

Jahrgang 10	Nr. 8	28. April 1988
Deflazacort (B. Widmer).....		29
Glukokortikoid – Kortikosteroid – Prednison – Kalziumstoffwechsel – Osteoporose – Kohlenhydratstoffwechsel – Diabetes mellitus		
Verstärkte Stellung der SANZ (J. Gartmann)		32

Synopsis

Deflazacort

B. Widmer

Deflazacort (Oxazacort, Calcort®) ist ein neues Glukokortikoid, welches den Kalzium- und Kohlenhydratstoffwechsel weniger als andere Kortikosteroide beeinflussen soll. Es wird für alle Indikationen einer Glukokortikoidtherapie empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Deflazacort ist ein synthetisches Prednisolon-Derivat, bei dem in Position 16-17 der Prednisolon-Struktur ein Methylloxazolin-Ring eingefügt ist.

Deflazacort hat die typischen Glukokortikoidwirkungen, d.h. es wirkt als Hormon, als Entzündungshemmer und als Immunsuppressivum.

Die folgenden Untersuchungen wurden bei gesunden *Normalpersonen* durchgeführt:

Um die *immunsuppressiven* Eigenschaften zu erfassen, wurde die Wirkung auf Lymphozyten *in vivo* und *in vitro* getestet. Der Vergleich von Deflazacort (Einzeldosen von 13 bis 75 mg) und Prednison (10-60 mg) ergab eine ganz ähnliche Wirkung der beiden Steroide, wobei die Deflazacort-Wirkung etwas länger anhielt.¹

Die Wirkung auf die *Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse* wurde (analog einem Dexamethasontest) an den morgendlichen Plasmacortisol-Werten, 8 Stunden nach Deflazacort- bzw. Prednisonverabreichung gemessen. In diesem Test ergab sich für Deflazacort ein Äquivalenzfaktor von 0,64 (Prednison = 1,0).²

Der Einfluss von Deflazacort (25 mg/Tag) auf den *Kalziumstoffwechsel* wurde wiederum im Vergleich mit Prednison (20 mg/Tag) untersucht. Eine 15 Tage dauernde Studie zeigte, dass beide Steroide signifikant die intestinale Kal-

zium-Resorption reduzieren und die Kalziurie erhöhen. Unter Prednison war der renale Kalziumverlust grösser; nach etwa 12 Tagen ergab sich hier ein signifikanter Unterschied zu Deflazacort. Ein anderes Mass für den Knochenabbau, die Hydroxyprolin-Ausscheidung, war unter Prednison ebenfalls höher.³

Der *Kohlenhydratstoffwechsel* wurde unter verschiedenen hohen Deflazacort- und Prednison-Dosen getestet. Während die Nüchtern-Blutzuckerwerte kaum beeinflusst wurden,^{2,4} ergaben sich nach Glukosebelastung (50 g) unter Prednison höhere Glukosewerte als unter Deflazacort.²

Bei 12 gesunden Personen, die Diabetiker in der Familie haben, wurde ein Glukose-Toleranz-Test mit 75 g Glukose durchgeführt. Gegenüber den Werten nach Placebo stiegen die Blutzuckerwerte nach Deflazacort (2mal 36 mg, 12 und 2 Stunden vor dem Test) mässig, nach Prednison (2mal 30 mg) aber stark an. Beide Steroide führten zu einem signifikanten Anstieg der Plasmainsulinwerte.⁵

Pharmakokinetik

Deflazacort wird rasch resorbiert und im Blut sogleich deazetyliert. Der so gebildete Metabolit, 21-Desacetyl-Deflazacort (Deflazacort-21-OH), ist die pharmakologisch aktive Substanz. Desacetyl-Deflazacort erreicht innerhalb von etwa zwei Stunden die höchsten Plasmakonzentrationen. Daten zur biologischen Verfügbarkeit beim Menschen fehlen. Die Plasma-Halbwertszeit von Desacetyl-Deflazacort beträgt etwa 2 Stunden. Der Transport erfolgt in den Blutkörperchen (wahrscheinlich in den Erythrozyten) und zu 40% an Plasmaproteine gebunden. Das Steroid hat keine Affinität zum Kortikosteroid-bindenden Globulin (Transcortin). Die Substanz wird ähnlich wie andere Kortikosteroide metabolisiert; neben 21-Desacetyl-Deflazacort wird noch ein weiterer Metabolit (6 β -hydroxy-deflazacort-21-OH) in grösserer Menge gebildet. Rund 70% der Metaboliten werden im Urin, 30% mit dem Stuhl ausgeschieden.⁶

Klinische Studien

Nach Angaben der Herstellerfirma ist Deflazacort schon praktisch bei allen Indikationen einer Steroidtherapie zur Anwendung gelangt. Im Hinblick auf eine vergleichende Beurteilung der Steroidnebenwirkungen sind Studien zur Bestimmung äquipotenter Dosen von besonderer Bedeutung. Dosisfindungsstudien, in denen die klinische Wirkung von Deflazacort gegen verschieden hohe Prednison-dosen geprüft wurde, sind aber nur wenige publiziert:

Bei 14 Patientinnen mit *chronischer Polyarthrit*s wurde doppelblind die niedrigste wirksame Dosis sowohl von Deflazacort als auch von Prednison bestimmt. Die in dieser Studie gewonnenen Vergleichszahlen lassen annehmen, dass Deflazacort pro Gewichtseinheit etwa 84% der entzündungshemmenden Aktivität von Prednison besitzt – 6 mg Deflazacort entsprechen also 5 mg Prednison.⁷

In einer einfachblinden Untersuchung wurden bei 29 Patienten mit *Asthma bronchiale* ebenfalls die minimalen wirksamen Steroiddosen bestimmt. Elf Patienten erhielten anfänglich 30 mg/Tag (Deflazacort oder Prednison), bei 18 Patienten wurde mit höheren Dosen (Deflazacort 60 mg/Tag, Prednison 50 mg/Tag) begonnen. In der letzteren Gruppe ergab sich ein Äquivalenzfaktor von 0,76, d.h. ähnliche Wirkungen auf das forcierte Erstsekundenvolumen (FEV1) und andere spirometrische Messwerte wurden z.B. mit 20 mg Deflazacort und 15 mg Prednison erreicht.⁸

Wie oben erwähnt, haben Studien bei Normalpersonen einen Äquivalenzfaktor von 0,64 ergeben. In sehr vielen klinischen Studien sind aber die beiden Steroide im Verhältnis Deflazacort:Prednison = 6:5 verwendet und entsprechende Dosen als äquipotent bezeichnet worden.

Kalziumstoffwechsel

Die Beeinflussung des Kalziumstoffwechsels bei steroidbedürftigen Patienten ist in mehreren Studien von kürzerer und längerer Dauer untersucht worden:

Eine doppelblinde Crossover-Studie bei 10 Patienten mit verschiedenen Krankheiten ist besonders interessant, da hier für Deflazacort ein niedriger Äquivalenzfaktor angenommen wurde (Tagesdosen von 30 mg wurden mit 20 mg Prednison verglichen). Beide Steroide führten in dieser 30 Tage dauernden Studie zu einer erhöhten Kalzium-, Phosphat-, Hydroxyprolin- und cAMP-Ausscheidung im Urin sowie zu einem Anstieg der Parathormon-Plasmaspiegel. Die Veränderungen waren aber unter Deflazacort nur etwa halb so stark (Beispiel: unter Prednison stieg die Kalziurie von 116 mg/g Kreatinin auf 200 mg/g Kreatinin, unter Deflazacort nur auf 149 mg/g Kreatinin an).⁹

Gleich hohe Deflazacort- und Prednison-Tagesdosen (50 mg) ergaben nach 15 Tagen Behandlung steroidbedürftiger Patienten eine annähernd gleich starke Reduktion der intestinalen Resorption von (radioaktivem) Kalzium. In der gleichen Studie fand sich dagegen keine

nennenswerte Beeinflussung der Kalziurie und der Phosphaturie durch Deflazacort, während Prednison zu einem signifikanten Anstieg führte.¹⁰

Der Einfluss auf die Kalzium- und Phosphatresorption lässt sich übrigens mit niedrigen Deflazacort- oder Prednison-dosen nicht immer nachweisen.¹¹

Die Ausscheidung von radioaktivem Kalzium (⁴⁷Ca) wurde bei je 7 Patienten nach 10 Tagen Behandlung mit Deflazacort (45 mg/Tag) oder Triamcinolon (24 mg/Tag) untersucht. Gegenüber der Kontrolluntersuchung vor der Steroidtherapie fand sich nur nach Triamcinolon eine erhöhte Kalziurie.¹²

Über die *langfristigen* Auswirkungen auf das Skelett sind bisher erst wenig überzeugende Daten vorhanden:

In einer Doppelblindstudie erhielten 25 Männer mit chronischer Polyarthrits während rund 12 Monaten Deflazacort (6 mg/Tag) oder Prednison (5 mg/Tag). Mittels Dualphoton-Absorptiometrie wurde alle drei Monate der Knochenmineralgehalt an der Lendenwirbelsäule bestimmt. Nach 12 Monaten war die Knochenmasse nur in der Prednison-Gruppe signifikant reduziert;¹³ da diese Gruppe aber viel älter (durchschnittlich 60 Jahre) war als die Deflazacort-Gruppe (46 Jahre), erlaubt dieses Resultat keine Schlüsse. Über den weiteren Verlauf dieser Studie (Stand nach 15 Monaten) ist kurz berichtet worden; offenbar ergibt auch Deflazacort eine signifikante Abnahme der Knochenmasse, die allerdings viel geringer ist als unter Prednison.¹⁴

In einer anderen randomisierten, einfach-blinden Langzeitstudie wurden je 11 Patienten mit chronischer Polyarthrits, Asthma bronchiale oder Lungen-Sarkoidose mit individuell titrierten Steroiddosen (Prednison 5 bis 50 mg/Tag; Deflazacort 6 bis 60 mg/Tag) während 12 Monaten behandelt. Auch hier erfolgte die Knochenuntersuchung mittels Dualphoton-Absorptiometrie. Unter Prednison sank der Mineralgehalt um 16%, unter Deflazacort nur um 8%. In dieser Studie war in den ersten 6 Monaten unter beiden Steroiden ein deutlicher Anstieg der Parathormonwerte und ein Absinken der Calcitonin-Spiegel im Blut festzustellen.¹⁵

Eine dritte randomisierte Langzeitstudie umfasste 36 steroidbedürftige Patienten. Diese Patienten erhielten, paarweise nach Alter, Geschlecht, Krankheitsintensität und trabekulärem Knochenvolumen eingeteilt, täglich 6 bis 30 mg Deflazacort oder 5 bis 25 mg Prednison; die Beobachtungsdauer betrug 2 bis 36 Monate. Zwecks histomorphometrischer Beurteilung wurden wiederholte Knochenbiopsien an der Crista iliaca vorgenommen. Die Ergebnisse der Studie – unter Prednison 25%, unter Deflazacort nur 10% Verlust der Knochenmasse – lassen sich schwer interpretieren, da genauere Angaben zur Behandlungsdauer bei den einzelnen Patienten fehlen.¹⁶

Deflazacort wurde auch bei neun *Kindern* im Alter von 4 bis 14 Jahren, die vorher Prednison erhalten hatten, eingesetzt. Die Beobachtung während 10 bis 15 Monaten

unter einer Dosis von 0,22 bis 0,98 mg/kg Körpergewicht ergab *keine* nennenswerten Unterschiede gegenüber der vorausgehenden Behandlung. Keines der Kinder, die übrigens auch Kalzium- und Vitamin-D-Supplemente erhielten, entwickelte eine Hypokalzämie oder Osteoporose; ihr Längenwachstum war normal.¹⁷

Kohlenhydratstoffwechsel

Die Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel wurde bei 10 insulinbehandelten Diabetikern, welche eine Glukokortikoidtherapie benötigten, untersucht. In einer randomisierten Doppelblindstudie wurden täglich 30 mg Deflazacort bzw. 25 mg Prednison während je vier Wochen verabreicht. Die Insulindosis wurde, wenn nötig, wöchentlich aufgrund des Blutzuckerprofils angepasst. Am Ende der Therapiesequenz wurde der durchschnittliche Blutzuckerspiegel und das glykolisierte Hämoglobin A1 verglichen. Die Werte waren unter Deflazacort signifikant niedriger (Blutzucker 139 mg% [7,7 mmol/l], HbA_{1c} 8,8%) als unter Prednison (Blutzucker 169 mg% [9,4 mmol/l], HbA_{1c} 10,7%), obschon der Insulinbedarf unter Deflazacort nur 29 E täglich, unter Prednison dagegen 46 E täglich betrug.¹⁸

Bei 12 Patienten mit Typ II-Diabetes, die nicht überge-
wichtig waren und mit oralen Antidiabetika behandelt wurden, verglich man die Resultate einer oralen Glukose-Belastung (75 g) nach 4 Wochen Prednison (20 mg/Tag) bzw. Deflazacort (24 mg/Tag). Bei beiden Steroiden wurde eine gleichartige, leicht steigernde Wirkung auf den Nüchtern- und den Belastungs-Blutzucker festgestellt.¹⁹

Unerwünschte Wirkungen

Sieht man vom Knochen- und Kohlenhydrat-Stoffwechsel ab, weist Deflazacort grundsätzlich die selben unerwünschten Wirkungen auf wie andere orale Glukokortikoide. Am häufigsten sind Magenbeschwerden und Sodbrennen. Hypertonie, cushingoide Veränderungen, Brechreiz und Erbrechen sowie Gewichtszunahme wurden beobachtet. Dass die Substanz trotz den beschriebenen Unterschieden ebenfalls negative Auswirkungen auf das Skelett hat, wurde auch in einer Studie dokumentiert: eine Frau erlitt nach 30 Monaten Behandlung mit Deflazacort (20-30 mg/Tag) eine Wirbelfraktur.¹⁶ Es ist nicht zu bezweifeln, dass Deflazacort auch alle anderen Probleme einer Steroidbehandlung, insbesondere die Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, die kardiovaskulären Auswirkungen (Ödeme, Kaliumverlust) und die verschiedenen Arzneimittel-Interaktionen, verursachen kann.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Deflazacort (Calcort®) ist als Tabletten zu 6 mg und zu 30 mg erhältlich. Das Präparat ist bisher in der Schweiz nicht kassenzulässig. Wie andere Steroide sollte Deflazacort individuell dosiert und – wenn möglich – am Morgen verabreicht werden. Deflazacort ist teuer: eine 6 mg-

Tablette kostet Fr. 1.25, während 5 mg Prednison zwischen 10 und 20 Rappen kosten.

Kommentar

Methodische Mängel der vorliegenden Studien erschweren die Beurteilung von Deflazacort. Es ist auch bedauerlich, dass die therapeutische Äquivalenz (im Vergleich mit Prednison oder Prednisolon) bisher nicht in grösseren Studien genauer festgestellt worden ist. Dennoch darf aufgrund der bisherigen Untersuchungen angenommen werden, dass Deflazacort den Kalziumstoffwechsel und damit die Knochenmasse weniger ungünstig beeinflusst als andere Steroide. Auch eine vergleichsweise geringere Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels ist wahrscheinlich, wenn auch noch nicht sehr eindrücklich dokumentiert.

Sofern sich die relative Gutartigkeit dieses Kortikosteroids in weiteren Langzeitstudien bestätigen lässt, dürfte es sich besonders für osteoporosegefährdete Patientinnen oder Patienten eignen, die einer langfristigen Steroidtherapie bedürfen.

Literatur

- 1 B.H. Hahn et al.: J. Rheumatol. 8: 783, 1981
- 2 G. Buniva et al.: Curr. Ther. Res. 26: 69, 1979
- 3 T.J. Hahn et al.: Calcif. Tissue Int. 31: 109, 1980
- 4 G. Pagano et al.: Adv. Exp. Med. Biol. 171: 45, 1984
- 5 G. Pagano et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 22: 469, 1982
- 6 A. Assandri et al.: Adv. Exp. Med. Biol. 171: 9, 1984
- 7 B. Imbimbo et al.: Adv. Exp. Med. Biol. 171: 241, 1984
- 8 G. Bruno et al.: in L.V. Avioli et al. (Herausgeber), Glucocorticoid Effects and Their Biological Consequences: Advances in Glucocorticoid Therapy, p.79, Excerpta Medica Amsterdam, 1986
- 9 C. Gennari et al.: Calcif. Tissue Int. 36: 245, 1984
- 10 A. Cannigia et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. 15: 126, 1977
- 11 C. Gennari et al.: in A.S.J. Dixon et al. (Herausg.), Osteoporosis, A multidisciplinary problem, p. 75, Academic Press London, 1983
- 12 A. Vattimo et al.: Adv. Exp. Med. Biol. 171: 399, 1984
- 13 C. Nagant de Deuxchaines et al.: in L.V. Avioli et al. (Herausg.), Glucocorticoid Effects and Their Biological Consequences: Advances in Glucocorticoid Therapy, p. 145, Excerpta Medica Amsterdam, 1986
- 14 J.P. Devogelaer et al.: Abstract, International Symposium on Osteoporosis, Aalborg, September/Oktober 1987
- 15 C. Gennari et al.: in L.V. Avioli et al. (Herausgeber), Glucocorticoid Effects and Their Biological Consequences: Advances in Glucocorticoid Therapy, p. 153, Excerpta Medica Amsterdam, 1986
- 16 E. Bonucci et al.: in L.V. Avioli et al. (Herausgeber), Glucocorticoid Effects and Their Biological Consequences: Advances in Glucocorticoid Therapy, p. 135, Excerpta Medica Amsterdam, 1986
- 17 S. Balsan et al.: in L.V. Avioli et al. (Herausgeber), Glucocorticoid Effects and Their Biological Consequences: Advances in Glucocorticoid Therapy, p. 161, Excerpta Medica Amsterdam, 1986
- 18 A. Bruno et al.: Arch. Intern. Med. 147: 679, 1987
- 19 G. Pagano et al.: in L.V. Avioli et al. (Herausgeber), Glucocorticoid Effects and Their Biological Consequences: Advances in Glucocorticoid Therapy, p. 193, Excerpta Medica Amsterdam, 1986

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. B. Widmer, Wilbrunnenstr. 43, CH-6314 Unterägeri

Verstärkte Stellung der SANZ

Im Anschluss an meinen Kommentar «Strictly Confidential», der sich unter anderem mit der Schweizerischen Arzneimittel-Nebenwirkungs-Zentrale (SANZ) befasste, habe ich mehrere Briefe zu diesem Thema erhalten. Es ist nicht üblich, dass pharma-kritik Korrespondenzen veröffentlicht. Da der Funktion der SANZ aber eine ganz besondere Bedeutung zukommt, soll diesmal eine Ausnahme gemacht werden. Deshalb folgt hier eine Stellungnahme von Prof. Dr. J. Gartmann (Chur), dem ärztlichen Leiter der SANZ. E.G.

Gerne will ich zu der aufgeworfenen Frage der Öffentlichkeitsarbeit resp. Diskretion der SANZ Stellung nehmen. Die von Ihnen angeschnittene Problematik beschäftigt mich selber seit längerer Zeit. Sie war 1986 Gegenstand eines Arbeitspapiers «5 Jahre SANZ. Zwischenbilanz. Perspektiven», welches im Stiftungsrat und wissenschaftlichen Beirat eingehend beraten wurde und schliesslich zu einer Revision des Stiftungsreglementes und der Richtlinien der SANZ führte (Ende 1987).

Wie so manche Institution unseres Landes machte auch die SANZ eine schrittweise Entwicklung durch. Als ich 1981 die Tätigkeit als Leiter der SANZ aufnahm, waren zwar jahrelange Diskussionen um die Schaffung einer Arzneimittel-Nebenwirkungs-Zentrale vorausgegangen; aber es existierte keine Institution, die sich mit Nebenwirkungsfragen befasste (ausser dem Spital-Monitoring von Prof. R. Hoigné in Bern). Leitgedanke bei der Gründung der SANZ war, eine Dienstleistungsstelle für Ärzte und Medikamentenhersteller zu schaffen, zur besseren gegenseitigen Information über Arzneimittel-Nebenwirkungen. Die Meldefreudigkeit der Ärzte und der Wille zur klaren Information der Herstellerfirma sollten stimuliert werden. Der SANZ war dabei eine beratende Rolle zugeordnet. Sie sollte unter anderem auch als «neutrales Gewissen» die Arzneimittelhersteller darauf hinweisen, wenn ihr eine Information der regelmentierenden Behörde, der IKS, notwendig erschien. Im Einführungsartikel in der Schweizerischen Ärztezeitung¹ war die Stellung folgendermassen umschrieben: «Die SANZ ist also ein Zentrum der Information und Beratung und hat nicht etwa die offizielle Funktion, öffentliche Verlautbarungen über Medikamente zu erlassen oder über deren Zulassung oder Einschränkung zu entscheiden. Diese Aufgabe fällt ausschliesslich der IKS zu; die SANZ kann aber durch ihre Information und Beratung einer Herstellerfirma eine Meldung an die IKS empfehlen.»

Es freut mich, dass Sie der SANZ attestieren, dass sie zusammen mit der Herstellerfirma die Meldungen über Nebenwirkungen sehr sorgfältig registrierte und beantwortete. Auch viele der meldenden Kollegen äussern sich befriedigt über die erhaltene Information. Mit dieser «Arbeit

imStillen» sind im Laufe der Jahre sehr zahlreiche Verbesserungen der Medikamenteninformation und auch Rückzüge von Medikamenten veranlasst worden (unter anderem einer der heute so diskutierten chondroprotektiven Substanzen schon 1982; hochdosiertes intravenöses Eisen 1987 als weiteres Beispiel). Wir sind auch überzeugt, dass die von uns geübte vollständige Information der Arzneimittelhersteller über Nebenwirkungen ihrer Medikamente sehr viel zur Arzneimittelsicherheit beiträgt. Denn die Pharmaindustrie muss heutzutage bei der Erforschung von Arzneimittelnebenwirkungen ein Partner der Gesundheitsbehörden sein, nicht ein Kontrahent. Ganz in diesem Sinne schreibt M.C. Cone im neuesten «Side Effects of Drugs Annual (1988)»: ² «Es wird oft kritisiert, der Informationsfluss zu den Aufsichtsbehörden sei eine Einbahnstrasse, von der Firma zum Nebenwirkungszentrum, welche einer (pharmazeutischen) Firma wenig Gelegenheit gibt, Rückmeldungen über ihre eigenen Produkte oder über die Deutung der dazu vorgelegten (Nebenwirkungs-) Daten zu erhalten.», und zum Schluss: «Vielleicht hat man doch etwas gelernt seit den Anfängen der Arzneimittel-Registrierung, nämlich, dass es auf lange Sicht ergiebiger ist, geduldig *miteinander* zu sprechen als sich *gegeneinander* zu stellen.» [Übersetzung: Redaktion].

Trotzdem sind auch wir zusammen mit dem Stiftungsrat zur Überzeugung gelangt, dass für die SANZ eine Statutenrevision notwendig sei. Die Ende 1987 in Kraft getretenen Statuten leiten eine neue Epoche ein: die Stellung der SANZ wird verstärkt, und dem Bedürfnis nach mehr Öffentlichkeitsarbeit und Publizität soll entsprochen werden. Praktisch heisst dies, dass einerseits Empfehlungen der SANZ, Nebenwirkungen an die IKS zu melden, verbindlichen Charakter haben und dass andererseits zunächst etwa dreimal jährlich kurze Publikationen über Probleme der Arzneimittelsicherheit erfolgen sollen.

Mit einem seit einem Monat verstärkten Team und mit Hilfe der im Aufbau begriffenen EDV-Anlage sollte es uns demnächst möglich sein, mit der geplanten Serie kurzer Publikationen zum Problem der Arzneimittelsicherheit zu beginnen: Ich hoffe, dass es anregende, nützliche und offene Informationen sein werden.

J. Gartmann

1 Schweiz. Ärztezeitg. 62: 1329, 1981

2 M.C. Cone in: M.N.G. Dukes und L.Beeley (Herausgeber), Side Effects of Drugs Annual 12 - 1988, p.IX, Elsevier Amsterdam, 1988

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.