

Jahrgang 15	Nr. 1	14. Januar 1993
Behandlung peptischer Ulzera (K. Tobler)		1
Der Zusammenhang zwischen einer Infektion mit <i>Helicobacter pylori</i> und Duodenalulzera gilt heute als gut erwiesen. Statt der bekannten Behandlung mit H ₂ -Antagonisten oder anderen Ulkustherapeutika befürworten einige Fachleute eine frühzeitige Anti- <i>Helicobacter</i> -Therapie.		

Übersicht

Behandlung peptischer Ulzera

K. Tobler

Manuskript durchgesehen von A.L. Blum, B. Gysi und H.R. Koelz

Während vielen Jahren wurde der Magensäure die grösste Bedeutung für das Entstehen und die Therapie der Magen- und Duodenalulzera beigemessen. 1982 wurde erstmals aus Magenschleimhautbiopsien, die histologisch eine Gastritis zeigten, ein Bakterium kultiviert. Dieses Bakterium wurde zunächst als *Campylobacter pylori*, später als *Helicobacter pylori* bezeichnet. Die Frage nach dem Stellenwert von *Helicobacter pylori* für die Entstehung und die Therapie eines peptischen Ulkus steht heute im Zentrum des Interesses.

Pathogenese

Nach wie vor kann die Anwesenheit von Säure als Voraussetzung für das Entstehen peptischer Ulzera bezeichnet werden. Meist tritt ein Ulkus aber nur dann auf, wenn gleichzeitig die Schutzmechanismen der Schleimhaut beeinträchtigt sind. Dabei scheint eine Infektion mit *Helicobacter pylori* eine wichtige Rolle zu spielen. Bei Personen, die nicht-steroidale Entzündungshemmer einnehmen, steht die medikamentös hervorgerufene Schädigung der Schleimhaut im Vordergrund. Weiter können Rauchen, eine portale Hypertonie, genetische Faktoren und wahrscheinlich Stress zur Ulkuserkrankung beitragen.¹ (Die Problematik der von nicht-steroidalen Entzündungshemmern verursachten Ulzera wurde 1990 in pharma-kritik besprochen und wird im folgenden nicht speziell berücksichtigt.)²

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori ist ein gekrümmtes, unipolar begeißeltes gramnegatives Stäbchen, das sich ausschliesslich auf der Magenschleimhaut findet. Der Erreger ist vorwiegend im Magenantrum, aber auch auf der «Magenschleimhaut» des Barrett-Ösophagus und auf metaplastischer Duodenalschleimhaut nachzuweisen. Die Besiedlung mit *Helicobacter pylori* ist meistens von einer entzündlichen Reaktion der darunterliegenden Schleimhaut begleitet, gekennzeichnet durch das Auftreten von neutrophilen Granulozyten. Wahrscheinlich wird diese Entzündung durch Enzyme und Toxine von *Helicobacter pylori* hervorgerufen. Eine charakteristische Eigenschaft von *Helicobacter pylori* ist die hohe enzymatische *Ureaseaktivität*, die zum indirekten Infektionsnachweis eingesetzt wird.^{3,5} Mit zunehmendem Alter werden asymptomatische Infektionen häufiger. Personen aus niedrigen sozioökonomischen Schichten und in Entwicklungsländern sind vermehrt davon betroffen. Ein Reservoir für *Helicobacter pylori* ist nicht bekannt. Die Übertragung erfolgt wahrscheinlich auf fäkal-oralem Weg.^{4,5} Der Erstinfekt verläuft entweder asymptomatisch oder führt zu einer Episode akuter Gastritis. Langzeitige Besiedlung der Magenschleimhaut ist danach die Regel.⁶ Bei einer *chronischen Antrumgastritis* ist *Helicobacter pylori* praktisch immer vorhanden. Für dieses Krankheitsbild scheint der Erreger direkt verantwortlich zu sein. Gelingt es, *Helicobacter pylori* zu eradizieren, so heilt die Gastritis ab.^{3,7,8} Mehr als 95% aller Personen mit *Duodenalulzera* haben gleichzeitig eine Antrumgastritis mit nachweisbarem *Helicobacter*-Infekt. Für die Entstehung eines Duodenalulkus dürfte *Helicobacter pylori* einer der wichtigsten permissiven Faktoren sein. Diese These wird gestützt durch die Beobachtung, dass Duodenalulzera nach Eradikation des Erregers weniger häufig rezidivieren und dass dem Ulkusrezidiv die Rückkehr des *Helicobacter pylori* vorangeht.^{3,4,9} Die Rolle von *Helicobacter pylori* bei der Entstehung von *Magenulzera* ist weniger klar. In 70 bis 80% lässt sich eine Antrumgastritis mit *Helicobacter*-Infekt nachweisen.³

Therapieziele

Die akute Behandlung peptischer Ulzera hat zum Ziel, die Schmerzen zu lindern, die Heilung zu beschleunigen, Komplikationen vorzubeugen und Rezidive zu verhindern. Mittel, welche die Sekretion der Magensäure vermindern oder die Säure neutralisieren, schleimhautschützende Substanzen und Medikamente gegen *Helicobacter pylori* werden eingesetzt. Für die Behandlung akuter Ulzera stehen heute sehr wirksame Medikamente zur Verfügung. Rezidive zu verhindern ist aber noch immer eine therapeutische Herausforderung.¹

Die Medikamente

Histamin-H₂-Antagonisten

Die H₂-Antagonisten führen über eine kompetitive Hemmung am Histamin-H₂-Rezeptor der Belegzellen des Magens zu einer Verminderung der Magensäuresekretion. Diese beträgt bei Standarddosierung noch etwa 40 bis 70% der Norm.

In der Schweiz sind vier Substanzen erhältlich: Cimetidin (Tagamet® u.a.), Famotidin (Pepcidine®), Nizatidin (Calmxid®) und Ranitidin (Zantic®). Zur Therapie unkomplizierter Ulzera können alle diese Substanzen einmal täglich (abends) gegeben werden.

Duodenalulzera heilen unter Therapie mit H₂-Antagonisten innerhalb von vier Wochen in etwa 75%, nach acht Wochen in 85 bis 95%. *Magenulzera* heilen langsamer, 55 bis 65% nach vier Wochen, 80 bis 90% nach acht Wochen. Im Vergleich mit den neueren H₂-Antagonisten hat der Prototyp Cimetidin gewisse Nachteile, indem er häufiger antiandrogene Effekte (Gynäkomastie, Impotenz) und Interaktionen (z.B. mit oralen Antikoagulantien und Theophyllin) verursacht.¹⁰ Am häufigsten wird heute Ranitidin verschrieben; Famotidin und Nizatidin weisen wahrscheinlich keine nennenswerten Vor- oder Nachteile auf.

Protonenpumpen-Hemmer

Die H⁺/K⁺-ATP-ase, die sogenannte Protonenpumpe, kommt praktisch nur in den Belegzellen des Magens vor. Sie ist dafür verantwortlich, dass Protonen (H⁺) im Austausch gegen Kaliumionen (K⁺) ins Magenlumen gepumpt werden. Omeprazol (Antra®), der bisher einzige Protonenpumpen-Hemmer, blockiert dieses Enzym irreversibel. Eine Dosis von 20 bis 30 mg hemmt die Säuresekretion um mehr als 90%.¹⁰ Ausserdem unterdrückt Omeprazol *Helicobacter pylori*, vermag den Keim aber nicht zu eradizieren.

Omeprazol ist in der Therapie von *Duodenalulzera* den H₂-Antagonisten bezüglich Schmerzlinderung und Heilungsraten überlegen. *Duodenalulzera* werden mit Omeprazol (20 mg/Tag) nach zwei Wochen in 63 bis 79%, nach vier Wochen in 90 bis 100% geheilt. In einer Metaanalyse, die 16 Studien umfasst, konnte eine schnellere Wirkung von Omeprazol (20 mg täglich) im Vergleich zu Ranitidin (300 mg täglich) aufgezeigt werden. Sie ergab eine um 14% bessere Heilungsrate zugunsten von Omeprazol nach zwei Wochen, 9% nach vier Wochen. Mit täglich 40 mg Ome-

prazol war der Unterschied noch deutlicher.¹¹ *Magenulzera* hingegen heilen unter Omeprazol nur wenig schneller als unter H₂-Antagonisten.^{10,11}

Die Inzidenz der Nebenwirkungen während einer Kurzzeittherapie entspricht etwa derjenigen der H₂-Antagonisten. Die ausgeprägte Hemmung der Säuresekretion führt zu einem stärkeren Anstieg des Plasma-Gastrinspiegels. Für eine Kurzzeittherapie ist dieser Effekt kaum von Belang. Bei Ratten führt eine über längere Zeit bestehende Hypergastrinämie zur Hyperplasie der argyrophilen Zellen («enterochromaffin-like cells») der Magenschleimhaut und zu karzinoiden Magentumoren.^{10,11} Diese Beobachtung scheint auf den Menschen nicht direkt übertragbar zu sein. Bei mehr als 2000 Personen, welche während mindestens sechs Monaten mit Omeprazol behandelt wurden, liess sich keine Dysplasie oder Neoplasie der argyrophilen Zellen nachweisen.¹²

Antazida

Heute werden hauptsächlich aluminium- und magnesiumhaltige Antazida verwendet. Antazida neutralisieren die Magensäure und aktivieren die Schutzmechanismen der Magenschleimhaut.¹⁰ *Duodenalulzera* heilen offenbar mit Antazida ähnlich gut ab wie mit den H₂-Antagonisten. Es ist aber schwierig, ein eindeutiges Urteil zu fällen. Die meisten Vergleichsstudien gehen von unterschiedlichen Dosen und Inhaltsstoffen der Antazida aus, so dass eine Metaanalyse der Resultate nicht möglich ist. Noch schwieriger ist es, die Wirkung auf *Magenulzera* zu beurteilen. Es scheint, dass Antazida etwas weniger wirksam sind als die H₂-Antagonisten.¹³

Unerwünschte Wirkungen aluminiumhaltiger Antazida sind Obstipation und Hypophosphatämie durch Bildung unlöslicher Komplexe mit Phosphat; in der Folge kann sich deshalb eine Osteomalazie entwickeln. Die Gefahr einer Aluminiumintoxikation besteht bei urämischen und dialysierten Personen. Magnesiumsalze können Durchfall auslösen.^{10,13}

Sucralfat

Sucralfat (Ulcogant®) hat eine schleimhautschützende Wirkung; wie diese zustande kommt, ist nicht klar. Mit Sucralfat können bei *Duodenal- wie Magenulzera* etwa gleich gute Heilungsraten erzielt werden wie mit H₂-Antagonisten. Zweimal 2 g Sucralfat täglich sind bei *Duodenalulzera* ebenso wirksam wie viermal 1 g täglich. In einer Studie heilten *Magenulzera* sogar besser, wenn das Medikament nur zweimal täglich (je 2 g, statt viermal 1 g) gegeben wurde. Dass Sucralfat bei Raucherinnen und Rauchern wirksamer sei sowie eine niedrigere Rezidivrate zur Folge hätte als H₂-Antagonisten, ist bisher nie überzeugend belegt worden.¹⁴ Bei Niereninsuffizienz besteht die Gefahr einer Aluminiumintoxikation.^{10,14}

Misoprostol und Pirenzepin

Misoprostol (Cytotec®) ist ein synthetisches Prostaglandinderivat. Es wirkt sekretionshemmend und schleimhautschützend. Bei einer Behandlung mit nicht-steroida-

len Entzündungshemmern kann das Medikament als Ulkusprophylaktikum eingesetzt werden.² In der Ulkustherapie ist es aber im Vergleich mit H₂-Antagonisten weniger wirksam; Misoprostol verursacht zudem oft hartnäckigen Durchfall.^{10,15}

Pirenzepin (z.B. Gastrozepin®) blockiert spezifisch die Muscarin-M₁-Rezeptoren. Es scheint weniger wirksam zu sein als die H₂-Antagonisten und kann anticholinerge Nebenwirkungen hervorrufen.

Wismut

Kolloidales Wismut-Subcitrat (De-Nol®) wirkt schleimhautschützend; der genaue Wirkungsmechanismus ist nicht bekannt. Zusätzlich weist diese Substanz eine antibakterielle Aktivität gegen *Helicobacter pylori* auf. Eine Behandlung mit Wismut allein ergibt in etwa 20% langfristig eine Eradikation von *Helicobacter pylori*.¹ In der Behandlung von *Duodenalulzera* ist Wismut-Subcitrat (2mal täglich 240 mg) gemäss mehreren Vergleichsstudien ebenso erfolgreich wie die H₂-Antagonisten.^{9,10} Nach Therapie mit Wismut treten aber *weniger Rezidive* auf als nach den H₂-Antagonisten. Nach einer Übersichtsarbeit, die sechs Studien umfasst, kommt es innerhalb eines Jahres nach Wismut bei rund 60%, nach H₂-Antagonisten aber bei 85% zu Rezidiven.¹⁰

Einige wenige Studien lassen annehmen, dass Wismut auch bei *Magenulzera* ebenso wirksam ist wie die H₂-Antagonisten.

Im Vergleich mit anderen Wismutpräparaten soll kolloidales Wismut-Subcitrat nur selten eine Enzephalopathie verursachen.¹⁰ Die erwähnte Dosis darf aber höchstens während acht Wochen verabreicht werden; anschliessend dürfen für mindestens zwei Monate keine Wismutpräparate gegeben werden! Bei Niereninsuffizienz soll wegen der Gefahr einer Akkumulation überhaupt auf Wismut verzichtet werden.

Kombinationen mit Antibiotika

Viele Antibiotika, welche *in vitro* gegen *Helicobacter pylori* wirksam sind, erweisen sich *in vivo* als unwirksam.^{1,4,6} Eine langzeitige Eradikation des Erregers gelingt mit einem Antibiotikum allein nur in 0 bis 20%.¹⁰ Werden aber Antibiotika kombiniert mit anderen Mitteln, die *Helicobacter pylori* hemmen, so ergibt sich ein synergistischer Effekt.

So kann *Wismut-Subcitrat* mit einem Imidazol-Antibiotikum wie *Metronidazol* (z.B. Flagyl®) und einem anderen Antibiotikum wie *Amoxicillin* (z.B. Clamoxyl®) oder *Tetracyclin* (z.B. Achromycin®) kombiniert werden. Die Dreierkombination mit Tetracyclin erbringt eine höhere Eradikationsrate als mit Amoxicillin.¹⁶ Zwei Wochen Behandlung sind offenbar genügend. Die Rezidivrate der *Duodenalulzera* sinkt nach erfolgreicher Eradikation auf 0 bis 22% innerhalb von 12 Monaten.⁸ Bei den Imidazolen ist jedoch mit einer vorbestehenden oder sich rasch entwickelnden Resistenz zu rechnen; diese Medikamente verursachen auch oft störende Nebenwirkungen. Pilzinfektionen, Durchfall oder pseudomembranöse Kolitis

können auftreten.^{4,17} Bei etwa einem Drittel aller Behandelten muss deshalb die Therapie abgebrochen werden.^{3,18} In kleinen Studien sind neuerdings gute Resultate mit *Kombinationen* von *Omeprazol* und *Antibiotika* erzielt worden. In einer Studie konnte mit Omeprazol (80 mg/Tag für 10 Tage, gefolgt von 20 mg/Tag für weitere viereinhalb Wochen) und *Amoxicillin* (2000 mg/Tag für 10 Tage) bei 22 von 27 Personen *Helicobacter pylori* eradiziert werden.¹⁹ Ein ähnlich gutes Resultat – Eradikation des Keimes bei 80% – wurde bei 25 Patienten mit einer Kombination von Omeprazol und *Clarithromycin* (Klacid®) erreicht.²⁰ In der letzteren Studie klagten allerdings 7 der 25 Personen über Geschmackstörungen. Sind einen Monat nach einer Anti-*Helicobacter*-Therapie keine Erreger nachweisbar, so bleiben diese Personen in der Regel erregerefrei.⁴ Eine erneute Infektion erfolgt in westlichen Industrieländern bei etwa 1% jährlich.

Therapie der Ulkuskrankheit

Akutes Duodenalulkus

Über die beste Behandlung eines akuten peptischen Ulkus mit nachgewiesenem *Helicobacter*-Infekt sind sich die Fachleute zurzeit nicht ganz einig. Mehrere Gastroenterologen befürworten in diesen Fällen generell, *Helicobacter pylori* nach Möglichkeit zu eradizieren.²¹ Andere raten in unkomplizierten Fällen zu der Ulkustherapie, die sich im Laufe des letzten Jahrzehnts bewährt hat.

Tatsächlich heilt ein akutes Ulkus auch unter Medikamenten, die nicht gegen *Helicobacter pylori* aktiv sind, meistens gut ab. Am häufigsten werden *H₂-Antagonisten* gegeben; diese Mittel sind gut verträglich und ihre Wirksamkeit ist in zahlreichen Studien dokumentiert. *Omeprazol* ist aber den H₂-Antagonisten (und den übrigen Medikamenten) hinsichtlich Schmerzlinderung und Heilungsraten überlegen. Ob die schnellere Heilung zu einer Abnahme der Komplikationen führt, ist allerdings unklar.¹⁰ Antazida, Sucralfat und Wismut haben den Nachteil, dass sie mehrmals täglich eingenommen werden müssen.

Wie *lange* ein Ulkus behandelt werden soll, hängt von der Wahl des Medikamentes, von allfälligen Risikofaktoren für eine verzögerte Heilung sowie davon ab, ob nach Behandlungsabschluss eine Kontrollendoskopie durchgeführt wird. Genaue Daten zur Bestimmung der optimalen Therapiedauer liegen nicht vor.²² Für unkomplizierte *Duodenalulzera* wird im allgemeinen eine Therapiedauer von sechs Wochen empfohlen, bei einer Behandlung mit Omeprazol genügen vier Wochen.²²

Die *Kosten* für eine solche Behandlung werden auch durch die unterschiedlichen Packungsgrössen der verschiedenen Medikamente beeinflusst. So kostet die Behandlung mit *Antazida* (Neutralisationskapazität von mind. 120 mmol/Tag) rund 60 Franken, mit *H₂-Antagonisten* zwischen Fr. 142.50 (grosse Originalpackung Malimed®) und Fr. 268.35 (grosse Originalpackung Pepcidine®), mit *Sucralfat* oder kolloidalem *Wismut-Subcitrat* etwas über 150 Franken und mit *Omeprazol* Fr. 186.60.

Akutes Magenulkus

Für die Behandlung des akuten Magenulkus gelten grundsätzlich die gleichen Überlegungen wie für das Duodenalulkus. Bei Magenulzera ist daran zu denken, dass sie vergleichsweise häufiger infolge von nicht-steroidalen Entzündungshemmern auftreten.

Generell ist bei den Magenulzera mit einer etwas geringeren Wirksamkeit der Medikamente zu rechnen; so wird empfohlen, immer *während acht Wochen* zu behandeln. Der Therapieerfolg soll zum Ausschluss eines Karzinoms endoskopisch überprüft werden.¹⁰

Therapieresistente Ulzera

Fünf bis zehn Prozent der Ulzera sind nach acht- bis zwölfwöchiger Therapie *nicht abgeheilt* und gelten als therapieresistent. Der häufigste Grund dafür ist Non-Compliance.¹⁰ Die Rolle von *Helicobacter pylori* bei therapieresistenten Duodenalulzera ist unklar. Eradikation des Keimes reduziert aber auch in diesen Fällen die Rezidivrate.

H₂-Blocker-refraktäre peptische Ulzera heilen unter täglich 40 mg Omeprazol in der Regel ab. Bei Duodenalulzera dauert dies etwa weitere vier Wochen, bei Magenulzera acht Wochen. Wenn ein Ulkus nicht abheilt, sollen eine Hypersekretion von Magensäure (z.B. im Rahmen eines Zollinger-Ellison-Syndroms) und bei Magenulzera ein Karzinom ausgeschlossen werden. Omeprazol ist das Medikament der Wahl beim Zollinger-Ellison-Syndrom.¹¹

Rezidivprophylaxe

Ulkusrezidive sind häufig und mit der Gefahr von Komplikationen verbunden. Risikofaktoren für ein Rezidiv sind unter anderem ein persistierender *Helicobacter*-Infekt, Rauchen, Stress sowie eine Ulkusrezidiv-Anamnese. Beim Magenulkus spielen vor allem die nicht-steroidalen Entzündungshemmer, wahrscheinlich aber auch *Helicobacter pylori* eine Rolle.

Eine *Langzeittherapie mit H₂-Antagonisten* in halber Dosierung verringert die Rezidivrate innerhalb von 12 Monaten auf 25 bis 50%. Zugleich ist das Risiko einer Blutungskomplikation geringer.¹⁷ Dies steht im Gegensatz zu intermittierender medikamentöser Therapie beim Auftreten von Symptomen.

Sucralfat (2mal 1 g/Tag) ist ebenfalls zur Rezidivprophylaxe geeignet. Im Vergleich zu den H₂-Antagonisten bestehen mit Sucralfat allerdings weniger Erfahrungen; auch kann der kompliziertere Einnahmemodus die Mitarbeit vieler Patienten überfordern.

Es ist nicht klar, wie lange eine Langzeittherapie aufrechterhalten werden soll. Besteht ein hohes Risiko für Komplikationen, muss sie möglicherweise lebenslanglich fortgesetzt werden. Die dabei entstehenden Kosten sind beträchtlich; ein Jahr Behandlung mit Ranitidin (150 mg/Tag) kostet beispielsweise über 1000 Franken.

Als wichtigste Alternative zur Langzeittherapie muss heute die *Anti-Helicobacter-Therapie* mit dem Ziel der Eradikation des Keims bezeichnet werden. Indikationen zu dieser Behandlung sind insbesondere häufige Rezidive,

starke Schmerzen sowie ein verzögerter oder komplizierter Verlauf. Wie bereits erwähnt, beschränken viele Fachleute eine Eradikationstherapie auf solche eindeutigen Problemfälle. Andere halten eine Anti-*Helicobacter*-Therapie aber für *alle* Fälle mit nachgewiesenem *Helicobacter*-Infekt für sinnvoll.²¹ Die Kombination von Omeprazol mit einem Antibiotikum erscheint vielversprechend und vergleichsweise gut verträglich. Tatsächlich liegen im heutigen Zeitpunkt aber noch zu wenig Daten vor, als dass allgemeingültige Therapieempfehlungen formuliert werden könnten. Eine hochdosierte Anti-*Helicobacter*-Therapie (Kombination mit Omeprazol, wie oben beschrieben) kostet zwischen 500 und 600 Franken.

Die elektiven *chirurgischen Verfahren* sind als Alternative zu einer Langzeittherapie heute in den Hintergrund getreten.

Literatur

- 1 Soll AH. N Engl J Med 1990; 322: 909-16
- 2 Masche UP. pharma-kritik 1990; 12: 77-80
- 3 Meyer-Wyss B. Schweiz Rundsch Med (Praxis) 1991; 80: 1132-4
- 4 Clearfield HR. Med Clin North Am 1991; 75: 815-29
- 5 Wang KK. Compr Ther 1991; 17: 35-8
- 6 Wyle FA. J Clin Gastroenterol 1991; 13 (Suppl 1): S114-24
- 7 Peterson WL. N Engl J Med 1991; 324: 1043-8
- 8 Lambert JR. Scand J Gastroenterol 1991; 26 (Suppl 185): 13-21
- 9 Gorbach SL. Gastroenterol 1990; 99: 863-75
- 10 McQuaid KR, Isenberg JI. Surg Clin North Am 1992; 72: 285-316
- 11 Maton PN. N Engl J Med 1991; 324: 965-75
- 12 McTavish D et al. Drugs 1991; 42: 138-70
- 13 Walt RP, Langman MJS. Drugs 1991; 42: 205-12
- 14 Hunt RH. Am J Med 1991; 91 (Suppl 2A): 102S-6S
- 15 Monk JP, Clissold SP. Drugs 1987; 33: 1-30
- 16 Chiba N et al. Gut 1991; 32: A1220-1
- 17 Rubin W. Med Clin North Am 1991; 75: 981-98
- 18 Graham DY et al. Gastroenterol 1992; 102: 493-6
- 19 Bayerdörffer E et al. Eur J Gastroenterol Hepat 1992; 4: 697-702
- 20 Logen RPH et al. Lancet 1992; 340: 239
- 21 Vouillamoz D et al. Méd Hyg 1993; 51: 183-90
- 22 Koelz HR, Blum AL. Ther Umschau 1992; 49: 749-60

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Prof. Dr. A.L. Blum, Division de gastro-entérologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CH-1011 Lausanne

Dr. B. Gysi, Abteilung für Gastroenterologie, Medizinische Universitätsklinik, Inselspital, CH-3010 Bern,

Prof. Dr. H.R. Koelz, Gastroenterologie, Medizinische Klinik, Stadtspital Triemli, CH-8063 Zürich

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)

Redaktion: Marianne Beutler, Nicole Gallmann, Peter Ritzmann,

Katharina Tobler

Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,

Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt

Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 92.- (Studenten Fr. 46.-),

Zweijahresabonnement Fr. 154.-, Einzelnummer Fr. 7.-

Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18

© 1993 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.