

Jahrgang 40

Nummer 4/2018

<b>Baricitinib</b> (UP. Masche) .....	13
Wie Tofacitinib ein Januskinase-Hemmer, kann Baricitinib bei der rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden, wenn Methotrexat nicht genügend wirkt oder nicht vertragen wird. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer langfristigen Verabreichung von Januskinase-Hemmern ist jedoch noch ungenügend definiert.	
<b>Ein Lavendelöl-Extrakt</b> (UP. Masche) .....	15
Unter dem Namen Silexan wird ein Lavendelöl-Extrakt angeboten, das sich bei eindeutig definierten Angststörungen als ähnlich wirksam wie z.B. Lorazepam gezeigt hat. Ob damit die aktuell propagierten Indikationen «Ängstlichkeit» und «Unruhe» genügend dokumentiert sind, muss in Frage gestellt werden.	
<b>Die Apotheke in China</b> .....	16

## Synopsis

### Baricitinib

UP. Masche

Baricitinib (Olumiant®) wird zur Basistherapie der rheumatoiden Arthritis empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Baricitinib gehört wie *Tofacitinib* (Xeljanz®) zu den *Januskinase-Hemmern*. Bei dieser Substanzgruppe handelt es sich um synthetisch hergestellte, oral verabreichbare Medikamente, was sie von den biotechnologisch produzierten Biologika unterscheidet.

Januskinasen sind zyttoplasmatische Tyrosinkinasen, welche die sogenannten STAT-Proteine («Signal Transducers and Activators of Transcription») aktivieren. STAT-Proteine regulieren im Zellkern die Transkription von bestimmten Genen. Es sind vier Januskinasen bekannt, die mit den Kürzeln JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 bezeichnet werden. Baricitinib blockiert selektiv JAK1 und JAK2. Beide sind an der Bildung von Interleukinen (IL-6, IL-21 u.a.) und Interferonen beteiligt, die bei der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis eine wichtige Rolle spielen.<sup>1</sup>

#### Pharmakokinetik

Nach Einnahme von Baricitinib vergeht durchschnittlich eine Stunde, bis die Höchstkonzentration im Plasma erreicht ist. Die biologische Verfügbarkeit beträgt knapp 80%. Baricitinib wird zu über 80% in unveränderter Form ausgeschieden, und zwar grösstenteils über die Nieren; die renale Exkretion erfolgt über glomeruläre Filtration und aktive Sekretion mit Hilfe von Transportproteinen wie dem «Organic Anion Transporter 3» (OAT3) oder dem P-Glykoprotein.

Ein kleiner Rest von Baricitinib wird metabolisiert, wobei CYP3A4 das hauptverantwortliche Enzym ist. Die Halbwertszeit liegt bei rund 12 Stunden. Bei Niereninsuffizienz erhöht sich die Baricitinib-Exposition.<sup>1</sup>

#### Klinische Studien

In mehreren Doppelblindstudien wurde Baricitinib bei erwachsenen Personen mit rheumatoider Arthritis, bei denen eine hohe Krankheitsaktivität bestand, mit *Placebo* oder anderen *aktiven Substanzen* verglichen. Den primären Endpunkt bildete jeweils der Anteil der Erkrankten, bei denen nach 12 oder 24 Wochen eine mindestens 20-prozentige Besserung der Symptome nach den Kriterien des «American College of Rheumatology» erreicht wurde (ACR20-Wert). Als Hauptuntersuchungen liegen vier Phase-III-Studien vor.

In der RA-BEGIN-Studie (n=584; Dauer: 52 Wochen) untersuchte man Baricitinib bei der *Erstlinientherapie*, das heisst bei Personen, die bislang keine Basistherapie erhalten hatten. Es wurden drei Gruppen gebildet: die erste behandelte man mit Baricitinib (4 mg/Tag), die zweite mit *Methotrexat* (7,5 bis 20 mg/Woche) und die dritte mit beiden Medikamenten zusammen. Nach 24 Wochen betrug der ACR20-Wert in der Baricitinib-Gruppe 77%, in der Methotrexat-Gruppe 62% und in der Methotrexat/Baricitinib-Gruppe 78%.<sup>2</sup>

In zwei Studien evaluierte man Baricitinib bei der *Zweitlinientherapie*; in diese Kategorie fallen Personen, bei denen konventionelle Basismedikamente (Methotrexat u.a.) nicht genügend gewirkt haben oder nicht vertragen worden sind. In der RA-BUILD-Studie (n=684; Dauer: 24 Wochen) erhielten die Patientinnen und Patienten Baricitinib (2 oder 4 mg/Tag) oder Placebo, meist in Kombination mit der bisherigen Basistherapie. Nach 12 Wochen lag der ACR20-Wert mit der niedrigeren Baricitinib-Dosis bei 66%, mit der höheren bei 62% und mit Placebo bei 39%.<sup>3</sup> In der RA-BEAM-Studie (n=1305; Dauer: 52 Wochen) bestand die Be-

handlung aus Baricitinib (4 mg/Tag), dem TNF-alpha-Blocker *Adalimumab* (Humira®), 40 mg/2 Wochen s.c.) oder Placebo; auch hier wurde die bestehende Basistherapie fortgeführt. Der ACR20-Wert, den man nach 12 Wochen erfasste, belief sich bei Baricitinib auf 70%, bei Adalimumab auf 61% und bei Placebo auf 40%.<sup>4</sup>

Die RA-BEACON-Studie (n=527; Dauer: 24 Wochen) befasste sich mit der *Drittlinientherapie*. Individuen, bei denen die Therapie mit TNF-alpha-Hemmern oder anderen biologischen Basismedikamenten nicht zielführend gewesen war, verordnete man Baricitinib (2 oder 4 mg/Tag) oder Placebo. Binnen 12 Wochen erreichte der ACR20-Wert unter der niedrigeren Baricitinib-Dosis 49%, unter der höheren 55% und unter Placebo 27%.<sup>5</sup>

In allen Studien wurden als sekundäre Endpunkte zusätzliche Messwerte erfasst: die körperliche Funktionsfähigkeit mit dem «Health Assessment Questionnaire Disability Index» (HAQ-DI), die Krankheitsaktivität mit dem «Disease Activity Score» (DAS28) und die Remissionsrate mit dem «Simplified Disease Activity Index» (SDAI). Bei diesen Parametern war das Ergebnis mit Baricitinib signifikant besser als mit Placebo oder Methotrexat. In der RA-BEAM- und der RA-BEGIN-Studie wurde nach 52 Wochen das Ausmass der Gelenkdestruktionen dokumentiert. Dabei zeigte sich, dass Baricitinib das Fortschreiten radiologischer Veränderungen gegenüber Placebo signifikant verlangsamt; dasselbe trifft auf die Methotrexat/Baricitinib-Kombination zu im Vergleich zur Monotherapie mit Methotrexat oder Baricitinib.<sup>6</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Unter einer Behandlung mit Baricitinib ist mit vermehrten *Infektionen* zu rechnen (inkl. opportunistischen Infekten). In den klinischen Studien stellte man vor allem eine Zunahme von Atemwegsinfekten sowie von Herpes-zoster- und Herpes-simplex-Erkrankungen fest. *Gastrointestinale Beschwerden* wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall zählen ebenfalls zu den häufigen Nebenwirkungen; es wurde auch über einzelne Fälle von gastrointestinalen Perforationen berichtet. Ferner sind *Blutbildveränderungen* (Neutropenie, Thrombozytose, Anämie) sowie Erhöhungen der *Transaminasen-* oder *Kreatinkinase-Aktivität* beschrieben.<sup>6</sup>

Baricitinib führt dosisabhängig zu einem *Anstieg der Lipide*. In einer Studie stieg die LDL-C-Konzentration mit der 4-mg-Dosis innerhalb von 12 Wochen um durchschnittlich 0,25 mmol/l, die HDL-C-Konzentration um 0,19 mmol/l und die Triglyzeridkonzentration um 0,1 mmol/l.<sup>7</sup> Eine Zunahme von kardiovaskulären Ereignissen ist bisher nicht aufgefallen; für eine zuverlässige Aussage reichen die vorhandenen Daten aber nicht aus.

Baricitinib kann offenbar auch *venöse Thromboembolien* auslösen – was in den europäischen Fachinformationen im Gegensatz zur FDA-Beurteilung nur am Rande vermerkt ist.<sup>6,8</sup>

Aufgrund des Wirkungsmechanismus ist zu vermuten, dass Baricitinib die Tumorbwehr schwächt, die über natürliche Killerzellen vermittelt wird. Zwar ist bislang keine erhöhte Inzidenz an Krebserkrankungen festgestellt worden; fundierte Langzeitdaten liegen aber noch nicht vor.

### Interaktionen

Baricitinib ist ein Substrat von verschiedenen Transportproteinen. In Kombination mit Probenecid (Santuril®), einem starken

Hemmer von OAT3, verdoppelt sich bei Baricitinib die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve.<sup>1</sup>

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Baricitinib (Olumiant®) ist zugelassen zur Mono- oder Kombinationstherapie der rheumatoiden Arthritis, wenn Methotrexat oder andere Basismedikamente ungenügend wirksam sind oder nicht toleriert werden – wobei als Kombination nur diejenige von Baricitinib mit Methotrexat dokumentiert ist. Baricitinib ist in Form von Tabletten zu 2 und 4 mg erhältlich. Die empfohlene Dosis beträgt 4 mg/Tag. Bei Personen über 75 Jahre oder mit wiederkehrenden, chronischen Infekten soll man sich auf 2 mg/Tag beschränken; auch bei gutem Ansprechen ist eine Dosisreduktion auf 2 mg/Tag in Betracht zu ziehen.

Vor Therapiebeginn muss man eine Abklärung auf Tuberkulose sowie Hepatitis B und C durchführen; während einer Behandlung sollen keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden. Bei Niereninsuffizienz ist die Dosis zu reduzieren, und bei einer Kreatininclearance unter 30 ml/min gilt das Mittel als kontraindiziert.

Da Tierversuche Hinweise auf teratogene Effekte ergeben haben, darf Baricitinib in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden; auch Stillen wird als nicht vereinbar mit einer Baricitinib-Behandlung bezeichnet. Bei Kindern und Jugendlichen ist das Medikament nicht geprüft.

Baricitinib ist limitiert kassenzulässig. Es kostet CHF 1482.60 pro Monat. Der Preis von Tofacitinib (Xeljanz®) beläuft sich auf CHF 1565.70 pro Monat.

### Kommentar

*Mit Januskinase-Hemmern verfügt man bei der rheumatoiden Arthritis über Substanzen, die als mindestens so wirksam einzustufen sind wie andere moderne Basismedikamente und über den Vorteil verfügen, dass sie oral verabreicht werden können. Ihr Hauptproblem liegt darin, dass sie bezüglich möglicher Langzeitnebenwirkungen noch nicht gut eingeschätzt werden können. Bei Baricitinib fällt ausserdem ins Gewicht, dass – als substanzspezifische Nebenwirkung – ein erhöhtes Thromboembolierisiko zu vermuten ist.*

*Die FDA hat Baricitinib konservativer beurteilt als die europäischen Arzneimittelbehörden. Erst nach längerer Diskussion erhielt Baricitinib im Spätfrühling 2018 das Plazet der FDA, wobei lediglich die 2-mg-Dosis zugelassen worden ist, weil das Nutzen-Risiko-Verhältnis der 4-mg-Dosis als zu wenig umrissen betrachtet wurde.*

*Am Beispiel von Baricitinib zeigt sich wieder einmal, wie unterschiedlich Arzneimittelbehörden ihre Daten zur Verfügung stellen: während vor allem die FDA, aber auch die europäische EMA dank umfangreicher Dossiers viel Transparenz schaffen, wird das stiefmütterliche Angebot von Swissmedic kaum Lorbeeren ernten.*

### Literatur

- 1 Richez C et al. Expert Opin Pharmacother 2017; 18: 1399-407
- 2 Fleischmann R et al. Arthritis Rheumatol 2017; 69: 506-17
- 3 Dougados M et al. Ann Rheum Dis 2017; 76: 88-95
- 4 Taylor PC et al. N Engl J Med 2017; 376: 652-62
- 5 Genovese MC et al. N Engl J Med 2016; 374: 1243-52
- 6 EMA-Dokument: <https://tinyurl.com/y9o2h4qy>
- 7 Kremer JM et al. Arthritis Rheumatol 2017; 69: 943-52
- 8 FDA-Dokument: <https://tinyurl.com/y983t6jp>

## Ein Lavendelöl-Extrakt

UP. Masche

Der Lavendelöl-Extrakt *Silexan* (Laitea®) wird zur Behandlung von Ängstlichkeit und Unruhe empfohlen.

### Chemie/Pharmakologie

Silexan – es handelt sich nicht um einen internationalen Freinamen (INN) – ist die Markenbezeichnung eines spezifischen Lavendelöl-Extrakts, der über eine Dampfdestillation aus den Blüten des Echten oder Schmalblättrigen Lavendels (*Lavendula angustifolia*) gewonnen wird. Lavendelöl enthält über hundert verschiedene Substanzen, wobei *Linalool* und dessen Karbonsäureester *Linalylacetat* als die beiden Hauptbestandteile 70 bis 80% der Gesamtmenge ausmachen. Lavendelöl wird schon seit Jahrhunderten genutzt wegen der beruhigenden Eigenschaften, die ihm zugeschrieben werden. Dass Lavendelöl (auch die Dämpfe, wenn sie inhaliert werden) gewisse sedierende und anxiolytische Wirkungen besitzt, hat man in Experimenten bei Tieren und bei gesunden Versuchspersonen bestätigen können. Der exakte Wirkungsmechanismus ist nicht entschlüsselt. Diskutiert wird, dass Lavendelöl die hemmende Wirkung von GABA verstärkt, den exzitatorischen Effekt von Glutamat bremst, die serotoninerge Übertragung moduliert oder präsynaptische Kalziumkanäle beeinflusst.<sup>1-3</sup>

### Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik ist beim Menschen nicht vollständig analysiert. *Linalool* und *Linalylacetat* werden nach oraler Einnahme rasch aufgenommen; nach der Resorption wird *Linalylacetat* direkt zu *Linalool* umgewandelt. Der maximale Plasmaspiegel von *Linalool* ist in rund 1 Stunde erreicht. In-vitro-Daten lassen vermuten, dass *Linalool* zum Teil über Zytochrome zu mehreren Metaboliten abgebaut, zum Teil auch direkt glukuronidiert und azetyliert wird. Die Halbwertszeit von *Linalool* wird mit 1 bis 2 Stunden angegeben.<sup>3-5</sup>

### Klinische Studien

In den klinischen Studien wurde Silexan bei verschiedenen Formen von Angststörungen geprüft; berücksichtigt wurden erwachsene Personen, deren Angstsymptome sich auf der von 0 bis 56 Punkte reichenden «Hamilton Anxiety Rating Scale» (HAM-A) im Durchschnitt auf über 25 Punkte summierten, was als mittelschwere bis schwere Symptomatik zu bewerten ist. Die Studien, die im Folgenden zitiert sind, waren doppelblind gehalten; den Placebokapseln war zur geschmacklichen Verblindung Lavendelöl in einer Konzentration von 0,1% beigemischt. Den primären Endpunkt bildete jeweils die Besserung der Symptome gemäss HAM-A.

Eine placebokontrollierte Untersuchung fand bei 212 Personen statt, die an einer *nicht näher klassifizierbaren Angststörung* (F41.9 nach ICD-10), verbunden mit einer Schlafstörung, litten. Mit Silexan (80 mg/Tag) sank die HAM-A-Punktezahln binnen 10 Wochen von 26,8 auf 10,8 und mit Placebo von 27,1 auf 17,6, was einem signifikanten Unterschied entsprach.<sup>6</sup>

77 Patientinnen und Patienten mit einer *generalisierten Angststörung* (F41.1) erhielten während 6 Wochen Silexan (80 mg pro Tag) oder *Lorazepam* (Temesta® u.a., 0,5 mg/Tag). In der Silexan-Gruppe reduzierte sich die HAM-A-Punktezahln von 25 auf 13,7 und in der Lorazepam-Gruppe von 25 auf 13,4, womit für Silexan das Nichtunterlegenheits-Kriterium erfüllt war.<sup>7</sup>

Bei 523 Personen, bei denen ebenfalls eine *generalisierte Angststörung* diagnostiziert worden war, verglich man Silexan (80 oder 160 mg/Tag) mit *Paroxetin* (Deroxat® u.a., 20 mg pro Tag) sowie mit Placebo. Nach 10 Wochen hatte sich die HAM-A-Punktezahln unter der niedrigeren Silexan-Dosis von 25,8 auf 13,0 vermindert, unter der höheren von 26,0 auf 11,9, unter Paroxetin von 25,8 auf 14,5 und unter Placebo von 25,1 auf 15,6; bei beiden Silexan-Dosen war der Unterschied gegenüber Placebo signifikant.<sup>8</sup> Bei Studienende wurde Silexan in den beiden damit behandelten Gruppen ohne Ausschleichen abgesetzt, was keine Entzugssymptome provozierte.<sup>9</sup>

315 Individuen mit einer *gemischten Angst- und depressiven Störung* (F41.2) behandelte man 10 Wochen lang mit Silexan (80 mg/Tag) oder Placebo. Die HAM-A-Punktezahln war bei Studienende in der Silexan-Gruppe signifikant kleiner als in der Placebo-Gruppe. Auch die Änderung der depressiven Symptome wurde – anhand der «Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale» (MADRS) – erfasst. Die MADRS-Punktezahln nahm bei Silexan von 22,0 auf 12,8 ab, bei Placebo von 22,1 auf 16,0 (bei 20 Punkten zieht man die Grenze zwischen leichter und mittelschwerer depressiver Störung).<sup>10</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Als häufigste Nebenwirkungen sind Aufstossen und Übelkeit zu erwarten. Auch Kopfschmerzen sowie Hautreaktionen wie Juckreiz, Ausschläge und Urtikaria sind beschrieben.

### Interaktionen

Gemäss pharmakokinetischen Studien wird der Abbau von Kontrazeptiva sowie von Zytochrom-Substraten wie Coffein (CYP1A2), Tolbutamid (CYP2C9), Omeprazol (CYP2C19), Dextromethorphan (CYP2D6) und Midazolam (CYP3A4) durch Silexan *nicht* beeinflusst.<sup>11,12</sup>

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Silexan (Laitea®) ist in Form von Gelatine kapseln mit 80 mg Lavendelöl-Extrakt erhältlich und wird einmal pro Tag eingenommen. Als Indikation wird die Behandlung von Ängstlichkeit und Unruhe genannt.

In der Erfahrungsmedizin ist Lavendelöl als Abortivum bekannt; es ist deshalb in der Schwangerschaft kontraindiziert. Zur Anwendung bei stillenden Frauen sowie bei Kindern und Jugendlichen existieren keine Daten. Silexan-Kapseln enthalten Sorbitol und sollen deshalb von Personen mit der seltenen hereditären Fruktoseintoleranz (die durch einen Aldolase-B-Mangel gekennzeichnet ist) gemieden werden.

Silexan ist rezeptfrei erhältlich und kassenzulässig für eine maximale Behandlungsdauer von 10 Wochen. Es kostet CHF 24.25 pro Monat.

### Kommentar

*Es ist anzunehmen, dass der Lavendelöl-Extrakt Silexan als leicht verfügbares und «harmloses» pflanzliches Mittel gegen Angsterkrankungen positioniert werden soll, ähnlich wie Jo-*

*hanniskraut bei Depressionen. Obschon bislang keine gravierenden Nebenwirkungen dokumentiert sind, sind Einwände zu bedenken.*

*In den klinischen Studien wurde Silexan bei Personen geprüft, die an einer definierten Angsterkrankung litten oder zumindest eine mittelgradige bis schwere Angstsymptomatik aufwiesen. Zugelassen ist Silexan bei «Ängstlichkeit» oder «Unruhe»: diese zwei vagen Begriffe erlauben es zwar, das Medikament ohne Rezeptpflicht auf den Markt zu bringen, decken jedoch nur partiell das Kollektiv ab, das in den Studien untersucht worden ist. Es besteht die Gefahr, dass auf Silexan auch bei Befindlichkeitsstörungen zurückgegriffen wird, wenn eine medikamentöse Therapie kaum gerechtfertigt ist.<sup>13</sup> Generell sollen Medikamente jedoch bei Angststörungen nur ein Teil der Behandlung sein, der sich allenfalls als Ergänzung zu psychotherapeutischen Massnahmen anbietet.*

#### Literatur

- 1 World Health Organization. WHO Monographs on selected medicinal plants Vol. 3. Geneva: WHO Press; 2007. p. 219-28
- 2 Baldinger P et al. Int J Neuropsychopharmacol 2014; 18: pyu063
- 3 Müller WE et al. Psychopharmakotherapie 2015; 22: 3-14
- 4 Bickers D et al. Food Chem Toxicol 2003; 41: 919-42
- 5 Milanos S et al. Front Chem 2017; 5: 46
- 6 Kasper S et al. Int Clin Psychopharmacol 2010; 25: 277-87
- 7 Woelk H et al. Phytomedicine 2010; 17: 94-9
- 8 Kasper S et al. Int J Neuropsychopharmacol 2014; 17: 859-69
- 9 Gastpar M et al. Int J Psychiatry Clin Pract 2017; 21: 177-80
- 10 Kasper S et al. Eur Neuropsychopharmacol 2016; 26: 331-40
- 11 Heger-Mahn D et al. Drugs R D 2014; 14: 265-72
- 12 Doroshenko O et al. Drug Metab Dispos 2013; 41: 987-93
- 13 Anon. arznei-telegramm 2011; 42: 31-2

---

## *ceterum censeo*

---

## Die Apotheke in China

Als Primarschüler habe ich den lokalen Apotheker gut gekannt. Er verfügte nicht nur über eine umfassende Auswahl von Präparaten aus dem fernen Basel, er war auch in der Lage, in vergleichsweise kurzer Frist die fantastischen Magistralrezepte, die der Hausarzt meinem Vater mitgegeben hatte, in wahre Arzneimittel zu verwandeln. Herr Briner hatte aber für mich noch eine ganz besondere Qualität: er konnte mir die nicht immer ganz harmlosen chemischen Substanzen, die ich für meine Experimente benötigte, verschaffen. (Nein, Königswasser war es nicht gerade, aber doch Ingredienzien, die heute durchaus als toxisch bezeichnet würden.)

Heute gibt es zwar nach wie vor lokale Apotheken. Die Herstellung der Arzneimittel ist jedoch fast vollständig globalisiert – wichtige ehemalige Funktionen der Apotheke sind «ausgelagert» worden. Und siehe da: das Gift wird auch ungefragt mitgeliefert. Nationale und supranationale Arzneimittelbehörden haben offensichtlich nicht verhindern können, dass gewisse Valsartan-Präparate wahrscheinlich

seit Jahren kleine Mengen von Nitrosodimethylamin (NDMA) enthalten. In der Schweiz sind Präparate der Firmen Axapharm, Helvepharm, Mepha und Spirig betroffen. Weltweit wurden wahrscheinlich viele Millionen von NDMA-kontaminierten Tabletten eingenommen. NDMA ist gemäss einer von der Weltgesundheitsorganisation WHO publizierten Analyse in verhältnismässig niedrigen Dosen krebserregend.<sup>1</sup> Ob und in welchem Ausmass die Kontamination tatsächlich zu Krankheiten geführt hat, ist begreiflicherweise völlig unklar. Auch ist zurzeit nicht bekannt, ob allenfalls auch Präparate mit anderen Wirkstoffen betroffen sind.

Es wäre zu einfach, jetzt dem chinesischen Hersteller der betroffenen Präparate alle Schuld für das Desaster zuzuweisen. Auch ein Generalverdacht gegen Generika greift zu kurz. Beunruhigend ist in erster Linie, dass wir nicht in der Lage sind, eine adäquate, gleichbleibende Qualität industriell hergestellter Medikamente sicherzustellen. Mit anderen Worten: die notwendigen Kontrollen haben versagt. Solange sich diese Situation nicht wirklich bessert, ist die Verwendung solcher Präparate mit einem unbestimmten Risiko verbunden. Dass wir Medikamente verschreiben müssen, deren Herstellungsort uns in der Regel verschwiegen wird, lässt erst recht unser Misstrauen aufkommen.

Etzel Gysling

1 Liteplo RG et al. Concise International Chemical Assessment Document 38. Genf: WHO, 2002

### 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  
Abonnementspreis für den Jahrgang 40 (2017): 92 Franken  
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil  
Telefon 071-910-0866, Telefax 044-575-3249  
Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch  
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil  
© 2018 Infomed Wil. All rights reserved.