

Schlafstörungen bei GERD: Helfen Protonenpumpenhemmer?

Eine Pilotstudie

MEDSCAPE

Die Behandlung mit Säurehemmern kann möglicherweise auch die Schlafqualität von Patienten mit Refluxkrankheit verbessern. Das zeigt eine kleine Pilotstudie, die aber noch der Bestätigung unter kontrollierten Bedingungen bedarf.

Etwa 75 bis 80 Prozent der Menschen, die an einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) leiden, klagen auch nachts über Symptome. Manches spricht dafür, dass nächtlicher Reflux sogar von entscheidender Bedeutung ist, wenn es um die Entwicklung von schweren Komplikationen geht. Sodbrennen in der Nacht rührt her von der eingeschränkten Motilität der Speiseröhre und der nachlassenden Säureclearance. Im Schlaf ist die Wahrscheinlichkeit von Reflux und Aspiration entsprechend grösser. Noch ist nicht ganz sicher, wie viele Patienten mit erosiver Refluxkrankheit tatsächlich signifikante Schlafstörungen aufweisen und ob eine säurehemmende Therapie die Störung zu beheben vermag. Immerhin hat sich bereits gezeigt, dass sich bei Patienten, bei denen wegen therapieresistenter nächtlicher Refluxkrankheit

eine Fundoplikation durchgeführt wurde, anschliessend der Schlaf subjektiv und objektiv verbesserte.

Im Rahmen einer kleinen Pilotstudie hat eine Forschergruppe aus Gastroenterologen und Schlafmedizinern der Eastern Virginia Medical School in Norfolk (USA) versucht, Auskunft darüber zu erhalten, wie sich eine kurz dauernde Behandlung mit dem Protonenpumpenhemmer Esomeprazol (Nexium®) auf die Schlafqualität bei Patienten mit erosiver Refluxkrankheit auswirkt.

Für die Untersuchung konnten die Forscher insgesamt 18 Patienten im Durchschnittsalter von 55 Jahren gewinnen. Bei allen war die erosive Refluxkrankheit endoskopisch gesichert worden, sämtliche Teilnehmer waren H.-pylori-negativ. Abgesehen von der Refluxkrankheit waren die Teilnehmer gesund, und sie nahmen keine Medikamente ein, die mit der Behandlung hätten interferieren können.

Nach einer Wash-out-Phase, in der säurehemmende Medikamente abgesetzt wurden, erhielten alle Patienten über acht Wochen Esomeprazol in einer Standarddosis von 40 mg pro Tag. Traten dennoch schwere Symptome auf, war es ihnen erlaubt, bis zu einem gewissen Limit Antazida einzunehmen.

Vor Therapiebeginn sowie nach vier und acht Wochen wurden die Schlaf- und Wachphasen mit Hilfe der 48-Stunden-Aktigrafie aufgezeichnet, das ein anerkanntes Verfahren der Schlafmedizin ist. Die gastrointestinales Symptome wurden zu diesen Zeitpunkten anhand der Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) beurteilt. Hierbei handelt es sich um einen standardisierten Fragebogen, in dem Refluxsymptome, Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhö und Verdauungsstörungen erfasst werden.

Merk-sätze

- Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit haben oft auch nachts Symptome, die den Schlaf beeinträchtigen können.
- Die Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer scheint die Schlafqualität bei diesen Patienten zu verbessern.
- Da die Pilotstudie ohne Kontrollgruppe stattfand, ist der Therapieeffekt vorerst hypothetisch. Ergebnisse grösserer Studien müssen abgewartet werden.

Zur Evaluierung der subjektiven Schlafqualität setzten die Autoren den Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) ein. Hierbei werden Schlafdauer, Schlafunterbruch, Einschlafzeit, Schlafmedikamente und Tagesaktivität erfasst.

Besserer Schlaf durch Säurehemmung?

Wie die Auswertung der Studie ergab, lassen sich mit erfolgreicher Säurehemmung möglicherweise auch die Schlafstörungen lindern. Die Untersuchung zeigte nämlich, dass nicht nur – wie zu erwarten – die Refluxsymptome beseitigt werden konnten. Parallel dazu sank auch der PSQI von 8,50 auf 4,50 nach vier Wochen Esomeprazol-Therapie, stieg dann aber bis zur Woche 8 wieder auf 7,0 an. Anders ausgedrückt: 50 Prozent hatten einen normalen PSQI nach vier Wochen,

Schlafstörungen bei GERD

28 Prozent nach acht Wochen Therapie. Zu Beginn der Behandlung hatte nur jeder Zehnte einen normalen Schlaf. Die Aktigrafie zeigte hingegen keine Veränderungen während der Behandlungszeit. Obwohl die Ergebnisse durchaus erste positive Hinweise zeigten, lasse sich anhand dieser Studie aus methodischen Gründen ein Therapieerfolg des Protonenpumpenhemmers in Bezug auf den Schlaf nicht beweisen, geben die Autoren zu bedenken. Dafür sei die Probandenzahl zu gering gewesen, und zudem habe eine Kontrollgruppe gefehlt. Es könne also sein, so die Autoren, dass die Schlafverän-

derungen nicht auf das Medikament zurückgingen, sondern Ausdruck normaler Schwankungen waren. Klarheit könnten nur grössere kontrollierte Studien erbringen. Damit ist in der Zwischenzeit bereits begonnen worden. ●

Chand, N. et al.: Sleep dysfunction in patients with gastro-oesophageal reflux disease: prevalence and response to GERD therapy. A Pilot Study. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (9): 969–974.

Uwe Beise

Der Artikel ist unter www.medscape.com im Internet einsehbar.

Interessenkonflikte: Die Studie wurde zum Teil über einen Research Grant der Firma AstraZeneca finanziert. Die Firma stellt den Protonenpumpenhemmer Esomeprazol her.

Therapieresistenter Reflux

Wenn die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) nicht auf Standardtherapie anspricht

MEDSCAPE

Anhand zweier Fallbeispiele werden Gründe für Therapieresistenz bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit diskutiert und die weitergehenden Behandlungsoptionen bei Problempatienten kritisch vorgestellt.

Der Internist David J. Bjorkman schildert diagnostische und therapeutische Fragestellungen, die sich ergeben, wenn Patienten an den Spezialisten überwiesen werden, weil sie auf die gängige Initialtherapie bei gastroösophagealer Refluxerkrankung (GERD) nicht angesprochen haben, also bisher «therapieresistent» waren.

Dosis verdoppeln oder gleich endoskopieren?

1. Fallvignette

Ein 42-jähriger Mann wird zum Gastroenterologen überwiesen, weil er seit zehn Jahren mindestens dreimal pro Woche an Sodbrennen leidet. Die eingehende körperliche Untersuchung beim Grundversorger war normal gewesen. Der Hausarzt hat

eine Behandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor (PPI) begonnen (1 x 1/Tag). Nach einem Monat hat der Patient aber immer noch mindestens zweimal pro Woche Sodbrennen.

Bjorkman diskutiert für diese Situation fünf Optionen:

- Verdopplung der PPI-Dosis
- Wechsel zu einem anderen PPI
- Hinzufügen eines Prokinetikums
- Endoskopie
- 24-Stunden-pH-Messung.

Zunächst muss man sich fragen, warum dieser Patient, dessen Beschwerden einem klassischen Sodbrennen entsprechen, nicht auf die Therapie angesprochen hat (Tabelle 1). Geht man von säurebedingten Symptomen aus, könnte die Therapie in einmal täglicher Dosierung

Therapieresistenter Reflux

Tabelle 1: Gründe für Therapieversagen

- inadäquate Therapie
- Ösophagitis nicht durch Reflux bedingt
- ösophageale Hyperalgesie
- nichtsaurer Reflux
- funktionelles Sodbrennen

Tabelle 2: Erhöhung der PPI-Dosis

- Therapieversuch kann als diagnostischer Test dienen.
- Die meisten Patienten mit säurebedingten Symptomen sprechen auf einen PPI an.
- Einige Patienten benötigen für das Ansprechen höhere PPI-Dosen.
- Versagen der hochdosierten PPI-Behandlung deutet darauf hin, dass die Symptome nicht durch Säure verursacht werden.

oder in der Tagesdosis nicht adäquat gewesen sein, oder er hat ausgerechnet denjenigen PPI erhalten, der bei ihm nicht wirkt. Das Sodbrennen könnte aber auch durch eine nicht auf Reflux beruhende Ösophagitis hervorgerufen sein (hat er überhaupt eine Ösophagitis?). Ferner gibt es auch eine ösophageale Hyperalgesie, die man zum funktionellen Sodbrennen zählen würde. Zu denken ist auch an einen nichtsauren Reflux, der die Beschwerden hervorruft.

Diagnostische Therapieversuche

Ein Therapieversuch kann gleichzeitig diagnostisch sein. Die meisten Patienten mit säurebedingtem Sodbrennen sprechen auf Säureunterdrückung an. Wirkt die gewählte Anfangsdosis nicht, lässt sich oft mit dem Wechsel auf einen potenteren PPI oder mit einer Dosiserhöhung (Tabelle 2) eine Symptomlinderung erzielen, hält Bjorkman fest. Patienten, die schon zu Be-

ginn zur Symptomkontrolle höhere PPI-Dosen brauchen, brauchen dieselbe Dosis auch in der Erhaltungstherapie. Führt eine gesteigerte medikamentöse Säuresuppression jedoch nicht zum Ziel, muss man an eine nicht säurebedingte Ursache der Beschwerden denken.

Von der Zugabe eines Prokinetikums hält der Autor wenig. Prokinetika sind in der Symptomlinderung zwar wirksamer als H₂-Antagonisten, aber den PPI eindeutig unterlegen und sollten nur ganz speziellen Situationen mit dokumentierter verzögerter Magenentleerung vorbehalten bleiben.

Symptomatik und Vorliegen einer Ösophagitis

Warum sollte man bei einem Patienten wie dem hier beschriebenen eine Endoskopie durchführen? Bjorkman nennt zwei Gründe: um einen Schleimhautschaden, eine Ösophagitis oder einen Barrett-Ösophagus zu dokumentieren. Ist mit dem Endoskop eine Ösophagitis zu sehen, ist das ein starker Hinweis auf eine gastroösophageale Refluxerkrankung. Es sei denn, die Biopsie ergibt eine nicht säurebedingte Ursache, etwa Candida oder ein Virus. Das ist zugegebenermassen ungewöhnlich, aber es kommt vor. Ebenso wichtig ist natürlich ein negativer Befund – aber er spricht nicht gegen eine Refluxerkrankung, wie der Autor betont (Tabelle 3). Denn viele GERD-Patienten haben eine normale Endoskopie, was man auch als nichterosive Refluxerkrankung bezeichnen kann (NERD). Die Schwere, Häufigkeit oder Dauer der Beschwerden erlaubt keine zuverlässigen Rückschlüsse auf das Vorliegen einer Ösophagitis. Zwar nimmt die Häufigkeit der Ösophagitis zu, je schwerer die Symptome sind, je häufiger sie auftreten und je länger sie schon andauern. Aber auch unter Patienten mit sehr schwerer Symptomatik finden sich durchaus solche, die keine Entzündung der Speiseröhrenschleimhaut zeigen.

Säuremessung

Das 24-Stunden-pH-Monitoring kann heute auf zwei Arten erfolgen, durch den Standardkatheter oder durch Messkapseln, die endoskopisch in der Speiseröhre

angeklippt werden. Wenn Perioden von saurem Reflux mit gleichzeitigen Symptomen korrelieren, soll die Abklärungsmethode eine Sensitivität und Spezifität von 95 Prozent für das Vorliegen von GERD, also einer säurebedingten Erkrankung, besitzen. Setzt man vor der pH-Messung die PPI-Therapie ab, kann eine Verstärkung der Symptome als zusätzlicher Hinweis auf eine Verursachung durch Magensäure gedeutet werden. Führt man die Untersuchung unter PPI durch, kann ein nachgewiesener saurer Reflux dokumentieren, dass die Therapie inadäquat ist. Beide Vorgehensweisen liessen sich vertreten, meint Bjorkman.

Epikrise

Beim oben vorgestellten Patienten fiel der Entscheid zugunsten der Endoskopie.

Tabelle 3: Worin besteht der Wert der Endoskopie?

- dokumentiert eine Ösophagitis:
 - bestätigt die GERD-Diagnose
 - erlaubt Biopsie, um nicht säurebedingte Ösophagitisursachen auszuschliessen
- dokumentiert das Fehlen einer Ösophagitis
- Screening auf Barrett-Ösophagus
- eine negative Endoskopie schliesst Säure als Ursache der Symptome nicht aus! (nichterosive Refluxerkrankung [NERD])

Tabelle 4: Zusatzfaktoren bei PPI-Therapieversagen

- Ausmass der Säuresuppression nicht ausreichend
- mangelnde Therapiecompliance
- aggravierende Faktoren:
 - nichtsteroidale Antirheumatika
 - andere Medikamente (Hypnotika, Kalziumantagonisten usw.)

Therapieresistenter Reflux

Tabelle 5: **Nächtlicher Säuredurchbruch**

- nächtliche Säureexposition der Ösophagusschleimhaut unter PPI-Behandlung
- pH < 4 während mehr als 1 Stunde in der Nacht
- soll bei bis zu 73 Prozent der Patienten vorkommen
- kann durch H₂-Antagonisten oder Erhöhung der PPI-Dosis verringert werden
- Elimination schwierig
- klinische Bedeutung fraglich

Diese war normal, ohne Erosionen, ohne Ösophagitiszeichen. Nach Absetzen des PPI für zwei Wochen folgte eine 24-Stunden-pH-Messung, die einen abnormen sauren Reflux dokumentierte. Es ergab sich also die Diagnose einer endoskopie-negativen Refluxerkrankung. Die PPI-Dosis wurde auf 2 x 2/Tag gesteigert, und die Symptome sprachen an.

Wann und wie operieren?

2. Fallvignette

Eine 35-jährige Frau wird wegen seit zehn Jahren mindestens dreimal pro Woche auftretenden Sodbrennens zum Spezialisten überwiesen. Eine eingehende körperliche Untersuchung beim Hausarzt war normal gewesen. Die Patientin wurde endoskopiert. Dabei zeigte sich eine mässige schwere Ösophagitis. Sie erhielt einen PPI (1 x 1/Tag). Nach einem Monat hat sie noch immer mindestens zweimal pro Woche Sodbrennen.

Auch diese Patientin hat auf die Standardtherapie mit einem PPI nicht angesprochen, allerdings ist hier eine Ösophagitis dokumentiert.

David J. Bjorkman zieht fünf Optionen für das weitere Vorgehen in Erwägung:

- Verdopplung der PPI-Dosis
- Hinzufügen eines H₂-Antagonisten
- ösophageale Impedanzmessung
- Fundoplikation

- endoskopische Antirefluxtherapie.

Für das Versagen der PPI-Behandlung könnten zusätzliche Faktoren verantwortlich sein (Tabelle 4). Auch bei dieser Patientin könnten die PPI-Dosis oder das gewählte Präparat nicht adäquat sein, um eine ausreichende Säureunterdrückung zu erzielen. Eine der häufigsten Ursachen für ein PPI-Therapieversagen ist jedoch mangelnde Compliance. Entweder nehmen die Patienten das Medikament gar nicht, oder sie nehmen es zur falschen Zeit, zum Beispiel zusammen mit Mahlzeiten oder vor dem Zubettgehen. Eine optimale Säuresuppression, so Bjorkman, erfolgt, wenn der PPI eine halbe bis eine Stunde vor dem Frühstück eingenommen wird. Gibt es aggravierende Faktoren? Hier hilft nur die ausführliche Anamnese. Insbesondere ist nach weiteren Medikamenten zu fragen. An erster Stelle natürlich nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), aber auch weitere Präparate, die eine Refluxerkrankung verstärken können, wie Hypnotika oder Kalziumantagonisten.

Dauerhafte Erfolge mit der PPI-Erhaltungstherapie

Fördert die Suche nach Compliancemängeln oder Zusatzfaktoren nichts zu Tage, ist eine Steigerung der PPI-Dosis der angemessene Weg. Bjorkman zitiert eine Studie, die belegte, dass PPI eine erosive Ösophagitis über lange Zeit (bis zu 9 Jahren) in Heilung halten können. Allerdings waren dazu bei vielen Patienten höhere PPI-Dosen notwendig, als sie gemeinhin zunächst eingesetzt werden. Hier muss individuell dosiert werden.

Nächtlicher Säuredurchbruch

Gewisse Forschergruppen konnten nachweisen, dass es bei etlichen GERD-Patienten – angeblich bis zu 73 Prozent derjenigen, die mit einer täglichen Einmaldosis eines PPI behandelt werden – zu einem nächtlichen Säuredurchbruch, das heisst einem Abfall des pH unter 4 für über eine Stunde, kommt. Sie haben zur Bekämpfung des Problems die Verabreichung eines H₂-Antagonisten vor dem Zubettgehen vorgeschlagen. Dem steht Bjorkman

Merk-sätze

- Sprechen Refluxpatienten auf die gängige PPI-Behandlung nicht an, kann dies an der Dosis oder am gewählten Präparat liegen. Dosisverdopplung beziehungsweise Wechsel des Wirkstoffs schaffen darüber Klarheit.
- Die Schwere der Symptomatik erlaubt keine zuverlässigen Rückschlüsse auf das Vorliegen einer Ösophagitis.
- Die Endoskopie kann eine Ösophagitis oder einen Barrett-Ösophagus dokumentieren.
- Fehlen endoskopische Zeichen für eine Ösophagitis, kann trotzdem eine Refluxerkrankung vorliegen.
- Die Fundoplikation scheint der medikamentösen Langzeittherapie gleichwertig, aber nicht wirklich überlegen zu sein.
- Die neueren endoskopischen Verfahren zur Reflux Eindämmung bedürfen noch weiterer Bestätigung in kontrollierten Studien.

offenbar kritisch gegenüber und weist auf eine Studie hin, die verschiedene Behandlungsschemata (bei gerade einmal 17 Patienten) verglich. Zwar blieben mehr Patienten unter der Kombination PPI plus H₂-Antagonist von nächtlichen Säuredurchbrüchen verschont, als wenn sie mit einem PPI 2 x 1/Tag oder einem PPI frühmorgens oder beim Zubettgehen oder mit einem PPI alle acht Stunden behandelt wurden. Die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant, und auch unter der aussichtsreicheren Kombination mit einem H₂-Antagonisten gelang bei rund 60 Prozent der Patienten die durchgehende

Therapieresistenter Reflux

nächtliche Säureunterdrückung nicht. Bemerkenswerterweise reagierten aber alle Patienten hinsichtlich der Symptome positiv auf den Therapiewechsel. Da dürfe man schon feststellen, meint Bjorkman, dass zwischen einem dokumentierten nächtlichen Säuredurchbruch und der Symptomkontrolle eine Lücke klafft und die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ebenso wie die Notwendigkeit einer gegen sie gerichteten Therapie fragwürdig bleibt.

Ist überhaupt die Säure schuld?

Spricht ein Patient auf die First-line-Therapie mit einem adäquat dosierten und für ihn geeigneten PPI nicht ausreichend an, muss man sich mitunter die Frage stellen, ob zwar die Magensäure ausreichend kontrolliert, die Symptome aber durch nichtsauren Reflux verursacht werden. Hierzu kann das Impedanzmonitoring zum Einsatz kommen, bei dem zwei Sonden gleichzeitig den Reflux irgendwelchen Materials in die untere Speiseröhre und den pH-Wert des Refluxats messen. In einer – allerdings auch sehr kleinen – Studie mit 12 Refluxpatienten, von denen etwa die Hälfte ein saures Refluxat aufwies, hatte nach Therapie die Mehrheit nurmehr einen nichtsauren Reflux.

Wie wirksam sind chirurgische Eingriffe?

Als Kronzeuge wird in diesem Zusammenhang die Veteran's Affairs Cooperative Study angeführt, die 1992 publiziert wurde. Damals waren GERD-Patienten entweder zu einer offenen Fundoplikation oder zu kontinuierlicher medikamentöser Therapie (damals nur H₂-Antagonisten und Prokinetika) randomisiert worden. Nach einem und zwei Jahren waren die Symptomscores in der chirurgisch behandelten Gruppe etwas günstiger. Bei Chirurgen sorgten die Resultate für Genugtuung, da sie belegten, dass die chirurgische Behandlung der medikamentösen mindestens ebenbürtig ist und für gewisse Patienten sogar besser, da sie eine Heilung für den Reflux bietet. Diese Studie fand jedoch eine bemerkenswerte Fortsetzung. Zehn Jahre später konnten Spechler et al.

– mit Hilfe einer Privatdetektiv-Agentur – 239 der ursprünglich 247 Patienten wieder aufspüren. 79 waren in der Zwischenzeit verstorben, 129 der 160 Überlebenden stimmten einer erneuten Evaluation zu. Das mittlere Follow-up betrug in der medikamentös behandelten Gruppe 10,6 Jahre, in der operierten Gruppe 9,1 Jahre.

92 Prozent der konservativ Behandelten nahmen immer noch eine säurehemmende Medikation ein. Überraschend war jedoch die Beobachtung, dass mehr als 60 Prozent der Operierten inzwischen auch wieder Säurehemmer einnahmen. Die Hoffnung einer Heilung durch Fundoplikation erwies sich somit als falsch, stellt Bjorkman fest. Hinsichtlich weiterer Verlaufparameter wie Ösophagitis, Striktur, Lebensqualität, Patientenzufriedenheit und Speiseröhrenkrebs ergaben sich zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede. Allerdings handelte es sich um ein heterogenes Patientengut, und es ist gut möglich, dass gewisse Untergruppen von GERD-Patienten, beispielsweise solche mit extraösophagealen Manifestationen der Erkrankung, von einem chirurgischen Vorgehen mehr profitieren, räumt Bjorkman ein.

Was ist von neuen endoskopischen Therapien zu halten?

In neuerer Zeit werden auch verschiedene endoskopische Verfahren zur Refluxbehebung propagiert. Die Radiofrequenzablation neuromuskulärer Strukturen im Bereich des unteren Ösophagusphinkters (Stretta-Verfahren) hat in einer offenen Studie gute Ergebnisse gezeigt: Die grosse Mehrheit der Behandelten hatte gebessertes Sodbrennen, eine bessere Lebensqualität und war mit der Therapie zufrieden. Auch Ösophagitis, PPI-Bedarf und die Einnahme von Antazida wurden günstig beeinflusst. Aber, so Bjorkman unter Hinweis auf eine neuere Untersuchung, in einer kontrollierten Studie, die randomisiert das Stretta-Verfahren mit einem vortäuschten Eingriff verglich, hatten die aktiv Behandelten zwar auch häufiger kein Sodbrennen mehr (61% vs. 33%, $p = 0,05$) sowie öfter eine gebesserte Le-

bensqualität (61% vs. 30%, $p = 0,03$), der Prozentsatz der Patienten, die weiter Medikamente benötigten, sowie der mediane pH waren jedoch in beiden Gruppen gleich. Dies ist ein Fingerzeig, wie wichtig kontrollierte Studien bei allen endoskopischen Verfahren sind.

Genau diese fehlen jedoch für weitere minimalinvasive Eingriffe wie die endoskopische Ligatur im Bereich der Kardialia oder die Platzierung submuköser Implantate, die den Reflux mechanisch behindern sollen. Entsprechende offene Studien brachten Erfolge, die sich mit denjenigen des Stretta-Verfahrens vergleichen lassen. Von diesen neuen Behandlungsmethoden sei zu verlangen, dass sie in kontrollierten Studien und in Vergleichsstudien untereinander und mit den bis jetzt verfügbaren Therapien besser dokumentiert werden. Auch sei ihr Wert als adjuvante Behandlung bei medikamentös therapierefraktären Patienten zu untersuchen. Ausserdem müsse erforscht werden, ob die neuen Therapien längerfristig tatsächlich den Ressourcenverbrauch reduzieren können, fordert David J. Bjorkman zum Schluss. ●

David J. Bjorkman (University of Utah School of Medicine, Salt Lake City/USA): The patient with unresponsive GERD: Beyond first-line therapy. 1. Teil des Fortbildungsmoduls «Beyond the Mundane: An Update in Acid-Related Disorders». Das amerikanische Original ist im Internet abrufbar unter: www.medscape.com/viewprogram/2825_pnt. (Zugriff am 22.9.2004).

Halid Bas

Interessenlage: Der Autor deklariert Berater-tätigkeiten bei allen grossen Pharmafirmen mit Interessen auf seinem Fachgebiet.