

Jahrgang 40

Nummer 9/2018

Ertugliflozin (E. Gysling) 33

Wie andere SGLT-2-Hemmer (Gliflozine) senkt Ertugliflozin den Blutzucker, indem es die renale Glukose-Rückresorption hemmt und so zu einer vermehrten Glukosurie führt. Vorläufig lassen sich keine speziellen Vor- oder Nachteile gegenüber den anderen Vertretern dieser Medikamentengruppe erkennen.

Diuretika und Hauttumoren (E. Gysling) 35

Wahrscheinlich begünstigen Hydrochlorothiazid und andere Diuretika die Entstehung von Hauttumoren. In welchem Ausmass dies das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Hydrochlorothiazid (und allenfalls anderen Diuretika) verändert, ist aktuell nicht genügend dokumentiert.

Synopsis

Ertugliflozin

E. Gysling

Ertugliflozin (Steglatro®) ist ein neuer SGLT-2-Hemmer und damit der vierte in der Schweiz erhältliche Vertreter dieser Medikamentengruppe. SGLT-2-Hemmer sind orale Antidiabetika, deren Wirkung auf der Hemmung des sogenannten Natrium-Glukose-Cotransporters 2 («sodium-glucose co-transporter 2», SGLT-2) beruht.

Chemie/Pharmakologie

SGLT-2 ist ein Membranprotein, das vorwiegend in der Niere vorkommt und das für die renale Glukose-Rückresorption verantwortlich ist. SGLT-2-Hemmer führen daher zu einer vermehrten renalen Glukoseausscheidung und senken so die Glykämie. Die Glukoseausscheidung hat eine osmotische Diurese zur Folge und kann daher auch den Blutdruck senken.

Ertugliflozin hat eine ähnliche chemische Struktur wie andere SGLT-2-Hemmer, die sich alle von Phlorizin ableiten, einem Flavonoid, das z.B. in der Schale unreifer Äpfel vorkommt und als unspezifischer SGLT-Hemmer wirkt. Das mit SGLT-2 verwandte Transportprotein SGLT-1, das sowohl in der Niere wie auch in der Darmwand und im Myokard vorkommt, wird von Ertugliflozin praktisch nicht beeinflusst.

Pharmakokinetik

Nach oraler Aufnahme erreicht Ertugliflozin innerhalb von 1-2 Stunden maximale Plasmaspiegel. Es ist zu annähernd 100% bioverfügbar. Für den Metabolismus sind in erster Linie zwei Glukuronosyltransferasen (UGT1A9 und UGT2B7) verantwortlich. Die O-Glukuronid-Metaboliten sind inaktiv. Zytochrome spielen eine geringe Rolle. Die mittlere Plasmahalb-

wertszeit wird auf 16½ Stunden geschätzt. Innerhalb von 4 bis 6 Tagen wird ein Fließgleichgewicht («steady state») erreicht. Die Elimination erfolgt zu 40% mit dem Stuhl und zu 50% mit dem Urin.

Klinische Studien

Die Dokumentation der antidiabetischen Wirksamkeit von Ertugliflozin erfolgt in einer Reihe von Doppelblindstudien unter der Bezeichnung VERTIS («Valuation of ERTugliflozin efficacy and Safety»). An den bisher publizierten sieben Studien waren rund 5000 Patientinnen und Patienten beteiligt. Alle diese Personen hatten einen Typ-2-Diabetes, der unter der vorausgehenden Therapie nicht ideal unter Kontrolle war (HbA1c zwischen 7,0 und 10,5%). In sämtlichen Studien wurden Ertugliflozin-Tagesdosen von 5 mg und von 15 mg den Vergleichsgruppen gegenübergestellt. Der primäre Endpunkt der Studien war die Veränderung des HbA1c-Wertes vom Studienbeginn bis am Ende der Doppelblindphase; für denselben Zeitraum wurde ausserdem die Veränderung des Körpergewichts und des systolischen Blutdrucks untersucht. Die Resultate wurden nach der «least squares means»-Methode berechnet, einem statistischen Verfahren, das mögliche Kovarianten besser berücksichtigt als arithmetische Mittelwerte.

Als Monotherapie führte Ertugliflozin in einer Studie mit 461 Teilnehmenden nach 26 Wochen zu einer HbA1c-Senkung um 0,8% (mit 5 mg/Tag) bzw. um 1,0% (mit 15 mg/Tag), während mit Placebo eine Senkung um 0,2% erreicht wurde.¹

In Kombination mit Sitagliptin (100 mg/Tag, Monopräparate: Januvia®, Xelevia®) ergab sich in einer 26-wöchigen Studie (n=291) eine deutlichere HbA1c-Senkung, nämlich um 1,6% (mit 5 mg/Tag) bzw. um 1,7% (mit 15 mg/Tag). Wurde nur Placebo verabreicht, so nahm das HbA1c nur um 0,4% ab.² In einer anderen Studie (52 Wochen, n=464), in der die Teilnehmenden bereits mit Metformin (Glucophage® u.a., ≥1500 mg pro Tag) und Sitagliptin (100 mg/Tag) vorbehandelt waren, konnte jedoch mit Ertugliflozin das HbA1c nur um 0,8 bis 0,9% gesenkt werden (Placebo: Senkung um 0,1%).³

Eine 26-wöchige Studie (n=621), in der Ertugliflozin *allein* einer *vorbestehenden Metformin-Therapie* hinzugefügt wurde, ergab ebenfalls eine zusätzliche HbA1c-Senkung um 0,7 bis 0,9% (Placebo: 0%).⁴

In zwei weiteren Studien wurden ebenfalls Patientinnen und Patienten untersucht, die bereits schon mit Metformin behandelt wurden. Diese Studien dauerten 52 Wochen. Ertugliflozin wurde so bei 1326 Personen mit *Glimepirid* (Amaryl[®] u.a., >1 mg pro Tag) und bei 1233 Personen mit *Sitagliptin* (100 mg/Tag) verglichen.^{5,6} In der letzteren Studie wurden auch noch Gruppen mitgeführt, die *beide* Mittel (Ertugliflozin + Sitagliptin) zusätzlich erhielten. Hinsichtlich der HbA1c-Veränderung wurde mit Ertugliflozin praktisch dasselbe Resultat wie mit den Vergleichssubstanzen erreicht – in der Studie mit Glimepirid Werte von –0,6%, in der Studie mit Sitagliptin –1,1%. Die Kombination Ertugliflozin/Sitagliptin führte zu einer Senkung um 1,5%. In der Glimepirid-Gruppe nahmen – im Gegensatz zu den anderen Gruppen – das Körpergewicht und der Blutdruck leicht zu.⁵

In einer ebenfalls 52 Wochen dauernden Studie wurde Ertugliflozin bei 468 Personen mit *eingeschränkter Nierenfunktion* (geschätzte Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min) mit Placebo verglichen. Die Teilnehmenden konnten ihre vorbestehende antidiabetische Therapie (inkl. Insulin und/oder Sulfonylharnstoffe) weiterführen; Metformin und andere SGLT-2-Hemmer waren aber nicht erlaubt. In diesem Kollektiv war Ertugliflozin unwirksam: sowohl mit Ertugliflozin als auch mit Placebo fand sich eine HbA1c-Senkung um 0,3 bis 0,4%.⁷

In allen hier beschriebenen Studien fand sich unter Ertugliflozin auch eine Reduktion des *Körpergewichts* (in der Grössenordnung von 2 bis 3 kg) und des *systolischen Blutdrucks* (besonders unter der höheren 15-mg-Tagesdosis: bis zu 5 mm Hg).

Die möglicherweise wichtigste Studie – VERTIS CV – befasst sich mit den kardiovaskulären Auswirkungen von Ertugliflozin, ist jedoch aktuell (im Frühjahr 2019) noch nicht abgeschlossen. Studien, in denen Ertugliflozin direkt mit anderen Gliflozinen verglichen worden wäre, liegen bisher nicht vor.

Unerwünschte Wirkungen

Wie unter anderen SGLT-2-Hemmern (Gliflozinen) werden unter Ertugliflozin häufig *Mykosen* im Genitalbereich beobachtet (bei >10% der behandelten Frauen und etwa 4% der Männer). Möglicherweise sind auch Harnwegsinfekte etwas gehäuft.

Eine sehr seltene, aber lebensbedrohliche Komplikation ist die *nekrotisierende Fasziiitis des Perineums* (sogen. Fournier-Gangrän). Dabei kommt es zu Fieber und zu Schmerzen und Schwellung im Bereich des Perineums. Der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA sind mindestens 12 Fälle von Fournier-Gangrän unter Gliflozinen bekannt.⁸

Infolge der von SGLT-2-Hemmern hervorgerufenen osmotischen Diurese (mit Polyurie/Pollakisurie) kann es (besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion) zu einem Defizit des Blutvolumens kommen, mit orthostatischen Beschwerden. Auch sind erhöhte Kreatininwerte, Hyperkaliämie, Hypermagnesiämie und Hyperphosphatämie festgestellt worden. *Amputationen* im Bereich der unteren Extremitäten werden – wie bei

anderen Gliflozinen – öfter als unter Placebo (d.h. bei etwa 0,5%) beobachtet.

Hypoglykämien sind unter Ertugliflozin etwas häufiger als unter Placebo, besonders in Kombination mit anderen Antidiabetika. Ertugliflozin führt ausserdem zu einem *Anstieg der LDL-Cholesterinwerte*.

Interaktionen

UGT-Induktoren wie z.B. Rifampicin (Rimactan[®] u.a.) reduzieren die Ertugliflozin-Plasmaspiegel. UGT-Hemmer – Beispiel: Mefenamensäure (Ponstan[®] u.a.) – könnten zu einem Anstieg der Ertugliflozin-Spiegel führen. Dosisanpassungen sind wahrscheinlich nicht notwendig.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Ertugliflozin ist als Monopräparat (Tabletten zu 5 mg, Steglatro[®]), als Kombination mit Sitagliptin (Tabletten zu 5/100 mg, Steglujan[®]) und als Kombination mit Metformin (Tabletten zu 2,5/1000 mg, Segluromet[®]) erhältlich; diese Präparate sind in der Schweiz kassenzulässig.

Zugelassen ist das Medikament bei Personen mit Typ-2-Diabetes als Monotherapie, wenn Metformin kontraindiziert oder nicht verträglich ist sowie in Kombination mit anderen Antidiabetika. Die empfohlene Tagesdosis von Ertugliflozin beträgt 5 mg; bei Verwendung der fixen Kombination mit Metformin wird zweimal täglich 1 Tablette gegeben. Bei eingeschränkter Niereninsuffizienz (errechnete Kreatininclearance unter 60 ml/min) soll auf Ertugliflozin verzichtet werden. Auch schwangere und stillende Frauen sowie Kinder und Jugendliche sollen nicht mit Ertugliflozin behandelt werden.

Eine Behandlung mit Ertugliflozin (5 mg/Tag) kostet mindestens 58 Franken monatlich, d.h. ähnlich viel wie mit anderen Gliflozinen. Die Behandlung mit Metformin (2 g/Tag) kostet dagegen nur 14 bis 15 Franken monatlich.

Kommentar

Ertugliflozin offeriert wahrscheinlich die gleichen, eher bescheidenen antidiabetischen Vorteile, aber auch dieselben Nachteile wie andere SGLT-2-Hemmer (Gliflozine). Natürlich interessieren besonders die (noch ausstehenden) Studienresultate zu den Herz-Kreislauf-Ereignissen. Für andere Gliflozine hat sich ja diesbezüglich ein gemischtes Bild ergeben: Während Empagliflozin kardiovaskuläre Ereignisse kaum, die Mortalität aber günstig beeinflusste, wurde mit Canagliflozin eine Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen, aber nicht der Mortalität erreicht. Dapagliflozin schliesslich führte auch nicht zu signifikant weniger kardiovaskulären Ereignissen, aber zu weniger Hospitalisationen und kardiovaskulären Todesfällen. Gute Argumente, weshalb Ertugliflozin bevorzugt verschrieben werden sollte, sind zurzeit nicht zu finden.

Literatur

- 1 Terra SG et al. Diabetes Obes Metab 2017; 19: 721-8
- 2 Miller S et al. Diabetes Ther 2018; 9: 253-68
- 3 Dagogo-Jack S et al. Diabetes Obes Metab 2018; 20: 530-40
- 4 Rosenstock J et al. Diabetes Obes Metab 2018; 20: 520-29
- 5 Hollander P et al. Diabetes Ther 2018; 9: 193-207
- 6 Pratley RE et al. Diabetes Obes Metab 2018; 20: 1111-20
- 7 Grunberger G et al. Diabetes Ther 2018; 9: 49-66
- 8 FDA Mitteilung: <https://pkweb.ch/2EGZdj>

Diuretika und Hauttumoren

E. Gysling

Aufgrund eines Untersuchungsberichtes der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) hat die schweizerische Behörde Swissmedic im November 2018 «wichtige sicherheitsrelevante Informationen zu einem erhöhten Risiko von nicht-melanozytären Tumoren der Haut ... unter Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid» publiziert.¹ Hydrochlorothiazid ist als Monopräparat (Esidrex®) und als Bestandteil zahlreicher kombinierter Antihypertensiva im Handel. Der Inhalt der erwähnten Mitteilung ist in der Folge auch von allgemeinen Medien aufgegriffen worden und hat zu einer starken Verunsicherung der vielen Patientinnen und Patienten geführt, die ein Hydrochlorothiazid-haltiges Antihypertensivum einnehmen. Eine genauere Analyse der entsprechenden Daten drängt sich daher auf; im folgenden Text werden die Resultate verschiedener Studien zum Thema beschrieben und praxisorientierte Empfehlungen formuliert.

Studien zum Tumorrisiko

Wie für die meisten anderen Medikamente wurden unerwünschte Wirkungen von Hydrochlorothiazid (oder anderen Diuretika) nie langfristig in randomisierten Studien untersucht. Bei den vorliegenden Studien handelt es sich vielmehr um *Fall-Kontroll-Studien*, in denen retrospektiv «Tumorfälle» mit passenden Kontrollen verglichen werden. Fast alle diese Studien beruhen auf Daten aus Dänemark.

Eine erste Studie betrifft die Region Nordjütland. Für die Zeit von 1989 bis 2003 wurden im Krebsregister die Fälle von nicht-melanotischen Hauttumoren (Basaliomen und Spinaliomen) und malignen Melanomen identifiziert und «passenden» Kontrollen gegenübergestellt. Anhand der Verschreibungs-Datenbank der Region konnte festgestellt werden, ob eine Person vor dem Auftreten des Hauttumors photosensibilisierende Diuretika erhalten hatte. Insgesamt wurden 5964 Fälle von Basaliomen, 1129 Spinaliome und 1010 Melanome identifiziert. Für Personen, die mit der *Hydrochlorothiazid-Amilorid-Kombination* (in der Schweiz: Moduretic® u.a.) behandelt worden waren, ergab sich ein erhöhtes Risiko für Spinaliome und Melanome. Das entsprechende Inzidenzraten-Verhältnis (IRR) betrug 1,79 (95%-Vertrauensintervall CI 1,45-2,21) für Spinaliome bzw. 1,43 (CI 1,09-1,88) für Basaliome. Ausserdem ergab sich ein erhöhtes Melanom-Risiko für *Indapamid* (Fludex® u.a.), nämlich ein IRR von 3,30 mit einem CI zwischen 1,34 und 8,10. Für Hydrochlorothiazid-Monopräparate sowie für verschiedene andere Diuretika konnte kein signifikant erhöhtes Risiko von Hauttumoren errechnet werden.²

Eine weitere Studie befasste sich mit dem Hauttumorrisiko *verschiedener Antihypertensiva*. In dieser Studie wurde für den Zeitraum von 1991 bis 2010 eine grössere Region des nördlichen Dänemark berücksichtigt. Dabei wurde die Ver-

schreibungs-Datenbank der Universität Aarhus und das dänische Krebsregister verwendet. Die Resultate wurden hier als Odds Ratios (OR) ausgedrückt. Auch in dieser Studie ergab sich in erster Linie eine Häufung von *Spinaliomen* (weniger auch von Basaliomen) unter der *Kombination* von Thiaziden und kaliumsparenden Diuretika (OR für Spinaliome: 2,68, CI 2,24-3,21). Auch unter kaliumsparenden Diuretika allein waren diese beiden nicht-melanotischen Tumoren etwas gehäuft. Thiazide allein waren nicht signifikant mit einem erhöhten Tumorrisiko verbunden (für Spinaliome z.B. betrug die OR 1,03 mit einem CI von 0,91-1,17). Unter Diuretika waren maligne Melanome kaum signifikant gehäuft. Für alle anderen Gruppen von Antihypertensiva fanden sich keine konsistenten Assoziationen.³

In einer *amerikanischen* Studie, in der ein «matched cohort»-Verfahren verwendet wurde, konnten die Daten von rund 3 Millionen Personen ausgewertet werden, die in den mit der «Northwestern University» in Chicago verbundenen Institutionen behandelt worden waren. Erfasst wurden Erwachsene mit Hauttumoren, denen zwischen 2004 und 2014 ein ACE-Hemmer oder ein Angiotensin-Rezeptorantagonist oder ein Thiazid verschrieben worden war. (Genauere Angaben zu individuellen Medikamenten sind nicht publiziert.) Für *alle drei untersuchten Gruppen von Antihypertensiva* konnte eine signifikante Assoziation mit nicht-melanotischen Hauttumoren errechnet werden, für die Thiazide zudem auch bezüglich maligner Melanome.⁴

Die neuesten Publikationen betreffen wiederum dänische Daten. Eine Fall-Kontroll-Studie umfasste ganz Dänemark unter Verwendung von fünf Datenquellen, insbesondere von Krebs- und Verschreibungsregistern. Erfasst wurden die Fälle von *Spinaliomen und Basaliomen*, die zwischen 2004 und 2012 aufgetreten waren. Eine Ausnahme waren die Lippenkarzinome, die separat untersucht wurden; eine Überschneidung mit den Daten der bereits erwähnten Studie aus Nord-Dänemark³ wurde jedoch nicht explizit ausgeschlossen. Die Studienverantwortlichen nennen die Häufung von Spinaliomen und Basaliomen unter *Hydrochlorothiazid* als Hauptresultat ihrer Untersuchung und erwähnen in erster Linie die Zahlen, die sich auf eine langfristige Verabreichung beziehen. So ergab sich beispielsweise für eine kumulative Hydrochlorothiazid-Dosis von $\geq 50'000$ mg für das Auftreten eines Spinalioms eine OR von 3,98 (CI 3,68-4,31). Genau genommen beziehen sich diese Angaben jedoch auf Personen, die *entweder* ein Hydrochlorothiazid-Monopräparat *oder* eine Hydrochlorothiazid-Kombination (insbesondere mit Amilorid) erhalten hatten. Wird die Analyse auf Personen beschränkt, die *kein Amilorid* erhalten hatten, sind die Resultate gemäss einer Tabelle im Anhang des Textes wesentlich weniger eindrucksvoll: Gesamthaft beträgt die OR für Spinaliome 1,13 (CI 1,04-1,22), für Basaliome 1,03 (CI 1,00-1,06). Besonders fällt auf, dass u.a. für eine relativ hohe kumulative Hydrochlorothiazid-Dosis (zwischen 75'000 und 99'999 mg) keine signifikante Assoziation besteht (OR 1,60, CI 0,88-2,90). Für andere Diuretika – Bendroflumethiazin (in der Schweiz seit Jahren nicht mehr erhältlich) und Indapamid – und für andere Antihypertensiva fand sich kein Zusammenhang mit Hauttumoren. Für Indapamid lagen allerdings rund zehnmal weniger Daten vor als für Hydrochlorothiazid.⁵

Von der gleichen Forschungsgruppe stammen drei weitere Fall-Kontroll-Studien, nämlich zu *Lippenkarzinomen*, zu *malignen Melanomen* und zu *selteneren Hauttumoren*.⁶⁻⁸ Die auf demselben nationalen Datenmaterial aus Dänemark beruhenden Studien lassen annehmen, dass alle diese Tumoren bei Personen, die Hydrochlorothiazid einnehmen, etwas gehäuft vorkommen. Mit Ausnahme der Studie bei Lippenkarzinomen enthalten die Resultate zu Hydrochlorothiazid aber wahrscheinlich auch diejenigen zu der Hydrochlorothiazid-Amilorid-Kombination. Im Gegensatz zu den Daten zu den nicht-melanotischen Tumoren fand sich bei den Melanomen keine Abhängigkeit von der kumulierten Hydrochlorothiazid-Dosis.⁷

Eine (noch vor dem Erscheinen der letzten dänischen Studien publizierte) *Meta-Analyse* kommt dagegen zum Schluss, dass Thiazid-Diuretika *nicht* mit einem erhöhten Hauttumor-Risiko verbunden seien. Dieselbe Analyse weist dagegen auf die Möglichkeit hin, dass Betablocker und Kalziumantagonisten das Risiko für Hautkrebs erhöhen könnten.⁹

Beurteilung

Die Analyse der vorliegenden Daten zeigt, dass es *keineswegs einen so eindeutigen Zusammenhang* zwischen Hydrochlorothiazid und Hauttumoren gibt, wie die Mitteilung der Behörden vermuten lässt. So ist unter anderem unklar, ob nicht *Amilorid* (in Kombination mit Hydrochlorothiazid) substantiell zum Hauttumor-Risiko beiträgt. Auch die Tatsache, dass man sich praktisch *nur auf Daten aus Dänemark* – wo Solarien besonders häufig verwendet werden –¹⁰ stützen kann, ohne dass entsprechende Informationen zur UV-Exposition eruiert sind, reduziert die Aussagekraft der vorhandenen Resultate. Es ist deshalb sehr schwierig zu beurteilen, ob sich nun aufgrund dieser Daten das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Hydrochlorothiazid nennenswert verändert hat. Thiazide und verwandte Diuretika haben bekanntlich einen sehr gut dokumentierten Nutzen hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

Praktische Überlegungen

Soll man versuchen, Hydrochlorothiazid durch ein anderes Diuretikum zu ersetzen?

Indapamid ist in Bezug auf Hauttumoren ungenügend dokumentiert. Chlortalidon – zu dem der beste Nachweis eines kardiovaskulären Nutzens vorliegt – ist in der Schweiz als Monopräparat willkürlich aus dem Markt genommen worden (und zudem ebenfalls bezüglich Hauttumoren nicht dokumentiert). Zum Ersatz durch ein anderes Diuretikum ist daher nicht zu raten.

Soll man versuchen, die antihypertensive Therapie ohne Diuretika durchzuführen?

Wenn statt durch Diuretika die Blutdrucksenkung durch andere Medikamente erreicht werden muss, dann ist zu bedenken, dass keine der gebräuchlichen Antihypertensiva-Gruppen hinsichtlich Hauttumor-Risiko definitiv als problemlos erkannt wurde (siehe in den oben erwähnten Studien).^{4,9} Auch dies ist nicht sicher eine gute Option.

Soll man die Hydrochlorothiazid-Verabreichung unverändert belassen?

Aktuell spricht einiges dafür, unsere Patientinnen und Patienten weiterhin von den Vorteilen des Thiazids profitieren zu lassen. Andererseits: *Il n'y a pas de fumée sans feu!* Das heisst: Trotz den aktuell vorhandenen Mängeln der Datenlage ist es wahrscheinlich, dass die Entstehung von Hauttumoren durch Hydrochlorothiazid (oder vielleicht durch alle Thiazide) begünstigt wird. Darüber sollte man mit allen betroffenen Patientinnen und Patienten sprechen. Wahrscheinlich wäre es angebracht, die Hydrochlorothiazid-Amilorid-Kombination nicht mehr zu verwenden. Auch ist es sicher prüfenswert, ob es möglich ist, die höhere Tagesdosis von 25 mg zu vermeiden. Höhere Diuretikadosen bringen in der Regel nur einen geringen Zusatznutzen – vielleicht wäre es sogar möglich, mit 6,25 mg täglich (aktuell nicht verfügbar) einen guten Effekt zu erreichen.

Literatur

- 1 Swissmedic Mitteilung (November 2018): <https://pkweb.ch/2VIRXP2>
- 2 Jensen AØ et al. Br J Cancer 2008; 99: 1522-8
- 3 Schmidt SAJ et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 1545-54
- 4 Nardone B et al. Drug Saf 2017; 40: 249-55
- 5 Pedersen SA et al. J Am Acad Dermatol 2018; 78: 673-81
- 6 Pottegård A et al. J Intern Med 2017; 282: 322-31
- 7 Pottegård A et al. JAMA Intern Med 2018; 178: 1120-2
- 8 Pedersen SA et al. J Am Acad Dermatol 2019; 80: 460-5
- 9 Gandini S et al. Crit Rev Oncol Hematol 2018; 122: 1-9
- 10 Køster B et al. BMJ Open 2018; 8: e022094

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

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979

in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling, Natalie Marty, Urs peter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abopreis für den Jahrgang 40 (2018), 12 Printnummern: 92 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

© 2019 Infomed Wil. All rights reserved.