

Jahrgang 14

Nr. 16

28. August 1992

Neuere Histamin-H₁-Antagonisten (H.P. Rast & J. Schmidli) 61

Mit Astemizol, Cetirizin, Loratadin und Terfenadin stehen heute Antihistaminika zur Verfügung, die nur wenig sedierend wirken und auch keine anticholinergischen Nebenwirkungen verursachen. Bei allergischer Rhinokonjunktivitis und Urtikaria sind die neueren Mittel den älteren H₁-Antagonisten ebenbürtig. Bei Pruritus sind sedierende Mittel eher besser wirksam. In Einzelfällen haben Astemizol und Terfenadin zu lebensgefährlichen Arrhythmien geführt.

Übersicht

Neuere Histamin-H₁-Antagonisten

H.P. Rast & J. Schmidli

Manuskript durchgesehen von A. Bircher, U. Müller und B. Wüthrich

Antihistaminika, die heute besser als Histamin-H₁-Rezeptorantagonisten oder H₁-Antagonisten bezeichnet werden, gelten seit Jahrzehnten als Mittel der Wahl bei allergischer Rhinokonjunktivitis und Urtikaria. Die zentral-dämpfende Wirkung vieler dieser Medikamente wirkt sich jedoch oft störend aus. Seit dem Anfang der 80er Jahre sind mehrere H₁-Antagonisten eingeführt worden, die deutlich weniger sedierend wirken. Die folgende Übersicht befasst sich in erster Linie mit diesen neuen Mitteln.

Histamin

Histamin wird vor allem in den Mastzellen und in den Basophilen aus Histidin gebildet. Diese Zellen speichern Histamin in sekretorischen Granula und geben spontan nur kleine Mengen von Histamin ab. Die Interaktion von Antigenen mit IgE-Antikörpern an der Mastzell-Oberfläche kann zur raschen und reichlichen Freisetzung von Histamin führen. Histamin spielt deshalb eine wichtige Rolle bei allergischen Reaktionen. Die Histaminliberation kann ausserdem durch andere Stimuli – Bestandteile des Komplement-Systems, basische Polypeptide und verschiedene Medikamente (z.B. Opiate) – ausgelöst werden. Histamin hat lokale und eventuell generalisierte Wirkungen, die über spezifische Histamin-Rezeptoren vermittelt werden. Über Histamin-H₁-Rezeptoren führt Histamin

zur Vasodilatation, zu vermehrter Kapillarpermeabilität, zur Kontraktion der Bronchial- und Darmmuskulatur, verlangsamt die atrio-ventrikuläre Überleitung und löst an peripheren Nervenendigungen Schmerz und Juckreiz aus. Die über Histamin-H₂-Rezeptoren ausgelösten Wirkungen umfassen neben der Vasodilatation insbesondere die Stimulation der Magensäuresekretion, aber auch der myokardialen Kontraktilität. Im Zentralnervensystem wirkt Histamin als Neurotransmitter; dort findet sich, wie man erst seit wenigen Jahren weiss, neben H₁- und H₂-Rezeptoren noch ein weiterer Rezeptortyp (H₃-Rezeptor).¹⁻³

Wirkung der H₁-Antagonisten

Die Wirkung der H₁-Antagonisten besteht in der kompetitiven Besetzung des H₁-Rezeptors. Sie reduzieren die Gefässpermeabilität, mildern den Juckreiz und wirken der Kontraktion der Darm- und Bronchialmuskulatur entgegen. H₁-Antagonisten können auch H₁-Rezeptoren im Zentralnervensystem besetzen; auf dieser Tatsache beruht die sedierende Wirkung der älteren Präparate. Nicht selten entwickelt sich zwar eine Toleranz, so dass die Sedation bei längerer Verabreichung nachlässt. Dabei kann es allerdings auch zu einer Abnahme der erwünschten Wirkung (Tachyphylaxie) kommen.

Die neueren H₁-Antagonisten (siehe Tabelle 1) gelangen kaum in den Liquorraum und weisen deshalb nur sehr geringe zentralnervöse Wirkungen auf. Hinweise auf die Entwicklung einer Tachyphylaxie liegen bei den neueren Medikamenten nicht vor.

Viele H₁-Antagonisten weisen noch andere Eigenschaften auf; die praktische Bedeutung dieser in vitro nachweisbaren Wirkungen (z.B. auf die Migration von Entzündungszellen oder auf die Freisetzung verschiedener Mediatoren) ist aber noch unsicher.

Ältere Präparate zeichnen sich zudem durch mehr oder weniger ausgeprägte anticholinergische Eigenschaften aus, die für verschiedene unerwünschte Effekte verantwortlich

Tabelle 1: Neuere H₁-Antagonisten

Medikamente	Markennamen	Tagesdosis	Plasmahalbwertszeit	Kosten*
Astemizol	Hismanal	1mal 10 mg	19 Tage**	1.25
Cetirizin	Zyrtec	1mal 10 mg	8 Stunden	1.15
Loratadin	Claritine	1mal 10 mg	19 Stunden**	1.15
Terfenadin	Teldane	2mal 60 mg oder 1mal 120 mg	17 Stunden**	1.15 1.40

* Kosten pro Tag, berechnet aufgrund der kleinsten Originalpackung. Ältere H₁-Antagonisten sind zum Teil billiger (z.B. kosten 2 Atarax[®]-Tabletten nur knapp 60 Rappen), zum Teil deutlich teurer (z.B. 2 Zaditen[®]-Tabletten: Fr. 2.10).

** Die hier genannten Zahlen berücksichtigen die Halbwertszeit des oder der aktiven Metaboliten.

sind (siehe Tabelle 2). Auch in dieser Hinsicht unterscheiden sich die neueren H₁-Antagonisten: sie weisen nur geringe Affinität zu cholinergen Rezeptoren auf.

Wegen ihrer zusätzlichen Eigenschaften werden die älteren H₁-Antagonisten nicht nur bei histamininduzierten Problemen, sondern auch als Anxiolytika, Hustenmittel, Schlafmittel sowie zum Teil bei Reisekrankheit eingesetzt. Alle diese Anwendungen kommen bei den neueren Mitteln nicht in Betracht.

Wenig sedierende H₁-Antagonisten

In der Schweiz sind zurzeit vier H₁-Antagonisten erhältlich, die gemäss zahlreichen kontrollierten Studien in therapeutischen Dosen meistens keine sedierende Wirkung hervorrufen. Am besten ist diesbezüglich Terfenadin (Teldane[®]) dokumentiert, das deshalb als Prototyp der neueren H₁-Antagonisten gilt. Alle vier Substanzen können *einmal* täglich verabreicht werden und wirken schon nach 1 bis 3 Stunden. Die Tabelle 1 orientiert über Dosierung, Plasmahalbwertszeiten und Kosten.

Astemizol

Astemizol (Hismanal[®]) zeichnet sich wegen seiner ungewöhnlich langen Plasmahalbwertszeit durch eine besonders lange Wirkungsdauer aus. Wird das Mittel nach längerer Verabreichung abgesetzt, so sind zwei bis drei Monate später noch pharmakologische Wirkungen nachweisbar. Dies ist vor allem bei der Durchführung von allergologischen Hauttests zu berücksichtigen. Andererseits tritt initial seine Wirkung gelegentlich weniger prompt als nach anderen H₁-Antagonisten auf. Astemizol kann appetitstimulierend wirken; in einzelnen Studien wurde eine Gewichtszunahme beobachtet.⁴ In Einzelfällen hat Astemizol schon in mässig erhöhter Dosis Herzrhythmusstörungen ausgelöst; es sind mehrere Todesfälle bekannt. Auch die Interaktion mit Erythromycin oder mit Imidazolen (Itraconazol [Sporanox[®]], Ketocozazol [Nizoral[®]]) gilt als riskant. Die empfohlene Dosis von 10 mg/Tag sollte keinesfalls überschritten werden.⁵

Cetirizin

Cetirizin (Zyrtec[®]), der aktive Metabolit von Hydroxyzin (Atarax[®]), gehört zu den Substanzen, die neben der Antihistamin-Wirkung zusätzliche Eigenschaften aufweisen. So hemmt es u.a. die Einwanderung von Entzündungszellen (insbesondere von Eosinophilen) in einen experimentell induzierten Entzündungsherd. Es weist einen raschen Wirkungseintritt auf und eignet sich deshalb auch als

Notfallmedikament. Gemäss einer grossen Übersicht hat Cetirizin vereinzelt eine sedierende Wirkung.⁶

Loratadin

Loratadin (Claritine[®]) ist das jüngste Mitglied der Gruppe der wenig sedierenden H₁-Antagonisten. Wie eine Reihe von anderen H₁-Antagonisten kann Loratadin *in vitro* die Freisetzung von Histamin und anderen Mediatoren aus Mastzellen hemmen.⁷

Terfenadin

Wie bereits erwähnt, ist Terfenadin (Teldane[®]) der am besten dokumentierte H₁-Antagonist ohne zentralnervöse Wirkungen. Es ist auch nachgewiesen, dass Terfenadin weder die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigt noch die Alkoholkonsumtion verstärkt. Da auch anticholinerge Wirkungen fehlen, ist Terfenadin weitgehend frei von den Problemen früherer H₁-Antagonisten. In der überwiegenden Mehrzahl der Studien ist Terfenadin 2mal täglich gegeben worden; seine Wirkung beruht jedoch auf einem aktiven Metaboliten, der eine Halbwertszeit von 17 Stunden hat.⁸ In Einzelfällen kann Terfenadin in höherer Dosierung und mit Imidazolen oder Makroliden (insbesondere Erythromycin) zusammen zu gefährlichen, eventuell tödlichen Herzrhythmusstörungen führen. Vor Überdosierung und vor der gleichzeitigen Verabreichung mit den erwähnten Medikamenten muss deshalb ausdrücklich gewarnt werden.⁵ Für Astemizol sind ähnliche Probleme bekannt (siehe oben); ob Cetirizin und Loratadin in dieser Hinsicht als problemlos gelten können, ist *nicht* gesichert.

Spezielle Situationen

Die neueren H₁-Antagonisten sind bisher noch kaum in der Frühschwangerschaft verabreicht worden. Obwohl beim Menschen bisher keine Embryotoxizität nachgewiesen wurde, ist deshalb vorläufig von der Anwendung in der Schwangerschaft abzuraten. Da diese Medikamente auch mit der Muttermilch ausgeschieden werden, sollten sie von stillenden Frauen vermieden werden. Gleiches gilt für Säuglinge und Kleinkinder bis zum Alter von drei Jahren; für Cetirizin und Loratadin sind nur wenig Erfahrungen bei Kindern unter 12 Jahren vorhanden.

H₁-Antagonisten bei verschiedenen Krankheitsbildern

Allergische Rhinokonjunktivitis

Die Reaktion zwischen eingeatmetem Antigen und IgE-Antikörpern führt bei Personen mit allergischer Rhino-

Tabelle 2 : Nebenwirkungen von H₁-Antagonisten

Zentralnervöse Dämpfung* Sedation, Somnolenz, Konzentrationsstörungen, Ataxie, Schwindel
Gastrointestinale Symptome Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Durchfall oder Verstopfung
Anticholinergische Effekte* Akkommodationsstörungen, Mundtrockenheit, Miktionsstörungen
Kardiovaskuläre Symptome Tachykardie, pektanginöse Beschwerden, Hypotonie, orthostatische Beschwerden. Arrhythmien: siehe Text!
Allergische Reaktionen (insbesondere nach lokaler Anwendung)
Blutbildveränderungen (sehr selten)

* Diese unerwünschten Wirkungen sind in der Regel bei den neueren H₁-Antagonisten **nicht** vorhanden

konjunktivitis zur Freisetzung von Histamin und anderen Entzündungsmediatoren. Histamin wird von H₁-Rezeptoren in der *Nasenschleimhaut* gebunden und verursacht Ödem und Vasodilatation, indirekt (durch Reflexe) auch Niesreiz und vermehrte Drüsensekretion.

Oral eingenommene H₁-Antagonisten reduzieren Nies- und Juckreiz sowie die nasale Sekretion, weniger die nasale Obstruktion. Gleichzeitig werden Rötung, Tränen und Juckreiz an den *Augen* abgeschwächt. Diese Wirkungen sind in zahlreichen Vergleichen mit Placebo klar belegt.⁸ Für milde Formen eignen sich H₁-Antagonisten als Monotherapie.

Als Alternative oder Ergänzung zu den H₁-Antagonisten kommen lokal applizierte Kortikosteroide und Cromoglicinsäure in Betracht. *Cromoglicinsäure* ist in Form von Augen- oder Nasenpräparaten (Opticrom®, Intal® Nasal) erhältlich. Dieses Mittel wirkt vorwiegend prophylaktisch und muss wegen seiner kurzen Wirkungsdauer täglich mehrfach verabreicht werden. Es wirkt an den Augen vergleichbar, an der Nase höchstens gleich gut wie orale H₁-Antagonisten. An der Nase oder am Auge applizierte *Kortikosteroide* werden als mindestens gleich wirksam wie H₁-Antagonisten angesehen.^{2,8} Bei den Ophthalmika sind die Kontraindikationen (infektiöse Konjunktivitiden!) zu beachten. Der neue lokal anwendbare H₁-Antagonist Levocabastin (Livostin®) soll in einem separaten pharmakritik-Beitrag genauer besprochen werden.

Bei *saisonalen allergischer Rhinokonjunktivitis* (Heuschnupfen) zeichnen sich Terfenadin (2mal 60 mg oder 1mal 120 mg täglich), Loratadin (1mal 10 mg täglich) und Cetirizin (1mal 10 mg täglich) durch einen raschen Wirkungseintritt innerhalb von wenigen Stunden aus. Diese Medikamente sind in der Linderung der Nasen- und Augensymptome praktisch gleichwertig.^{2,8,9} Im Vergleich mit Placebo sind die erwünschten Wirkungen signifikant besser, die unerwünschten jedoch praktisch identisch.^{2,8} Die neueren H₁-Antagonisten sind auch in verschiedenen Studien mit den älteren Präparaten verglichen worden: sie sind bei allergischer Rhinokonjunktivitis etwa gleich wirksam, verursachen aber deutlich weniger Nebenwirkungen als die älteren Präparate.^{2,8} In einzelnen Studien zeichnet sich Terfenadin gegenüber Astemizol durch einen schnelleren Wirkungseintritt aus.^{8,10} Unter standardisierten Be-

dingungen setzt aber die Wirkung von Astemizol gleich schnell wie die der anderen neueren Mittel ein.¹¹ Bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen dürften jedenfalls nach wenigen Tagen kaum mehr Unterschiede zwischen den vier Präparaten bestehen.^{2,8,9}

Bei längerer Anwendung, wie sie bei *perennialen Rhinokonjunktivitis* notwendig sein kann, scheint Astemizol den anderen Mitteln leicht überlegen zu sein.^{2,8} Cetirizin, Loratadin und Terfenadin sind aber ebenfalls zuverlässig wirksam. Das Fehlen einer sedierenden Nebenwirkung ist bei langfristiger Anwendung von besonderer Bedeutung.

Asthma bronchiale

Obwohl H₁-Antagonisten eine bronchodilatatorische Wirkung aufweisen, ist ihre Bedeutung in der Asthmabehandlung bisher beschränkt. Unter den älteren Präparaten ist einzig für Ketotifen (Zaditen®) eine gewisse Wirkung bei leichtem bis mittelschwerem Asthma bronchiale nachgewiesen.¹² Mit den neueren H₁-Antagonisten ist eine Reihe von Studien durchgeführt worden. Zum Teil konnte eine protektive Wirkung bei Bronchospasmen verschiedener Ursache gezeigt werden.² Andere Studien haben keine nennenswerten Auswirkungen auf die Asthmasymptome ergeben. Ob Cetirizin mit seiner modulierenden Wirkung auf die eosinophile Infiltration der klinisch relevanten Spätphasenreaktion *mehr* leistet, wird gegenwärtig in klinischen Studien evaluiert. Der therapeutische Wert der H₁-Antagonisten in der Asthmatherapie ist daher zurzeit noch nicht festzulegen.^{2,3,8} Nach dem heutigen Wissensstand sind wenig sedierende H₁-Antagonisten bei Asthmapatienten sicher nicht kontraindiziert, stellen aber auch keinen Ersatz für die Basistherapie mit inhalativen Steroiden und Betamimetika dar.

Urtikaria

Da Histamin bei den meisten Formen der Urtikaria für Juckreiz und Quaddelbildung eine entscheidende pathogenetische Rolle spielt, sind die H₁-Antagonisten *Medikamente der Wahl*. Bei der *chronischen idiopathischen Urtikaria* wirken die neueren H₁-Antagonisten eindeutig besser als ein Placebo, jedoch nicht besser als die älteren Präparate. Die neueren Mittel sind wiederholt auch untereinander, insbesondere mit Terfenadin, verglichen worden.^{6,13} Aufgrund dieser Daten bestehen zwischen diesen Mitteln keine entscheidenden Unterschiede bezüglich Wirkungseintritt, Wirksamkeit und Nebenwirkungen.

Bei *physikalisch ausgelösten Urtikariaformen* sind nur wenig Daten vorhanden. Es bestehen aber Hinweise dafür, dass Cetirizin bei einigen Formen einen günstigen Effekt ausübt.¹⁴ Astemizol verminderte in einer Studie das Auftreten von Quaddeln und Pruritus bei Urticaria factitia besser als Chlorphenamin.¹⁵ (Chlorphenamin ist in der Schweiz nur in Kombinationspräparaten, z.B. zur symptomatischen Behandlung von Erkältungskrankheiten, erhältlich.) Auch für Terfenadin wurde die Wirksamkeit bei urtikariellem Dermographismus belegt.¹⁴ Bei Sonnenurtikaria erwiesen sich sowohl Terfenadin als auch Cetirizin als wirksam.

Juckreiz

Die antipruriginöse Wirksamkeit der neueren H₁-Antagonisten bei der *atopischen Dermatitis* (Neurodermitis) wird kontrovers beurteilt. Astemizol reduzierte den Juckreiz in einer Doppelblindstudie bei 50% der behandelten Patienten.¹⁶ In anderen Studien wurden ältere sedierende Präparate als wirksamer als Astemizol bewertet.^{2,15} Auch Terfenadin wurde mit Placebo und mit älteren Präparaten verglichen: Neben Studien, die eine gute antipruriginöse Wirkung zeigen, finden sich auch solche, in denen sich kein Unterschied zu Placebo ergibt.^{2,8,15} Offenbar profitieren vor allem die Patienten, welche eine atopische Dermatitis mit urtikarieller Komponente aufweisen, von der Therapie mit H₁-Antagonisten.¹⁵

In weiteren Studien wurden Patienten behandelt, die entweder eine atopische Dermatitis oder eine *andere juckende Dermato*se hatten. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den neueren Präparaten und einzelnen älteren H₁-Antagonisten.^{17,18} Für Personen mit hartnäckigem, besonders nächtlichem Juckreiz sind sedierende H₁-Antagonisten (z.B. Hydroxyzin) offenbar am besten wirksam.¹⁹ Zurzeit liegen erst wenige Studien vor, in denen neuere Substanzen mit Hydroxyzin verglichen worden sind.

Eine Untersuchung fand einen günstigen Effekt von Astemizol bei polymorpher Lichtdermatose und bei Mallorca-Akne.²⁰ Auch bei der Urticaria pigmentosa können H₁-Antagonisten den Juckreiz dämpfen. Schlüssige Resultate mit den neueren Präparaten fehlen aber noch.

Zahlreiche Studien und Übersichtsartikel führen weitere Hautkrankheiten und *internistische Leiden mit Juckreiz* auf, bei denen H₁-Antagonisten günstig wirken können. Die jeweils kleinen Fallzahlen lassen keine sichere Beurteilung zu. Bei cholestatischem Ikterus mit Pruritus schnitt Terfenadin besser als Chlorphenamin ab. Bei Juckreiz infolge chronischer Niereninsuffizienz war Terfenadin zum Teil besser, zum Teil nur gleich gut wirksam wie ein Placebo und unterschied sich damit nicht von älteren H₁-Antagonisten.¹⁵

Anaphylaktische Reaktion

H₁-Antagonisten können Begleitsymptome anaphylaktischer Reaktionen – z.B. Juckreiz, Rhinorrhoe – reduzieren, stellen jedoch in dieser Situation sicher nicht die Therapeutika der ersten Wahl dar. Über die Wirksamkeit der neueren H₁-Antagonisten bei dieser Indikation liegen praktisch keine Daten vor.

Bei *anaphylaktischem Schock* sollen wegen der kardiotoxischen Wirkung von Histamin neben Adrenalin auch H₁- und H₂-Antagonisten injiziert werden. (Keines der neueren Präparate ist in injizierbarer Form erhältlich.) Auch über die präventive Wirkung dieser Präparate im Zusammenhang mit anaphylaktoiden Reaktionen, etwa bei der Gabe von intravenösen Kontrastmitteln, liegen noch keine Studien vor. Die bisherige Anwendung orientiert sich an Erfahrungen mit älteren H₁-Antagonisten. Da die Wirkung besonders von Cetirizin und Terfenadin rasch eintritt, können aber diese Präparate auch für Not-

fallsets (z.B. für Nahrungsmittel- oder Hymenoptereingiftallergiker) geeignet sein.

Schlussfolgerungen

Die seit 1980 eingeführten, wenig sedierenden H₁-Antagonisten Astemizol, Cetirizin, Loratadin und Terfenadin eignen sich dank ihres günstigen Nebenwirkungsprofils und der einfachen Dosierung für die meisten Indikationen der H₁-Antagonisten. Sie sind in der Regel ähnlich gut wirksam, jedoch nicht wesentlich effizienter als ältere H₁-Antagonisten. Bei Personen mit atopischer Dermatitis oder mit sehr hartnäckigem Juckreiz ist ihr Nutzen eher beschränkt. Für stark störenden nächtlichen Juckreiz werden immer noch sedierende H₁-Antagonisten empfohlen. Ob die neueren Mittel einen Beitrag zur Behandlung des Asthma bronchiale leisten können, ist noch unklar. Vor Überdosierung und gefährlichen Interaktionen (Astemizol, Terfenadin) muss gewarnt werden.

Literatur

- 1 Holgate ST et al. in Middleton E. et al, eds, Allergy, Principles and Practice, St. Louis: C.V. Mosby 1988: 135-63
- 2 Simons FER, Simons KJ. Ann Allergy 1991; 66: 5-19
- 3 Rimmer SI, Church MK. Clin Allergy 1990; 20 (Suppl 2): 3-17
- 4 Krstenansky PM et al. Drug Intell Clin Pharm 1987; 21: 947-53
- 5 Nightingale SL. JAMA 1992; 268: 705
- 6 Monroe EW. J Am Acad Dermatol 1988; 19: 842-9
- 7 Clissold SP et al. Drugs 1989; 37: 42-57
- 8 McTavish D et al. Drugs 1990; 39: 552-74
- 9 Caiaffa MF et al. Schweiz Med Wochenschr 1991; 121 (Suppl 40/II): 17
- 10 Girard JP et al. J Int Med Res 1985; 13: 102-08
- 11 Horak F et al. Schweiz Med Wochenschr 1991; 121 (Suppl 40/II): 13
- 12 Grant SM et al. Drugs 1990; 40: 412-48
- 13 Kennard CD, Ellis CN. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 176-87
- 14 Juhlin L. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 1087-9
- 15 Herman LE, Bernhard JD. Dermatol Clin 1991; 9: 603-10
- 16 Jarisch R et al. Dtsch Dermatol 1987; 35: 543-5
- 17 Voigtländer V, Scheer T. Dtsch Dermatol 1990; 38: 1220-9
- 18 Rakoski J, Neumann Y. Dtsch Dermatol 1991; 39: 178-84
- 19 Wüthrich B. Schweiz Rundsch Med (Praxis) 1989; 78: 576-81
- 20 Heinrich U, Tronnier H. Dtsch Dermatol 1991; 39: 935-9

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. H.P. Rast, Abteilung Arbeitsmedizin, SUVA, CH-6002 Luzern
Dr. J. Schmidli, Dermatologische Universitätsklinik, Inselspital, CH-3010 Bern
Dr. A. Bircher, Allergologische Poliklinik, Dermatologische Universitätsklinik, Kantonsspital, CH-4031 Basel
Prof. Dr. U. Müller, Medizinische Klinik, Zieglerspital, Morillonstrasse 75-91, CH-3001 Bern
Prof. Dr. B. Wüthrich, Allergiestation, Dermatologische Klinik, Universitätsspital, CH-8091 Zürich

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Peter Ritzmann, Katharina Tobler
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 86.- (Studenten Fr. 43.-),
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18
© 1992 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.