

# pharma-kritik

AZ 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 10	Nr. 4	28. Februar 1988
<b>Therapie des Morbus Parkinson</b> (UP. Masche, B. Widmer) ..... 13		
Extrapyramidale Bewegungsstörungen – Anticholinergika – Amantadin – L-Dopa – Behandlungsbeginn – Drug Holiday – Fluktuationen – Retardpräparate – Bromocriptin – Lisurid – Selegilin – Therapeutische Perspektiven		
<b>Kommentare</b> (M.Beck-Föhn, H.P. Ludin, J.G. Magun) ..... 16		

## Update

### Therapie des Morbus Parkinson

UP. Masche und B. Widmer

Manuskript durchgesehen von M. Beck-Föhn, H.P. Ludin, J.G. Magun und A. Vetterli-Rüesch

Die Parkinson'sche Krankheit (die Begriffe «Parkinsonsyndrom» bzw. «Parkinsonismus» werden synonym gebraucht) ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen; mehr als 1% der über Sechzigjährigen sind davon betroffen. Verantwortlich ist ein Dopaminmangel in den Stammganglien, so dass Acetylcholin als Neurotransmitter funktionell überwiegt. Dies führt zu extrapyramidalen Bewegungsstörungen wie *Rigor*, *Akinese* und *Tremor*. Es können auch vegetative Symptome (Salbengesicht, vermehrter Speichelfluss, Obstipation, Miktions- und Potenzstörungen), depressive Verstimmungen sowie Schlafstörungen auftreten. Die Ätiologie des Parkinsonsyndroms bleibt meistens ungeklärt (idiopathische Form); relativ häufig sind die medikamentös bedingten, im Prinzip reversiblen Formen (Neuroleptika, Reserpin). Nachdem man vor einigen Jahren nachgewiesen hatte, dass Metaboliten von MPTP (Methyl-phenyl-tetrahydropyridin) ein Parkinsonsyndrom auslösen können,<sup>1</sup> werden auch Umweltgifte als Ursache eines Parkinsonsyndroms erwogen. Gesichertes lässt sich dazu aber nicht sagen.

Im folgenden werden die bisherigen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten, das neue Mittel Selegilin (Deprenyl) sowie therapeutische Perspektiven besprochen.

#### Anticholinergika

Anticholinergika werden seit dem letzten Jahrhundert in der Parkinsontherapie eingesetzt. Die heute verwendeten,

synthetischen Mittel wie zum Beispiel *Biperiden* (Akineton®) oder *Trihexiphenidyl* (Artane®) wirken gegenüber Atropin verstärkt im zentralen Nervensystem. Dennoch limitieren periphere parasympholytische Effekte oft ihren Einsatz. Auch zentrale Nebenwirkungen (Halluzinationen, Verwirrtheit) kommen vor. Eventuell beeinflussen Anticholinergika eine bestehende Demenz negativ.<sup>2</sup> Die Anticholinergika vermindern vor allem die «Überschuss-symptome» Tremor und Rigor sowie eine eventuelle Sialorrhoe. Da ihre Wirksamkeit beschränkt ist, werden sie nur bei leichten Parkinsonfällen allein verabreicht, bei schwereren müssen sie mit L-Dopa kombiniert werden. Wenn Neuroleptika ein Parkinsonsyndrom verursachen und nicht abgesetzt werden können, gelten Anticholinergika als Mittel der Wahl. Gegebenenfalls lassen sich bei der Behandlung des Parkinsonsyndroms auch die anticholinergischen Eigenschaften anderer Medikamente wie *tricyklischer Antidepressiva* oder *Antihistaminika* ausnützen.

#### Amantadin

Amantadin (Symmetrel®, PK-Merz®), zugleich ein Virostatikum, erhöht durch verschiedene Mechanismen den Dopamingehalt im synaptischen Spalt. Es wirkt gegen die Akinese besser als Anticholinergika und ist, weil es auch infundiert werden kann, bei akinetischen Krisen sehr wertvoll. Im übrigen ist Amantidin in bezug auf Wirksamkeit und Indikationen mit den Anticholinergika vergleichbar. Die Wirkung lässt oft innerhalb von Monaten nach. Als Nebenwirkungen können eine Hautzyanose (*Livedo reticularis*) sowie eine Neigung zu Ödemen oder atropinartige Effekte auftreten. Amantadin wird vorwiegend renal eliminiert und muss bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend dosiert werden.

#### L-Dopa (Levodopa)

L-Dopa ist die natürliche Vorstufe von Dopamin und wird, um die peripheren, unerwünschten Wirkungen

von Dopamin zu reduzieren, in der Regel mit einem *Decarboxylasehemmer* kombiniert, der die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringt (L-Dopa plus Benserazid = Madopar® oder L-Dopa plus Carbidopa = Sinemet®). Rund 85% der Patienten sprechen auf L-Dopa an. Im Laufe der Jahre schwindet aber leider die Wirksamkeit bei vielen Patienten, und Nebenwirkungen aller Art werden manchmal sehr störend. Dyskinesien (gesteigerte Gestik, abnorme Schulterbewegungen u.ä.), Schlaflosigkeit, Aggressivität, Halluzinationen, vereinzelt Depressionen sowie eine Steigerung der Libido kommen vor. Ein besonderes Problem sind die Fluktuationen: «Wearing-off»-Effekt bedeutet, dass die Wirkungsdauer einer Einzeldosis entsprechend dem fortschreitenden Verlust dopaminerger Neuronen abnimmt. «On-Off»-Phänomen heisst, dass unabhängig von der Tabletteneinnahme meist nur Minuten dauernde Phasen einer Akinese auftreten.

#### *Wann beginnt man mit der Behandlung?*

In einer immer wieder zitierten Studie mit 36 Patienten wurde beobachtet, dass nicht die Dauer der L-Dopa-Therapie, sondern die der Krankheit die jeweilige Symptomatik bestimmt.<sup>3</sup> Demzufolge nützt ein Aufschub der L-Dopa-Therapie nichts, das heisst, ein frühes Einsetzen erleichtert dem Patienten die ersten Krankheitsjahre, ohne den weiteren Verlauf zu beeinflussen.<sup>4</sup> Dem wird entgegnet, der in jener Studie verwendete «Disability Score» gewichte die Symptome nicht korrekt, mit einer L-Dopa-Gabe sei vielmehr zuzuwarten, weil bei frühem Start der unvermeidliche Wirkungsverlust und die Fluktuationen entsprechend rascher aufträten.<sup>5</sup>

Trotz verschiedener theoretischer Konzepte beginnen die meisten Neurologen die Behandlung mit L-Dopa zum selben Zeitpunkt: dann nämlich, wenn Anticholinergika oder Amantadin nicht mehr genügen oder wenn der Patient in den täglichen Verrichtungen bzw. den sozialen Kontakten erheblich eingeschränkt wird.<sup>4,5</sup> Man soll mit kleinen Mengen anfangen (z.B. einmal täglich Madopar®62,5), L-Dopa eher unterdosieren und die Dosis nur langsam erhöhen. Sind dreimal täglich 100 mg L-Dopa erreicht, warte man einige Wochen, bis man weiter steigert, da sich der Therapieerfolg zuweilen erst mit Verzögerung einstellt. Mit 500 mg/Tag – eine in der Dauerbehandlung oft benötigte Dosis – kostet L-Dopa monatlich zwischen 80 und 90 Franken.

#### *Drug Holiday*

Durch einen «Drug Holiday», einen befristeten Unterbruch der L-Dopa-Therapie, sollen die Dopaminrezeptoren wieder empfindlicher auf L-Dopa reagieren, sich also gleichsam regenerieren können. Der «Drug Holiday» wird heute nicht mehr praktiziert, weil es dabei zu einer Exazerbation des Parkinsonsyndroms kommt, die alle Betroffenen zu stark belastet, und die Langzeitergebnisse mit Ausnahme einer kleinen Studie<sup>6</sup> enttäuschten. Allenfalls kann man den «Drug Holiday» in einer partiellen Form durchführen, indem man L-Dopa nicht absetzt, sondern die Dosis nur reduziert.

#### *Fluktuationen*

Um den Fluktuationen zu begegnen, versucht man, konstantere L-Dopa-Konzentrationen zu erreichen (vermehrtes Aufteilen der Dosis, Retardpräparate), oder verordnet – bei gleichzeitiger L-Dopa-Dosisreduktion – ein zweites Antiparkinsonmittel (Dopaminagonisten, Selegilin).

In einer Publikation wird dafür plädiert, L-Dopa gleich zu Beginn mehr als dreimal täglich zu verabreichen,<sup>7</sup> was allerdings zu einem komplizierteren Behandlungsschema führen würde.

Eine Studie wies nach, dass die Resorption von L-Dopa durch Nahrungsmittel gestört werden kann und daraus unregelmässige Plasmaspiegel resultieren. Mit einer *intravenösen* L-Dopa-Verabreichung verschwanden die Fluktuationen weitgehend. Zwei Patienten erhielten während der Infusion eine eiweissreiche Mahlzeit, wonach sich ihr Zustand verschlechterte. Wahrscheinlich konkurrieren gewisse Aminosäuren mit L-Dopa um die Transportsysteme der Blut-Hirn-Schranke, so dass Proteine die L-Dopa-Verfügbarkeit im Gehirn reduzieren können.<sup>8</sup>

Bei 11 Patienten verbesserte eine *eiweissarme* Diät die Motorik, bei 8 konnte dazu die L-Dopa-Dosis verringert werden. Es kann deshalb versucht werden, proteinreiche Nahrungsmittel (Eier, Milchprodukte, Fleisch) erst abends zu essen. Damit wird die tägliche Gesamteiweissaufnahme herabgesetzt, und der Patient profitiert dazu von der Verbesserung des Zustandes tagsüber.<sup>9</sup>

#### *Retardpräparate*

L-Dopa ist neu als Retardpräparat (Madopar® HBS) erhältlich; auch Sinemet® soll bald in retardierter Form verfügbar sein. Die klinischen Erfahrungen mit diesen Retardpräparaten sind allerdings noch gering, und bislang liegen nur offene Studien vor: 20 Patienten erhielten während 4 bis 12 Wochen ein L-Dopa-Retardpräparat. Die Fluktuationen verringerten sich damit signifikant, und bei 3 Patienten konnte gezeigt werden, dass die Retardform zu ausgeglicheneren Plasmaspiegeln führt.<sup>10</sup> In einer anderen Studie verschlechterte sich der Zustand bei 9 von 11 Patienten, als man, ohne die L-Dopa-Dosis zu verändern, auf eine Retardform wechselte. Trotz einer anschliessenden Dosiserhöhung musste der Versuch bei 5 Patienten vorzeitig abgebrochen werden. Wahrscheinlich wären die Resultate besser gewesen, wenn man für die Retardform ein anderes Dosierungsschema gewählt hätte.<sup>11</sup> Nach Firmenangaben muss mit Madopar® HBS die L-Dopa-Dosis um etwa 50% erhöht werden; entsprechend liegen auch die Therapiekosten höher.

#### **Dopaminagonisten**

##### *Bromocriptin*

Das Ergotalkaloid Bromocriptin (Parlodel®) ist der Prototyp der Dopaminagonisten. Im Gegensatz zu L-Dopa hat es zwar einen geringeren Antiparkinsonseffekt, die Eliminationshalbwertszeit ist mit 3 Stunden dafür doppelt so lang. Die Nebenwirkungen entsprechen ungefähr denen

von L-Dopa; Erytheme und Ödeme der Beine (Erythromelalgie) sowie raynaudartige Symptome kommen bei den heute üblichen, niedrigen Bromocriptin-Dosen nicht mehr vor.

**Klinische Studien:** In einer Doppelblindstudie verabreichte man 36 Patienten während 40 Wochen entweder Bromocriptin oder Placebo; die bisherige Therapie wurde beibehalten. Bromocriptin (10 bis 20 mg/Tag) verminderte im Gegensatz zu Placebo die Symptomatik signifikant. Eine *klinisch* bedeutende Besserung fand sich bei 15 der 27 Patienten aus der Bromocriptin-Gruppe. Patienten mit einem leichten bis mässigen Parkinsonismus profitierten von der Bromocriptinzugabe mehr als solche mit ausgeprägten Symptomen.<sup>12</sup> 76 neu an Parkinson Erkrankte erhielten als erstes Medikament Bromocriptin. Nach einem Jahr nahmen noch 32 Patienten Bromocriptin allein (mittlere Dosis: 38 mg/Tag), nach 5 Jahren noch 5 (mittlere Dosis: 26 mg/Tag). Dopaminagonisten *allein* genügen also für die Therapie des Parkinsonsyndroms meistens nicht.<sup>13</sup> Offen ist, *wann* Dopaminagonisten mit L-Dopa kombiniert werden sollten. Es wird erwähnt, dass Dopaminagonisten und L-Dopa zusammen – beide niedrig dosiert – auf längere Zeit wahrscheinlich besser vertragen werden als L-Dopa allein.<sup>13</sup> Um die Behandlung nicht mit einem komplizierten Schema zu beginnen, ist es jedoch auch vertretbar, Dopaminagonisten erst später einzusetzen.

Wie bei L-Dopa startet man bei Bromocriptin mit einer geringen Dosis (1,25 mg/Tag) und steigert sie nur langsam. Mehr als 20 mg/Tag sind nur selten notwendig. (10 mg/Tag kosten um 130 Franken pro Monat.)

#### *Lisurid*

Lisurid (Dopergin®), ebenfalls ein Ergotalkaloid, stimuliert zentral postsynaptische Dopaminrezeptoren und greift auch in den Serotoninstoffwechsel ein. Es ist im grossen und ganzen mit Bromocriptin vergleichbar. In der Schweiz wird es zur Zeit nur in einer niedrigen Dosierung (als Prolaktin-hemmer) angeboten. Lisurid könnte deshalb wichtig werden, weil es parenteral verabreicht werden kann. So erreichte man bei 12 Patienten mit einer intravenösen,<sup>14</sup> bei 3 mit einer subkutanen<sup>15</sup> Infusion einer Verminderung der «Off»-Perioden. Für die subkutane Gabe verwendete man kleine, tragbare *Infusionspumpen*. Eine optimale Wirkung erreichte man allerdings nur, indem man das parenterale Lisurid mit oralem L-Dopa kombinierte; wahrscheinlich haben die beiden Mittel einen synergistischen Effekt.<sup>14</sup> Es wird aber auch berichtet, dass Lisurid-Infusion Psychosen ausgelöst haben.<sup>16</sup>

### **Selegilin (Deprenyl)**

#### *Chemie/Pharmakologie*

Selegilin (Jumexal®) ist ein Monoaminoxidase-Hemmer. Das Enzym MAO existiert in zwei Formen (Typen A und B), wobei der Typ B unter anderem den Abbau von Dopamin katalysiert. Selegilin hemmt in niedrigen Dosen nur den MAO-Typ B, so dass die Dopaminkonzentration im Gehirn ansteigt und die peripheren Nebenwirkungen, die

innerster Linie durch den MAO-Typ A bedingt sind, gering bleiben. Da das oben erwähnte MPTP durch einen MAO-Typ B in das eigentliche Neurotoxin umgewandelt wird, diskutiert man, ob die MAO-Hemmung durch Selegilin die Entwicklung eines Parkinsonsyndroms aufhalten kann.<sup>17</sup> Sicher wäre es aber verfrüht, Selegilin einen allgemeinen prophylaktischen Effekt zuzuschreiben.

#### *Pharmakokinetik*

Die Pharmakokinetik von Selegilin ist unvollständig dokumentiert. Gemäss Hersteller wird die Substanz gut resorbiert, so dass die Konzentrationsspitze spätestens nach einer Stunde auftritt. Trotz sehr kurzer Halbwertszeit (10 Min.) soll die Wirkung mindestens 24 Stunden anhalten.<sup>18</sup> Dies könnte auf der Bildung von Metaboliten mit längerer Halbwertszeit beruhen. Selegilin wird zum Teil zu Metamphetamin und Amphetamin abgebaut; es ist nicht geklärt, inwiefern diese Substanzen zur Wirkung von Selegilin beitragen.

#### *Klinische Studien*

In einem doppelblinden Vergleich mit Placebo (38 Patienten) wurde Selegilin (die ersten 4 Wochen 5 mg/Tag, weitere 4 Wochen 10 mg/Tag) mit L-Dopa kombiniert. In den ersten 4 Wochen konnte die mittlere L-Dopa-Dosis gesenkt werden, in der Selegilin-Gruppe signifikant, in der Placebo-Gruppe nicht signifikant. Die Verdoppelung der Selegilin-Dosis ergab nur noch einen leichten zusätzlichen therapeutischen Effekt.<sup>19</sup>

In offenen Studien wurde gezeigt, dass Selegilin *allein* für eine Parkinson-Therapie oft nicht genügt,<sup>20</sup> dass aber mit L-Dopa behandelte Patienten zum Teil von einem Selegilin-Zusatz profitieren.<sup>21</sup>

#### *Unerwünschte Wirkungen*

Unter Selegilin werden manchmal Übelkeit, Schwindel und Mundtrockenheit beobachtet. Relativ oft kommen Dyskinesien vor; auch von Halluzinationen, Schlaflosigkeit, Angst- und Verwirrheitszuständen wird berichtet.<sup>21</sup>

#### *Dosierung, Verabreichung, Kosten*

Selegilin (Jumexal®) ist (nicht-kassenzulässig) als Tabletten zu 5 mg erhältlich. Die optimale Tagesdosis soll 10 mg betragen. Eine Dosis verursacht monatliche Behandlungskosten von 154 Franken.

#### *Beurteilung*

Die bisher vorliegenden Studien lassen noch keine eindeutigen Schlüsse auf die Wirksamkeit von Selegilin zu.

### **Therapeutische Perspektiven**

Man schätzt, dass weltweit in den letzten Jahren bei 200 Patienten Gewebe aus ihrem eigenen Nebennierenmark in den Seitenventrikel des Gehirns verpflanzt worden ist. Davon sind erst wenige Fälle publiziert worden. Besonders ein mexikanisches Team sorgte für Aufsehen: Bei 2 jüngeren Parkinsonkranken wurde durch diese Operation eine

deutliche Besserung erreicht.<sup>22</sup> Doch weitere Patienten, bei denen der Eingriff nichts nützte oder die gar starben, wurden vorerst nicht erwähnt. Andere, schwedische Resultate sind dagegen enttäuschend.<sup>23</sup>

Eine ähnliche Methode ist die Transplantation von embryonalem oder fötalem Nebennierenmark- oder Hirngewebe. Obwohl von den forschenden mexikanischen Neurochirurgen bereits durchgeführt, ist es eine experimentelle Therapie, deren Wert erst in Jahrzehnten beurteilt werden kann; zudem müssen damit verbundene ethische Fragen gelöst werden.<sup>23</sup>

Von österreichischen Neurologen stammt die *Eisentherapie*. Die Tyrosinhydroxylase, welche die Aminosäure Tyrosin in DOPA umwandelt, ist ein eisenabhängiges Enzym. Deshalb erhielten 10 Patienten mit L-DOPA-Langzeitnebenwirkungen intravenös Eisen (15 mg/Tag), worauf sich ihr Zustand rasch verbesserte. Gleichzeitig wird aber erwähnt, dass man in früheren Untersuchungen in den Stammganglien von Parkinsonkranken keinen Eisenmangel feststellte, die pathophysiologischen Zusammenhänge dieser Therapie also nicht klar sind.<sup>24</sup> Da kontrollierte Studien fehlen und eine Eisengabe auf längere Zeit problematisch sein wird, sollte man einstweilen von dieser Behandlung Abstand nehmen.

### Kommentare

*Die nächtliche Unruhe der Parkinson-Patienten kann auf einer zu hohen Dosis der Antiparkinson-Mittel (die alle wecken und die Aggressivität fördern) oder auf parkinsonbedingten Schmerzen beruhen. Im letzteren Falle muss versucht werden, die Immobilität der Kranken durch eine höhere Dosis der Medikamente zu verbessern. Oft bringt auch eine Drehhilfe (seitliche Griffe am Bett und/oder Bettgalgen) eine entscheidende Besserung. Zu warnen ist vor Neuroleptika, da diese die Parkinson-Symptomatik massiv verschlechtern.*  
M. Beck-Föhn

*Bei Patienten mit nahrungsabhängigen Fluktuationen lohnt es sich manchmal, versuchsweise die Medikamente 30 Minuten vor den Mahlzeiten mit etwas Wasser zu geben.*

*Da die medikamentös bedingten Fluktuationen in der Regel mit krankheitsbedingten kombiniert sind, ist die Beurteilung der Therapie und deren optimale Einstellung für den Arzt häufig schwierig. Hilfreich ist es, wenn sich die Patienten an einen definierten Therapieplan halten und wenn sie sich täglich Notizen über ihren Zustand machen.*

*Wie bei jeder chronischen Krankheit kommt der psychischen Betreuung der Patienten und ihrer Angehörigen grosse Bedeutung zu. Wichtig ist, dass sich der Arzt für die verlangsamten Patienten genügend Zeit nimmt. Die Mitgliedschaft bei einer Patientenorganisation stellt für viele Patienten und Angehörige eine grosse Hilfe dar (Schweizerische Parkinsonvereinigung, Postfach, 8128 Hinteregg).*

H.P. Ludin

*Der Zeitpunkt des Therapiebeginns mit L-Dopa richtet sich nach der Art und der Schwere der Behinderung. Wenn von*

*Anfang an Rigor und Hypokinesie im Vordergrund stehen, beginnen die meisten Neurologen gleich mit L-Dopa. Wenn der Tremor im Vordergrund steht und die Hypokinesie gering ist, beginne ich lieber mit Anticholinergika.*

*Neben der medikamentösen Therapie wird der Nutzen einer Parkinson-spezifischen Krankengymnastik oft unterschätzt. Dabei bringt die physikalische Therapie viel Positives im psychologischen und praktischen Bereich. Eine grosse Zahl von Parkinsonpatienten profitieren von Aktivitäten in einer Selbsthilfe-Gruppe.*

J.G. Magun

### Literatur

- 1 R.S. Burns et al.: Can.J. Neurol. Sci.11: 166, 1984
- 2 N.P. Quinn: Drugs28: 236, 1984
- 3 C.H. Markham und S.G. Diamond: Neurology31: 125, 1981
- 4 C.H. Markham und S.G. Diamond: Ann. Neurol.19: 365, 1986
- 5 S.Fahn und S.B. Bressman: Can. J. Neurol. Sci.11: 200, 1984
- 6 R.G. Feldmann et al.: J. Clin. Pharmacol.26: 662, 1986
- 7 J. Jörg: Med. Welt38: 993, 1987
- 8 J.G. Nutt et al.: N. Engl. J. Med.310: 483, 1984
- 9 J.H. Pincus und K. Barry: Arch. Neurol.44: 270, 1987
- 10 C.G. Goetz et al.: Neurology37: 875, 1987
- 11 H.P. Ludin: Eur. Neurol.27 (Suppl. 1): 73, 1987
- 12 M.M. Maier Hoehn und R.L. Elton: Neurology35: 199, 1985
- 13 U.K. Rinne: Neurology37: 826, 1987
- 14 J.A. Obeso et al.: Ann. Neurol.19: 31, 1986
- 15 J.A. Obeso et al.: Lancet1: 467, 1986
- 16 P. Critchley et al.: Lancet2: 349, 1986
- 17 M. Sandler et al.: J. Neural. Transm.Suppl. 25: 35, 1987
- 18 J.M. Cedarbaum: Clin. Pharmacokin.13: 141, 1987
- 19 J.Presthus und A. Hajba: Acta Neurol. Scand.68 (Suppl. 95): 127, 1983
- 20 E. Csanda und M. Tarczy: J. Neural. Transm.Suppl. 25: 105, 1987
- 21 U.K. Rinne: Acta Neurol. Scand.68 (Suppl. 95): 107, 1983
- 22 I. Madrazo et al.: N. Engl. J. Med.316: 831, 1987
- 23 Editorial: Lancet 1: 1087, 1988
- 24 W.Birkmayer und J.G.D. Birkmayer: J. Neural. Transm.67:287, 1986

### Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. B. Widmer, Wilbrunnenstrasse 43, CH-6314 Unterägeri  
Dr. Margrit Beck-Föhn, Hauptstrasse 39, CH-8280 Kreuzlingen  
Prof. Dr. H.P. Ludin, Neurologische Universitätsklinik, Inselspital, CH-3010 Bern  
Dr. J.G. Magun, Rosenbergstrasse 12, CH-8500 Frauenfeld  
Dr. Alice Vetterli-Rüesch, Rorschacherstrasse 161, CH-9000 St.Gallen

## pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)  
Redaktionsassistent: Urs peter Masche (Wil)  
Verlagsmitarbeiter: Remo De Toffol, Susanne Schibenegg  
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-  
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18  
Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG  
© 1988 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.