

Jahrgang 21

Nummer 10/1999

Primär-biliäre Zirrhose (C. Reichel, E. L. Renner, P. J. Meier-Abt) 37

Bei der Behandlung der primär-biliären Zirrhose steht heute die Ursodeoxycholsäure im Vordergrund. Diese senkt die infolge der Cholestase erhöhten Laborwerte sehr deutlich, reduziert jedoch die Müdigkeit und den Juckreiz kaum. Ob die Substanz den Krankheitsverlauf vorteilhaft beeinflussen kann, ist umstritten. Andere Medikamente (z.B. Methotrexat) sind jedoch in ihrer Wirksamkeit noch weniger etabliert.

Übersicht

Primär-biliäre Zirrhose

C. Reichel, E. L. Renner, P. J. Meier-Abt

Manuskript durchgesehen von B. H. Lauterburg, G. Paumgartner und M. Pirovino

Unter der Bezeichnung «primär-biliäre Zirrhose» (PBZ) wird eine Lebererkrankung verstanden, der destruktive Veränderungen im Bereich der Gallengänge zugrundeliegen und die schliesslich zu einer Leberzirrhose führt. Der Name ist insofern problematisch, als nicht alle davon Betroffenen an einer Zirrhose leiden. Im deutschsprachigen Raum wurde früher für die PBZ im nicht-zirrhatischen Stadium der Begriff der nicht-eitrigen destruierenden Cholangitis verwendet.

Ätiologie

Trotz erheblicher Fortschritte in der Aufklärung der molekularen Ursachen cholestatischer Lebererkrankungen ist die Ursache der PBZ weiterhin unklar.¹ Es wird eine *Autoimmungese* vermutet. Ob allerdings die bei PBZ nachweisbaren Autoantikörper nicht nur ein diagnostisch wichtiges Epiphänomen sind, sondern auch kausal mit dem Krankheitsgeschehen verknüpft sind, bleibt umstritten. Neben einer endogenen Prädisposition spielen wahrscheinlich auch Infektionen eine bedeutsame Rolle.²

Diagnose

Heute wird die PBZ meistens im Zusammenhang mit Routine-Laboruntersuchungen (erhöhte alkalische Phosphatase!) oder bei einem Autoantikörper-Screening entdeckt. Die Diagnose beruht im wesentlichen auf drei Kriterien: (1) der *Nachweis antimitochondrialer Antikörper*, (2) mit einer *Cholestase* vereinbare Laborresultate und (3) eine für die Krankheit charakteristische oder mindestens kompatible *Leberhistologie*.³

Spezifisch ist insbesondere der Nachweis von antimitochondrialen Antikörpern. Diese können in neun Subtypen, anti-M1 bis anti-M9, unterteilt werden, aber nur die Antikörpersubtypen anti-M2, -M4, -M8 und -M9 sind mit der PBZ assoziiert. Bei den betroffenen Personen finden sich unterschiedliche Antikörperkonstellationen; bei mehr als 95% ist allerdings der Nachweis des anti-M2-Subtyps positiv. Daher reicht zur Diagnose in der Regel zunächst die Bestimmung des anti-M2-Subtyps; andere Antikörpersubtypen sollten aus Kostengründen nur in besonderen Fällen bestimmt werden. Ausserdem finden sich bei den meisten Kranken zusätzlich zu den genannten Diagnosekriterien eine selektive IgM-Vermehrung und nicht selten eine Hypercholesterinämie.

Epidemiologie

Frauen erkranken rund zehnmal häufiger an PBZ als Männer. Gemäss einer englischen Untersuchung erkrankten in Newcastle upon Tyne zwischen 1987 und 1994 durchschnittlich 28 Personen pro Million Einwohner und pro Jahr an einer PBZ. Das mittlere Alter bei der Diagnosestellung war 66,5 Jahre. 1994 betrug die Prävalenz der PBZ (sichere und fragliche Fälle) 240 Fälle auf eine Million Einwohner.⁴ Für andere europäische Länder – z.B. Deutschland – liegen die dokumentierten Werte für die Prävalenz der PBZ deutlich niedriger. Die für diese Länder vorliegenden Zahlen sind jedoch aufgrund methodischer Mängel der Studien mit starken Unsicherheiten behaftet.⁴

Klinik

Da die Diagnose heute meistens früh gestellt wird, haben die betroffenen Personen zunächst oft keine oder nur unspezifische Symptome. Dieses *präsymptomatische Stadium* kann Jahre bis Jahrzehnte dauern. Bei 75% der Personen mit nachweisbaren antimitochondrialen Antikörpern, aber bezüglich Leberfunktion normalen Laborresultaten und ohne spezifische Symptome wird die Leberfunktionsstörung innerhalb von 10 Jahren manifest. Im Einzelfall ist der Verlauf nicht zuverlässig vorhersehbar.

Die überwiegende Mehrheit aller Personen mit antimitochondrialen Antikörpern entwickelt innerhalb von 5 bis 20

Jahren eine *symptomatische PBZ*. Müdigkeit, depressive Verstimmung und Schlafstörungen sind häufig, wenn auch wenig charakteristisch. Später kommt meistens ein hartnäckiger Juckreiz dazu, Xanthome und Xanthelasmae entwickeln sich und nicht selten tritt auch eine Osteoporose mit Knochenschmerzen oder Frakturen auf. In diesem symptomatischen Stadium, das ebenfalls Jahre dauert, besteht meistens kein oder nur ein leichter Ikterus. Wenn aber einmal Symptome vorhanden sind, ist die Prognose *quoad vitam* ungünstiger als vorher.

Splenomegalie und Ösophagusvarizen können die ersten Symptome einer PBZ sein. Nicht selten ist die Leberfunktion auch bei erheblicher *portaler Hypertension* noch gut erhalten. Dies wird von einigen Arbeitsgruppen dadurch erklärt, dass eine präsinusoidale portale Hypertension bei PBZ als Folge einer nodulär-regenerativen Hyperplasie auftreten kann.⁵

Schliesslich kommt es zum chronischen hepatozellulären Versagen mit deutlichem Ikterus. Auch diese *präterminale oder akzelerierte Phase* kann nochmals Jahre dauern. Wenn jetzt seitens der portalen Hypertonie Komplikationen (Aszites, Ösophagusvarizenblutung) auftreten oder die Lebensqualität infolge therapierefraktärem Pruritus massiv beeinträchtigt ist, stellt sich die Frage nach der Lebertransplantation.

PBZ-assoziierte Erkrankungen

Die PBZ kann fast von jeder bekannten *Autoimmunkrankheit* begleitet sein. Kollagenkrankheiten, besonders Schilddrüsenerkrankungen und das Sjögren-Syndrom, sind häufig. Weitere assoziierte Erkrankungen sind die Sklerodermie oder das CREST-Syndrom (Calcinosis cutis, Raynaud's syndrome, Esophageal dysfunction, Sclerodactyly, Teleangiectasia), eine Osteoporose sowie eine Zöliakie.

Schilddrüse

Bei 15 bis 25% der Kranken mit PBZ finden sich Schilddrüsenantikörper. Die Hypothyreose als Endergebnis einer Autoimmunthyreoiditis ist die häufigste mit der PBZ assoziierte Autoimmunerkrankung. Aber auch Hyperthyreosen sind im Initialstadium der Autoimmunthyreoiditis beschrieben. Eine unbehandelte Hypothyreose kann die Cholestase und die Müdigkeit verstärken.⁶

Osteoporose/Osteomalazie

Es wird angenommen, dass 70% der Osteoporosefälle in der Bevölkerung mit der Expression eines speziellen Vitamin-D-Rezeptor-Subtyps verknüpft sind. Auch die Osteoporose bei der PBZ scheint durch genetische Faktoren beeinflusst zu sein. Ein solcher genetischer Faktor würde erklären, warum die Osteoporose auch bei vollständig blandem Verlauf der PBZ auftreten kann. Die Koinzidenz der Osteoporose mit der PBZ ist so hoch, dass routinemässig eine *Knochendensitometrie* empfohlen wird.⁷ Weiterhin sollte der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel als Marker für einen bestehenden Vitamin-D-Mangel bestimmt werden.

Rheumatologische Erkrankungen

25% der Kranken mit PBZ haben einen positiven Rheumafaktor und sehr viel seltener auch das Krankheitsbild der rheumatoiden Arthritis. Bis zu 70% der Kranken weisen ein Sicca-Syndrom mit Xerostomie und Xerophthalmie auf.

Weitere assoziierte Erkrankungen

Personen mit PBZ erkranken gehäuft an einem hepatozellulären Karzinom. Dieses tritt jedoch erst bei länger etablierter Zirrhose auf. Die Hypothese, dass retinierte Gallensäuren zu einer erhöhten Inzidenz von Mammakarzinomen bei PBZ-Patientinnen führen, ist noch Gegenstand der Diskussion. Weitere seltene Komplikationen sind die renale tubuläre Azidose, gehäufte Harnwegsinfekte, Glomerulonephritiden, Polymyositis, Sarkoidose und Vitiligo.⁶

Rolle und Zeitpunkt der Leberbiopsie

Die Erkrankung befällt zunächst die kleinen Gallengänge (Durchmesser 50 bis 100 µm). Die lymphozytäre Infiltration und konsekutive Destruktion dieser kleinen Gallengänge ist jedoch vorwiegend in den Initialstadien der Erkrankung nachweisbar. In den späteren Stadien findet man meistens nur eine Duktopenie (d.h. das Fehlen von interlobulären Gallengängen in mehr als 50% der Portalfelder). Der Nachweis von Destruktionen der segmentalen und interlobulären Gallengänge mit nicht-verkäsenden epitheloidzelligen Granulomen gilt als diagnostisch.

Typische histologische Veränderungen können schon in frühen Stadien einer PBZ gefunden werden. Eine Leberbiopsie ist aber unseres Erachtens erst sinnvoll, wenn neben antimitochondrialen Antikörpern auch abnorme Leberfunktionswerte nachgewiesen werden können, da eine Therapie erst zu diesem Zeitpunkt zur Diskussion steht.

Basistherapie

Seit einigen Jahren hat sich die *Ursodeoxycholsäure* (Ursodiol, UDCA, De-Ursil®, Ursocol®, Ursofalk®) in der Behandlung der PBZ durchgesetzt. Andere Medikamente spielen nach dem heutigen Wissensstand eine untergeordnete Rolle. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die Wirksamkeit der Behandlung einer ausgesprochen protrahiert und variabel verlaufenden Krankheit in Studien, die nur wenige Jahre dauern, schlecht dokumentieren lässt. Zudem lassen sich bei dieser Krankheit kaum «harte» Studienendpunkte definieren. Auch bei der Indikationsstellung zu einer allfällig notwendigen Lebertransplantation kann es von Zentrum zu Zentrum gewisse Unterschiede geben.

Ursodeoxycholsäure

Ursodeoxycholsäure, eine natürlich vorkommende hydrophile Gallensäure, wurde in mehreren Doppelblindstudien gegen *Placebo* getestet. Die grösste bisher publizierte Studie ist eine kanadische Multizenterstudie, in der 222 Personen mit biopsisch nachgewiesener PBZ während 2 Jahren mit Ursodeoxycholsäure (14 mg/kg/Tag) oder Placebo behandelt wurden. Unter der aktiven Behandlung kam es zu einer signifikanten Abnahme mehrerer repräsentativer Laborwerte (Bilirubin, alkalische Phosphatase, Transaminasen, Cholesterin, IgM). Dagegen konnte keine signifikante Beeinflussung der Symptome oder der Zahl der Lebertransplantationen und Todesfälle beobachtet werden.⁸ In weiteren Studien wurde bestätigt, dass *die Cholestase-Parameter unter Ursodeoxycholsäure sehr häufig signifikant abnehmen* und unter fortgesetzter Behandlung auch gebessert bleiben, die subjektiven Krankheitssymptome (Müdigkeit, Juckreiz) jedoch meistens nicht beeinflusst werden. Ein vorteilhafter Einfluss auf die

Laborwerte wird vor allem in frühen Stadien der PBZ beobachtet.⁹

Die *Beeinflussung des Krankheitsverlaufs* durch Ursodeoxycholsäure wird nicht einheitlich beurteilt. Gemäss einer zusammenfassenden Analyse von drei grösseren Studien führt die Langzeitverabreichung des Medikaments bei einer mittelschweren bis schweren PBZ (Bilirubinwert 24 µmol/l oder höher) zu einer signifikanten Verlängerung des Lebens ohne Transplantation.¹⁰ Eine Metaanalyse dagegen, in der 11 randomisierte Studien mit insgesamt 1272 Kranken berücksichtigt wurden, vermochte keinen therapeutischen Nutzen von Ursodeoxycholsäure zu berechnen.¹¹ Letztere Analyse kann aber wegen methodischer Mängel kritisiert werden; die oben erwähnte Reanalyse aller Einzeldaten der drei grössten randomisierten Studien¹⁰ erscheint aussagekräftiger als eine klassische Metaanalyse. Mehrere Studien konnten eine Abnahme der histologisch nachweisbaren Leberveränderungen zeigen, in anderen war dies aber nicht der Fall. Die meisten Fachleute sind der Meinung, eine Ursodeoxycholsäure-Behandlung sei sinnvoll, insbesondere auch schon in frühen Stadien.²

Als Vorteil der Ursodeoxycholsäure kann angeführt werden, dass sie relativ selten unerwünschte Wirkungen (Durchfall, Bauchbeschwerden) verursacht. Nach heutigen Empfehlungen soll die ganze Tagesdosis von 10 bis 15 mg/kg auf einmal (nach dem Nachtessen) genommen werden. Bei Kranken mit Leberzirrhose kann die Dosis auf 8 mg/kg/Tag gesenkt werden. Das Medikament führt nicht zur Heilung der Krankheit, es muss grundsätzlich ständig weiter verabreicht werden.

Methotrexat

Unter den Immunsuppressiva ist Methotrexat wohl die Substanz, die bei PBZ bisher am genauesten untersucht wurde. Gemäss klinischen Beobachtungen lassen sich bei einzelnen Kranken mit einer Dosis von 15 mg/Woche eine langfristige biochemische und histologische Remission erreichen.¹² Kontrollierte Studien sind jedoch erst in kleiner Zahl veröffentlicht worden; die Resultate dieser vergleichsweise kleinen Studien sind widersprüchlich. In einem Doppelblindvergleich mit *Placebo* bei 60 Kranken mit bioptisch nachgewiesener PBZ ergab sich für Methotrexat (7,5 mg/Woche) zwar eine signifikante Senkung mehrerer hepatischer Enzymwerte, jedoch auch eine (nicht-signifikante) Zunahme der Todesfälle und Lebertransplantationen.¹³ In Kombination mit Ursodeoxycholsäure fand sich in offenen Studien eine vorteilhafte Auswirkung von Methotrexat auf die Laborwerte und die Leberhistologie.¹⁴ Eine Doppelblindstudie konnte dagegen keinen Vorteil der Zugabe von Methotrexat (10 mg/Woche) zu einer Ursodeoxycholsäure-Behandlung nachweisen.¹⁵ Methotrexat ist auch wegen seiner pulmonalen und hepatischen Toxizität sowie wegen seines teratogenen Potentials problematisch. Der therapeutische Nutzen von Methotrexat kann deshalb nicht als gesichert gelten.

Colchicin

In einem randomisierten Vergleich mit *Placebo* erhielten 37 Kranke mit PBZ, die trotz Ursodeoxycholsäure eine erhöhte alkalische Phosphatase hatten, während zwei Jahren fünfmal wöchentlich 1 mg Colchicin. Das Medikament hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Laborwerte oder die Sym-

ptome.¹⁶ Colchicin allein ist der Verabreichung von Ursodeoxycholsäure allein unterlegen.¹⁷ Auch im Vergleich mit Methotrexat ist Colchicin weniger wirksam.¹⁸ Auch für Colchicin ist deshalb zu wenig Evidenz vorhanden, dass es sich bei PBZ vorteilhaft auswirken würde.

Weitere Medikamente

Kortikosteroide, Azathioprin (Imurek[®]), Chlorambucil (Leukeran[®]), Ciclosporin (Sandimmun[®]) und mehrere weitere Substanzen wurden schon bei PBZ verabreicht. Ein klinisch relevanter Nutzen ist für keines dieser Medikamente nachgewiesen.

Symptomtherapie

Pruritus

Die Basistherapie mit Ursodeoxycholsäure hat meistens keinen starken Einfluss auf den cholestatisch bedingten Pruritus. Dagegen lässt sich der Juckreiz mit *Colestyramin* (Quantalan[®]) in der Regel gut reduzieren. Bei der Verabreichung ist darauf zu achten, dass Colestyramin nicht gleichzeitig mit Ursodeoxycholsäure verabreicht wird, da sonst die Resorption der letzteren beeinträchtigt wird. Eine Distanz von 1 bis 2 Stunden ist adäquat.

Versagt die Therapie mit Ursodeoxycholsäure und Colestyramin, so kann – nach Absprache mit einem hepatologischen Zentrum – ein Behandlungsversuch mit einem Zytochrominduktor wie Phenobarbital (Luminal[®]), einem 5-HT₃-Antagonisten wie Ondansetron (Zofran[®]) oder auch mit einem Opiatantagonisten wie Naltrexon (Nemexin[®]) sinnvoll sein.

Da östrogenhaltige Präparate eine Verschlimmerung des cholestatischen Pruritus bewirken können, sollten Kontrazeptiva und andere östrogenhaltige Hormonpräparate bei Pruritus versuchsweise abgesetzt werden.

Steatorrhoe

Da bei fortgeschrittener Erkrankung häufig eine leichte Steatorrhoe beobachtet wird, sollte an die Möglichkeit eines Mangels an fettlöslichen Vitaminen gedacht und allenfalls diese Vitamine substituiert werden.

Hypercholesterinämie und Xanthome

Da bisher nicht nachgewiesen werden konnte, dass die Hypercholesterinämie bei PBZ zu einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität führt, werden die erhöhten Cholesterinwerte in der Regel nicht therapeutisch angegangen. Die Xanthelasmen stellen jedoch gelegentlich ein stark störendes kosmetisches Problem dar. Unter der Behandlung mit Ursodeoxycholsäure bilden sich die Xanthelasmen gelegentlich teilweise oder ganz zurück. Der Einsatz von Statinen (HMG-CoA-Reduktasehemmer) ist nicht sinnvoll. Diese Medikamente führen zu einer vermehrten Gallensäuresynthese, was eine Verstärkung der cholestatischen Symptomatik zur Folge haben kann. Im späteren Verlauf der Erkrankung können – infolge der Leberzirrhose und der damit verbundenen Kachexie und Verminderung der hepatischen Cholesterinsynthese – die Cholesterinwerte in den Normbereich zurückkehren und die Xanthelasmen wieder verschwinden.

Portale Hypertension

Eine Behandlung mit Ursodeoxycholsäure führt gelegentlich zu einer Abnahme des portalen Druckes und verzögert das Auftreten von Ösophagusvarizen. Eine verhältnismässig gute Leberfunktion lässt aber nicht zuverlässig darauf schliessen, dass keine portale Hypertension vorliegt. Deshalb sollte frühzeitig eine endoskopische Kontrolle durchgeführt werden, um allenfalls mit einer prophylaktischen Behandlung mit Propranolol (z.B. Inderal[®]) beginnen zu können. Die Propranololdosis wird in der Regel so lange gesteigert, bis die zweimal tägliche Verabreichung zu einer 25%igen Senkung der Ruhe-Herzfrequenz geführt hat.

Behandlung von Begleiterkrankungen

Osteoporose/Osteomalazie

Nach heutigem Wissen kann die PBZ-assoziierte Osteoporose durch Ursodeoxycholsäure nicht beeinflusst werden. Ganz allgemein fehlen bisher überzeugende Daten, dass sich das Auftreten oder das Fortschreiten der Osteoporose bei diesen Kranken durch Medikamente reduzieren liesse. Dennoch wird den betroffenen Personen empfohlen, sich täglich mindestens 1500 mg Kalzium zuzuführen. Ein grosses Glas Milch enthält 700 mg Kalzium – Kalzium kann aber auch in Form von Medikamenten (z.B. Calcium Sandoz[®]) verabreicht werden. Wenn ein Vitamin-D-Mangel vorliegt, sollte Vitamin D (z.B. Vi-De 3[®]) bis zur Normalisierung der Werte substituiert werden.⁶

Eine Östrogensubstitution hatte gemäss einer retrospektiven Untersuchung bei Patientinnen mit PBZ nach der Menopause einen positiven Effekt.¹⁹ Prinzipiell können Östrogene jedoch zu einer Verstärkung der Cholestase führen. Allerdings tritt dieser Effekt unter den für die Osteoporoseprophylaxe verwendeten Dosierungen in der Regel nicht auf. Alternativ kann die Verabreichung von Bisphosphonaten – z.B. Alendronat (Fosamax[®]) – diskutiert werden, obwohl bisher keine sicheren Daten zu der Verwendung bei PBZ-assoziiierter Osteoporose vorliegen.

Sicca-Syndrom

Bei Xerophthalmie sollen Augentropfen (Tränenersatz) verwendet werden. Auch eine rigorose Dentalhygiene ist wichtig.

PBZ und Schwangerschaft

Bei schwangeren Frauen kann sich der Ikterus im Frühstadium der Schwangerschaft vorübergehend verschlechtern. Obwohl bei der Schwangerschaftscholestase gezeigt werden konnte, dass die Ursodeoxycholsäure auch in der Schwangerschaft ein sicheres Medikament ist, wird dieses Medikament zur Zeit bei schwangeren Patientinnen mit PBZ nicht regelmässig eingesetzt.²⁰ Nach der Schwangerschaft nehmen die Bilirubinwerte meistens wieder auf die ursprünglichen Werte ab.

Lebertransplantation

Im fortgeschrittenen Stadium einer PBZ ist die Lebertransplantation die einzige lebenserhaltende Behandlung. Kranke mit PBZ sollten spätestens bei manifester Leberzirrhose (Stadium B nach Child-Pugh) oder bei einem deutlichen Anstieg des Bilirubinspiegels einmal einem Transplantationszentrum zugewiesen werden, um die Indikation zur Transplantation zu klären.

So kann in gegenseitiger Absprache der behandelnden Ärzte die rechtzeitige Meldung der betroffenen Kranken zur Lebertransplantation am besten erfolgen.

Nach der Lebertransplantation kommt es in den ersten sechs Monaten zu einer Verschlechterung der Osteoporose und dann zu einer Verbesserung. Auch eine schwere Osteoporose stellt keine Kontraindikation für eine Lebertransplantation dar. Für die Dauer der Steroidtherapie im Rahmen der Lebertransplantation sollte eine Substitution mit Vitamin D (Colecalciferol, z.B. Vi-De 3[®], 800 I.E. = 8 Tropfen täglich) und einem Bisphosphonat erfolgen. Als Serummarker kann auch hier der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel benutzt werden, der im Normbereich gehalten werden sollte.

Literatur

- 1 Trauner M et al. N Engl J Med 1998; 22: 1217-27
- 2 Sherlock S. Clin Liver Dis 2000; 4: 97-113
- 3 Villeneuve J et al. Can J Gastroenterol 1991; 5: 174-8
- 4 Metcalf J et al. Semin Liver Dis 1997; 17: 13-22
- 5 Colina F et al. Gastroenterology 1992; 102: 1319-24
- 6 Heathcote J. Semin Liver Dis 1997; 17: 23-33
- 7 Lindor KD et al. Hepatology 1995; 21: 389-92
- 8 Heathcote EJ et al. Hepatology 1994; 19: 1149-56
- 9 Poupon RE et al. N Engl J Med 1994; 330: 1342-7
- 10 Poupon RE et al. Gastroenterology 1997; 113: 884-90
- 11 Gouliis J et al. Lancet 1999; 354: 1053-60
- 12 Kaplan MM et al. Ann Intern Med 1997; 126: 682-8
- 13 Hendrickse MT et al. Gastroenterology 1999; 117: 400-7
- 14 Bonis PA, Kaplan M. Gastroenterology 1999; 117: 395-9
- 15 Gonzalez-Koch A et al. J Hepatol 1997; 27: 143-9
- 16 Poupon RE et al. Hepatology 1996; 24: 1098-103
- 17 Vuoristo M et al. Gastroenterology 1995; 108: 1470-8
- 18 Kaplan MM et al. Gastroenterology 1999; 117: 1173-80
- 19 Crippin JS et al. Am J Gastroenterol 1994; 89: 47-50
- 20 Rudi J et al. Z Gastroenterol 1996; 34: 188-91

Autoren und Reviewer dieser Ausgabe:

Dr. C. Reichel, Allgemeine Innere Medizin, Universität Bonn, D-53105 Bonn
PD Dr. E.L. Renner, Abteilung Gastroenterologie & Hepatologie, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital, CH-8091 Zürich
Prof. Dr. P.J. Meier-Abt, Abteilung Klinische Pharmakologie, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital, CH-8091 Zürich
Prof. Dr. B.H. Lauterburg, Institut für Klinische Pharmakologie der Universität, CH-3010 Bern
Prof. Dr. G. Paumgartner, Klinikum Grosshadern, Ludwig-Maximilians-Universität, D-81366 München
Prof. Dr. M. Pirovino, Medizinische Klinik, Kantonsspital, CH-4600 Olten

Diese Nummer wurde am 24. April 2000 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Ariane de Luca, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 98.- (Studierende Fr. 49.-)
Zweijahresabonnement Fr. 182.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org
© 2000 Infomed Wil. All rights reserved.