

Jahrgang 17

Nummer 17/1995

Antibiotika bei Appendizitis (P. Ritzmann)..... 65

Heute ist der Nutzen einer einmaligen Antibiotika-Gabe bei Appendizitis allgemein anerkannt. Bei Komplikationen (Perforation oder Gangrän der Appendix) soll während einer Woche z.B. mit einem Cephalosporin der dritten Generation behandelt werden. Mehrere andere Optionen (Kombinationen mit Aminoglykosiden, Monosubstanzen) stehen zur Verfügung. Ob einzelne Formen von Appendizitis ausschliesslich medikamentös behandelt werden können, ist noch zu wenig untersucht.

Übersicht

Antibiotika bei Appendizitis

P. Ritzmann

Manuskript durchgesehen von S. Geroulanos, S. Rüttimann, A. Stupnicki

Seit über hundert Jahren wird bei akuter Appendizitis die Frühoperation durchgeführt. Sie ist bis heute klar die Behandlungsmethode der Wahl. Zumindest teilweise umstritten ist aber, welchen Platz Antibiotika in der Behandlung dieser infektiösen Erkrankung heute spielen.

Perioperative Antibiotikaprophylaxe

Die häufigsten septischen Komplikationen nach Appendektomie sind *Wundinfektionen*. Meistens treten sie erst einige Tage nach der Operation, häufig erst nach Spitalentlassung in Erscheinung. Die Häufigkeit der septischen Komplikationen wird bei Erwachsenen in Abhängigkeit vom Ausmass der Entzündung mit 5 bis 30% bei nicht-perforierter Appendix angegeben. Intraperitoneale Abszesse sind bei unkomplizierter Appendizitis selten (etwa 2%), bei perforierter Appendix kann ihre Häufigkeit dagegen bis auf 20% ansteigen.

Die Wirksamkeit einer perioperativen Antibiotika-Prophylaxe bei Appendektomie ist heute weitgehend unbestritten. Verschiedene kontrollierte Studien zeigen, dass mit einer perioperativen Antibiotika-Gabe das Risiko von Wundinfektionen vermindert werden kann. Einige repräsentative Studien sind in Tabelle 1 (Seite 66) zusammengefasst.

In einer grossen randomisierten Studie bei über 1700 Personen mit nicht-perforierter Appendizitis senkte die einmalige präoperative Gabe von 2 g *Cefoxitin* (Mefoxitin®) das Risiko für Wundinfekte von 8,3% auf 2,5%. Der Therapienutzen war dabei unabhängig davon, ob die Appendix bland, entzündet oder gangränös war.¹

In anderen Studien wurden vor allem *Cephalosporine*, *Breitbandpenicilline*, *Imipenem/Cilastatin* (Tienam®) sowie *Metronidazol*

(Flagyl® u.a.) allein oder in Kombination mit einem Aminoglykosid untersucht.

Neben den Ergebnissen der klinischen Vergleichsstudien spielen bei der Wahl der geeignetsten Antibiotika auch andere Faktoren mit. Aminoglykoside sind nicht einfach zu dosieren und werden bei uns kaum prophylaktisch eingesetzt. Problematisch geworden ist auch die Anwendung von Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentin®), weil sich die Resistenzlage nach jahrelangem Einsatz bei uns vielerorts ungünstig entwickelt hat. Um einer ähnlichen Entwicklung bei den Cephalosporinen der dritten Generation und bei Imipenem vorzubeugen, bestehen auch Bedenken gegen den prophylaktischen Einsatz dieser an sich wirksamen Medikamente. In den USA wird heute zur Antibiotika-Prophylaxe bei Appendektomie die *einmalige* Gabe von *Cefoxitin*, Cefotetan oder Cefixozim empfohlen.^{7,8} Die beiden letzteren Cephalosporine sind in der Schweiz nicht im Handel. Dazu ist anzumerken, dass bisher keine Studie vorliegt, in der die *einmalige* Verabreichung von Cefoxitin der Gabe von Metronidazol signifikant überlegen war (vgl. Tabelle 1). Es gibt ferner Studien, die auf eine bessere Wirksamkeit von *wiederholten* (zwei- bis viermaligen) Gaben von Cefoxitin bzw. auf eine Überlegenheit des länger wirkenden Cefotetan hinweisen.^{9,10}

Metronidazol kann intravenös oder rektal (in der Schweiz: Elyzol®- oder Metrolag®-Suppositorien) verabreicht werden. Obwohl Metronidazol als Monosubstanz in der Reduktion der Wundinfekte auch Antibiotika mit weit breiterem Erregerspektrum wie Imipenem nur marginal unterlegen war, geben viele Autoren einer Antibiotika-Prophylaxe, welche die *aeroben* Darmkeime mit abdeckt, den Vorzug.^{7,8}

Antibiotika bei komplizierter Appendizitis

Das Risiko für persistierende Infektionen steigt stark an, wenn eine freie Perforation der Appendix oder ausgedehnte Nekrosen (gangränöse Appendizitis) vorliegen. Im Gegensatz zur unkomplizierten Appendizitis, wo eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe meist ausreicht, gilt eine komplizierte Appendizitis als *Indikation für eine etwa fünf- bis siebentägige antibiotische Behandlung*.

Eine Vielzahl von Keimen kann für infektiöse Komplikationen (Wundinfekte, intraabdominale Infekte u.a.) verantwortlich sein. Am häufigsten werden gram-negative Enterobakterien (vor allem

Tabelle 1: Perioperative Antibiotikaprophylaxe: kontrollierte Studien (Auswahl)

Diagnose	Verglichene Medikamente	n	Infekte	Literatur
Nicht-perforierte Appendizitis	Cefoxitin einmal 2 g iv	845	3%	1
	vs keine Antibiotika	890	8% *	
Unkomplizierte Appendizitis	Cefoxitin 3mal 2 g iv	58	7%	2
	vs Metronidazol 3mal 500 mg rektal	53	6% (NS)	
Nicht-perforierte Appendizitis	Ampicillin/Gentamicin/Metronidazol**	81	9%	3
	vs Metronidazol 2mal 500 mg iv	73	12% (NS)	
Akute Appendizitis	Amoxicillin/Clavulansäure 1,2 g iv	115	11%	4
	vs Metronidazol 500 mg iv	116	18% (NS)	
Akute Appendizitis	Imipenem/Cilastatin 500 mg iv	133	8%	5
	vs Metronidazol 500 mg iv	135	12% (NS)	
Nicht-perforierte Appendizitis	Cefoxitin einmal 2 g iv	124	2%	6
	vs Piperacillin 2 g iv	126	4% (NS)	

Legende: n = Zahl der behandelten Personen; vs = «im Vergleich mit»; * = $p < 0,001$; NS = Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant; ** = Dosierung: Ampicillin 500 mg + Gentamicin 80 mg + Metronidazol 500 mg iv (alle Medikamente zweimal verabreicht).

E. coli) und Anaerobier (vor allem *Bacteroides fragilis*) nachgewiesen. Vielfach werden mehrere Keime gleichzeitig nachgewiesen. Es ist deshalb oft schwierig zu entscheiden, welche Keime pathogenetische Bedeutung haben. Umstritten ist bis heute insbesondere die Bedeutung von Enterokokken und *Pseudomonas aeruginosa*, die mit unterschiedlicher Häufigkeit nachgewiesen werden. Diese Keime sind häufig resistent gegen die verwendeten Antibiotika, was das Resultat der Behandlung aber nicht zu beeinflussen scheint.

Umstritten ist auch, ob intraoperativ ein Erregernachweis versucht werden soll. Die amerikanische «Surgical Infection Society» empfiehlt die Anfertigung von Gram-Präparat und Kultur mit Resistenzprüfung zur individuellen Therapieplanung.¹¹ Andere Autoren meinen, dass auf die Erregersuche verzichtet werden könne. Retrospektive Studien haben wiederholt gezeigt, dass die Kulturergebnisse in der Klinik kaum berücksichtigt werden. Wird dies aber getan, so lässt sich kein Einfluss auf die Komplikationsrate erkennen.¹² Von einer empirischen Antibiotika-Behandlung wird in erster Linie eine gute Wirkung gegen die Enterobakterien und die obligaten Anaerobier gefordert.

Kombinationen mit Aminoglykosiden

Als erste Therapien, welche das geforderte Erregerspektrum gut abzudecken vermochten, etablierten sich Kombinationen von Aminoglykosiden mit einem gegen Anaerobier wirksamen Antibiotikum. Unter den letzteren sind besonders *Clindamycin* (Dalacin®) und *Metronidazol* (Flagyl® u.a.), in neuerer Zeit auch andere Nitroimidazole untersucht worden.

Ob Gentamicin (Garamycin®) oder einem neueren Aminoglykosid wie Netilmicin (Netromycin®), Tobramycin (Obracin®) oder Amikacin (Amikin®) der Vorzug gegeben werden soll, entscheidet in erster Linie die lokale Resistenzlage.

Aminoglykosid/Antianaerobier-Kombinationen werden immer noch häufig als Vergleichsmedikation in kontrollierten Studien verwendet. Einer ihrer Vorteile ist die meist gute Wirksamkeit gegen *Pseudomonas*. Der grosse Nachteil der Aminoglykoside ist ihre geringe therapeutische Breite (Nephro- und Ototoxizität). Die deshalb notwendige Kontrolle der Plasmaspiegel ist aufwendig und teuer.¹¹

Vereinfacht werden kann eine Behandlung mit Aminoglykosiden durch die seit einigen Jahren intensiver untersuchte einmalige tägliche Verabreichung. Theoretisch begründet wird die Gabe der

gesamten Tagesdosis auf einmal damit, dass die Wirksamkeit der Aminoglykoside hauptsächlich von den erreichten Spitzenspiegeln, ihre Toxizität aber von der Höhe der Talspiegel bestimmt wird. In mehreren Vergleichsstudien wurde die klinische Wirksamkeit dieser Verabreichungsart belegt. Die einmalige tägliche Dosierung ist kostengünstiger, weil die routinemässige Kontrolle der Spitzenspiegel entfällt. Diese sind bei der hohen Einzeldosis praktisch immer im therapeutischen Bereich.

Im Rahmen von Studien bei Personen mit intraabdominalen Infektionen wurde die einmalige tägliche Aminoglykosid-Verabreichung auch bei komplizierter Appendizitis dokumentiert. So waren in einer Studie bei 197 Personen knapp die Hälfte an einer komplizierten Appendizitis erkrankt. Alle Behandelten erhielten *Netilmicin* (täglich 6 mg/kg i.v.) und *Timidazol* (Fasigyn®; 800 mg/Tag). In der einen Gruppe wurde die Tagesdosis von Netilmicin auf einmal gegeben, in der Kontrollgruppe auf drei Dosen verteilt. Der klinische Erfolg war in beiden Gruppen ähnlich, ebenso die durchschnittliche Therapiedauer (6,5 bzw. 6,6 Tage). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der unerwünschten Wirkungen: Verschlechterung der Nierenfunktion wurde bei insgesamt 10%, Verschlechterung des Audiogramms bei 5% und Veränderungen der vestibulären Funktionen bei 1% registriert. Vor allem ältere Personen waren von diesen Nebenwirkungen betroffen.¹³

Andere Kombinationen

Über ein ähnliches Wirkungsspektrum wie die Aminoglykoside verfügt *Aztreonam* (Azactam®), ein synthetisches Betalaktam-Antibiotikum aus der Gruppe der Monobaktame. Aztreonam (Tagesdosis 3 bis 8 g i.v.) in Kombination mit *Clindamycin* war Kombinationen von Aminoglykosiden und Clindamycin in mehreren Studien in der Behandlung von intraabdominalen Infektionen ebenbürtig.¹⁴

Ein breiteres Erregerspektrum deckt *Ceftriaxon* (Rocephin®) ab. In Kombination mit *Metronidazol* wurde Ceftriaxon in einer randomisierten, offenen Studie bei 190 Personen mit bakterieller Peritonitis eingesetzt. Knapp die Hälfte der Behandelten hatte eine perforierte Appendizitis. Ceftriaxon (1 g) und Metronidazol (1,5 g) wurden einmal täglich intravenös verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt ausser Metronidazol Ampicillin (Cimexillin® u.a.; 2 g/12 h) und Netilmicin (150 mg/12 h) intravenös. Therapieversagen (protrahierte Peritonitis, Wundinfektionen) waren dabei unter Ceftriaxon signifikant seltener (6% gegenüber 19%). Kritisch ange-

Tabelle 2: Kontrollierte Studien von Antibiotika-Kombinationen bei komplizierter Appendizitis (Auswahl)

Diagnose	Verglichene Medikamente	n	Komplikationen	Literatur
Intraabdominale Infekte	Netilmicin einmal/Tag + Tinidazol vs Netilmicin 3mal/Tag + Tinidazol	98	8%	13
		97	4% (NS)	
Intraabdominale Infekte	Aztreonam + Clindamycin vs Tobramycin + Clindamycin	104	15%	14
		103	15% (NS)	
Bakterielle Peritonitis	Ceftriaxon + Metronidazol vs Ampicillin + Netilmicin + Metronidazol	94	6%	15
		96	19% *	
Komplizierte Appendizitis	Cefepim + Metronidazol vs Gentamicin + Clindamycin	50	6%	16
		46	17% (NS)	

Legende:
n = Zahl der behandelten Personen; vs = «im Vergleich mit»; * = p<0,02; NS = nicht-signifikanter Unterschied

Tabelle 3: Vergleiche von Monosubstanzen (bzw. Monosubstanzen/Betalaktamasehemmer) mit Aminoglykosid/Antianaerobier-Kombinationen^{17,18}

Diagnose	Monosubstanz (n)	Komplikationen	Aminoglykosid-Antianaerobier-Kombination*: n	Komplikationen
Komplizierte Appendizitis	Cefamandol (48)	23%	40	3% **
Intraabdominale Infekte	Cefotaxim (78)	15%	77	18% (NS)
Komplizierte Appendizitis	Cefoxitin (54)	7%	51	4% (NS)
Intraabdominale Infekte	Cefoxitin (59)	17%	53	21% (NS)
Komplizierte Appendizitis	Ticarcillin/Clavulansäure (56)	13%	43	14% (NS)
Perforierte Appendizitis	Amoxicillin/Clavulansäure (29)	7%	35	3% (NS)
Intraabdominale Infekte	Imipenem/Cilastatin (81)	17%	81	30% (NS)

Legende: n = Zahl der behandelten Personen; * = In den meisten Fällen: Gentamicin/Clindamycin;
** = signifikanter Unterschied (p<0,02); (NS) = nicht-signifikanter Unterschied

merkt werden muss zu dieser Studie, dass das Dosisintervall von 12 Stunden für Ampicillin gemäss heutiger Ansicht wohl zu lang gewählt wurde.¹⁵

Ein weiteres Cephalosporin mit ähnlichem Erregerspektrum und einer langen Halbwertszeit ist *Cefepim* (Maxipime®). In Kombination mit Metronidazol war Cefepim (2 g/12 h i.v.) einer Kombination von Gentamicin und Clindamycin bei der Behandlung von Kranken mit komplizierter Appendizitis ebenbürtig.¹⁶

Die Resultate der hier genannten Vergleichstudien von Antibiotika-Kombinationen sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Monotherapien

Seit Beginn der Achtzigerjahre wurden verschiedene Antibiotika, welche in vitro gegen Enterobakterien und obligat anaerobe Darmkeime wirksam sind, als Monotherapeutika bei intraabdominalen Infektionen untersucht (siehe Tabelle 3). Eingesetzt wurden Substanzen aus der zweiten und dritten Generation der *Cephalosporine*, «Breitbandpenicilline» (meist in Kombination mit einem Betalaktamasehemmer) und *Imipenem/Cilastatin* (Tienam®).

Die überwiegend kleinen Studien, in denen Personen mit komplizierter Appendizitis bzw. intraabdominalen Infektionen verschiedener Ursache behandelt wurden, zeigten in der Regel *vergleichbare Behandlungserfolge* der Einzelsubstanzen und der Aminoglykosid/Antianaerobier-Kombination. Einzig in einer Doppelblindstudie bei 130 Personen mit gangränöser oder perforierter Appendizitis traten unter der Monosubstanz *Cefamandol* (Mandokel®, viermal täglich 1,5 g i.v.) signifikant mehr Misserfolge auf

als unter Gentamicin/Clindamycin. Mögliche Gründe für das schlechtere Abschneiden von Cefamandol sind neben der relativ kleinen Dosis seine bescheidene Wirksamkeit gegen Anaerobier.¹⁷

Eine der ersten Monosubstanzen, deren Wirksamkeit bei intraabdominalen Infektionen belegt werden konnte, war *Cefotaxim* (Claforan®). In kleineren Studien war auch *Cefoxitin* (Mefoxitin®) einer Aminoglykosid-Kombination ebenbürtig.¹⁷

Aufgrund ihres Wirkungsspektrums kommen für die Behandlung einer komplizierten Appendizitis auch «Breitbandpenicilline» in Frage. Die Penicilline wirken besser gegen Enterokokken, was beispielsweise bei Personen mit erhöhtem Endokarditis-Risiko von Vorteil sein dürfte. Untersucht wurden *Piperacillin* in Kombination mit dem Betalaktamasehemmer *Tazobactam* (Tazobac®) und in kleineren Studien auch Ticarcillin/Clavulansäure (Timenten®) sowie Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentin®). Dabei ergaben sich Therapieerfolge, die denjenigen unter Aminoglykosid-enthaltenden Kombinationen vergleichbar waren.^{17,18}

Imipenem ist das Antibiotikum mit dem breitesten in-vitro-Wirkungsspektrum. In zwei kleinen randomisierten Studien war Imipenem/Cilastatin bei intraabdominalen Infektionen ähnlich wirksam wie Gentamicin bzw. Netilmicin in Kombination mit Clindamycin.¹⁷ In einer weiteren randomisierten Studie bei 92 Personen mit komplizierter Appendizitis wurde Imipenem/Cilastatin (500 mg/6 h i.v.) mit Piperacillin/Tazobactam (4 g + 500 mg/8 h i.v.) verglichen. In bezug auf Therapieversagen (11% bzw. 22%) und durchschnittliche Behandlungsdauer (7,1 bzw. 7,8 Tage) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.¹⁹

Antibiotika anstatt Operation?

Nach traditioneller Auffassung ist die akute Appendizitis ein *progressives Leiden*, welches über verschiedene Stadien der Entzündung schliesslich zur Perforation der Appendix führt. Perforationen sind zunehmend häufiger, je später nach Schmerzbeginn operiert wird.

Neuere epidemiologische Untersuchungen relativieren nun diese Auffassung. Während die Inzidenz der nicht-perforierten Appendizitis zeitlich und geographisch stark variiert (und scheinbar vor allem von der Bereitschaft zu operieren bestimmt wird), erscheint nämlich die Inzidenz der perforierten Appendizitis erstaunlich stabil. Nach Meinung der Autoren dieser Untersuchung unterstützt dies die These, dass eine *perforierende* und eine *nicht-perforierende Appendizitis* als zwei von einander getrennte Krankheitsbilder zu unterscheiden seien. Die Zunahme der Perforationsrate bei Verzögerung der Operation wäre dann nicht Ausdruck einer echten Zunahme, sondern käme durch spontane Heilung der günstigen und Selektion der ungünstigen Fälle zustande.²⁰

Aufgrund dieser epidemiologischen Daten erstaunt es nicht allzu sehr, dass seit den 50er Jahren wiederholt über positive Erfahrungen mit konservativer Behandlung bei akuter Appendizitis berichtet wurde. Dabei wurden meist Antibiotika (in einer Studie auch traditionelle chinesische Medizin) als Alternative zur Frühoperation eingesetzt.

Aktuell wurde nun erstmals eine kleine prospektive und randomisierte Studie veröffentlicht, welche die antibiotische Behandlung der Frühoperation bei akuter Appendizitis direkt gegenüberstellt. In die Untersuchung wurden 40 Erwachsene mit typischer Anamnese, Klinik und positivem Ultraschall-Befund aufgenommen. Die eine Gruppe wurde während zwei Tagen intravenös mit *Cefotaxim* (Claforan[®]; 2 g alle 12 h) und *Tinidazol* (Fasigyn[®]; 800 mg alle 24 h) behandelt, gefolgt von einer ambulanten oralen Nachbehandlung mit *Ofloxacin* (Tarivid[®]) und *Tinidazol*. Die andere Gruppe wurde direkt der Operation zugeführt. Bei 19 der 20 Nicht-Operierten bildeten sich die Symptome unter konservativer Behandlung vollständig zurück. Ein Patient musste wegen zunehmendem Peritonismus bei Perforation der Appendix operiert werden. Bei 7 der 19 erfolgreich Behandelten (37%) kam es innerhalb von 12 Monaten zu einem Rückfall (in einem Fall mit Perforation). Einem höheren Risiko für einen Rückfall waren dabei diejenigen ausgesetzt, welche nach 30 Tagen noch einen positiven sonographischen Befund aufwiesen. Das Perforationsrisiko war bei allen erhöht, wenn Kotsteine vorhanden waren. Für eine statistische Auswertung waren die Fallzahlen aber zu klein. Bei den Operierten wurde in 17 von 20 Fällen (86%) die Diagnose histologisch bestätigt (darunter acht gangränöse und eine perforierte Appendizitis). An Komplikationen wurde eine Wundinfektion beobachtet. Antibiotika wurden bei fünf der Operierten eingesetzt (dreimal wegen anderer Grunderkrankung, einmal wegen Perforation der Appendix und einmal wegen einer Wundinfektion). Die Operierten benötigten signifikant mehr Analgetika, ausserdem bildeten sich Leukozytose und Fieber bei den Nicht-Operierten schneller zurück.^{21,22}

Schlussfolgerungen

Bei der akuten Appendizitis ist der Nutzen einer einmaligen prophylaktischen Antibiotika-Gabe heute (zumindest bei Erwachsenen) gut dokumentiert. Wegen der einfachen Handhabung eignen sich dafür vor allem einige Cephalosporine der zweiten und dritten Generation.

Bei perforierter oder gangränöser Appendix ist eine fünf- bis siebentägige antibiotische Behandlung angezeigt. Im Vordergrund

stehen dabei heute Cephalosporine der dritten Generation (eventuell kombiniert mit einem Antianaerobier-Antibiotikum), Piperacillin/Tazobactam und Imipenem. Kombinationen von Aminoglykosiden mit Clindamycin oder Metronidazol sind zwar die am besten dokumentierte Behandlung, wegen ihrer geringen therapeutischen Breite aber unbeliebt und aufwendig. Die einmalige tägliche Aminoglykosid-Dosierung verspricht zumindest Einsparungen. Offen bleibt die Frage, wie sinnvoll es ist, die empirische Behandlung den Ergebnissen einer intraoperativen Erregersuche anzupassen. Ob sich das konservative Vorgehen bei der akuten Appendizitis auch in grösseren Studien bewähren wird, muss sich noch zeigen. Die heutigen Möglichkeiten (bessere Diagnostik, wirksamere Medikamente) lassen es zumindest als denkbar erscheinen, dass ein differenzierterer Umgang mit dieser Erkrankung möglich sein könnte.

Literatur

- 1 Bauer T et al. Ann Surg 1989; 209: 307-11
- 2 O'Rourke MG et al. Aust N Z J Surg 1984; 54: 535-41
- 3 Grant C et al. Int Surg 1989; 74: 129-32
- 4 Drumm J et al. Br J Surg 1985; 72: 571-3
- 5 Burkitt DS et al. J Hosp Infect 1990; 15: 283-6
- 6 Salam IM et al. J Hosp Inf 1994; 26: 133-6
- 7 Anon. Med Lett Drugs Ther 1993; 35: 91-4
- 8 Nichols RL. Med Clin North Am 1995; 79: 509-22
- 9 Buckels JA et al. World J Surg 1985; 9: 814-8
- 10 Liberman MA et al. J Am Coll Surg 1995; 180: 77-80
- 11 Bohnen JMA et al. Arch Surg 1992; 127: 83-9
- 12 McNamara MJ et al. Surg Gynecol Obstet 1993; 177: 393-7
- 13 De Vries PJ et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9: 161-8
- 14 Williams RR, Hotchkin D. Rev Infect Dis 1991; 13: S629-33
- 15 Luke M et al. Eur J Surg 1991; 157: 397-401
- 16 Berne TV et al. Surg Gynecol Obstet 1993; 177 (Suppl): S18-22
- 17 DiPiro JT, Cué JI. Pharmacotherapy 1994; 14: 266-72
- 18 Schmitt M et al. Pédiatrie 1993; 48: 633-7
- 19 Jhee SS et al. Clin Ther 1995; 17: 126-35
- 20 Andersson R et al. Br Med J 1994; 308: 107-10
- 21 Eriksson S, Grantström L. Br J Surg 1995; 82: 166-9
- 22 Eriksson S et al. Acta Radiol 1995; 36: 173-7

Reviewer dieser Nummer:

Prof. Dr. S. Geroulanos, Onassis Cardiac Surgery Center, GR-17674 Athen
PD Dr. S. Rüttimann, Medizinische Abteilung, Kantonsspital, CH-8208 Schaffhausen
Dr. A. Stupnicki, Klinik für Viszerale und Transplantationschirurgie der Universität Bern, Inselspital, CH-3010 Bern

Diese Nummer wurde am 15. Mai 1996 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Thomas Kappeler, Peter Ritzmann
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-),
Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail infomed@ping.ch
© 1996 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.