadol, bei dem acht 50-mg-Kapseln, die tägliche Maximaldosis, nur CHF 3.45 kosten.

Kommentar

Es wird kaum einem Zufall entsprechen, dass Tapentadol bis anhin nicht mit Tramadol verglichen worden ist. Beide Substanzen ähneln sich zu sehr, als dass relevante Unterschiede zu erwarten sind. Da Tramadol billiger und in jeglichen Darreichungsformen zur Verfügung steht, gibt es umso weniger Grund, Tapentadol zu bevorzugen. Zudem ist Tapentadol vorerst nur für akute Schmerzen zugelassen, ein Anwendungsgebiet, in dem es sicher nicht an bewährten Alternativen mangelt. Der einzige Vorteil von Tapentadol gegenüber Tramadol mag darin liegen, dass seine analgetische Wirkung nicht durch die CYP2D6-Aktivität beeinflusst wird – was man aber nicht als sehr wesentlich anzusehen braucht.

Als Maximaldosis von Tapentadol sind 600 mg pro Tag festgelegt worden, was – wenn man auch hier einen Vergleich mit Tramadol wagt – als recht hoch bezeichnet werden kann. Leider wird aus den Veröffentlichungen der klinischen Studien nicht klar, wieviele Personen effektiv mit dieser Höchstdosis behandelt worden sind. Somit raten wir zu Vorsicht, wenn dieser hohe Dosisbereich beschritten werden soll.

Literatur

- 1 Hartrick CT, Rozek RJ. CNS Drugs 2011; 25: 359-70
- 2 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022304s000MedR_P1.pdf
- 3 Kleinert R et al. Anesth Analg 2008; 107: 2048-55
- 4 Daniels SE et al. Curr Med Res Opin 2009; 25: 765-76
- 5 Daniels S et al. Curr Med Res Opin 2009; 25: 1551-61
- 6 Hartrick C et al. Clin Ther 2009; 31: 260-71
- 7 Hale M et al. Curr Med Res Opin 2009; 25: 1095-104
- 8 Holy SM. Drugs 2012; 72: 375-93
- 9 Hartrick CT. Exp Opin Pharmacother 2009; 10: 2687-96

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, unsere Dienstleistungen auszubauen.

Oxycodon/Naloxon

UP. Masche

Oxycodon/Naloxon (Targin®) wird zur Behandlung von mittelstarken bis starken Schmerzen empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Die Oxycodon/Naloxon-Kombination enthält die beiden Wirkstoffe in retardierter Form in einem fixen Mengenverhältnis von 2 zu 1. Oxycodon (als Monosubstanz: Oxycotin®, Oxynorm®), dessen erstmalige Herstellung nahezu 100 Jahre zurückliegt, leitet sich vom natürlichen Opiat Thebain ab. Oxycodon bindet sich sowohl an opioide my-Rezeptoren als auch – in geringerem Mass – an kappa- und delta-Rezeptoren und unterscheidet sich somit nicht wesentlich von Morphin. Einzig die analgetische Potenz liegt bei Oxycodon etwas höher, was sich im Vergleich zu Morphin in einer 1,5- bis 2-mal niedrigeren oralen Äquivalenzdosis äussert.¹⁻³

Naloxon, ein synthetisches Derivat von Oxymorphon, wirkt mit hoher Affinität als kompetitiver Antagonist an den my-, kappa- und delta-Rezeptoren. Es steht als Monosubstanz nur zur parenteralen Verabreichung zur Verfügung und wird bei Opiat-Überdosierungen oder -Intoxikationen benutzt, insbesondere, um eine übermässige Sedation oder eine Atemdepression aufzuheben.⁴

Pharmakokinetik

Wird Oxycodon in der retardierten Form eingenommen, beobachtet man eine biphasische Resorption: in der ersten, raschen Phase wird etwa ein Drittel der Dosis aufgenommen, in der zweiten, langsameren Phase der Rest. In der Summe ergibt sich ein Plasmaspitzenwert nach 2 bis 3 Stunden. Die biologische Verfügbarkeit von Oxycodon liegt zwischen 60 und knapp 90%. Es wird in der Leber über CYP3A4 und in kleinerem Umfang über CYP2D6 abgebaut. Die Metaboliten scheinen nicht massgeblich zur Wirkung beizusteuern. Die Halbwertszeit von Oxycodon beträgt 3 bis 5 Stunden, bei den Retardtabletten ist sie scheinbar auf 8 Stunden verlängert. Frauen weisen eine um 25% niedrigere Oxycodon-Clearance auf als Männer.

Naloxon ist dadurch gekennzeichnet, dass nach oraler Einnahme ein ausgeprägter «First-pass»-Effekt stattfindet, was mit einer biologischen Verfügbarkeit von weniger als 3% einhergeht. Das bedeutet, dass sich die antagonistische Wirkung von oral verabreichtem Naloxon vor allem im Darm entfaltet. Naloxon wird hauptsächlich via Glukuronidierung abgebaut, mit einer Halbwertszeit von 1 bis 1½ Stunden. Eine Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion bewirkt sowohl bei Oxycodon wie bei Naloxon eine Zunahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve.^{5,6}

Klinische Studien

Es sind vier Doppelblindstudien erwähnenswert, die – bei Personen mit chronischen und grösstenteils nicht-krebsbedingten Schmerzen durchgeführt – die klinischen Aspekte des Oxycodon/Naloxon-Retardpräparates beleuchten. In allen Studien ging der Doppelblind- eine Titrierungsphase voraus, in der man die Teilnehmer und Teilnehmerinnen auf eine stabile Schmerzmitteldosis einzustellen versuchte.

In einer *Dosisfindungsstudie* verteilte man 196 Personen, die unter Oxycodon standen (2-mal 20 bis 40 mg/Tag), auf vier Gruppen. In drei wurde für vier Wochen zusätzlich retardiertes Naloxon verordnet (2-mal 5, 10 oder 20 mg/Tag), in der vierten lediglich Placebo. Man stellte fest, dass die Zugabe von Naloxon die schmerzlindernde Wirkung von Oxycodon nicht abschwächte und dass die beiden höheren Naloxon-Dosen die Obstipationsneigung signifikant verminderten. Je höher die Naloxon-Dosis in Bezug zur Oxycodon-Dosis lag, umso geringer war die Obstipationsneigung, wobei man sich bei einer Naloxon-Dosis, die 50% der Oxycodon-Dosis betrug, einem Plafond näherte.⁷ Die weiteren klinischen Studien wurden dann mit diesem 2:1-Dosisverhältnis durchgeführt.

Der *Einfluss auf die Schmerzlinderung* stand in folgender Studie im Fokus: 464 Patienten und Patientinnen mit chronischen Lumbalschmerzen erhielten 12 Wochen lang Oxycodon/Naloxon (2-mal 10/5 oder 20/10 mg/Tag), Oxycodon allein (2-mal 10 oder 20 mg/Tag) oder Placebo. Beide aktiven Behandlungen halfen gegen die Schmerzen deutlich besser als Placebo. Der primäre Endpunkt – eine als ungenügend eingestufte Schmerzlinderung an zwei aufeinanderfolgenden Tagen – trat unter der Oxycodon-Monotherapie etwas seltener auf als unter Oxycodon/Naloxon; der Unterschied war aber nicht signifikant.⁸

In den zwei anderen Studien wurde die Oxycodon/Naloxon-Kombination primär in ihren *Auswirkungen auf den Darm* geprüft, und zwar bei Personen, die wegen einer Opioidbehandlung bereits an Verstopfung litten. So war auch in beiden Studien die Verwendung von Bisacodyl (Dulcolax® Bisacodyl u.a.) sowie von Faser- oder Quellmitteln als Laxantien erlaubt. Die Darmtätigkeit wurde anhand des sogenannten «Bowel Function Index» beurteilt; hierbei wird die Darmfunktion unter drei verschiedenen Blickwinkeln betrachtet (Anstrengung beim Stuhlgang; Gefühl der unvollständigen Darmentleerung; subjektive Einschätzung der Verstopfung) und am Schluss auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten bemessen. Die eine Studie zählte 322 Personen, denen man Oxycodon/Naloxon (durchschnittliche Oxycodon-Dosis: 32,2 mg/Tag) oder Oxycodon allein (durchschnittlich 33,0 mg/Tag) verabreichte. Nach 12 Wochen war der «Bowel Function Index» in der Oxycodon/Naloxon-Gruppe von 62 auf 31 Punkte gefallen, in der Oxycodon-Gruppe von 61 auf 47 Punkte.⁹ Die andere Studie (n=265) lieferte ein ähnliches Bild; sie war nach dem gleichen Schema durchgeführt worden, mit dem Unterschied, dass die durchschnittliche Oxycodon-Dosis mehr als doppelt so hoch war.¹⁰ Als Ergebnis der beiden Studien liegt auch eine – vorgängig bereits geplante – zusammengefasste Analyse vor, in der sich zeigen liess, dass die schmerzlindernde Wirkung von Oxycodon/Naloxon gegenüber der von Oxycodon nicht unterlegen ist.¹¹

Unerwünschte Wirkungen

Bei der Oxycodon/Naloxon-Kombination ist von den gleichen Nebenwirkungen auszugehen wie bei alleinigem Oxycodon. So muss man insbesondere mit Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Sedation und Atemdepression rechnen. Auch wenn Naloxon einer Verstopfung entgegenwirkt, kommt dieses Problem unter Oxycodon/Naloxon immer noch häufig vor: in einem nicht vorselektionierten Kollektiv trat eine Obstipation (weniger als drei spontane und vollständige Darmentleerungen pro Woche) unter Oxycodon/Naloxon bei 27% und unter Oxycodon bei 34% der Behandelten auf.⁶

Über eigenständige Nebenwirkungen von Naloxon – insbesondere wenn es nur in kleiner Menge in den systemischen Kreislauf gelangt – existieren keine Angaben. Wenn allerdings Oxycodon/Naloxon in sehr hoher Dosis verabreicht wird, ist in Betracht zu ziehen, dass die resorbierte Naloxon-Menge genügt, um die analgetische Wirkung von Oxycodon zu unterdrücken.¹²

Interaktionen

Wie alle Opioide kann Oxycodon die sedierende Wirkung von anderen Substanzen verstärken. Da CYP3A4 und CYP2D6 am Abbau von Oxycodon beteiligt sind, werden Hemmer oder Induktoren dieser Zytochrome zu Veränderungen des Oxycodon-Metabolismus führen können.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Die Retardtabletten von Oxycodon/Naloxon (Targin®) sind in vier Wirkstärken erhältlich (5/2,5 mg, 10/5 mg, 20/10 mg und 40/20 mg) und für die Behandlung von längerdauernden mittelstarken bis starken Schmerzen vorgesehen; sie dürfen nicht zerbrochen oder aufgelöst werden. Die Wahl der Anfangsdosis hängt davon ab, ob die betreffende Person bereits ein Opioid erhalten hat. Als maximale Tagesmenge sind 80/40 mg festgelegt. Sind die Schmerzen damit ungenügend behandelt, sollte zusätzlich nur noch Oxycodon verordnet werden; Oxycodon ist auch zu verwenden, wenn unter der Oxycodon/Naloxon-Kombination Durchbruchschmerzen auftreten. Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollte Oxycodon/Naloxon in reduzierter Dosis, in einem fortgeschrittenen Stadium gar nicht mehr verabreicht werden. Bei schwangeren und stillenden Frauen sowie bei Kindern ist das Medikament kontraindiziert.

Oxycodon/Naloxon wird von den Krankenkassen vergütet und untersteht der Betäubungsmittelpflicht. Monatlich kostet Oxycodon/Naloxon (2-mal 5/2,5 mg bis 40/20 mg) CHF 62.50 bis 257.70, was denselben Preis bedeutet wie die entsprechende Menge von retardiertem Oxycodon allein. Mit retardiertem Morphin kann die Behandlung um ungefähr 40% billiger durchgeführt werden.

Kommentar

Es ist nicht zu bestreiten, dass man das Risiko einer opioidinduzierten Obstipation mit der Oxycodon/Naloxon-Kombination etwas vermindern (jedoch nicht eliminieren) kann. Wie es scheint, ist der Nutzen grösser, wenn bereits

eine opioidinduzierte Obstipation bekannt ist, als in einem Durchschnittskollektiv; im ersten Fall kommt man im Vergleich zur Oxycodon-Monotherapie auf eine «number needed to treat» von 4, im zweiten Fall von 14. Diese Zahlen, anhand klinischer Studien errechnet, sind für den medizinischen Alltag aber sicher zu optimistisch; das lässt sich allein daraus ableiten, dass in keiner der Oxycodon/Naloxon-Studien eine konsequente Laxantienprophylaxe durchgeführt wurde, wie sie eigentlich zu einer längerfristigen Opioidtherapie gehörte.

Auch ein Einwand, die Oxycodon/Naloxon-Kombination sei nicht einmal mit einer Verteuerung der Behandlung verbunden, stünde auf wackligen Beinen. Das mag gelten für die Schweiz, wenn man nur mit dem Oxycodon-Monopräparat vergleicht. In Deutschland zum Beispiel, wo zahlreiche Generika von Oxycodon-Monopräparaten angeboten werden, zeichnet sich schon ein anderes Bild.

Die Einführung der Oxycodon/Naloxon-Kombination ist auch vor dem Hintergrund zu sehen, dass ein lukrativer Markt winkt; Oxycodon dürfte unter den starken Opioiden diejenige Substanz sein, die in den letzten Jahren weltweit die grösste Umsatzzunahme erfahren hat, wobei man die Substanz besonders im Bereich der nicht-krebsbedingten Schmerzen zu positionieren versuchte. Dass diese zunehmende und oft leichtfertige Verschreibung von starken Opioiden Sorge bereitet, wurde in der «pharma-kritik» auch schon angetönt.¹³

Literatur

- 1 Riley J et al. Curr Med Res Opin 2008; 24: 175-92
- 2 Leppert W. Pharmacol Rep 2010; 62: 578-91
- 3 Ritzmann P. pharma-kritik 2008; 16: 61-2
- 4 Handal KA et al. Ann Emerg Med 1983; 12: 438-45
- 5 Lugo RA, Kern SE. J Pain Palliat Care Pharmacother 2004; 18: 17-30
- 6 <http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-targin.pdf>
- 7 Meissner W et al. Eur J Pain 2009; 13: 56-64
- 8 Vondrackova D et al. J Pain 2008; 9: 1144-54
- 9 Simpson K et al. Curr Med Res Opin 2008; 24: 3503-12
- 10 Löwenstein O et al. Expert Opin Pharmacother 2009; 10: 531-43
- 11 Löwenstein O et al. BMC Clin Pharmacol 2010; 10: 12
- 12 Mercadante S et al. Support Care Cancer 2011; 19: 1471-2
- 13 Gysling E. pharma-kritik 2010; 32: 19-20

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), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 33/34 (2011/12): 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

© 2012 Infomed Wil. All rights reserved.