

|  |       |                  |
|--|-------|------------------|
| Jahrgang 15  | Nr. 3 | 14. Februar 1993 |
| <b>Dexfenfluramin</b> (R. Keller) .....  |       | 9                |
| Ein serotoninerges Appetitzügler mit guter Wirksamkeit. Bei einer maximalen Behandlungsdauer von drei Monaten ist allerdings nicht mit einer dauerhaften Gewichtsreduktion zu rechnen. Auch die mögliche Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie als gefährlichste Nebenwirkung mahnt zur Zurückhaltung. |       |                  |
| <b>Adenosin</b> (K. Tobler) .....  |       | 11               |
| Ein neues Antiarrhythmikum, das sich zur Behandlung paroxysmaler supraventikulärer Tachykardien eignet. Es ist ähnlich wirksam wie Verapamil.  |       |                  |

## Synopsis

### Dexfenfluramin

R. Keller

Dexfenfluramin (Isomeride®) ist ein serotoninerges Appetitzügler.

#### Chemie/Pharmakologie

Dexfenfluramin ist die rechtsdrehende Form des Fenfluramin-Racemats (Ponflural®) und zählt zu den Amphetaminderivaten. Es wirkt hauptsächlich an serotoninergen Synapsen, wo es eine vermehrte Ausschüttung und eine verminderte Wiederaufnahme von Serotonin bewirkt. Die erhöhte Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt steigert die Aktivität der postsynaptischen Neuronen, was unter anderem ein Sättigungsgefühl auslöst.

#### Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe wird Dexfenfluramin praktisch vollständig aus dem Darm resorbiert. 20 bis 25% einer Dosis unterliegen in der Leber einer präsystemischen Metabolisierung («first-pass»). Maximale Plasmaspiegel sind nach etwa 4 Stunden erreicht. Die Eliminations-Halbwertszeit liegt bei 18 Stunden.

Das Medikament wird zu 80 bis 90% in der Leber metabolisiert. 5 bis 10% werden zum aktiven Metaboliten Dexnorfenfluramin umgebaut. Dieser ist nur etwa halb so wirksam wie Dexfenfluramin, hat aber mit 32 Stunden beinahe die doppelte Halbwertszeit. Die restlichen Metaboliten sind inaktiv. Dexfenfluramin und seine Metaboliten werden im Urin ausgeschieden.<sup>2</sup>

#### Klinische Studien

Die Mehrzahl der klinischen Studien untersuchte die Wirksamkeit von Dexfenfluramin bei Personen mit *ausgeprägter Adipositas ohne Begleitstörungen*.

Die *Kurzzeitstudien* (Dauer: 3 Monate) umfassten jeweils nur kleine Personenzahlen. In der Regel wurde eine Tagesdosis von 2mal 15 mg Dexfenfluramin verabreicht und die appetithemmende Wirkung mit Placebo verglichen. Eine Reduktionsdiät gehörte zum Konzept praktisch aller Studien.

Dexfenfluramin führte bei adipösen Personen zu einer kontinuierlichen Gewichtsabnahme von 3 bis 10 kg innerhalb von 3 Monaten. Einer Behandlung mit Placebo war Dexfenfluramin im allgemeinen signifikant überlegen. In einer Studie konnte jedoch auch mit Placebo eine signifikante Gewichtsabnahme erzielt werden. Der Grund dafür war wahrscheinlich die rigorose Diät.<sup>2</sup>

Nach dem Absetzen der Medikation kam es jedoch oft zu einer stetigen Gewichtszunahme, bis nach wenigen Monaten das Ausgangsgewicht wieder erreicht war.<sup>2</sup>

Von besonderem Interesse ist eine grosse *Langzeitstudie*. Sie umfasste 822 adipöse Personen (über 120% des idealen Körpergewichtes) und dauerte ein Jahr. Etwa die Hälfte erhielt 2mal 15 mg Dexfenfluramin pro Tag, die Kontrollgruppe Placebo. Alle erhielten Diätinstruktionen. Nur 483 Personen beendeten die Studie, 256 aus der Dexfenfluramingruppe und 227 aus der Placebogruppe. Die übrigen hatten die Studie aus sozialen oder medizinischen Gründen oder wegen Misserfolgs abgebrochen. Das Ausgangsgewicht betrug bei beiden Gruppen im Mittel 97 kg. Nach 12 Monaten hatten die Probanden der Dexfenfluramingruppe durchschnittlich 9,8 kg abgenommen, die Probanden der Placebogruppe 7,2 kg. Die Gewichtsreduktion erfolgte bei beiden Gruppen in den ersten 6 Monaten der Behandlung. In der Dexfenfluramingruppe blieb das

Gewicht danach weitgehend konstant, während sich bei der Placebogruppe eine Tendenz zum Gewichtsanstieg abzeichnete.<sup>3</sup> Andere Langzeitstudien zeigen einen ähnlichen Verlauf.<sup>4</sup>

Verschiedene kleine Einzelstudien beschäftigten sich mit speziellen Indikationen. So wurde die Wirkung von Dexfenfluramin beim *prämenstruellen Syndrom*, bei *saisonalen Depression* und nach einer *Raucherentwöhnung* untersucht. Erniedrigte Serotoninspiegel sollen dabei für das gestörte Essverhalten und die Entwicklung der Adipositas eine Rolle spielen.<sup>2</sup> Auch wurde der Frage nachgegangen, ob Dexfenfluramin auf die Adipositas bei *Diabetes mellitus*, auf die *Neuroleptika-bedingte Fettsucht*<sup>2,3</sup> sowie auf das sehr starke Verlangen gewisser adipöser Personen nach Kohlehydraten («*carbohydrate craving*»)<sup>6</sup> einen Einfluss habe. Eindeutige Schlussfolgerungen lassen sich aus diesen kleinen Studien jedoch nicht ableiten.

Vergleichsstudien von Dexfenfluramin mit *Fenfluramin-Racemat* oder anderen Appetitzüglern finden sich keine in der Literatur. Damit bleibt insbesondere offen, ob zwischen dem neueren Dexfenfluramin und dem schon länger verwendeten Fenfluramin-Racemat klinisch relevante Unterschiede bestehen.

### Unerwünschte Wirkungen

Häufig auftretende unerwünschte Wirkungen sind Übelkeit, Durchfall, Verstopfung und Mundtrockenheit. Selten werden Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen, Depressivität, Schlaflosigkeit und Pollakisurie beschrieben.<sup>1,2</sup> Der australischen Nebenwirkungszentrale wurden bis Dezember 1991 67 Fälle mit insgesamt 154 unerwünschten Wirkungen unter Dexfenfluramin gemeldet. 30% davon waren neurologischer Natur, 20% entsprachen psychiatrischen Problemen und 15% betrafen gastrointestinale Beschwerden.<sup>7</sup> 1992 hat pharma-kritik dazu ausführlicher berichtet.<sup>8</sup>

Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist die Entwicklung einer *pulmonalen Hypertonie*. Dieses Problem trat bereits bei den Amphetaminen auf. Bisher sind im Zusammenhang mit Dexfenfluramin mindestens sechs Fälle beschrieben worden. Der Fall einer 30jährigen Schweizerin, die an den Folgen der pulmonalen Hypertonie verstarb, dokumentiert die Tragweite dieser Nebenwirkung. In der 34. Schwangerschaftswoche wurde diese Frau schwer dyspnoisch ins Universitätsspital Zürich eingewiesen. Im EKG fand man Hinweise auf eine fortgeschrittene rechtsventrikuläre Dilatation; das Ventilations-Perfusionsszintigramm zeigte keine Lungenembolien. Der anschliessend durchgeführte Kaiserschnitt wurde von der Patientin hämodynamisch gut toleriert. Postoperativ verschlechterte sich jedoch die pulmonale Hypertonie. Die intensivmedizinische Behandlung blieb ohne Erfolg. Am dritten Hospitalisationstag erlitt die Patientin einen Herzstillstand; tags darauf verstarb sie an einem akuten Rechtsherzversagen. Anamnestisch hatte die Patientin vor der Schwangerschaft während sechs Monaten Dexfenfluramin eingenommen.<sup>9</sup>

Wie das erwähnte Beispiel zeigt, ist die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie nicht nur während, sondern bis mehrere Monate *nach dem Absetzen* von Dexfenfluramin möglich. Alle Behandelten müssen deshalb dringend darauf hingewiesen werden, sich bei Atembeschwerden, Brustschmerzen oder Synkopen unverzüglich beim Arzt zu melden.

*Interaktionen:* Dexfenfluramin soll als Serotonin-Wiederaufnahmehemmer nicht zusammen mit MAO-Hemmern eingenommen werden. Die Kombination dieser beiden Stoffgruppen hatte im Zusammenhang mit anderen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern zu schweren Allgemeinreaktionen geführt. Zwischen dem Absetzen des einen Medikamentes und der Einnahme des andern muss eine Zeitspanne von mindestens zwei Wochen eingehalten werden.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Dexfenfluramin (Isomeride®) ist als Kapseln zu 15 mg erhältlich. Es ist nicht kassenzulässig. Empfohlen wird eine Dosis von je einer Kapsel morgens und abends zu den Mahlzeiten. Die Verabreichung soll auf 12 Wochen begrenzt werden. *Kontraindiziert* ist Dexfenfluramin bei Personen mit einer Psychose in der Anamnese oder mit einer Depression (Ausnahme: saisonale Depression), bei Patienten mit einem Glaukom oder mit bekanntem Medikamentenabusus sowie bei Leber- und Niereninsuffizienz, in der Schwangerschaft (Kategorie C) und bei Kindern und Jugendlichen im Wachstum.

Die Behandlung während eines Monats kostet Fr. 64.30. Eine Behandlung mit Fenfluramin-Racemat (Ponflural®) ist mit rund Fr. 45.- pro Monat doch deutlich billiger.

### Kommentar

*Dexfenfluramin ist ein wirksamer Appetitzügler und relativ gut verträglich. Ob es wirksamer als Fenfluramin-Racemat ist, kann mangels Vergleichsstudien nicht beurteilt werden. Sowohl Dexfenfluramin als auch Fenfluramin-Racemat kommen als Ursache einer pulmonalen Hypertonie in Betracht. Von einer Anwendung, die länger als drei Monate dauert, ist deshalb abzuraten. Andererseits ergeben Kurzzeittherapien keinen dauerhaften Effekt. Zu denken gibt auch die Tatsache, dass sich in der beschriebenen Langzeitstudie rund drei Viertel des Appetitzügler-Effektes mit einem Placebo erreichen liessen. Eine einfache Lösung, die überflüssigen Kilos längerfristig loszuwerden, existiert auch mit Dexfenfluramin nach wie vor nicht.*

### Literatur

- 1 Turner P. *Drugs* 1990; 39 (Suppl. 3): 53-62
- 2 McTavish D, Heel RC. *Drugs* 1992; 43: 713-33
- 3 Guy-Grand B et al. *Rev Med Int* 1989; 10(3): 271-7
- 4 Mathus-Vliegen EMH et al. *J Int Med* 1992; 232: 119-27
- 5 Silverstone T. *Drugs* 1992; 43: 820-36
- 6 Andersson B et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 249-54
- 7 Austr Adv Drug Reactions Bull 1992; 11(No 1): 3
- 8 pharma-kritik 1992; 14-5
- 9 Atanassoff PG et al. *Lancet* 1992; 339: 436

## Adenosin

K. Tobler

Adenosin (Krenosin®) ist ein neues Antiarrhythmikum, das zur Diagnose und Therapie paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardien empfohlen wird. Es wird auch in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung angewendet.

### Chemie/Pharmakologie

Adenosin ist ein endogenes Purinnukleosid, das in allen Körperzellen vorkommt. Die Wirkung von Adenosin wird durch die Bindung an extrazelluläre Adenosin-Rezeptoren vermittelt.<sup>1</sup>

*Schnell intravenös* verabreichtes Adenosin verlangsamt dosisabhängig die atrio-ventrikuläre Erregungsleitung (AH-Intervall). Dadurch führt es zu einer verzögerten Überleitung am AV-Knoten oder zu einem AV-Block (negativ dromotrope Wirkung). Die Erregungsleitung distal vom His-Bündel (HV-Intervall) bleibt weitgehend unbeeinflusst. Es verlangsamt die Aktivität des Sinusknotens (negativ chronotrope Wirkung) und steigert den koronaren Blutfluss. Diese Wirkungen sind kurzdauernd; sie treten nach 10 bis 20 Sekunden ein und dauern bis zu 20 Sekunden. Der passageren Sinusbradykardie folgt eine Reflaxtachykardie.<sup>1,2</sup>

*Kontinuierlich intravenös* verabreichtes Adenosin zeigt andere Wirkungen. Der AV-Knoten wird nicht beeinflusst; dagegen senkt es den mittleren arteriellen Blutdruck durch Senkung des diastolischen Blutdrucks. Es kann zu einer dosisabhängigen Sinustachykardie führen und steigert den koronaren Blutfluss.<sup>1,2</sup>

### Pharmakokinetik

Adenosin wird nach oraler Gabe nicht resorbiert. Bei intravenöser Verabreichung wird Adenosin sehr schnell von den Erythrozyten und den Gefässendothelien aufgenommen. Dort wird es zu Inosin umgesetzt oder zu Adenosinmonophosphat phosphoryliert. Adenosin hat eine Plasmahalbwertszeit von wenigen Sekunden. Für seine Wirksamkeit ist deshalb auch von Bedeutung, ob der Injektionsort eine periphere oder eine zentrale Vene ist.<sup>1,3</sup>

### Klinische Studien

In allen nachfolgend beschriebenen Studien wurde Adenosin jeweils in eine *periphere* Vene injiziert.

#### *Therapeutische Anwendung*

Mehr als 90% der *supraventrikulären Tachykardien* mit einer Frequenz von mehr als 150/Minute schliessen den AV-Knoten in den «Reentry»-Mechanismus ein.<sup>4</sup> Adenosin verlangsamt oder blockiert die Überleitung im AV-Knoten und kann so paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien in einen Sinusrhythmus überführen. Bei rund

90% von etwa 600 dokumentierten Fällen wurde Adenosin erfolgreich angewendet.<sup>5</sup> In einer Doppelblindstudie bei 116 Personen mit paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie wurde aufeinanderfolgend 3, 6, 9 und 12 mg Adenosin oder Placebo als Bolus gespritzt. Die höhere Dosis wurde jeweils nach 2 Minuten und nur bei Misserfolg der niedrigeren gegeben. Die kumulativen Erfolgsraten von Adenosin waren 35%, 63%, 80% und 91%. Placebo war in insgesamt 16% erfolgreich.<sup>6</sup>

Adenosin erwies sich als *ähnlich wirksam wie Verapamil* (z.B. Isoptin®). In einer Doppelblindstudie erhielten 61 Personen mit paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie Adenosin (6 mg/2 Sekunden, wenn nötig 12 mg) und 70 Personen Verapamil (5 mg/2 Minuten, wenn nötig 7,5 mg). Die kumulativen Erfolgsraten waren 93% für Adenosin und 91% für Verapamil. Bei 9% der mit Adenosin und 3% der mit Verapamil Behandelten trat die supraventrikuläre Tachykardie nach kurzer Zeit wieder auf. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.<sup>6</sup>

In einer retrospektiven Studie wurden 164 Episoden von paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie untersucht. Verapamil wurde bei 112 Episoden gegeben, Adenosin bei 52 Episoden. Verapamil war bei 91 von 112 Episoden (81%) erfolgreich, Adenosin bei 49 von 52 Episoden (96%). Die benötigte Dosis war für beide Medikamente sehr unterschiedlich; sie reichte für Verapamil von 3 bis 30 mg (durchschnittlich 8 mg), für Adenosin von 2,5 bis 30 mg (durchschnittlich 10 mg). Die Wirkung von Adenosin trat jeweils innerhalb einer Minute ein (durchschnittlich nach 20 Sekunden), bei Verapamil dauerte es 2 bis 55 Minuten. Bei 36% der mit Adenosin behandelten Personen trat die supraventrikuläre Tachykardie innerhalb weniger Minuten erneut auf. Bei Verapamil waren es nur 3%.<sup>7</sup>

#### *Diagnostische Anwendung*

Eine *ventrikuläre Tachykardie* ist von einer *supraventrikulären Tachykardie mit aberrierender Erregungsleitung* im EKG schwierig zu unterscheiden und Fehldiagnosen sind häufig. Bei einer Tachykardie supraventrikulären Ursprungs kann Adenosin diese beenden, falls der AV-Knoten Teil des «Reentry»-Mechanismus ist. Aber auch wenn dies nicht der Fall ist, verlangsamt Adenosin durch die verzögerte AV-Überleitung die Ventrikelaktivität und kann so die zugrundeliegende Vorhofsaktivität entlarven. Auf ventrikuläre Tachykardien hat Adenosin – abgesehen von wenigen Einzelfällen – keinen Einfluss. In mehr als 90% liess sich mit Adenosin eine supraventrikuläre von einer ventrikulären Tachykardie unterscheiden. Die Gabe von Adenosin bei einer Fehldiagnose führte bisher nicht zu den bedrohlichen Nebenwirkungen (schwere Hypotonie, Herzstillstand), wie sie unter Verapamil bekannt sind. Die bisherigen Erfahrungen mit Adenosin sind aber noch begrenzt.<sup>1,2,8</sup>

Auch bei Personen mit Präexzitations-Syndrom treten paroxysmale Tachykardien auf. Gefahr droht diesen Personen vor allem bei einem Vorhofflimmern, da dieses eine Kammertachykardie oder ein Kammerflimmern auslösen

kann. Ein *latentes Präexzitations-Syndrom* ist normalerweise im EKG nicht erkennbar, da die Erregungsleitung über den AV-Knoten schneller verläuft als über den akzessorischen Weg. Wird der AV-Knoten jedoch verlangsamt oder blockiert, dann nimmt die Erregungsleitung den akzessorischen Weg und das Präexzitations-Syndrom zeigt sich im EKG. Nur wenige kleine Studien beschäftigten sich bisher mit der Frage, wie sicher mit Adenosin diese Diagnose gestellt werden kann. Die vorliegenden Resultate sind jedoch vielversprechend.<sup>1,9</sup>

Die Kombination von Adenosin mit der Thallium-Szintigraphie wird in der *Diagnostik der koronaren Herzerkrankung* angewendet.<sup>10</sup>

In der *Gefässchirurgie* wurde Adenosin erfolgreich eingesetzt, um eine kontrollierte Hypotonie zu bewirken.<sup>1</sup>

#### *Adenosintriphosphat (ATP)*

ATP hat weitgehend die gleichen Wirkungen und Nebenwirkungen wie Adenosin. Es ist anzunehmen, dass seine Wirkung durch das entstehende Adenosin zustande kommt. Der wichtigste Unterschied zwischen den beiden ist die chemische Stabilität. Während der Lagerung unterliegt ATP einem spontanen, temperaturabhängigen Zerfall.<sup>5</sup> In der Schweiz ist ATP nicht erhältlich.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Bei 30 bis 70% der Patienten treten unerwünschte Wirkungen auf.<sup>5</sup> Am häufigsten sind Hautrötung, Dyspnoe und Druckgefühl oder Schmerz über der Brust. Dieser Schmerz kann die Symptome eines Duodenalulkus oder eine kardiale Ischämie imitieren. Weniger oft werden Übelkeit, Kopfschmerzen oder Schwindel beschrieben. Auch eine Bradykardie kann vorkommen. Wie andere Antiarrhythmika hat auch Adenosin ein arrhythmogenes Potential. Vorübergehendes Vorhofflattern oder -flimmern, Extrasystolen und ventrikuläre Tachykardien wurden beobachtet.<sup>1-3</sup>

Eine einzige Inhalation von Adenosin kann bei Personen mit Asthma bronchiale zu einer Bronchokonstriktion führen, die über 30 Minuten andauern kann. Nach intravenöser Gabe wurde dies bisher nur in einem Fall beobachtet. Vorsicht ist bei dieser Gruppe aber geboten.<sup>2,5</sup>

*Interaktionen:* Dipyridamol (Persantin®) hemmt den Transport von Adenosin durch die Zellmembran und verstärkt dessen Wirkung etwa um das Vierfache.<sup>1,5</sup> Die Methylxanthine (z.B. Theophyllin, Coffein) sind nicht-selektive Adenosinantagonisten und binden kompetitiv an die Adenosinrezeptoren.<sup>1</sup>

#### **Dosierung, Verabreichung, Kosten**

Adenosin (Krenosin®) ist als Stechampullen zu 6 mg (3 mg/ml) erhältlich. Es ist nicht kassenzulässig. Zur Diagnose oder Therapie einer paroxysmalen supraventrikulären Tachykardie wird für Erwachsene eine Anfangsdosis von 6 mg als schnelle intravenöse Bolusinjektion in eine periphere Vene empfohlen. Bei einem Misserfolg sollen nach 1 bis 2 Minuten 12 mg Adenosin ebenfalls als Bolus gegeben werden.

Bei Personen, die Dipyridamol einnehmen, soll Adenosin vorsichtig dosiert werden. Eine Dosis von 1 mg zeigte bereits Wirkung. Bei Patienten mit AV-Block Grad II oder III oder «Sick-Sinus»-Syndrom soll Adenosin ohne funktionierenden Herzschrittmacher nicht gegeben werden.<sup>1</sup> Eine Ampulle Adenosin 6 mg kostet Fr. 13.85, eine Ampulle Verapamil 5 mg ist vergleichsweise billig: Fr. 1.10 (Flamon®), Fr. 2.- (Isoptin®).

#### **Kommentar**

*Zur Behandlung einer paroxysmalen supraventrikulären Tachykardie mit AV-Knoten-«Reentry» hat sich Adenosin als wirksames und gut verträgliches Medikament erwiesen. Als Mittel der ersten Wahl kann Adenosin empfohlen werden, wenn eine Anwendung von Verapamil wegen der negativ inotropen Wirkung und wegen der Vasodilatation nicht geeignet ist: bei ausgeprägter Hypotonie, bei Herzinsuffizienz und wenn Beta-Blocker eingenommen werden. Auch wenn der Ursprungsort der Tachykardie unsicher ist, ist Adenosin Verapamil vorzuziehen. Die Anwendung von Adenosin in der Praxis ist nicht mit grösseren Risiken verbunden als diejenige von Verapamil.*

#### *Literatur*

- 1 Faulds D et al. *Drugs* 1991; 41: 596-624
- 2 Camm AJ, Garratt CJ. *N Engl J Med* 1991; 325: 1621-9
- 3 Pelleg A, Porter RS. *Pharmacother* 1990; 10: 157-74
- 4 Freilich A, Tepper D. *Am Heart J* 1992; 123: 1324-8
- 5 Rankin AC et al. *Am J Med* 1992; 92: 655-64
- 6 DiMarco JP et al. *Ann Int Med* 1990; 113: 104-10
- 7 Rankin AC et al. *Q J Med* 1990; 74: 203-8
- 8 Sharma AD et al. *Am J Med* 1990; 88: 337-43
- 9 Garratt CJ et al. *Am J Cardiol* 1990; 65: 868-73
- 10 Tucker KJ et al. *Herz* 1992; 17: 122-36

---

#### *Mitarbeiter dieser Ausgabe*

Dr. R. Keller, Vordergasse 31, CH-8200 Schaffhausen

---

#### **Korrigendum**

Zum Artikel «Orales Magnesium in der Schwangerschaft?» im Heft Nr. 21 des letzten Jahrgangs (*pharmakritik* 1992; 14: 83-4):

Auf Seite 84 muss es im letzten Abschnitt des Textes heissen: Als Tagesdosis gelten 15 bis 20mmol *Magnesium* (z.B. als *Magnesiumaspartat*) als gut verträglich (statt: ...15 bis 20mmol Magnesiumaspartat).

---

## **pharma-kritik**

---

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)

Redaktion:

Marianne Beutler, Nicole Gallmann, Peter Ritzmann, Katharina Tobler  
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,  
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt  
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 92.- (Studenten Fr. 46.-),

Zweijahresabonnement Fr. 154.-, Einzelnummer Fr. 7.-

Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18

© 1993 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.