

pharma-kritik

AZ 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 10	Nr. 19	14. Oktober 1988
Amrinon (UP. Masche).....		73
Akute Herzinsuffizienz – Phosphodiesterasehemmer – Vasodilatation – Positiv-inotrope Wirkung – Nitroprussidnatrium – Dobutamin		
Nimodipin (A. Frei).....		75
Kalziumantagonist – Nifedipin – Subarachnoidalblutungen – Ischämische Insulte – Migräne		

Synopsis

Amrinon

UP. Masche

Amrinon (Inocor®) wird als positiv inotrope Substanz zur intravenösen und unter Intensivbedingungen durchgeführten Therapie der akuten schweren Herzinsuffizienz angeboten.

Chemie/Pharmakologie

Amrinon, chemisch ein Bipyridin-Derivat, gehört zur Gruppe der *Phosphodiesterase-Hemmer*. In der Herzmuskelzelle wird unter dem Einfluss der membranständigen Adenylatzyklase, die unter anderem durch β -Sympathomimetika stimuliert wird, aus Adenosintriphosphat (ATP) zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) gebildet; cAMP ist ein «second messenger» und steigert die Kontraktionskraft des Myokards (u.a. durch Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration). Die in zahlreichen Geweben vorhandenen Phosphodiesterasen – im Myokard existieren mindestens 3 Isoenzyme – katalysieren den Abbau von zyklischen Monophosphaten (cAMP, cGMP). Amrinon hemmt vor allem den Phosphodiesterase-Typ III (der selektiv cAMP zu AMP hydrolysiert), was als wichtigster Wirkungsmechanismus betrachtet wird. Die Phosphodiesterase-Hemmer wirken nicht nur positiv inotrop, sondern auch gefässerweiternd.

Pharmakokinetik

Die Wirkung einer intravenösen Amrinon-Dosis beginnt nach wenigen Minuten, erreicht nach rund 10 Minuten ein Maximum und dauert 1 bis 1,5 Stunden.¹ Bei Gesunden bestimmte man eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von rund 3 Stunden.^{2,3} Bei herzinsuffizienten Patienten, bei denen die Kinetik bislang nur mit Tabletten geprüft

worden ist, fand sich eine mittlere Plasmahalbwertszeit von über 8 Stunden.⁴ Innerhalb von 24 Stunden wurden von einer intravenösen Amrinon-Dosis 10 bis 40% in unveränderter Form renal ausgeschieden;² dies lässt darauf schliessen, dass ein grosser Teil von Amrinon in der Leber metabolisiert wird. Bei 5 Patienten verminderte oral verabreichtes Amrinon die hepatische Oxydation einer gleichzeitig eingenommenen Testsubstanz (Aminopyrin), so dass Amrinon eventuell auch mit dem Abbau von Medikamenten wie Ciclosporin, Theophyllin oder oralen Antikoagulantien interferiert.⁵

Klinische Studien

Die intravenöse Form von Amrinon, die im weiteren besprochen wird, ist bisher nicht doppelblind getestet worden (im Gegensatz zu den Tabletten, die jedoch nicht eingeführt werden). Die Aussage der Herstellerfirma, dieses Verfahren sei bei Amrinon zu kompliziert, vermag nicht recht zu überzeugen (immerhin gibt es mindestens eine Einfachblindstudie).

In einer offenen Studie erhielten 8 herzinsuffiziente Patienten (Klasse III oder IV nach New York Heart Association [NYHA]), bei denen Digitalis und Diuretika ungenügend wirkten, zusätzlich Amrinon (0,5 mg/kg alle 10 Minuten). Mit einer durchschnittlichen Gesamtdosis von 2,4 mg/kg stieg der Herzindex von 1,8 auf 2,6 l/min/m² (+ 44%); der linksventrikuläre enddiastolische Druck sank von 25 auf 14 mm Hg (–44%), der Druck im rechten Vorhof von 12 auf 7 mm Hg (– 42%).⁶ Zwei ähnliche Untersuchungen^{1,7} und eine (mehr summarisch rapportierte) Multizenterstudie mit 326 Patienten⁸ bestätigen diese Ergebnisse. Die Studien zeigten, dass Amrinon den systemischen und pulmonalen Gefässwiderstand sowie den mittleren pulmonal-arteriellen Blutdruck reduziert, hingegen den mittleren Blutdruck im grossen Kreislauf sowie die Herzfrequenz wenig verändert. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, aber ohne Zeichen einer akuten Ischämie wurde durch Amrinon der myokardiale Sauerstoffverbrauch um rund 30% herabgesetzt.⁷

Wieviel die *positiv inotropen Eigenschaften* zur Wirkung beim herzinsuffizienten Patienten beitragen, ist umstritten. In einer der zuvor erwähnten Studien erhöhte Amrinon den maximalen linksventrikulären Druckanstieg (dp/dt).⁶ Doch dieser Wert wird von mehreren Faktoren beeinflusst (u.a. von der Herzfrequenz). In einer offenen Studie, in der 15 Patienten mit Linksinsuffizienz (Klasse II bis IV) 1,5 mg/kg Amrinon und 10 Patienten noch einen zweiten Bolus von 2 mg/kg erhielten, wurden neben dem maximalen Druckanstieg vier weitere, die Kontraktilität beschreibende Indizes ausgerechnet. Während der linksventrikuläre enddiastolische Druck, der mittlere Blutdruck und der Gefässwiderstand abnahmen und der Herzindex stieg, konnte *kein* signifikanter Einfluss auf die Kontraktilität festgestellt werden. Offenbar kommt ein bedeutendes Mass der klinischen Wirkung durch eine *Vasodilatation* zustande.⁹ Bei 14 Patienten wurde die Wirkung von *Nitroprussidnatrium* (Nipride®), einem starken Vasodilatator, und Amrinon verglichen. Sowohl in bezug auf die Hämodynamik als auch auf den myokardialen Stoffwechsel fand man keine wesentlichen Unterschiede, ausser dass Amrinon den Herzindex mehr steigerte.¹⁰

In einer Einfachblindstudie erhielten 20 Patienten mit infarktbedingter Linksinsuffizienz Amrinon (0,4 mg/kg) oder *Dobutamin* (Dobutrex®, 0,1 mg/kg). Im Laufe der anderthalbstündigen Infusion verdoppelte man die Dosis bei beiden Mitteln nach jeweils 30 Minuten. Der Herzindex erhöhte sich unter Dobutamin stärker, während Amrinon den indirekt via Pulmonalkatheter gemessenen linksventrikulären enddiastolischen Druck viel ausgeprägter verminderte. Der Blutdruck sank unter Amrinon und nahm unter Dobutamin zu.¹¹ In einer anderen, offenen Studie mit 8 Patienten (Klasse III oder IV) fand man zwischen Amrinon und Dobutamin in allen ermittelten Parametern (Herzindex, linksventrikulärer enddiastolischer Druck u.a.) fast keinen Unterschied. Mit einer Infusion über 8 Stunden konnten die hämodynamischen Wirkungen mit Amrinon aufrechterhalten werden, mit Dobutamin gingen sie leicht zurück. Man weiss, dass die Wirkung von Katecholaminen abnehmen kann (Toleranzentwicklung), was bei Amrinon weniger der Fall zu sein scheint.¹²

Bei 7 Patienten wurden Dobutamin, nach einiger Zeit Amrinon und kurz darauf nochmals Dobutamin infundiert. Mit der Kombination erreichte man eine zusätzliche Verbesserung der Hämodynamik; Herzindex und systemischer Gefässwiderstand veränderten sich gegenüber den Monotherapien sogar signifikant.¹³

Unerwünschte Wirkungen

Eine hohe Rate unerwünschter Wirkungen unter einer Amrinon-Langzeittherapie trug dazu bei, dass auf weitere Studien mit der oralen Form verzichtet wurde. Auch mit einer kurzfristigen Behandlung tritt bei etwa 2% der Patienten eine reversible *Thrombozytopenie* ($< 100'000/\mu\text{l}$) auf. Schwere *Hypotonien*, wohl die Folge einer zu hohen initialen Dosis (1,5 mg/kg innerhalb von 2 Minuten), sind beschrieben worden.¹⁴ Das Arrhythmie-Potential von Amrinon wird aufgrund intrakardial abgeleiteter Elektrokar-

diogramme als gering eingestuft.¹⁵ Dennoch sind *Arrhythmien* verschiedenster Art mit einer Inzidenz von etwa 3% die häufigsten der bisher bekannten Nebenwirkungen. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz generell zu Arrhythmien neigen. Als weitere unerwünschte Effekte werden gastrointestinale Beschwerden, Leberenzym erhöhungen und Fieber erwähnt. Ob Amrinon einen kardiotoxischen Effekt hat, wie in einem Editorial angesichts der Langzeitergebnisse mit der oralen Form diskutiert wird,¹⁶ ist unbestimmt.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Amrinon (Inocor®) wird in 20-ml-Ampullen zu 100 mg (5 mg/ml) angeboten. Sein Einsatz erfordert eine sorgfältige individuelle Dosistitration mit einer intensiven kardiovaskulären Überwachung sowie eine regelmässige Kontrolle der Thrombozyten. Als obere Grenze gilt eine Dosis von 10 mg/kg/Tag. Bei schwangeren und stillenden Frauen sowie bei Kindern sollte Amrinon nicht eingesetzt werden. Die Packung mit 10 Ampullen, zurzeit nicht kassenzulässig, kostet Fr. 360.-; mit der maximalen Dosis ergibt dies bei einer 70 kg schweren Person Tageskosten von 252 Franken. Für mehrere andere Präparate, die bei schwerer Herzinsuffizienz verwendet werden (Dopamin, Nitroglycerin, Nitroprussidnatrium), liegen die Tageskosten unter 100 Franken; Dobutamin (Dobutrex®) kostet in maximalen Dosen etwa 180 Franken pro Tag.

Kommentar

Amrinon ist der erste Vertreter einer neuen Klasse von Substanzen, bei denen eine positiv inotrope Wirkung vermutet wird, die sich von derjenigen der Herzglykoside und Katecholamine unterscheidet. Die bisherigen Studien zeigen jedoch, dass ein beträchtlicher, wenn nicht gar der grössere Teil der klinischen Wirkung von Amrinon durch eine Vasodilatation zustandekommt. Obschon Amrinon mit Erfolg bei Patienten eingesetzt worden ist, die auf andere Mittel nicht mehr angesprochen hatten, bietet es gegenüber herkömmlichen und deutlich billigeren Substanzen keinen therapeutischen Vorteil, der durch kontrollierte Untersuchungen belegt wäre. Amrinon ist als Reservemittel einzuschätzen, das demjenigen schwer herzinsuffizienten Patienten eine weitere Chance gibt, bei dem alle anderen Medikamente erfolglos geblieben sind.

Literatur

- 1 T.H. LeJemtel et al.: *Circulation*59: 1098, 1979
- 2 M.P. Kullberg et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*29: 394, 1981
- 3 G.B. Park et al.: *J. Pharm. Sci.*72: 817, 1983
- 4 J. Edelson et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.*29: 723, 1981
- 5 N.C. Manzione et al.: *Am. J. Med. Sci.*291: 88, 1986
- 6 J.R. Benotti et al.: *N. Engl. J. Med.*299: 1373, 1978
- 7 J.R. Benotti et al.: *Circulation*62: 28, 1980
- 8 E.H. Sonnenblick: *Cardiovasc. Rev. Rep.*8: 12, 1987
- 9 P.T. Wilmschurst et al.: *Br. Heart J.*49: 77, 1983
- 10 P.T. Wilmschurst et al.: *Br. Heart J.*52: 38, 1984
- 11 B. Silke et al.: *J. Cardiovasc. Pharmacol.*9: 19, 1987
- 12 N.A. Klein et al.: *Am. J. Cardiol.*48: 170, 1981
- 13 J. Gage et al.: *Circulation*74: 367, 1986
- 14 P.T. Wilmschurst und M.M. Webb-Peploe: *Br. Heart J.*49: 447, 1983
- 15 G.V. Naccarelli et al.: *Am. J. Cardiol.*54: 600, 1984
- 16 Editorial: *Ann. Intern. Med.*102: 399, 1985

Nimodipin

A. Frei

Nimodipin (Nimotop®), der Kalziumantagonist «mit der höchsten Selektivität für die Hirngefässe», wird für die Prophylaxe und Behandlung von Vasospasmus-bedingten Läsionen nach Subarachnoidalblutungen empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Nimodipin ist ein Kalziumantagonist aus der Gruppe der Dihydropyridine. In seiner Struktur und Wirkungsweise gleicht es Nifedipin (Adalat® u.a.), dem Prototyp der Gruppe, sehr stark. Es handelt sich um eine stark lipophile Substanz, welche die Blut-Hirnschranke zu überwinden vermag.¹

In vitro-Studien an Kaninchenarterien zeigten, dass Nimodipin eine durch Serotonin verursachte Vasokonstriktion an zerebralen, nicht aber an peripheren Gefässen aufheben kann.² An menschlichem Hirngewebe konnten in vitro Bindungsrezeptoren für Dihydropyridine gefunden werden, zu denen Nimodipin eine stärkere Affinität als andere Substanzen dieser Klasse zeigte.³ Bei Katzen mit experimenteller Subarachnoidalblutung führte Nimodipin zu einem vollständigen Verschwinden der zerebralen Gefässspasmen;⁴ bei Affen liess sich aber kein solcher Effekt nachweisen.^{5,6} Auch die bei therapeutischen Studien gewonnenen Daten lassen Zweifel an einer klinisch bedeutsamen Wirkung auf die Hirngefässe aufkommen. In mehreren Studien hat sich unter Nimodipin *keine* Zunahme des zerebralen Blutflusses⁷ bzw. keine angiographisch nachweisbare Verminderung der Gefässspasmen ergeben.^{8,9} Der genaue Mechanismus einer «zerebraltherapeutischen» Wirkung von Nimodipin ist somit ungeklärt.

Pharmakokinetik

Nimodipin wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die biologische Verfügbarkeit beträgt im Mittel aber nur 5 bis 10%, da das Medikament grösstenteils metabolisiert wird, bevor es in den systemischen Kreislauf gelangt («first pass»-Effekt).¹⁰ Die Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 1 Stunde. Nimodipin wird in der Leber metabolisiert; die Metaboliten besitzen offenbar keine vaskuläre Aktivität. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die Clearance vermindert.¹¹ Aber auch bei Individuen mit Niereninsuffizienz fand sich in einer Studie eine verminderte Elimination.¹²

Klinische Studien

Subarachnoidalblutung

Nach Blutungen z.B. infolge *rupturierter Hirnarterienaneurysmen* können Gefässspasmen auftreten, welche neurologische Spätkomplikationen («delayed ischemic de-

ficits») verursachen. Die wichtigste Massnahme zur Prävention dieser Komplikationen ist die rechtzeitige Ausräumung von Hämatomen und die Revision von Aneurysmen. Die Anwendung von Nimodipin bei diesen Patienten beruht auf der Überlegung, das Medikament wirke zerebralen Vasospasmen entgegen.

Neben zahlreichen Fallberichten und offenen Studien liegen heute auch die Resultate von mehreren Doppelblindstudien vor: In einer kanadischen Multizenterstudie erhielten 154 Patienten mit prognostisch ungünstiger Subarachnoidalblutung entweder Nimodipin (alle 4 Stunden 90 mg per os, während 3 Wochen) oder Placebo. Ein guter neurologischer Zustand liess sich nach 3 Monaten bei 21 der 72 mit Nimodipin behandelten Patienten, aber nur bei 8 der 82 Patienten der Placebo-Gruppe feststellen. In der aktiv behandelten Gruppe fanden sich auch signifikant weniger bleibende Spät-Ischämieschäden. Die Mortalität, die angiographisch sichtbaren Gefässspasmen (nach 8 Tagen) und die computertomographisch nachweisbaren Hirninfarkte (nach 3 Monaten) waren in den beiden Gruppen nicht signifikant verschieden.⁸

In einer anderen kontrollierten Studie, bei der kleinere Nimodipindosen (20-30 mg alle 4 Stunden) verwendet wurden, ergab sich nach rund 3 Wochen ebenfalls ein signifikant besseres Resultat für aktiv behandelte Patienten: in dieser Gruppe kam es nur in einem Fall zu schweren, Vasospasmus-bedingten Komplikationen, in der Placebo-Gruppe dagegen bei 5 Patienten. Drei von 58 Patienten der Nimodipin-Gruppe und sieben von 63 Patienten der Placebo-Gruppe starben.¹³

In einer Doppelblindstudie mit 75 Patienten, von denen allerdings nur 50 ein nachweisbares Aneurysma hatten, ergab sich ein «Trend» zu besseren Resultaten in der Nimodipin-Gruppe ohne statistisch signifikante Beeinflussung der Mortalität.⁷ Gemäss einem Kurzbericht erbringt andererseits auch die intravenöse Verabreichung von Nimodipin (2 mg/Stunde, während 1 bis 2 Wochen) eine signifikante Reduktion der Mortalität.¹⁴ Nicht alle Publikationen können über Erfolge berichten: in einer (offenen) Studie mit 84 Patienten, die zuerst intravenös, dann oral mit Nimodipin behandelt wurden, ergaben sich keine Unterschiede zu «passenden» historischen Kontrollen.¹⁵

Ischämische Insulte

In zwei holländischen Studien ist Nimodipin bei ischämischen Insulten eingesetzt worden. Um zu sichern, dass nur Patienten mit *akuten Hirngefäss-Verschlässen* in die Studien aufgenommen wurden, erfolgte eine genaue neurologische Untersuchung (inklusive Computer-Tomogramm). Eine erste, einfachblinde Studie liess vermuten, dass Nimodipin-behandelte Patienten signifikant geringere neurologische Ausfälle als Patienten unter Placebo erleiden.¹⁶ In der folgenden Doppelblindstudie erhielten 93 Patienten Nimodipin (4mal 30 mg/Tag per os, während 4 Wochen) und 93 Patienten Placebo. Alle Patienten wurden in den ersten fünf Tagen auch mit niedermolekularem Dextran behandelt; zur Prophylaxe venöser Thrombosen wurde Heparin in niedrigen Dosen verwendet. Die Mortalität

innerhalb von 4 Wochen war in der Placebo-Gruppe viel höher (19 von 93 Patienten) als in der Nimodipin-Gruppe (8 von 93 Patienten). In den folgenden 6 Monaten starben in beiden Gruppen noch je weitere 8 Patienten. Die neurologischen Ausfälle waren in der Nimodipin-Gruppe signifikant geringer. Der Behandlungsnutzen war aber im wesentlichen *auf Männer beschränkt*; bei Frauen war kein Mortalitäts-Unterschied zwischen aktiver und Placebo-Behandlung festzustellen.¹⁷

Migräne

Nimodipin ist auch in mehreren kleinen Doppelblindstudien als Migräneprophylaktikum geprüft worden. Dabei wurde das Medikament während 8 bis 13 Wochen in einer Dosis von 3- bis 4mal 30 bis 40 mg täglich verabreicht. Im Vergleich mit Placebo vermochte Nimodipin die Häufigkeit von Migräneanfällen zu senken¹⁸ oder einen «Migräne-Score» zu reduzieren.¹⁹ Eine neuere Multizenterstudie soll aber ein negatives Ergebnis erbracht haben.²⁰

Unerwünschte Wirkungen

In den bisher veröffentlichten Berichten wird wiederholt auf die geringe Zahl unerwünschter Wirkungen hingewiesen. Nimodipin hat eine blutdrucksenkende Wirkung, die aber nur bei etwa 5% der Patienten zu störenden Symptomen führt.²¹ Gelegentlich werden ein Anstieg der Herzfrequenz, Hitzewallungen und Kopfschmerzen beobachtet. Über Bauchbeschwerden ist in mehreren Studien berichtet worden. Unter der Infusionsbehandlung kann es zu einem Anstieg der Leberenzyme oder auch zu einer Pancreatitis kommen. (Die Infusionslösung enthält 10 g Alkohol auf 50 ml!) Einzelfälle von Nierenfunktionsstörungen, einer Kolon-Pseudoobstruktion und einer akuten Psychose sind beschrieben worden.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Nimodipin (Nimotop®) ist als Infusionslösung (10 mg/50 ml) und als Lacktabletten zu 30 mg erhältlich; beide Formen sind bisher nicht kassenzulässig. Das Medikament wird zur Zeit von der Herstellerfirma *nur* zur Behandlung von Patienten empfohlen, die wegen einer *Subarachnoidalblutung* operiert wurden. Dabei wird vorgeschlagen, spätestens 4 Tage nach der Blutung mit der intravenösen Behandlung zu beginnen. Die initiale Dosis von 0,5 bis 1 mg/Stunde kann, je nach Verträglichkeit, auf 2 mg/Stunde gesteigert werden (Vorsicht bei Leberpatienten und alten Leuten!). Nach dem 10. bis 14. Tag soll dann für die Dauer einer Woche auf die orale Verabreichung von 6mal täglich 60 mg gewechselt werden. Eine solche Behandlung kostet ungefähr 2470 Franken. (Eine ausschliesslich orale Therapie, wie in der erwähnten Multizenterstudie,⁸ kostet nur rund 400 Franken.)

Kommentar

Nimodipin ist der einzige Kalziumantagonist, der ganz gezielt als «Zerebralthapeutikum» ausgetestet wird. Obwohl die Resultate kontrollierter Studien gewisse Inkonsistenzen aufweisen, ist an einer günstigen Wirkung bei Patienten mit

Subarachnoidalblutung kaum zu zweifeln. Dagegen ist keineswegs erwiesen, dass die (äusserst kostspielige und wegen des hohen Alkoholgehaltes problematische) Infusionstherapie einer oralen Behandlung überlegen wäre. Die verfügbaren Resultate bei ischämischen Insulten und bei Migräne verdienen Beachtung, müssen aber durch weitere, grössere Vergleichsstudien ergänzt werden. Insgesamt erscheint Nimodipin noch zu wenig dokumentiert; es ist durchaus denkbar, dass ähnliche Resultate auch mit einem anderen Dihydropyridin (z.B. Nifedipin) erreicht werden könnten.

Literatur

- 1 B. Ljunggren et al.: J. Neurosurg.61: 864, 1984
- 2 S. Kazda und R. Towart: Acta Neurochir.63: 259, 1982
- 3 S.J. Petrovka und G.S. Allen: J. Neurosurg.59: 933, 1983
- 4 K. Tanaka et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res.32: 1529, 1982
- 5 C. Sahlin et al.: Brain Res.403: 313, 1987
- 6 P.J. Lewis et al.: Neurosurgery22: 492, 1988
- 7 E. Mee et al.: Neurosurgery22: 484, 1988
- 8 K.C. Petruk et al.: J. Neurosurg.68: 505, 1988
- 9 R. Rodriguez et al.: Acta Neurol. Scand.76: 267, 1987
- 10 D.R. Abernethy und J.B. Schwartz: Clin. Pharmacokin.15: 1, 1988
- 11 F.M. Gengo et al.: Br. J. Clin. Pharmacol.23: 47, 1987
- 12 W. Kirch et al.: Internat. J. Clin. Pharmacol. Res.5: 381, 1984
- 13 G.S. Allen et al.: N. Engl. J. Med.308: 619, 1983
- 14 Ph. Frerebeau et al.: Presse Méd.16: 1286, 1987
- 15 L. Pellettieri et al.: Surg. Neurol.30: 180, 1988
- 16 H.J. Gelmers: Acta Neurol. Scand.69: 232, 1984
- 17 H.J. Gelmers et al.: N. Engl. J. Med.318: 203, 1988
- 18 H. Havank-Kannianen et al.: Acta Neurol. Scand.65 (Suppl. 90): 77, 1982
- 19 H.J. Gelmers: Headache23: 106, 1983
- 20 C. Exhenry und F. Regli: Méd. Hyg.46: 2799, 1988
- 21 D. Tettenborn et al.: Neurosurg. Rev.10: 77, 1987

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. A. Frei, Steinenring 6, CH-4051 Basel

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 (Wil)
Übersetzungen: Verena Gysling-Looser (Wil)

Redaktionskommission
W. Angehrn (St.Gallen), H. Bürgi (Solothurn), M. Eichelbaum (Stuttgart), F. Follath (Basel), P. Forrer (Chur), R. Fueter (Luzern), R. Gugler (Bonn), J.P. Guignard (Lausanne), F. Halter (Bern), G. Heimann (Aachen), J.H. Hengstmann (Berlin), E. Hochuli (Scherzingen), J. Kaufmann (Luzern), U. Klotz (Stuttgart), H.P. Ludin (Bern), P.J. Meier-Abt (Zürich), P. Möhr (Wädenswil), S. Mühlebach (Aarau), W. Pöldinger (Basel), R. Preisig (Bern), T.L. Vischer (Genf), K. Zürcher (Bern)

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.