

pharma-kritik

AZ 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 12	Nr. 2	28. Januar 1990
Lisinopril (E. Gysling).....		5
Ein neuer ACE-Hemmer, der nicht mehr leistet als das besser dokumentierte und billigere Enalapril		
Zidovudin (U. Käsemödel)		7
Bisher das einzige Medikament mit nachgewiesener Wirkung bei HIV-Infekten. Sehr viele Fragen sind aber noch offen.		

Synopsis

Lisinopril

E. Gysling

Lisinopril (Prinil[®], Zestril[®]) ist ein neuer Hemmer des «Angiotensin Converting Enzyme» (ACE-Hemmer), der zur Behandlung der Hypertonie und der Herzinsuffizienz empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Lisinopril ist ein Lysinderivat von Enalaprilat, dem aktiven Metaboliten von Enalapril (Reniten[®]). Das neue Medikament hat die gleichen pharmakodynamischen Eigenschaften wie die beiden anderen ACE-Hemmer Captopril (Lopirin[®], Tensobon[®]) und Enalapril.¹ Die Wirkung dieser Substanzen wird in erster Linie mit einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems erklärt. Sie führen zu einer Abnahme der Angiotensin-II-Plasmakonzentration und damit zu einer Senkung des peripheren Gefässwiderstandes sowie zu verminderter Aldosteronfreisetzung. Die Herzfrequenz bleibt unverändert; der renale Blutfluss und die glomeruläre Filtration können ansteigen oder unverändert bleiben. Bei Herzinsuffizienz senken ACE-Hemmer die Vor- und Nachlast des Herzens; das Herzschlagvolumen nimmt zu.

Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung wird Lisinopril langsam und unvollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden erst nach etwa 7 Stunden erreicht (Enalaprilat, die aktive Form von Enalapril, erreicht 3 bis 4 Stunden nach Verabreichung die höchsten Plasmaspiegel). Die biologische Verfügbarkeit von Lisinopril beträgt normalerweise etwa 25%,² bei Patienten mit Herzinsuffizienz etwa 16%.³ Im Gegensatz zu Enalapril, welches erst durch me-

tabolische Umwandlung aktiv wird, ist Lisinopril selbst die aktive Substanz. Seine «effektive» Plasmahalbwertszeit beträgt rund 12 Stunden (Enalapril hat etwa die gleiche, Captopril dagegen mit knapp 3 Stunden eine deutlich kürzere Halbwertszeit). Die terminale Ausscheidung der ACE-Hemmer verläuft infolge der Bindung an das ACE verzögert. Lisinopril wird unverändert über die Nieren ausgeschieden; bei älteren Personen und insbesondere bei Niereninsuffizienz kann deshalb eine Dosisreduktion notwendig sein. Bei Personen mit Leberzirrhose findet sich eine grössere Variabilität der Lisinopril-Plasmaspiegel als bei Normalpersonen; dieser Unterschied ist jedoch bei Enalapril noch grösser.⁴

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Lisinopril bei Hypertonie und bei Herzinsuffizienz ist in mehreren grossen Studien nachgewiesen worden; das Medikament ist in den USA schon seit 1988 erhältlich.

Arterielle Hypertonie

Mit *einer* Tagesdosis von 20 mg Lisinopril lässt sich bei vielen Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hypertonie eine adäquate Blutdrucksenkung erreichen, die 24 Stunden anhält. Dies konnte z.B. in einer offenen Studie bei 25 Patienten mittels ambulanter Blutdruckmessung (während des ganzen Tages) gezeigt werden.⁵ Auch in Doppelblindstudien, die dem *Vergleich* allmählich steigender Lisinopril-Dosen (1,25 bis 80 mg/Tag) mit Placebo dienten, ergab sich eine gute blutdrucksenkende Wirkung von Lisinopril.^{6,7}

Die Wirksamkeit von Lisinopril wurde zudem in kontrollierten Vergleichen mit derjenigen *anderer Antihypertensiva* untersucht. Bisher ist allerdings erst *eine* grössere Doppelblindstudie veröffentlicht worden, in der Lisinopril mit einem anderen ACE-Hemmer verglichen wurde: 304 Patienten mit diastolischen Blutdruckwerten zwischen 95 und 115 mm Hg erhielten während 10 Wochen

einmal täglich Lisinopril (20 mg) oder *Captopril* (50 mg). Die Blutdruckmessung erfolgte 24 Stunden nach der Medikamenteneinnahme. Nach 6 Wochen Monotherapie war Lisinopril etwas wirksamer (durchschnittliche Blutdrucksenkung um 18/14 mm Hg) als das «kurzwirkende» *Captopril* (-15/12 mm Hg). Patienten, deren diastolischer Blutdruck nicht unter 95 mm Hg gesunken war, erhielten in den letzten 4 Studienwochen zusätzlich Hydrochlorothiazid (*Esidrex*® u.a., 25 mg/Tag). So fanden sich am Studienende in der Lisinopril-Gruppe 90%, in der *Captopril*-Gruppe 79% mit adäquater Blutdruckkontrolle.⁸ In anderen Studien senkte Lisinopril (20 bis 80 mg/Tag) den Blutdruck mindestens gleich gut wie Hydrochlorothiazid (12,5 bis 50 mg/Tag),⁹ Atenolol (*Tenormin*® u.a., 50-200 mg/Tag),¹⁰ Metoprolol (*Lopresor*® u.a., 100-200 mg/Tag)¹¹ oder Nifedipin (*Adalat*® u.a., 40-80 mg/Tag).¹² Wie die anderen ACE-Hemmer hat Lisinopril nicht nur bei jüngeren, sondern auch bei älteren Patienten eine gute blutdrucksenkende Wirkung.

In offenen Studien haben auch Personen mit *Niereninsuffizienz* Lisinopril erhalten, ohne dass es im Mittel zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion gekommen wäre. Dies gilt auch für einige Patienten mit ein- oder beidseitiger Nierenarterienstenose.

Herzinsuffizienz

Von 107 Patienten, deren Herzinsuffizienz mit Digitalis und Diuretika behandelt wurde, erhielten 72 zusätzlich Lisinopril in individuell titrierten Dosen zwischen 5 und 20 mg/Tag, 35 dagegen nur Placebo. Während 12 Wochen wurde die Herzleistung periodisch überprüft; Lisinopril führte zu einer signifikanten Verbesserung der Arbeitskapazität und der linksventrikulären Funktion sowie zu einer Abnahme der Symptome der Herzinsuffizienz.¹³

Lisinopril wurde bei Herzinsuffizienz auch doppelblind mit *Captopril* verglichen: von 189 Patienten erhielt die Hälfte täglich einmal 5 mg Lisinopril, die andere Hälfte täglich dreimal 12,5 mg *Captopril*. Die Dosis der Medikamente durfte im Verlauf der 12 Wochen dauernden Studie nach Bedarf verdoppelt bis vervierfacht werden. Beide Medikamente ergaben (als Ergänzung zu Digitalis und Diuretika) eine etwa gleichwertige Verbesserung der kardialen Leistungsfähigkeit; für bestimmte Untergruppen bzw. bei einzelnen Messgrößen liess sich sogar eine leichte Überlegenheit von Lisinopril errechnen.¹⁴

Unerwünschte Wirkungen

Lisinopril verursacht grundsätzlich etwa die gleichen unerwünschten Wirkungen wie Enalapril. Je etwa 5% der Patienten klagen über Schwindel oder über Kopfschmerzen; eine ausgeprägte Hypotonie muss besonders bei Individuen befürchtet werden, die einen Salz- oder Flüssigkeitsmangel aufweisen. Bei rund 3% treten Müdigkeit, Durchfall, Husten oder Symptome der oberen Luftwege auf. Ein Anstieg von Plasma-Kreatinin und/oder -Kalium wird bei 2 bis 4% beobachtet; ist die Nierenfunktion schon vorher eingeschränkt, so kann sie sich unter Lisinopril akut verschlechtern. Brechreiz, andere gastrointestinale

Symptome und Exantheme sind seltener. Ein angioneurotisches Ödem ist eine sehr seltene, aber möglicherweise lebensbedrohliche Komplikation.

Interaktionen: Kaliumsalze und kaliumsparende Diuretika können mit ACE-Hemmern zusammen eine Hyperkaliämie verursachen. Wird Lisinopril Personen verabreicht, die auch Lithium einnehmen, so ist ein Anstieg des Lithium-Plasmaspiegels in toxische Bereiche möglich.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Lisinopril (*Prinil*®, *Zestril*®) ist als Tabletten zu 20 mg und zu 5 mg erhältlich; das Medikament ist zur Zeit nicht kassenzulässig. Zur Behandlung der *Hypertonie* ist meistens eine tägliche Dosis zwischen 10 und 40 mg notwendig. Um eine exzessive Hypotonie zu vermeiden, werden Diuretika am besten etwa drei Tage vor der ersten Verabreichung von Lisinopril abgesetzt; sie können später wieder hinzugefügt werden. Zur Behandlung der *Herzinsuffizienz* wird empfohlen, mit einer Tagesdosis von 2,5 mg zu beginnen und diese vorsichtig zu steigern. Zu einem ähnlich vorsichtigen Vorgehen wird auch geraten, wenn die Nierenfunktion deutlich reduziert ist. ACE-Hemmer sind während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Anwendung bei Kindern ist nicht dokumentiert.

Eine Behandlung mit täglich 20 mg Lisinopril kostet mindestens Fr. 59.25 pro Monat und ist damit deutlich teurer als die entsprechende Enalapril-Dosis (Fr. 52.65/Monat). (In den USA ist dagegen Lisinopril wesentlich billiger als Enalapril.)

Kommentar

Resultate von klinischen Vergleichen zwischen Lisinopril und Enalapril liegen kaum vor. Nach heutigem Wissen gibt es aber keine praktisch relevanten Unterschiede zwischen diesen beiden Medikamenten. (Möglicherweise kann Enalapril im Durchschnitt sogar etwas niedriger als Lisinopril dosiert werden.) Bisher ist nicht einmal bei Kranken mit gestörter Leberfunktion ein entscheidender Vorteil von Lisinopril gezeigt worden. Wenn ich zwischen diesen zwei ähnlichen Substanzen wählen muss, so fällt meine Wahl eindeutig auf das besser dokumentierte und billigere Enalapril. Im übrigen sind auch die Unterschiede zu Captopril nicht so bedeutsam, wie dies aufgrund der Gegenüberstellung von «kurz» und «lang» wirkenden ACE-Hemmern erscheinen würde.

Literatur

- 1 Chase SL, Sutton JD. *Pharmacotherapy* 1989; 9: 120-30
- 2 Beermann B. *Am J Med* 1988; 85 (Suppl 3B): 25-30
- 3 Till AE et al. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 199-204
- 4 Hayes PC et al. *J Hum Hypertens* 1989; 3 (Suppl 1): 153-8
- 5 Herpin D, Conte D. *J Hum Hypertens* 1989; 3 (Suppl 1): 11-5
- 6 Gomez HJ et al. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 198
- 7 Nelson EB et al. *J Clin Pharmacol* 1985; 25: 470
- 8 Gosse P. *J Hum Hypertens* 1989; 3 (Suppl 1): 23-8
- 9 Pool JL et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9 (Suppl 3): S36-42
- 10 Bolzano K et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9 (Suppl 3): S43-9
- 11 Zschariah PK et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9 (Suppl 3): S53-8
- 12 Witchitz S, Serradimigni A. *J Hum Hypertens* 1989; 3 (Suppl 1): 29-33
- 13 Chalmers JP et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9 (Suppl 3): S89-97
- 14 Giles TD et al. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1240-7

Zidovudin

U. Käsemödel

Manuskript durchgesehen von M.M. Kochen & P. Vernazza

Zidovudin (Azidothymidin, AZT, Retrovir®) wird als oral verabreichbares antivirales Medikament zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Zidovudin wird intrazellulär zu Zidovudintriphosphat metabolisiert. Dieses blockiert die DNA-Synthese in den HIV (und anderen Retroviren), indem es als kompetitiver Antagonist zu Thymidintriphosphat um die Bindung an der Reverse-Transkriptase konkurriert.

Antivirales Wirkspektrum

In vitro hemmt Zidovudin die Replikation der Retroviren. Nicht-Retroviren sprechen (mit Ausnahme des Epstein-Barr-Virus) nicht auf Zidovudin an. In zwei Tiermodellen liessen sich Retrovirus-Erkrankungen durch Verabreichung von Zidovudin verhindern, sofern das Medikament bald nach der Infektion verabreicht wurde.¹ Bei transgenen Mäusen dagegen führte eine HIV-Infektion trotz Vorbehandlung mit Zidovudin zu einer manifesten Infektion.²

Pharmakokinetik

Zidovudin ist nach oraler Verabreichung zu 60% biologisch verfügbar. Im Liquor cerebrospinalis wird etwa ein Viertel der Plasmakonzentration erreicht; es ist nicht gesichert, dass das Medikament bis in die Hirnzellen gelangt.³ Zidovudin wird in der Leber glukuroniert und damit inaktiviert. Dieser Metabolit wie auch Zidovudin selbst werden renal mittels Filtration und Sekretion eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt rund eine Stunde.³

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Medikamenten bei AIDS und beim «AIDS-related complex» (ARC) lässt sich anhand von verschiedenen klinischen Ereignissen (Mortalität, Auftreten und Häufigkeit von opportunistischen Infekten sowie von den für AIDS charakteristischen Neoplasien, neuropsychiatrischen Störungen, Thrombozytopenie u.a.) beurteilen. Unter den prognostisch bedeutsamen Laborparametern ist an erster Stelle die Zahl der T-Helferlymphozyten (CD4-Zahl) zu nennen. Je niedriger dieser Wert, desto ungünstiger ist die Prognose.

Nach diesen Kriterien wurde Zidovudin in einer grossen, placebokontrollierten Doppelblindstudie geprüft.⁴ In diese Studie, die auf eine Dauer von 24 Wochen angelegt war, wurden insgesamt 281 Patienten aufgenommen, die im Zusammenhang mit AIDS an einer Pneumocystis carinii-

Pneumonie erkrankt waren oder Symptome eines fortgeschrittenen ARC aufwiesen. Zidovudin wurde in einer Dosis von 250 mg alle 4 Stunden verabreicht. Diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen, als ein unabhängiges Gremium feststellte, dass *Zidovudin die Mortalität signifikant senkte*. Zu diesem Zeitpunkt hatten allerdings nur 179 Patienten während mindestens 16 Wochen (die anderen während kürzerer Zeit) an der Studie teilgenommen. Bei 61 Patienten war die Studie aus verschiedenen Gründen – am häufigsten wegen des Auftretens von opportunistischen Infektionen – schon früher abgebrochen worden. In der Placebogruppe starben 19 Patienten, in der Zidovudingruppe nur einer. Signifikante Unterschiede ergaben sich auch in der Progredienz der Krankheit: *Opportunistische Infekte* traten unter Placebo bei 45 Patienten, unter Zidovudin aber nur bei 24 Patienten auf. Initial erfolgte bei fast allen mit Zidovudin behandelten Patienten ein Anstieg der *CD4-Zahl*. Dieser Anstieg hielt allerdings bei AIDS-Patienten nur 12 Wochen, bei ARC-Patienten 20 Wochen an: nachher sanken die Werte wieder deutlich ab.⁴ Gemäss einem separaten Bericht konnte in dieser Studie bei den mit Zidovudin behandelten Patienten auch ein vorteilhafter Einfluss auf die mit AIDS assoziierten *neuropsychologischen Veränderungen* festgestellt werden.⁵ Beim Abschluss dieser Studie waren 229 Patienten (127 aus der Zidovudingruppe und 102 aus der Placebogruppe) bereit, während längerer Zeit Zidovudin (200 bis 250 mg alle 4 Stunden) einzunehmen. Während einer *Beobachtungsdauer von 18 Monaten* (nach der ursprünglichen Doppelblindstudie) starben etwa 42% der Patienten. Bei den meisten Patienten musste die Behandlung zeitweise (vereinzelt auch definitiv) unterbrochen oder die Zidovudindosis reduziert werden. Ein direkter Vergleich mit unbehandelten Patienten ist nicht möglich; die Überlebensrate soll aber erheblich höher sein als in anderen Studien, in denen keine antivirale Behandlung erfolgte.⁶ Gemäss anderen Berichten bringt Zidovudin jedoch nur einen kurzfristigen, durch die Toxizität hoher Dosen kompromittierten Erfolg.⁷

Verschiedene Studien zeigen die Kurzzeit-Wirkung von Zidovudin bei *HIV-assoziiertes Thrombozytopenie*. In einer 36 Wochen dauernden Studie mit 38 Patienten (AIDS oder ARC) fand sich während der ersten 8 Wochen bei allen Patienten ein Anstieg der Thrombozytenzahl. Danach sanken die Werte wieder; bei Patienten, die initial eine niedrige Thrombozytenzahl hatten, blieben die Werte aber über dem Ausgangswert.⁸

In einer 12 Wochen dauernden Studie mit 41 Patienten wurde die Wirkung von Zidovudin bei HIV-assoziiertem *Kaposi-Sarkom* untersucht. Dabei konnte kein Anti-Tumor-Effekt von Zidovudin nachgewiesen werden.⁹

Gemäss neuen, bisher erst in Kurzform (und in der Laienpresse!) rapportierten Doppelblindstudien ist Zidovudin auch *in frühen Phasen der HIV-Infektion* wirksam: HIV-positive Personen ohne oder mit sehr wenig Symptomen erhielten Zidovudin (Tagesdosis zwischen 500 und 1500 mg) oder Placebo. Bei Patienten mit CD4-Werten zwischen 200 und 500 verzögerte Zidovudin das Auftreten von opportunistischen Infektionen (nicht jedoch von Neoplasien)

signifikant. Die bei den asymptomatischen Patienten geprüften Dosisvarianten (500 bzw. 1500 mg/Tag) ergaben gleichwertige Resultate.¹⁰

Gegenüber Zidovudin *resistente HIV-Viren* (mit einer um das 100fache reduzierten Sensibilität) konnten wiederholt bei Patienten nachgewiesen werden, die das Medikament sechs Monate oder länger erhalten hatten.¹¹ Die klinische Bedeutung dieser in Virus-Isolaten beobachteten Resistenz ist aber nicht völlig geklärt.

Unerwünschte Wirkungen

Die Knochenmarkstoxizität ist die schwerwiegendste unerwünschte Wirkung von Zidovudin. Anämien, Leukopenien oder Thrombozytopenien führen bei einem sehr grossen Teil der mit hohen Dosen behandelten Patienten zur Dosisreduktion bzw. zum Absetzen des Medikamentes. Ist der Gesundheitszustand zu Therapiebeginn bereits schon reduziert, so scheint die Knochenmarkstoxizität eher aufzutreten. Übelkeit, Myalgien und Schlaflosigkeit sind unter Zidovudin häufiger als unter Placebo.¹² Auch Kopfschmerzen, Schwäche, Fieber, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Schläfrigkeit, Tremor, Schwindel, manische Symptome, erhöhte Leberenzymwerte, Ösophagusulzera sowie Hyperpigmentation von Haut, Schleimhaut und Nägeln sind beobachtet worden. Bei der längerfristigen Anwendung ist bei geeigneter Dosisanpassung eher mit abnehmenden Problemen zu rechnen.⁶

Zidovudin ist im Tierversuch mutagen; in vitro sind Chromosomenveränderungen festgestellt worden.

Interaktionen: Probenecid wird wie Zidovudin in der Leber glukuroniert und renal wie Zidovudin ausgeschieden. Werden Zidovudin (2 mg/kg per os) und Probenecid (500 mg per os) zusammen verabreicht, so erhöht sich die biologische Verfügbarkeit von Zidovudin wegen Reduktion des hepatischen «First Pass»-Metabolismus; zudem wird die renale Clearance von Zidovudin reduziert. Die Halbwertszeit wird auf 1,5 Stunden verlängert.¹³

Aciclovir hat in vitro eine additive Wirkung zu Zidovudin. Die klinische Relevanz dieses Effektes ist noch unklar. Eine Abschwächung der Zidovudin-Wirkung durch Ribavirin ist dagegen dokumentiert.

Bei gleichzeitiger Gabe von Zidovudin und Paracetamol findet man eine verstärkte Knochenmarkstoxizität, deren Ursache noch unbekannt ist. Interaktionen sind auch mit Medikamenten zu erwarten, die die Glukuronierung hemmen, das Knochenmark schädigen sowie bei nephrotoxischen Medikamenten. Eine recht ausführliche Liste ist im Packungsprospekt von Retrovir® zu finden.

Verabreichung, Dosierung, Kosten

Zidovudin (Retrovir®) ist als Kapseln zu 100 mg und zu 250 mg erhältlich. In der Schweiz wird es im Rahmen einer «Postmarketing-Surveillance»-Studie durch ausgewählte Zentren verordnet und ist so kassenzulässig. – Die in den ersten Studien verwendete hohe Dosis von 250 mg alle 4 Stunden (auch in der Nacht) wird heute kaum mehr verschrieben. Zur Zeit erhalten in der Schweiz symptomatische Patienten meistens 4mal täglich 250 mg; bei

asymptomatischen Personen, die prognostisch ungünstige Laborwerte aufweisen, wird eine Dosis von 2mal täglich 250 mg gewählt. Die höhere Dosis (1000 mg/Tag) kostet 985 Franken, die 500 mg-Dosis 493 Franken pro Monat.

Kommentar

Zidovudin ist heute das Medikament der Wahl zur Behandlung und Prophylaxe von HIV-assoziierten Krankheiten. Viele Aspekte einer Zidovudin-Behandlung haben aber noch experimentellen Charakter. Über die beste Dosis und das Dosisintervall besteht kein Konsens. Insbesondere sind sich die Experten international zur Zeit gar nicht einig, welche asymptomatischen HIV-Träger behandelt werden sollten. In diesem Zusammenhang ist unverständlich, weshalb Resultate neuerer Studien dem allgemeinen Publikum vorgelegt werden, bevor Einzelheiten dieser Studien in Fachzeitschriften veröffentlicht sind. Weitere Probleme sind die zahlreichen unerwünschten Wirkungen, die Ungewissheit in bezug auf eine Resistenzentwicklung der HIV und die hohen Kosten.

Ob sich beim Menschen eine HIV-Infektion durch Zidovudin-Gabe gleich nach Ansteckung verhindern lässt, ist nicht bekannt und durch kontrollierte Studien nicht prüfbar. Das Infektionsrisiko z.B. nach einem Nadelstich ist sehr gering. Falls in einem solchen Fall eine Zidovudin-Behandlung (eventuell aus psychologischen Gründen) erforderlich erscheint, sollte diese nach Rücksprache mit einem AIDS-Behandlungszentrum erfolgen.

Literatur

- 1 Furman PA et al. Am J Med 1988; 85: Suppl 2A: 176-181
- 2 McCune JM et al. Science 1990; 247: 564-6
- 3 Collins JM, Unadkat JD. Clin Pharmacokinet 1989; 17: 1-9
- 4 Fischl MA et al. N Engl J Med 1987; 317: 185-91
- 5 Schmitt FA et al. N Engl J Med 1988; 319: 1573-8
- 6 Fischl MA et al. JAMA 1989; 262: 2405-10
- 7 Dournon E et al. Lancet 1988; 2: 1297-1302
- 8 Flegg PJ et al. Br Med J 1989; 298: 1074-5
- 9 Lane HC et al. Ann Intern Med 1989; 111: 41-50
- 10 Delamothe T. Br Med J 1989; 299: 584-5
- 11 Larder BA et al. Science 1989; 243: 1731-4
- 12 Richman DD et al. N Engl J Med 1987; 317: 192-7
- 13 de Miranda P et al. Clin Pharmacol Ther 1989; 45: 494-500
- 14 Routy JP et al. Lancet 1989; 2: 384-5

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Prof. Dr. M.M. Kochen, MPH, Abteilung Allgemeinmedizin, Georg-August-Universität, D-3400 Göttinge
Dr. P. Vernazza, Medizinische Klinik A, Kantonsspital, CH-9007 St.Gallen

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Anne-Catherine Guex, Ulf Käsemödel, Urspeter Masche
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiter: Susanne Brändle-Schibenegg, Remo De Toffol
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 80.- (Studenten Fr. 40.-),
Zweijahresabonnement Fr. 140.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
© 1990 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.