pharma-kritik

AZ 9500 Wil ISSN 1010-5409

Jahrgang 11 Nr. 20 28. Oktober 1989

Cetirizin (A.-C. Guex) 77
Antihistaminikum – H_1-Blocker – Heuschnupfen – Allergische Rhinitis – Konjunktivitis – Urtikaria – Hydroxyzin – Terfenadin – Astemizol – Sedation
Ketoconazol bei Seborrhoe (U. Käsemodel) 79
Antimykotikum – Pityrosporum ovale – Seborrhoische Dermatitis – Kopfschuppen – Pityriasis capitis – Hydrocortison – Pyrithion-Zink – Selensulfid

Synopsis

Cetirizin

A.-C. Guex

Cetirizin (Zyrtec®) ist ein Antihistaminikum, welches zur Behandlung von Heuschnupfen, allergischer Konjunktivitis und Urtikaria empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Cetirizin, ein Diphenylmethan-Derivat, ist der Hauptmetabolit von Hydroxyzin (Atarax®). Das neue Medikament hat die antihistaminische Wirkung von Hydroxyzin, soll aber nicht sedierend wirken. Der H_1-Rezeptoren-Antagonismus ist in zahlreichen Einzeldosisstudien im Vergleich mit anderen Antihistaminika dokumentiert worden. Es wird angenommen, dass Cetirizin wegen seiner geringen Lipophilie und einer relativ hohen Spezifität für H_1-Rezeptoren kaum zentrale Wirkungen besitzt.
Die Wirkung von Einzeldosen von Cetirizin (10 mg), Terfenadin (Teldane®, 60 mg) und Astemizol (Hismanal®, 10 mg) auf Hautreaktionen nach intrakutaner Histamin-Injektion wurde in einer Doppelblindstudie bei 81 gesunden Probanden verglichen. Unter Cetirizin verkleinerte sich das Erythem nach 4 bis 5 Stunden um durchschnittlich 73,4%, unter Terfenadin um 48,1% und unter Astemizol nur um 6,5%.[1]
Die periphere und die zentrale Wirkung von Cetirizin- und Terfenadin-Einzeldosen wurde in einer placebokontrollierten Studie bei neun gesunden Probanden untersucht. Auch hier wurde die Wirkung auf Histaminquaddeln geprüft: Cetirizin wirkte rascher als Terfenadin; nach 6 Stunden konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medikamenten mehr festgestellt werden. Die zentrale Wirkung wurde durch die Probanden selbst anhand visueller Analogskalen sowie mittels EEG dokumentiert. Im EEG war 6 Stunden nach Medikamenten-Einnahme kein Unterschied zwischen Cetirizin und Placebo feststellbar. Die visuellen Analogskalen zeigten bei einzelnen Individuen sedative Effekte von Cetirizin und Terfenadin; signifikante Unterschiede gegenüber Placebo konnten aber bei diesem kleinen Kollektiv nicht gefunden werden.[2]

Pharmakokinetik

Cetirizin wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden nach 30 Minuten bis 1 Stunde erreicht. Die Wirkung tritt schneller ein als bei Terfenadin. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 10 Stunden. Zum Vergleich: Die Eliminationshalbwertszeit des (für die Wirkung verantwortlichen) aktiven Metaboliten von Terfenadin liegt bei etwa 20 Stunden. (Astemizol hat dagegen eine sehr lange Halbwertszeit von durchschnittlich 19 Tagen.) Eine Studie mit C^{14}-markiertem Wirkstoff ergab, dass Cetirizin nur wenig metabolisiert wird und dass 60% einer Einzeldosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden.[3] Bei Niereninsuffizienz ist mit einer deutlich verlängerten Eliminationshalbwertszeit zu rechnen.[4] Nach einer weiteren Untersuchung ist die Ausscheidung auch im Alter verzögert (Halbwertszeit um 25 Stunden).[5] Bei diesen Patienten ist deshalb eine Dosisanpassung angezeigt.

Klinische Studien

Cetirizin ist in einer Reihe von Doppelblindstudien bei Heuschnupfen und Urtikaria geprüft worden. Die meisten dieser Studien waren von kurzer Dauer und umfassten verhältnismässig kleine Patientenzahlen; leider sind bisher nur wenige Studien veröffentlicht.

Heuschnupfen

Die Wirksamkeit von Cetirizin bei *Gräserpollen-Allergie* wurde in einer kleinen Doppelblindstudie im Vergleich mit *Placebo* untersucht. 36 Patienten mit Heuschnupfen

und/oder Asthma bronchiale erhielten während acht Wochen entweder Cetirizin (2mal 10 mg pro Tag) oder Placebo. Als Reservemedikation stand Terfenadin oder bei Asthma Theophyllin zur Verfügung. Jeder Patient wurde fünfmal im Abstand von jeweils zwei Wochen untersucht und die Pollenkonzentration der Luft täglich registriert. Gemäss der Beurteilung durch die Patienten selbst und durch ihren behandelnden Arzt reduzierte Cetirizin die allergischen Symptome signifikant besser als Placebo.[6]

In einer anderen Doppelblindstudie, die 36 Allgemein-Praxen und ein Spital umfasste, wurde Cetirizin *mit Terfenadin verglichen.* 487 Patienten mit Heuschnupfen erhielten – alle während den gleichen acht Wochen – 10 mg Cetirizin täglich, entweder morgens oder abends, oder zweimal täglich 60 mg Terfenadin. Es ergaben sich kaum nennenswerte Unterschiede zwischen den drei Behandlungsmodalitäten, die alle bei rund 60% der Patienten erfolgreich waren. Wenn Cetirizin am Morgen eingenommen wurde, fand sich eine signifikant bessere Wirkung auf die Augensymptome (Tränen, Irritation) als mit Terfenadin. Über ein Viertel der Teilnehmer beendete die Studie vorzeitig, oft wegen ungenügender Wirkung.[7]

In einer Kurzmitteilung wird ferner über eine kleine Doppelblindstudie berichtet. Während drei Wochen wurde die Wirkung von Cetirizin (2mal 10 mg pro Tag) mit derjenigen von Terfenadin (2mal 60 mg pro Tag) bei 20 Patienten verglichen. Beide Substanzen waren bei Heuschnupfen und Konjunktivitis gleich gut, Asthma-Symptone wurden von Cetirizin wirksamer beeinflusst.[8]

Urtikaria

In einer Doppelblindstudie bei 52 Patienten mit Urtikaria wurde die Wirkung von Cetirizin mit derjenigen von *Terfenadin* verglichen. Die Patienten erhielten während neun Wochen entweder morgens 10 mg Cetirizin und abends Placebo oder zweimal täglich 60 mg Terfenadin. Der optische Aspekt der Urtikaria, die Häufigkeit der Ausbrüche, die Intensität des Juckreizes und die Wirksamkeit der Therapie wurden durch den behandelnden Arzt und die Patienten festgehalten. Beide Behandlungsvarianten führten zu einer signifikanten Besserung der Symptome; nach den ersten drei Wochen erfolgte jedoch keine Wirkungssteigerung mehr. Nach neun Wochen waren fünf Patienten aus der Cetirizin-Gruppe und acht Patienten aus der Terfenadin-Gruppe symptomfrei.[9]

Unerwünschte Wirkungen

Da bisher nur wenige klinische Studien ausführlich publiziert worden sind, können noch kaum zuverlässige Aussagen über Art und Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen gemacht werden. Die Herstellerfirma erwähnt «leichte Müdigkeit», Kopfschmerzen und Magen-Darm-Störungen.
In der oben erwähnten Studie bei Urtikaria-Patienten wurden unerwünschte Wirkungen genauer erfasst: Initial führten Cetirizin und Terfenadin etwa gleich häufig zu Müdigkeit (bei etwa 20% der Patienten), nach der dritten Woche war dieses Symptom unter Terfenadin aber deutlich seltener. Anticholinergische Effekte und gastrointestinale Beschwerden waren durchwegs häufiger bei den mit Cetirizin behandelten Patienten. Leicht erhöhte Leberenzym-Werte waren dagegen in der Terfenadin-Gruppe häufiger zu beobachten.[9]

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Cetirizin (Zyrtec®) ist als Filmtabletten mit 10 mg Wirkstoff erhältlich. Für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren wird empfohlen, einmal täglich (abends) 10 mg einzunehmen. Weshalb das Medikament am Abend genommen werden soll, ist nicht klar. Cetirizin wird in die Muttermilch ausgeschieden und ist deshalb während der Stillzeit kontraindiziert. Bei Kindern unter 12 Jahren sollte es nicht angewendet werden, da keine entsprechenden Studien vorliegen. Cetirizin ist zurzeit nicht kassenzulässig. Mit Tageskosten von Fr. 1.15 ist es etwas billiger als Teldane® forte (120 mg Terfenadin, Fr. 1.25 pro Tag) und etwas teurer als zwei gewöhnliche Teldane®-Tabletten zu 60 mg (Fr. -.90). Die übliche Astemizol-Tagesdosis (10 mg, Hismanal®) kostet Fr. 1.-. Hydroxyzin (Atarax®), die Muttersubstanz von Cetirizin, ist in einer äquipotenten Dosis (25 mg) wesentlich billiger (Fr. -.25).

Kommentar

Die vorliegenden Daten lassen annehmen, dass Cetirizin ein wirksamer H_1-Blocker mit geringen sedierenden Eigenschaften ist und somit z.B. Terfenadin gleicht. Das neue Medikament ist aber klinisch noch wenig dokumentiert. Deshalb kann über die Inzidenz von Müdigkeit (wie auch von anderen Nebenwirkungen) vorläufig keine verlässliche Aussage gemacht werden.
Cetirizin ist der Hauptmetabolit von Hydroxyzin, einem sedierenden Antihistaminikum, dessen Wirksamkeit z.B. bei Urtikaria ausser Zweifel steht. Hydroxyzin wird zu 45 bis 60% zu Cetirizin metabolisiert.[10] *Es ist daher anzunehmen, dass eine Dosis von 25 mg Hydroxyzin eine etwa gleiche antihistaminische Aktivität wie 10 mg Cetirizin entfaltet. Wünschenswert wären Studien, welche die Wirkung von Cetirizin und Hydroxyzin bei Patienten mit Heuschnupfen oder Urtikaria gegen Placebo prüfen würden. Nur so liesse sich entscheiden, ob Cetirizin dem «altbewährten» Hydroxyzin in der antiallergischen Therapie vorgezogen werden sollte.*

Literatur

1 L. Ghys und J.-P. Rihoux: J. Internat. Med. Res.*17:* 24, 1989
2 J.C. Pechadre et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol.*35:* 255, 1988
3 S.G. Wood et al.: Ann. Allergy*59 (Part II):* 31, 1987
4 G.R. Matzke et al.: Ann. Allergy*59 (Part II*): 25, 1987
5 K.J. Simons et al.: Clin. Pharmacol. Ther.*45:* 9, 1989
6 S.M. Panayotopoulos und E.S. Panayotopoulos: Acta Therapeutica *14:* 347, 1988
7 B.H. Davies et al.: Clin. Trials J.*26:* 100, 1989
8 A. Kurzeja et al.: Lancet*1:* 556, 1989
9 C. Arendt und J. Bernheim: Curr. Ther. Res.*46:* 724, 1989
10 F.M. Gengo et al.: Clin. Pharmacol. Ther.*42:* 265, 1987

Synopsis

Ketoconazol bei Seborrhoe

U. Käsemodel

Ketoconazol (Nizoral®) wird als Crème und als Shampoo zur lokalen Behandlung der seborrhoischen Dermatitis und von Kopf-Schuppen empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Ketoconazol war das erste systemisch wirksame, oral verabreichbare Azol-Derivat. Seine fungistatische Wirkung entsteht hauptsächlich durch Enzymhemmung infolge der Bindung an Cytochrom P-450. Dadurch wird die Biosynthese von Ergosterol, einem Pilzwandbestandteil, gehemmt. Ketoconazol hemmt zudem die 5-Lipooxygenase, ein Enzym, das zur Bildung von Leukotrienen notwendig ist.[1] Die klinische Relevanz der daraus folgenden Entzündungshemmung ist nicht geklärt.
Die systemische Verabreichung von Ketoconazol führt zu einer Verminderung der Androgen-Produktion; unter einer Tagesdosis von 200 mg lässt sich auch eine Reduktion der Talgproduktion nachweisen.[2] Anhaltspunkte für eine antiseborrhoische Wirkung bei lokaler Anwendung liegen nicht vor.

Wirkungsmechanismus

Die Tatsache, dass ein Antimykotikum bei seborrhoischer Dermatitis wirksam ist, hat die Diskussion über die Ursache dieser Affektion neu entfacht. Manche Experten sind heute der Meinung, die seborrhoische Dermatitis und Kopfschuppen würden durch *Pityrosporum ovale* ausgelöst. Ketoconazol ist in vitro und in vivo gegen diesen Pilz gut wirksam. Vergleicht man verschiedene Azol-Derivate, so zeigt sich Ketoconazol in niedrigeren Konzentrationen wirksam als Clotrimazol, Econazol und Miconazol.
Eine Reihe von Argumenten sprechen *für eine «mykotische» Genese* der seborrhoischen Dermatitis und der Kopfschuppen. Pityrosporum ovale kann im Bereich dieser Hautaffektionen in grösserer Zahl nachgewiesen werden als auf normaler Haut. Die antimykotische Wirkung ist die einzige Gemeinsamkeit der meisten bei dieser Dermatose angewandten Medikamente. Auch mit einer lokalen Nystatin-Behandlung ist eine Besserung der Pityriasis capitis zu erreichen; erfolgt jedoch eine erneute Besiedelung mit Nystatin-resistenten Pityrosporum ovale, so tritt ein Rezidiv auf.[3] Eine entsprechende Studie mit Ketoconazol liegt allerdings nicht vor.
Es gibt jedoch auch Überlegungen, die *gegen Pityrosporum als alleinige Ursache* sprechen: Dass Pityrosporum ovale bei seborrhoischer Dermatitis gehäuft vorkommt, lässt sich auch dadurch erklären, dass dieser Pilz cholesterinhaltige Nährmedien benötigt. Zudem lässt sich Pityrosporum ovale längst nicht bei allen Patienten mit seborrhoischer Dermatitis bzw. Schuppen nachweisen. Auch bei pilzfreien Patienten kann mit Ketoconazol ein Behandlungserfolg erreicht werden. Schliesslich kann bei mit Pilz befallenen Patienten die Dermatitis abheilen, obwohl der Pilz immer noch nachweisbar ist.[4]

Phamakokinetik

Eine perkutane Resorption von Ketoconazol ist beim Erwachsenen nicht nachzuweisen (Nachweisgrenze 2 µg/l). Bei Kindern sind nach lokaler Anwendung niedrige Plasmaspiegel (ungefähr 1/60 des therapeutischen Spiegels) gefunden worden. Ketoconazol scheint sich bevorzugt an Keratin zu binden. So sind an den Haaren noch 3 Tage nach dem Shampoonieren Konzentrationen vorhanden, die nicht nur eine fungistatische, sondern eine fungizide Wirkung vermuten lassen. Es ist aber unklar, welcher Ketoconazol-Konzentration die Pilze auf der Kopfhaut tatsächlich ausgesetzt sind.

Klinische Studien

Es liegen verschiedene, meistens kleine Doppelblindstudien vor, die die Wirksamkeit einer vierwöchigen Therapie mit Ketoconazol aufzeigen. Ketoconazol wurde auch (in teilweise unpublizierten Studien) mit lokalen Steroiden, Selensulfid (Selsun®) und Pyrithion-Zink (Bestandteil verschiedener Lokaltherapeutika) verglichen.
Die Wirkung einer zweiprozentigen Ketoconazol-Crème (2mal/Tag) und eines zweiprozentigen Shampoos (2mal/Woche) wurde in einer bisher nicht publizierten Doppelblindstudie bei 34 an seborrhoischer Dermatitis leidenden Patienten *mit Placebo verglichen.* Kontrolliert wurden Schuppung, Juckreiz, Entzündung und Rötung. Zudem wurde untersucht, ob ein Behandlungserfolg mit dem Verschwinden von Pityrosporum ovale korreliert. Nach vier Wochen hatte sich die Entzündung in der Placebo-Gruppe in 36% der Fälle gebessert. Unter Ketoconazol wurde eine Besserung in 100% erreicht. Zu Behandlungsbeginn konnte Pityrosporum ovale nur bei sechs Patienten nachgewiesen werden. Bei allen drei mit Ketoconazol behandelten sowie bei zwei von drei Patienten unter Placebo verschwand der Pilz unter der Therapie.
In einer weiteren Doppelblindstudie mit 20 an seborrhoischer Dermatitis des Kopfes und/oder Kopfschuppen leidenden Patienten wurde Ketoconazol lokal *mit Placebo verglichen.* Die zwei je vier Wochen dauernden Phasen der Crossover-Studie wurden durch ein vierwöchiges therapiefreies Intervall unterbrochen. Dieser Aufbau der Studie ermöglicht, in der initial mit Ketoconazol erfolgreich behandelten Gruppe die *Rückfallrate* zu beurteilen. Nur drei der zehn Patienten zeigten keinen Rückfall bis zum Studienende.[5] Dies ist nicht überraschend, da in einer Studie, in der die systemische Therapie der Seborrhoe mit Ketoconazol (200 bis 400 mg/Tag per os) untersucht wurde, ebenfalls hohe Rückfallraten beobachtet wurden.[6]
In einer anderen Doppelblindstudie mit 72 an seborrhoischer Dermatitis leidenden Patienten wurde die Wirkung von Ketoconazol (zweiprozentige Crème, einmal täglich) mit derjenigen von *Hydrocortison* (einprozentige Crème, einmal täglich) verglichen. Klinische Besserung oder Heilung wurde bei 80% der Ketoconazol-Gruppe

und bei 94% unter Hydrocortison gefunden. In keinem der untersuchten Kriterien wie Schuppung, Rötung, Juckreiz, Papel-Bildung fanden sich signifikante Unterschiede.[7]

Nach Firmenangaben wurde sodann in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie bei 139 an Kopfschuppen leidenden Patienten die Wirkung von einprozentigem Ketoconazol-Shampoo mit derjenigen von einprozentigem *Zink-Pyrithion-Shampoo* verglichen. Alle Behandlungsvarianten (auch die als Placebo dienende Shampoogrundlage) ergaben eine Besserung; zwischen den beiden aktiven Medikamenten fand sich kein signifikanter Unterschied.

In einer weiteren nicht-publizierten Studie bei 51 an seborrhoischer Dermatitis und/oder Kopfschuppen leidenden Patienten wurde die Wirksamkeit von Ketoconazol-Shampoo (2%) mit derjenigen von *Selensulfid* (2,5%) verglichen. Die Medikamente waren ähnlich wirksam. Vier Wochen nach Therapieende zeigte die mit Ketoconazol behandelte Gruppe eine signifikant niedrigere Rückfallsrate (18%) als die mit Selensulfid behandelten Patienten (67%).

In einer offenen Studie mit 12 an seborrhoischer Dermatitis leidenden *Säuglingen* (Durchschnittsalter 3 Monate) wurde die Wirkung der zweiprozentigen Ketoconazol-Crème (ein- bis zweimal/Tag) untersucht. Nach fünf Tagen liess sich bei neun der zwölf Säuglinge eine Besserung nachweisen. Bei den drei Patienten, die eine Verschlechterung zeigten, wurde mittels Biopsie die Diagnose einer anderen Hautkrankheit gestellt. Die mykologischen Untersuchungen konnten in *keinem* Fall Pityrosporum ovale nachweisen. Der im Plasma messbare Ketoconazol-Spiegel betrug im Mittel 67 ng/ml, was rund 1/60 der therapeutischen Plasmaspiegel bei oraler Gabe entspricht.[8]

Unerwünschte Wirkungen

Vierzig Individuen, die während sechs Monaten regelmässig Ketoconazol-Shampoo verwendeten, wurden im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen beobachtet. Es wurden *keine Veränderungen* der *renalen* oder *hepatischen Laborwerte* festgestellt. Bei vier Patienten (10%) kam es zu unerwünschten Wirkungen (je ein Fall von exfoliativer Dermatitis, Jucken und Hauttrockenheit, Haarveränderungen und Pustelbildung).

Nach Firmenangaben kann die lokale Ketoconazol-Therapie auch selten einmal ein Exanthem, eine Zunahme der Schuppenbildung, eine Kontaktdermatitis, lokale Hautreaktionen, Hautbrennen oder Jucken hervorrufen. Zudem kann es zu Haarveränderungen (fettigem, klebrigem oder trocken-sprödem Haar) sowie zu Haarausfall kommen.

Verabreichung, Dosierung und Kosten

Nizoral®-Crème (Ketoconazol 2%) ist kassenzulässig. Sie soll einmal (eventuell zweimal) täglich auf die betroffenen Hautareale aufgetragen werden. Da ein deutlicher Behandlungserfolg erst nach zwei bis vier Wochen zu erwarten ist, ist eine kürzere Behandlungsdauer nicht empfehlenswert. Die 30 g-Tube kostet Fr. 19.30. 70 g Pyrithion-Zink-Crème (Desquaman®) kosten nur Fr. 9.90.

Nizoral®-Shampoo (Ketoconazol 2%) ist nicht kassenzulässig. Bei Kopf-Schuppen soll die Anwendung zweimal wöchentlich, während mindestens zwei bis vier Wochen erfolgen. Für die Rezidiv-Prophylaxe wird empfohlen, das Shampoo ein- oder zweimal wöchentlich anzuwenden. 60 ml Ketoconazol-Shampoo kosten Fr. 29.70, 100 ml kosten Fr. 43.30. Die Behandlung mit Pyrithion-Zink oder Selensulfid ist deutlich billiger: 60 g eines Shampoos mit Pyrithion-Zink kosten Fr. 8.50, 60 ml der Selensulfid-Suspension kosten Fr. 8.95.

Kommentar

Die lokale Applikation von Ketoconazol ist zur Behandlung der seborrhoischen Dermatitis und von Kopfschuppen wirksam. Ob diese Wirkung tatsächlich auf dem antimykotischen Effekt von Ketoconazol beruht, erscheint nicht restlos überzeugend. Denkbar wäre auch, dass es sich um eine relativ unspezifische entzündungshemmende Wirkung handelt. Das Medikament ist bisher nur sehr beschränkt mit anderen «antiseborrhoischen» Wirkstoffen verglichen worden. Nicht zuletzt mit Rücksicht auf den hohen Preis wäre es wesentlich zu wissen, ob Ketoconazol z.B. Selensulfid in Wirksamkeit und Verträglichkeit überlegen ist.

Problematisch ist auch, dass bisher noch kaum Langzeituntersuchungen vorliegen. Medikamente, die bei einer so häufig rezidivierenden Affektion eingesetzt werden, sollten im Hinblick auf eine Langzeittoxizität oder eventuelle Resistenzentwicklung besonders sorgfältig dokumentiert sein. Von Bedeutung wäre ferner, ob eine Rezidivprophylaxe mit Ketoconazol auch in reduzierter Dosis oder mit längeren Verabreichungsintervallen möglich ist.

Bei den (selbstlimitierten) seborrhoischen Hautaffektionen der Säuglinge sollte auf die lokale Anwendung von Ketoconazol verzichtet werden, da das Medikament doch in kleinen Mengen resorbiert wird.

Literatur

1 J.R.Beetens et al.: Biochem. Pharmacol.*35:* 6: 883, 1986
2 P. De Perdini et al.: Int. J. Tiss. Reac.*10:* 111, 1988
3 R.M. Gosse, R.W. Vanderwyk: J. Soc. Cosmet. Chem*20:* 603, 1969
4 M. Harms: Méd. Hyg.*43:* 905, 1985
5 M.M. Carr et al.: Br. J. Dermatol.*116:* 213, 1987
6 G.P. Ford et al.: Br. J. Dermatol.*111:* 603
7 J.D. Stratigos et al.: J. Am. Acad. Dermatol.*19:* 850, 1988
8 A. Taieb et al.: Abstract, Société Française de Dermatologie, Journées Dermatologiques de Paris, 8-11 mars 1989

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Anne-Catherine Guex, Ulf Käsemodel, Urspeter Masche
Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (Göttingen)
Verlagsmitarbeiter: Susanne Brändle-Schibenegg, Remo De Toffol
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

© 1989 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.