

Jahrgang 13

Nr. 4

28. Februar 1991

Perkutane Rheumatherapie (H. Sandholzer, M.M. Kochen) 13
Salben und andere Präparate zur lokalen Anwendung von Entzündungshemmern verursachen weniger unerwünschte Wirkungen als orale Formen. Sie werden deshalb oft nach Traumen und bei Gelenkleiden eingesetzt. Der Nutzen solcher Anwendungen ist beschränkt und beruht oft nicht in erster Linie auf dem entzündungshemmenden Wirkstoff.

Update

Perkutane Rheumatherapie

H. Sandholzer und M.M. Kochen

Manuskript durchgesehen von K. Brune, F. Hasler und G. Schmidt

Seit die perkutane Rheumatherapie in pharma-kritik besprochen worden ist,¹ sind acht Jahre vergangen. In dieser Zeit hat der Trend, rheumatische und traumatische Affektionen des Bewegungsapparates mit lokal applizierten Salben oder Gelen zu behandeln, eher noch zugenommen. Es sind auch zahlreiche neue Präparate hinzugekommen. Die rationale Basis aller lokal anwendbaren Zubereitungen ist die gleiche: Lokal sollen sich die *erwünschten* schmerz- und entzündungshemmenden Wirkungen erreichen lassen, ohne dass die *unerwünschten* Wirkungen einer systemischen Verabreichung auftreten. Dies soll auf der direkten Penetration der jeweiligen Substanz an den Wirkort unter Umgehung des systemischen Kreislaufs beruhen. Die folgenden Ausführungen rekapitulieren wichtige Grundlagen und referieren eine Auswahl neuerer Studien.

Überlegungen zur Kinetik

Voraussetzung für die Wirksamkeit eines lokal applizierten Entzündungshemmers ist selbstverständlich, dass die Substanz auch wirklich in *genügender Konzentration* an den Wirkort gelangt. Über das dichte Kapillarnetz in der Subkutis werden viele Entzündungshemmer rasch in den Blutkreislauf aufgenommen. Allgemein lässt sich feststellen, dass die lokale Applikation einer bestimmten Wirkstoffmenge zu Plasmakonzentrationen führt, die in der Regel *fünfzig- bis hundertmal kleiner* sind als die Spiegel nach oraler Verabreichung der gleichen Dosis. Für mehrere Entzündungshemmer hat nun aber gezeigt werden kön-

nen, dass mit geeigneten lokalen Präparaten auch in tiefer gelegenen Geweben relativ hohe Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden. Für einen aussagekräftigen Vergleich müssten allerdings Gewebe- und Plasmakonzentrationen sowohl nach lokaler wie auch nach oraler Verabreichung bestimmt werden. In ein und derselben Studie ist ein solcher Vergleich bisher nicht durchgeführt worden. Nur für wenige Substanzen ist sodann die Rolle verschiedener *Vehikel* dokumentiert: ob ein Wirkstoff besser aus einer Salbe, einem Gel oder aus einem Spray resorbiert wird, ist in vielen Fällen unbekannt. Dagegen sind beträchtliche Unterschiede zwischen verschiedenen *Hautarealen* bekannt: am Sprunggelenk beträgt die Resorptionsquote nur ein Viertel der an der oberen Extremität resorbierten Menge.

Kontrollierte Studien unerlässlich

Schmerzen und Schwellungen infolge von Verletzungen bilden sich üblicherweise spontan zurück. Bei rheumatischen Erkrankungen variieren die Beschwerden oft in hohem Masse, auch wenn keine aktive Therapie durchgeführt wird. Klinische Beobachtungen und unkontrollierte Studien besitzen in diesen Bereichen nur eine geringe Aussagekraft. Um über den Wert eines perkutan angewandten Entzündungshemmers entscheiden zu können, sind kontrollierte Studien unbedingt notwendig. Die Zahl guter klinischer Studien ist aber in den letzten Jahren nicht viel grösser geworden. In der folgenden Auswahl sind die meisten neueren Doppelblindstudien berücksichtigt.

Die Medikamente

Diclofenac

Diclofenac (Voltaren®) ist als 1%iges Emulgel erhältlich; diese Form soll «die Kühlwirkung von Gelen mit der Geschmeidigkeit einer Crème» verbinden.² Unter dem Namen Primofenac®-Emulsionsgel ist ein Analogpräparat erhältlich.

Bei gesunden Versuchspersonen ergab die Applikation von 7,5 g Emulgel (entsprechend 75 mg Diclofenac) maximale Plasmaspiegel um 5 ng/ml, während 50 mg Diclofenac *per os* Plasmakonzentrationsspitzen um 800 ng/ml erzeugte. Auch bei wiederholter perkutaner Applikation fanden sich Plasmaspiegel zwischen 5 und 10 ng/ml.²

Acht Personen, die sich einer Handoperation unterziehen mussten, massierten sich in den drei Tagen vor der Operation täglich viermal die Hände mit je 2,5 g Voltaren®-Emulgel. Die Operation erfolgte im Durchschnitt etwa 2 Stunden nach der letzten Diclofenac-Applikation. Bei diesen Patienten wurden ebenfalls sehr niedrige Plasmaspiegel, aber wesentlich höhere Konzentrationen in Synovialgewebe und -flüssigkeit gemessen (bis zu rund 1200 ng/ml; in einem Fall, nur geschätzt, noch höher).²

Die Wirkung von Voltaren®-Emulgel wurde an je 10 Patienten mit *Kontusionen* und *Distorsionen* mit einem Placebo-Gel verglichen. Das Gel war dreimal täglich in nicht genau bestimmter Menge auf die verletzte Knöchelregion aufgetragen und mit einem festen Verband abgedeckt worden. Zusätzliche Massnahmen, die das Ausmass der posttraumatischen Schwellung hätten reduzieren können, waren ausgeschlossen. Mit visuellen Analogskalen wurde für das Diclofenac-Gel ab dem zweiten Tag, für das wirkstofffreie Gel ab dem dritten Tag eine signifikante *Schmerzreduktion* angegeben. Die Einnahme von zusätzlichen Schmerzmitteln ist allerdings unzureichend dokumentiert. Am vierten Tag konnte für das Voltaren®-Präparat im Vergleich zu Placebo eine signifikante Abnahme der *Schwellung* volumetrisch nachgewiesen werden.³

Gemäss einer Übersicht hat das Voltaren®-Emulgel bei 6101 während 14 Tagen behandelten Personen in 2,4% *unerwünschte Wirkungen* verursacht. In 129 Fällen waren es kutane Reizerscheinungen; bei sechs Personen mit gastrointestinalen Nebenwirkungen steht der Zusammenhang mit dem Präparat nicht fest.⁴

Etofenamat

Etofenamat ist ein Diäthylenglykol-Ester der Flufenaminsäure. Sowohl unverändertes Etofenamat als auch die Flufenaminsäure sind pharmakologisch aktiv. Die Substanz ist seit längerem als 5%iges Gel (Rheumon®-Gel; Analogpräparat: Etofen®-Gel) und neuerdings auch als 10%iges Rheumon® forte-Gel erhältlich.

Gemäss einer älteren Untersuchung liegen die mit Rheumon®-Gel erreichbaren Wirkstoffspiegel in der Synovialflüssigkeit nicht über den Plasma-Spitzenkonzentrationen.⁵ Neuere kinetische Studien liegen nicht vor.

Bei 30 Sportstudenten mit *Sprunggelenksdistorsionen* wurde die Wirkung von Rheumon®-Gel mit derjenigen eines Placebo-Gels verglichen. Volumetrisch konnte festgestellt werden, dass die hämatobedingte Schwellung unter Etofenamat am fünften, sechsten und achten Tag signifikant geringer war als unter Placebo.⁶

In einer anderen Doppelblindstudie wurden 150 Patienten mit frischen *Distorsionen* oder *Kontusionen* an Knie oder Sprunggelenk entweder mit Rheumon®-Gel oder mit Placebo-Gel behandelt, wobei 3mal täglich ein 10 cm

langer Salbenstrang einmassiert wurde. Bei *Sprunggelenksdistorsionen* kam es unter aktiver Behandlung zu einer signifikanten Besserung der Gelenkschwellung und der Beweglichkeit bei Extension und Flexion, nicht aber bei Pro- und Supination. Bei *Kniegelenkskontusionen* konnte eine signifikante Verbesserung der Extension und Flexion ohne Beeinflussung der Schwellung erzielt werden. Bei *Kniegelenkszerrungen* wurde weder die Schwellung noch die Beweglichkeit signifikant beeinflusst. Eine signifikante Verkürzung der mittleren Behandlungsdauer bis zur völligen Beschwerdefreiheit konnte nicht festgestellt werden.⁷

Von 3007 während 13 Tagen mit Etofenamat-Gel behandelten Personen erlitten 1,4% eine *unerwünschte Wirkung* (meistens kutaner Natur).⁸ In Einzelfällen ist schon nach kurzfristiger Anwendung eine Sensibilisierung beobachtet worden.⁹

Ibuprofen

Ibuprofen ist in einer Konzentration von 5% in zwei lokal anwendbaren Präparaten enthalten: in einer Crème (Dolgit®) und in einem Gel (Antalgit®).

Bei acht gesunden Personen ergab die einmalige perkutane Applikation von 300 mg Ibuprofen (Dolgit®-Crème) maximale Plasmaspiegel von etwa 0,6 µg/ml, während mit einer Dosis von 400 mg *per os* Plasmaspiegel von 39 µg/ml erreicht wurden.¹⁰ Bei sechs Patienten mit beidseitiger Gonarthrose wurde die gleiche Crème in einer Dosis von 3mal 400 mg Ibuprofen über drei Tage einseitig aufgetragen und 12 bzw. 15 Stunden nach der letzten Anwendung Gewebe- und Blutproben gewonnen. Bei Plasmakonzentrationen von 0,7 µg/ml betragen die Spiegel in der Gelenkkapsel 39 µg/g auf der behandelten und 20 µg/g auf der unbehandelten Seite. Dieser Seitenunterschied ist nicht signifikant.¹¹

Je 40 Patienten mit *Distorsionen*, *Prellungen* und anderen *Sportverletzungen* wurden drei bis zehn Tage lang mit Dolgit®-Crème oder Placebo-Crème behandelt. Ibuprofen schnitt in dieser Doppelblindstudie in bezug auf Wirkungseintritt, Schwellungsrückgang, Beweglichkeit und in der Gesamtbewertung signifikant besser ab als das Placebo.¹²

Systemische *Nebenwirkungen* unter perkutaner Ibuprofen-Anwendung sind nicht dokumentiert. Bei 319 mindestens 12 Tage lang mit Dolgit®-Crème behandelten Patienten kam es viermal zu Hautreizungen (1,3%).¹²

Indometacin

Neben dem schon länger erhältlichen 1%igen Indocid®-Gel ist heute ausserdem ein Analogpräparat (Bonidon®-Gel) sowie eine Sprühlösung (Elmetacin®) verfügbar. Indometacin ist auch in einem Kombinationspräparat, der Ralur®-Salbe, enthalten.

Bei gesunden Personen ergaben sich mit der Applikation von 100 mg Indometacin in Gelform maximale Plasmaspiegel um 20 ng/ml.¹³ In einer anderen Studie konnten mit der gleichen Dosis, aber unter Okklusivbedingungen, Werte von 230 ng/ml erreicht werden.¹⁴ In dieser Studie

wurde auch eine 100 mg-Dosis des Sprays (Elmetacin®) geprüft; die Plasmaspiegel stiegen damit bis auf 130 ng/ml. Auch wiederholte lokale Anwendung führt nicht zu wesentlich höheren Plasmaspiegeln. Eine einzelne oral verabreichte Indometacin-Dosis (50 mg) erzeugt dagegen maximale Plasmaspiegel von 850 ng/ml¹⁴ oder noch höhere Werte.

Neuere Doppelblindstudien haben die Wirksamkeit der Indometacin-Sprühlösung untersucht: Dreimal täglich aufgebrauchte Elmetacin®-Sprühlösung resultierte bei 60 Patienten mit *Periarthropathien* in einer im Vergleich zu Placebo hochsignifikanten Besserung des Tages- und Bewegungsschmerzes nach dreiwöchiger Behandlung. Bei Nachtschmerz, Gelenkumfang und Muskelkraft ergaben sich hingegen keine signifikanten Unterschiede.¹⁵

Jeweils 23 Sportler mit chronischen *Überlastungstendopathien* wurden mit einem der drei folgenden Regimes behandelt: Elmetacin®-Sprühlösung (drei- bis fünfmal 1,5 ml/Tag) + Placebokapseln per os; Placebolösung + Indometacin (3mal 25 mg/Tag) per os; Placebolösung + Placebokapseln. Die analgetische Wirkung der Lösung war am 3. und 5. Tag signifikant besser als diejenige des Placebos; Indometacin-Kapseln ergaben ein gleichwertiges Ergebnis. Ob Unterschiede in der Einnahme des Reserveanalogikums festzustellen waren, wird nicht mitgeteilt.¹⁶

Die *Verträglichkeit* von Elmetacin®-Lösung wurde bei 5% von 30'841 Patienten (Behandlungsdauer bis zu 3 Wochen) als schlecht beurteilt. Lokale Hauterscheinungen traten bei 2,85%, systemische Nebenwirkungen wie Magenbeschwerden, Kopfschmerzen, Schwindel bei 0,1% auf.¹⁷ In der oben erwähnten Studie bei 23 Sportlern waren systemische Nebenwirkungen deutlich häufiger, wenn das Medikament per os gegeben wurde.¹⁶

Piroxicam

Piroxicam (Felden®) ist als 0,5%iges Gel erhältlich. Bei gesunden Freiwilligen hat die Applikation dieses Gels (15 mg Piroxicam) maximale Plasmaspiegel von 147 ng/ml erzeugt, während nach 20 mg *per os* Werte um 2000 ng/ml gemessen wurden.¹⁸ Zur Frage, ob sich im Applikationsbereich (gelenknahe) höhere Konzentrationen ergeben, liegen widersprüchliche Resultate vor.

In einer zwei Wochen dauernden Doppelblindstudie bei 246 Patienten mit *Gonarthritis* wurde das Felden®-Gel mit einem Placebo-Gel verglichen: Unter Piroxicam berichteten 47% über eine starke bis sehr starke Besserung; das Placebo-Gel erzielte dieses Resultat in 35%. Bei Personen, die beidseitige Kniegelenksprobleme hatten, wurde unter Piroxicam und unter Placebo etwa gleich häufig auch eine Besserung im nicht-behandelten Knie beobachtet.¹⁹

Gemäss einer Kurzmitteilung der Herstellerfirma wurde das Felden®-Gel (3mal täglich 5 mg) auch gegen Ibuprofen-Tabletten (3mal 400 mg/Tag) geprüft. Diese beiden Therapien ergaben bei 235 Patienten mit *Gonarthritis* sehr ähnliche Resultate: 64% der Piroxicam-Gruppe und 60% der Ibuprofen-Gruppe berichteten über eine gute bis sehr gute Wirkung. In beiden Gruppen mussten aber 60 bis 70% der Patienten Reserve-Analgetika in Anspruch nehmen.²⁰

Unklar bleibt, weshalb das Gel nicht mit oralem Piroxicam verglichen wurde.

In einer offenen Vergleichsstudie bei 173 Personen mit leichten Prellungen und Zerrungen ergaben sich mit dem Felden®-Gel mit 7% mehr als doppelt soviel *unerwünschte Wirkungen* wie mit dem Voltaren®-Emulgel. Unter Piroxicam traten neben schweren kutanen auch zentralnervöse Reaktionen (Parästhesien, Nervosität) auf.²¹

Pyrazolone

Nach wie vor sind einige Pyrazolonpräparate zur perkutanen Anwendung erhältlich (Beispiele: Butaphen®, Carudol®, Flamilon®). Neue Erkenntnisse zu dieser Substanzgruppe haben sich in den letzten Jahren nicht ergeben.

Salizylate

Salizylate sind Bestandteil von sehr vielen *kombinierten Präparaten* zur perkutanen Therapie von Traumen, lokalen Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen. Weitere Komponenten dieser Salben und Gele sind z.B. Heparin oder Heparinoide, Myrteccain, Nikotinsäure, eventuell ein weiterer Entzündungshemmer (Flufenaminsäure in Assan® und Mobilisin®).

Salizylate werden perkutan resorbiert, wahrscheinlich im Ausmass von 5 bis 10%. Zwei Stunden nach der Anwendung einer 10%igen Triäthanolaminsalicylsäure-Salbe ergaben sich bei vier Polyarthritiden-Patienten niedrige Salizylat-Plasmakonzentrationen (um 0,08 µg/ml). In der Synovialflüssigkeit wurden jedoch Werte um 0,25 µg/ml gemessen, was rund 60% der mit 500 mg Acetylsalicylsäure *per os* erreichten Konzentration entspricht.²²

Neuere Doppelblindstudien zur Anwendung von salizylathaltigen Präparaten liegen nicht vor.

Weitere Wirkstoffe

Zu den seit mehreren Jahren erhältlichen Präparaten mit Benzydamin (Tantum®-Crème), Nifluminsäure (Nifluril®-Salbe) und Tolmetin (Tolectin®-Gel) sind keine neuen Daten publiziert worden.

Capsaicin wird neuerdings in den USA zur lokalen Analgesie bei Arthrose und Arthritis propagiert. Entsprechende Studien sind aber bisher nicht publiziert; in der Schweiz ist zudem kein Capsaicin-Monopräparat erhältlich.

Schlussfolgerungen

Bei der kritischen Analyse von erwünschten und unerwünschten Wirkungen lokaler Antirheumatika ergibt sich eine Reihe von Problemen und Fragen, die durch die vorliegenden Studien nur unzureichend beantwortet werden.

Zwar besteht kein Zweifel, dass Entzündungshemmer durch die Haut penetrieren. Für mehrere Substanzen hat zudem gezeigt werden können, dass diese Substanzen *in der Tiefe* (d.h. in Gelenkkapsel oder -flüssigkeit) relativ *hohe Konzentrationen* erreichen können.^{2,10,22} Gewebe- und Plasmaspiegel weisen andererseits bei allen Substanzen grosse interindividuelle Schwankungen auf. Wie eine Expertenkommission am deutschen Bundesgesundheitsamt festgestellt hat, ist ferner unklar, ob auch in tiefer gelege-

nen Gelenken (z.B. im Hüftgelenk) adäquate Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden.²³

Es herrscht auch heute noch ein *Mangel* an methodisch akzeptablen *Vergleichen zwischen oralen und lokalen Präparaten*. Diese Tatsache lässt eine Annahme einer generell vergleichbaren Wirksamkeit bei den üblichen Indikationsgebieten von Antirheumatika zum heutigen Zeitpunkt nicht zu.

Die Mehrzahl der methodisch befriedigenden Studien mit lokal anwendbaren Entzündungshemmern wurde bei Patienten mit *posttraumatischen Beschwerden* durchgeführt.^{3,6,7,12} Empfohlen (und angewendet) werden perkutane Antirheumatika aber sehr oft für Personen mit chronischen Gelenkleiden, die in dieser Therapie eine Alternative und Ergänzung zu ihrer übrigen Behandlung sehen. Es wäre somit von grosser Bedeutung, dass die Wirksamkeit perkutan applizierter Medikamente auch bei chronischen, insbesondere degenerativen Problemen der Gelenke und der Wirbelsäule gut dokumentiert wäre.

Die in den Doppelblindstudien gefundenen Unterschiede zwischen wirkstoffhaltigen Präparaten und Placebo sind zwar zum Teil statistisch signifikant. Ob diesen Unterschieden z.B. bei posttraumatischen Schmerzen auch *klinische Relevanz* zukommt, ist eine andere Frage. Das Einreiben von lokalen Mitteln *ohne* Wirkstoff wirkt sich in so vielen Fällen günstig aus, dass oft auf den vergleichsweise kleinen Zusatznutzen eines Entzündungshemmers verzichtet werden könnte.

Im Vergleich mit der oralen Verabreichung verursacht die lokale Therapie *wenig unerwünschte Wirkungen*. Ob Piroxicam tatsächlich mehr Nebenwirkungen verursacht als andere Präparate zur perkutanen Therapie, lässt sich nur aufgrund der einen Vergleichsstudie²¹ nicht sagen. Wichtig ist es, auch bei der perkutanen Anwendung an die *Möglichkeit einer systemischen Reaktion* zu denken. Keines dieser Präparate kann bedenkenlos zur Anwendung bei Kindern und schwangeren oder stillenden Frauen empfohlen werden. Mehrere Hersteller raten von Okklusivverbänden ab; nur für die Ibuprofen-Salbe Dolgit® wird ein Okklusivverband ausdrücklich empfohlen.

Da wenig Vergleiche zwischen verschiedenen Wirkstoffen durchgeführt worden sind, lässt sich die *Wahl eines bestimmten Präparates* schwierig begründen. Unter diesen Umständen verdienen die *Kosten* besondere Aufmerksamkeit. Während die meisten Originalpräparate etwas über 10 Franken pro 50 g kosten, ist die gleiche Menge eines Analogpräparates (z.B. Bonidon®, Etofen®) für weniger als 8 Franken erhältlich. Das Felden®-Gel ist besonders teuer (Fr. 17.40 pro 50 g).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass perkutane Antirheumatika zwar besser verträglich sind als orale Entzündungshemmer, aber gegenüber Placebopräparaten nur marginale Vorteile bieten. Bei schweren rheumatischen Erkrankungen können Präparate zur lokalen Anwendung die systemisch verabreichten Medikamente nicht ersetzen.

Kommentar

Rheumasalben sind meines Erachtens sehr nützliche und risikoarme Therapeutika. Nach heutigem Wissen leistet aber der in diesen Präparaten enthaltene Entzündungshemmer einen recht bescheidenen Beitrag zu ihrem Nutzen. So ist es sicher symptomatisch, dass zwischen den beiden Etofenamat-Gelen Rheumon® (5%) und Rheumon® forte (10%) kein klinischer Vergleich durchgeführt worden ist. Ich wünschte mir deshalb, dass Rheumasalben auch ohne Wirkstoff erhältlich wären. Dass diese Salben ohne adäquate Dokumentation für eine Vielfalt von Indikationen (z.B. neuerdings das Antalgit®-Gel für Spondylitis ankylosans!) empfohlen werden dürfen, halte ich für skandalös.

Etzel Gysling

Literatur

- 1 Flückiger A. pharma-kritik 1983; 5: 29-32
- 2 Riess W et al. Arzneimittel Forsch 1986; 36: 1092-6
- 3 Diebschlag W. Fortschr Med 1986; 21: 437-40
- 4 Mucha C. Med Welt 1987; 38: 1206-9
- 5 Dell HD. Arzneimittel Forsch 1977; 27: 1322-4
- 6 Waterloh E, Groth KH. Arzneimittel Forsch 1977; 27: 1355-7
- 7 Ascherl R et al. Fortschr Med 1982; 100: 1729-34
- 8 Rechiegler H, Bernuth KV. Therapiewoche 1989; 39: 220-4
- 9 Degenhardt A et al. Z Hautkr 1988; 63: 475-8
- 10 Mondino A et al. Med Welt 1983; 34: 1052-4
- 11 Vögtle-Junkert U et al. Akt Rheumatol 1990; 15: 56-62
- 12 Pollter J. Fortschr Med 1983; 40: 1840-3
- 13 Inagi T et al. Yakuri to Chiryō 1979; 35: 3-12
- 14 Nowack H et al. Pharm Res 1985; 5: 202-6
- 15 Böhmer D et al. Therapiewoche 1984; 34: 5254-67
- 16 Akermark C, Forsskahl B. Int Sports Med 1990; 11: 393-6
- 17 Bach GL, Eckenberger HP. Therapiewoche 1987; 37: 609-18
- 18 Kanazawa M et al. Eur J Rheumatol Inflamm 1987; 8: 117
- 19 Kageyama T. Eur J Rheumatol Inflamm 1987; 8: 114-5
- 20 Doogan DP. Lancet 1989; 2: 1270-1
- 21 Kroll MP et al. Clin Ther 1989; 11: 382-91
- 22 Rabinowitz JL et al. J Clin Pharmacol 1982; 22: 42-8
- 23 Brune K. Fortschr Med 1991; 109: 56

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. H. Sandholzer, Abteilung Allgemeinmedizin, Georg-August-Universität, D-3400 Göttingen

Prof. Dr. K. Brune, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Friedrich-Alexander-Universität, D-8520 Erlangen

Dr. F. Hasler, Rheuma- und Rehabilitationszentrum, Klinik Valens, CH-7317 Valens

Prof. Dr. G. Schmidt, Abteilung Neuropharmakologie, Georg-August-Universität, D-3400 Göttingen

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

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

Redaktion: Marianne Beutler, Hans Gammeter, Peter Ritzmann

Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt

Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 82.- (Studenten Fr. 41.-),

Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18

© 1991 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.