

# pharma-kritik

AZ 9500 Wil

ISSN 1010-5409

Jahrgang 11	Nr. 15	14. August 1989
<b>Nedocromil</b> (A.-C. Guex).....		57
Asthma bronchiale – Entzündungszellen – Antiallergische Wirkung – Bronchokonstriktion – Cromoglicinsäure – Kortikosteroid-Aerosole – Inhalative Therapie		
<b>Plädoyer für eine rationale Therapie</b> (E. Gysling).....		59

## Synopsis

### Nedocromil

A.-C. Guex

Nedocromil (Tilade®) ist ein neues Antiasthmatikum, welches wie die Cromoglicinsäure die Freisetzung von Mediatoren aus Entzündungszellen hemmt.

#### Chemie/Pharmakologie

Nedocromil-Natrium (im folgenden Text kurz als Nedocromil bezeichnet) ist das Dinatriumsalz einer Pyranochinolinondicarbonsäure. Das Molekül ist strukturell entfernt mit der Cromoglicinsäure (Lomudal®) verwandt.

Wie die Cromoglicinsäure hemmt Nedocromil die Freisetzung von Mediatoren aus Entzündungszellen (Mastzellen, Makrophagen, Granulozyten, Thrombozyten, Monozyten u.a.) nach Stimulation mit einem Antigen oder mit einem anderen Reiz. Nedocromil hemmt so drei Phasen der Asthma-Pathogenese (die asthmatische Sofortreaktion, die asthmatische Spätreaktion und die Entstehung einer bronchialen Hyperreagibilität).<sup>1</sup>

In verschiedenen Tiermodellen zeigte Nedocromil eine ähnliche antiallergische Wirksamkeit wie die Cromoglicinsäure. Wirksamer als die letztere war Nedocromil bei Affen, die mit *Ascaris* sensibilisiert worden waren.<sup>2</sup>

Beim Menschen wurde die antiasthmatische Wirksamkeit von Nedocromil in zahlreichen Einzeldosis-Studien dokumentiert. Die Inhalation von 2 oder 4 mg Nedocromil 20 bis 30 Minuten vor einem bronchokonstriktorischen Reiz (Allergen, Schwefeldioxid, kalte Luft, körperliche Anstrengung u.a.) schützt vor Bronchospasmen. Diese Wirkung unterscheidet

sich signifikant von der Placebowirkung; im Vergleich mit Cromoglicinsäure zeigt Nedocromil eine ebenbürtige oder (z.B. bei Adenosin-induziertem Asthma) stärkere Wirkung.<sup>3</sup>

#### Pharmakokinetik

Wie die Cromoglicinsäure liegt Nedocromil grösstenteils in ionisierter Form vor (pKa um 2) und ist deshalb für eine perorale Applikation ungeeignet. Aerosole ermöglichen es, Medikamente so zu verabreichen, dass sie in den Atemwegen die höchsten Konzentrationen erreichen. Es ist deshalb nicht von Belang, dass inhalierte Medikamente allgemein nur zu einem kleinen Teil resorbiert werden. So beträgt die biologische Verfügbarkeit einer mittels Dosierraerosol applizierten 4 mg-Dosis von Nedocromil lediglich 7 bis 9%, wovon 2 bis 3% aus dem Gastrointestinaltrakt und 5 bis 6% aus den Lungen aufgenommen werden. Untersuchungen mit C<sub>14</sub>-markiertem Nedocromil zeigten keine Metabolisierung.<sup>4</sup> Nach Inhalation beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit scheinbar zwischen 1,5 und 2,3 Stunden. Nach oraler Gabe ist die Halbwertszeit aber wesentlich länger (um 21 Stunden); da auch bei Verabreichung mittels Aerosol kleine Mengen gastrointestinal resorbiert werden, kommt es bei wiederholter Verabreichung zu einer gewissen Kumulation.<sup>4</sup>

#### Klinische Studien

Nedocromil ist in einer Reihe von kontrollierten Studien als Asthma-Basistherapeutikum getestet worden. Die Patienten hatten meistens 4mal täglich 4 mg Nedocromil oder ein entsprechendes Placebo-Aerosol zu inhalieren. Etwa die Hälfte dieser Studien dauerte allerdings nur vier Wochen. Untersucht wurde die Wirkung auf subjektive Beschwerden, auf den Bronchodilatator-Bedarf und auf Atemfunktionstests, insbesondere die maximale Atemstossstärke («Peak Expiratory Flow Rate» = PEFR). Eine Studie, die von 57 Allgemeinpraktikern durchgeführt wurde, umfasste 159 Patienten mit reversibler chronisch-

obstruktiver Lungenkrankheit (wovon 87% Asthmatiker), die *ohne Kortikosteroide* behandelt werden konnten. In einer initialen Phase erhielten alle Patienten regelmässig Salbutamol (Ventolin®) als Aerosol. In der anschliessenden, 12 Wochen dauernden Doppelblindphase wurde 2mal täglich 4 mg Nedocromil oder Placebo inhaliert; der Bronchodilatator war nur noch im Bedarfsfall zugelassen. Im ganzen brachen 40 Patienten (26 aus der Nedocromil-Gruppe) die Studie wegen vermehrten Asthmabeschwerden oder Nebenwirkungen vorzeitig ab. Die Patienten der Nedocromil-Gruppe benötigten den Bronchodilatator seltener und hatten nach ärztlicher Einschätzung weniger Symptome. Alle anderen Vergleiche (insbesondere auch die Atemfunktionstests und die Schlussbeurteilung) ergaben *keine signifikanten* Unterschiede zwischen der Nedocromil- und der Placebo-Gruppe.<sup>5</sup> In einer anderen Studie bei 167 Asthmatikern ohne Steroide wurde Nedocromil in zwei verschiedenen Dosierungen (2mal, bzw. 4mal 4 mg/Tag) mit Placebo verglichen. Die niedrigere Dosis ergab eigenartigerweise deutlich bessere Resultate (d.h. eine stärkere Reduktion der Asthmasymptome).<sup>6</sup> In mehreren Studien wurde versucht, eine *inhalative Kortikosteroid-Behandlung* (z.B. mit Beclomethasondipropionat = Becotide® u.a.) unter Nedocromil abzusetzen: Bei 71 Asthmatikern, die während 12 Wochen mit Nedocromil (4mal 4 mg/Tag) oder Placebo behandelt wurden, erfolgte der Entzug des Steroideaerosols allmählich. In der Folge musste die Studie wegen zu starken Asthmabeschwerden bei 24 Patienten der Placebogruppe, aber nur bei 14 Patienten der Nedocromilgruppe abgebrochen werden. Der Vergleich der Ergebnisse der Atemfunktionstests ergab dagegen kaum signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.<sup>7</sup> In einer anderen Studie wurde die Dosis des inhalierten Kortikosteroids bei einem Teil der Patienten reduziert, so dass alle 89 untersuchten Asthmatiker etwa gleich viel Symptome hatten. Darauf folgte eine vierwöchige Doppelblindphase. Die Patienten unter Nedocromil (4mal 4 mg/Tag) hatten weniger Symptome und einen geringeren Bronchodilatator-Bedarf als die Patienten der Placebogruppe. In der Schlussbeurteilung durch Patienten und Ärzte wurde Nedocromil bei rund 40%, Placebo bei 25% als wirksam bezeichnet (ein nicht-signifikanter Unterschied).<sup>8</sup> Der *abrupte* Entzug eines Steroid-Aerosols bleibt auch unter Nedocromil nicht ohne ungünstige Folgen: Bei 58 Asthmatikern, die seit drei Wochen Nedocromil (4mal 4 mg/Tag) oder Placebo erhielten, wurden die inhalierten Steroide plötzlich abgesetzt. Es kam bei allen Patienten zu einer Zunahme der Asthmasymptome; auch die Resultate der Atemfunktionstests verschlechterten sich. Deswegen konnte nur ein Teil der Patienten während den geplanten 12 Wochen in der Studie verbleiben; Patienten der Nedocromil-Gruppe schnitten aber in dieser Hinsicht signifikant besser ab (nur 12 von 27 Patienten dieser Gruppe beendeten die Studie vorzeitig). Dennoch raten die Autoren dieser Studie davon ab, Steroideaerosole unter Nedocromil plötzlich abzusetzen.<sup>9</sup> Über die *langfristige* Anwendung von Nedocromil liegen zwei Berichte von offenen Studien vor. In diesen Studien erhielten total 130 Asthmatiker Nedocromil in einer Dosis von 4mal 4 mg/Tag. 104 Patienten verwendeten das Medika-

ment während eines ganzen Jahres, wobei die Wirkung offenbar erhalten blieb.<sup>10,11</sup>

Gemäss einem placebokontrollierten Einzeldosis-Vergleich mit Cromoglicinsäure (20 mg) ist die *Wirkungsdauer* von Nedocromil (4 mg) deutlich kürzer als diejenige der Vergleichssubstanz; nach 2 Stunden liess sich die Nedocromil-Wirkung auf ein anstrengungsinduziertes Asthma nicht mehr von der Placebowirkung unterscheiden.<sup>12</sup> Keine der bisher veröffentlichten klinischen Studien mit längerdauernder Nedocromil-Verabreichung diente dem Vergleich mit Cromoglicinsäure.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Verhältnismässig häufig beklagen sich Patienten über den «bitteren» Geschmack von Nedocromil. Nach Firmenangaben betrifft dies etwa 13% der Behandelten,<sup>3</sup> in einer Studie waren es aber mehr als 50% der Patienten, welche den Geschmack beanstandeten.<sup>7</sup> Andere Symptome, die möglicherweise mit dem Medikament zusammenhängen, sind Kopfschmerzen (4,8% der Patienten), Übelkeit (4,0%) und Erbrechen (1,8%).<sup>3</sup> Nur 3% der Patienten setzten Nedocromil wegen unerwünschten Wirkungen ab; die meisten Therapieabbrüche (12%) waren auf eine ungenügende Wirksamkeit zurückzuführen.<sup>3</sup>

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

Nedocromil (Tilade®) ist nur als Dosieraerosol (1 Hub = 2 mg) erhältlich; das Medikament ist kassenzulässig. Die Herstellerfirma empfiehlt, 2mal täglich 2 Hübe zu applizieren. Das Medikament ist allerdings in den meisten Studien *viermal* täglich verabreicht worden; über die notwendige Dosierung besteht deshalb keine Klarheit. Da Nedocromil bisher kaum bei Kindern geprüft worden ist, soll es Asthmatikern unter 12 Jahren nicht verabreicht werden. Für die kleinere Dosis (2mal 4 mg/Tag) errechnen sich Tageskosten von Fr. 3.55; bei viermaliger Verabreichung ist mit den doppelten Kosten zu rechnen. Zum Vergleich: Mit Cromoglicinsäure (Lomudal®) als Dosieraerosol kostet eine Behandlung mit 4mal täglich 2 mg (2 Hübe) Fr. 3.90 im Tag. Steroid-Aerosole sind billiger: Auch hohe Dosen Beclomethasondipropionat (Beclforte®, 4mal 0,25 mg) oder Budesonid (Pulmicort®, 4mal 0,2 mg) kosten nur etwa Fr. 2.50 pro Tag.

### **Kommentar**

*Die Aerosoltherapie des Asthma bronchiale beruht heute in erster Linie auf geeigneten Bronchodilatoren und Kortikosteroiden. Nedocromil ist ganz offensichtlich als verbessertes Nachfolgepräparat der Cromoglicinsäure – welche bei Erwachsenen oft enttäuscht – gedacht. Für den verschreibenden Arzt wären deshalb klinische Vergleiche zwischen diesen beiden Medikamenten von besonderem Interesse. Dass bisher kaum solche Vergleiche vorliegen, kann sich nur aus der Tatsache erklären, dass beide Präparate vom gleichen Hersteller stammen.*

*Die vorhandenen Studien lassen annehmen, dass Nedocromil insbesondere die subjektiven Asthmasymptome günsti-*

ger als ein Placebo beeinflusst. Objektive Messwerte (z.B. die maximale Atemstossstärke) werden meistens nicht signifikant gebessert. Im Durchschnitt erreicht Nedocromil jedenfalls die Wirksamkeit der (deutlich billigeren) Steroid-Aerosole nicht. Da die heute verfügbaren Steroid-Aerosole nur selten nennenswerte Probleme verursachen, ist kaum je eine Dosisreduktion oder ein Absetzen des Steroids notwendig. Der Platz von Nedocromil innerhalb der antiasthmatischen Therapie ist somit noch ganz unbestimmt.

#### Literatur

- 1 M.K. Church: Ann. Allergy 62: 215, 1989
- 2 D.M. Jackson und R.P. Eady: Eur. J. Respir. Dis. 69: Suppl. 147, 202, 1986
- 3 J.P. Gonzalez und R.N. Brogden: Drugs 34: 560, 1987
- 4 M.G. Neale et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 24: 493, 1987
- 5 H.N. Williams: Curr. Med. Res. Opin. 11: 417, 1989
- 6 A. van As et al.: Eur. J. Respir. Dis. 69: Suppl. 147, 143, 1986
- 7 R.E. Ruffin et al.: Austr. N.Z. J. Med. 17: 557, 1987
- 8 M.F. Bone et al.: Thorax 44: 654, 1989
- 9 M. Paananen et al.: Eur. J. Respir. Dis. 69: Suppl. 147, 330, 1986
- 10 S. Lal et al.: Eur. J. Respir. Dis. 69: Suppl. 147, 136, 1986
- 11 E. Carrasco und R. Sepulveda: J. Internat. Med. Res. 16: 394, 1988
- 12 P. König et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 79: 64, 1987

---

## *ceterum censeo*

---

### Plädoyer für eine rationale Therapie

Alternative Behandlungsmethoden erfreuen sich in unserer Zeit steigender Beliebtheit. Homöopathie, Akupunktur, Fussreflexzonenmassage, Phytotherapie, Ozontherapie, Immunmodulation sind einige der Titel, unter denen mehr oder weniger sinnvolle Behandlungen als Alternativen zur sogenannten Schulmedizin propagiert werden. Man könnte die Alternativmedizin mit einem Zug vergleichen, von dem bald alle – Ärzte, Apotheker, Krankenkassen und nicht zuletzt die pharmazeutische Industrie – anzunehmen scheinen, er fahre in die «richtige» Zukunft und es sei höchste Zeit, auch noch aufzuspringen.

Was kann, was soll die Medizin leisten? Die Antwort auf diese Frage ist vordergründig ganz einfach: sie soll den Menschen helfen, ihre Gesundheit zu erhalten oder gegebenenfalls wiederzuerlangen. Unter «Gesundheit» kann das seelische und körperliche Wohlbefinden sowie die Möglichkeit, die persönlichen Fähigkeiten zu entfalten, verstanden werden.

Die Alternativmedizin lebt von der Tatsache, dass die naturwissenschaftlich fundierte Medizin dieser Aufgabe längst nicht immer gewachsen ist. Extrem formuliert: es gelingt ihr nach wie vor nicht, den Menschen vor dem Tod

zu retten. Es ist unvermeidlich, dass zwischen Leben und Tod die Lösung eines Problems am Ursprung eines neuen, anderen Problems steht. Das Ungenügen der «Schulmedizin» bedeutet aber durchaus nicht, dass andere Verfahren überlegen wären. Kritiker der Schulmedizin sollten sich einmal um ein halbes Jahrhundert zurückversetzen und sich ansehen, wie damals zum Beispiel die Tuberkulose mit mehr oder weniger sinnvollen Methoden behandelt wurde. Heute, da uns wirksame Medikamente zur Verfügung stehen, spricht niemand mehr von diesen Methoden. Wenn morgen ein universell wirksames Krebsheilmittel zur Verfügung stünde, wären schon übermorgen alle alternativen Verfahren vergessen.

Hier muss ich einfügen, dass ich ganz und gar nicht der Meinung bin, «Skalpelle und Chemie» seien die einzig richtigen Behandlungsverfahren. Für viele Probleme, die wir in der alltäglichen Praxis behandeln müssen, sind andere Möglichkeiten – körperorientierte Verfahren wie z.B. die Physiotherapie oder der Zugang über die Psyche mit autogenem Training usw. – vorzuziehen. In jedem Fall gilt aber der gleiche Anspruch: die Behandlung ist nur dann sinnvoll, wenn ihr Nutzen nachgewiesen und ihre Nebenwirkungen vergleichsweise belanglos sind. Dies schließt nicht aus, dass vereinzelt ganz bewusst ein Verfahren eingesetzt werden kann, welches nicht mehr als einen Placebo-Nutzen bringt. Oft lohnt es sich andererseits, zunächst mit einer Behandlung zuzuwarten, da viele Beschwerden von selbst verschwinden. Eine Behandlung, die nur deshalb durchgeführt wird, «damit etwas geschieht», ist meistens überflüssig und verursacht unnötige Kosten.

Der Anspruch der Vertreter alternativer Verfahren, eine speziell «ganzheitliche» Medizin zu betreiben, ist meiner Ansicht nach völlig unbegründet. Ärzte und Ärztinnen, die auf die Probleme ihrer Patienten eingehen und diese von verschiedenen Seiten her zu beeinflussen suchen, haben schon immer eine ganzheitliche Medizin ausgeübt. Was heute so unverfroren als Ganzheitsmedizin bezeichnet wird, ist oft nicht mehr als eine unkritische Anwendung von Verfahren, deren einziger Nutzen in der Vermehrung des Bankkontos des Therapeuten besteht.

Irrationale Elemente, Placebo- oder Nocebo-Effekte spielen zweifellos bei jeder Behandlung eine Rolle. Dass ich mich als Patient darauf verlasse, gewissermassen daran «glaube», dass die Behandlung nützen wird, ist eines. Ein anderes ist, sich als Therapeut so zu benehmen, als ob Verfahren von unbestimmtem Wert sicher nützen würden.

Es lohnt sich also, wieder einmal die spezifischen *Qualitäten* einer rationalen Therapie in Erinnerung zu rufen. Eine rationale Therapie beruht auf einer Intervention, deren Nutzen *kritisch geprüft* wurde. Im Gegensatz zu vielen alternativen Verfahren, die aufgrund von «Erfahrungen» als nützlich gelten, bringen Methoden, die einer vergleichenden Prüfung unterzogen wurden, wesentlich bessere Chancen, wirklich zu nützen. Auch die Tatsache, dass sich diese Verfahren einer wissenschaftlichen Kritik

stellen und immer wieder neu stellen müssen, ist ein wesentlicher Pluspunkt im Interesse des kranken Menschen.

Rationale Therapien sind – wiederum im Gegensatz zu den meisten alternativen Verfahren – eindeutig *definiert* und universell *anerkannt*. Diese Aussage gilt in besonderem Masse für die Pharmakotherapie, deren Modalitäten nicht zuletzt im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen recht genau festgelegt sein müssen. Nur Verfahren, die genau definiert sind, lassen sich an verschiedenen Orten, in verschiedenen Ländern reproduzieren. Dies ermöglicht, zu einem Behandlungsverfahren international sehr viel Daten zu gewinnen. Je besser aber Vor- und Nachteile einer Behandlung bekannt sind, desto sicherer können wir darüber entscheiden, ob sich dieses Verfahren für einen bestimmten Patienten eignet. Damit sind die Voraussetzungen für eine *Individualisierung* der Behandlung geschaffen, die nicht (nur) auf der Erfahrung eines einzelnen Therapeuten, sondern auf einer weit umfassenderen, ständig neu evaluierten internationalen Datenbasis beruht. Eine rationale Therapie zeichnet sich sodann durch *Beschränkung* der Mittel aus und ist damit im allgemeinen auch *kostengünstiger* als alternative Verfahren. Letztere unterstehen oft weniger genauen Kontrollen und kosten deshalb mehr. Dass auch angesehene pharmazeutische Firmen (wie z.B. die Ciba-Geigy) unter dem Schlagwort «Volle Heilkraft der Natur» Phytotherapeutika ohne nachgewiesenen Wert verkaufen, zeigt die dominierende Rolle des Profites in diesem Bereich. Der verschreibende Arzt befindet sich hier in einer Schlüsselposition, wenn es gilt, nicht nur von fragwürdigen paramedizinischen Verfahren abzuraten, sondern seine Patienten auch vor Pharma-Produkten von unbestimmtem Wert zu bewahren.

Dazu ist allerdings anzumerken, dass keine andere Behandlungsmethode so *genau überwacht* und so *kritisch geprüft* werden kann wie die Pharmakotherapie. Bisher ist es nämlich nicht gelungen, bei der Prüfung von chirurgischen, physikalischen oder psychotherapeutischen Methoden ebenso strenge Massstäbe wie bei der Prüfung von Medikamenten anzulegen. Die Verabreichung von Östrogenen in der Menopause wird viel genauer und kritischer evaluiert als z.B. die chirurgische Entfernung eines Uterus myomatosus; der Nutzen von Antibiotika bei Streptokokken-Angina ist eindeutiger definiert als der Nutzen einer Tonsillektomie usw. Auch viele alternativen Behandlungsverfahren lassen sich nicht so leicht prüfen. Dies ändert aber nichts daran, dass man sich um eine möglichst objektive Evaluierung auch dieser Verfahren bemühen sollte. Ob die Protagonisten alternativer Verfahren tatsächlich daran interessiert sind, den Nutzen ihrer Methoden zur allgemeinen Anerkennung zu führen, erscheint mir zwar fraglich. Es ist klar, dass mit dem eindeutigen Nachweis eines Nutzens der «spezielle» Charakter eines Verfahren verlorengehe.

Was können wir tun, damit eine rationale Therapie unseren Patienten auch *optimal* hilft? Wie gelingt es, eine naturwissenschaftlich fundierte Behandlung mit mög-

lichst viel Placebo-Effekt und möglichst wenig Nocebo-Effekt zur Wirkung zu bringen? Die folgenden Überlegungen sollten uns dabei helfen können:

Im ärztlichen *Gespräch* verdient die Behandlung den ersten Platz. Die Therapie darf nicht Nebensache sein, die kurz vor der Verabschiedung des Patienten noch kurz erwähnt wird. Es ist von grosser Bedeutung, zu erläutern, weshalb eine Behandlung notwendig ist und was sie bezweckt. Einzelheiten zur Verabreichung von Medikamenten sind ebenso wichtig wie Hinweise auf mögliche unerwünschte Wirkungen. Es ist ausserordentlich nützlich, wenn Patienten von Nebenwirkungen nicht überrascht werden. Dies schafft auch die Voraussetzung dafür, dass gegebenenfalls rasch gehandelt (z.B. das Medikament gewechselt) werden kann. Ganz allgemein sollte sich der Patient frei fühlen, in der Sprechstunde (oder wenn nötig auch später, telefonisch) Therapiefragen stellen zu können.

Therapeutische *Entscheide* können in vielen Fällen *vom kranken Menschen mitgetragen* werden. Nicht immer steht nur eine einzige Möglichkeit offen; Patienten sollen mitentscheiden können, ob eine bestimmte Behandlung durchgeführt werden soll. Dies gilt z.B. für viele chirurgische Wahleingriffe, aber auch für medikamentöse Therapien. Es ist keine Schande, dem Patienten zu erläutern, dass bestimmte therapeutische *Entscheide* auch heute noch sehr schwierig sind. So werden beispielsweise Vor- und Nachteile einer Östrogensubstitution in der Menopause recht unterschiedlich beurteilt; eine möglichst umfassende Information der Patientin erlaubt es, dass sie sich auch selbst eine Meinung bilden kann. Ähnliche Überlegungen gelten bei der Verordnung vieler Medikamente, die langfristig eingenommen werden müssen. Patienten, die sich selbst von der Notwendigkeit einer Behandlung überzeugt haben, werden sich viel eher aktiv darum kümmern.

Gesamthaft hat eine rationale Therapie so viele positiven Aspekte, dass es uns gelingen sollte, auch unsere Patienten immer wieder neu davon zu überzeugen.

Etzel Gysling

## pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktion: Anne-Catherine Guex, Ulf Käsemodel, Urs Peter Masche  
Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)  
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.