

Jahrgang 13

Nr. 22

28. November 1991

Behandlung des Herpes simplex (J. Passweg) 85

Bei immunkompetenten Personen sind Herpes-Infekte meistens harmlose Erkrankungen, rezidivieren aber häufig. Urogenitale Läsionen sprechen gut auf eine frühzeitige Behandlung mit Aciclovir an. Aciclovir ist auch Mittel der Wahl zur Behandlung von generalisierten Herpes-Infekten bei Immunkompromittierten oder Neugeborenen. Resistenzen auf Aciclovir werden zunehmend beobachtet.

Übersicht

Behandlung des Herpes simplex

J. Passweg

Manuskript durchgesehen von B. Hirschel, A. Iten und R. Malinverni

Das Herpes-simplex-Virus (HSV) ist ein DNA-Virus aus der Herpes-Familie. Zwei Subtypen sind bekannt: *HSV-1*, welches die Haut und Schleimhaut vorwiegend im Bereich der Lippen und der Mundhöhle befällt und *HSV-2*, welches Infekte an den Geschlechtsteilen und um den After verursacht. Nach einer primären mukokutanen Infektion bleibt das HSV in Ganglienzellen *latent*, kann reaktiviert werden und erneut mukokutane Symptome hervorrufen. Das klinische Spektrum sowohl der Primärinfektion als auch der Rezidive variiert zwischen asymptomatischer Virusausscheidung und ausgedehntem Haut- und Schleimhautbefall mit gruppierten Bläschen auf geröteter Haut, ulzerierender Mukositis, regionärer Lymphadenopathie und Allgemeinsymptomen.^{1,2}

Das HSV wird in erster Linie durch Schleimhautkontakt, selten durch direkte Inokulation (Stichverletzung) oder Hautkontakt (*Herpes gladiatorum*) übertragen. Die *primäre Infektion* im *oralen Bereich* manifestiert sich als herpetische Gingivostomatitis und tritt meistens in der frühen Kindheit auf. Die *Rezidive* sind als «Fieberbläschen» bekannt. Die *primäre genitale Infektion* ist charakterisiert durch Allgemeinsymptome (Kopfschmerzen, Myalgien, Fieber), und lokale Veränderungen wie Urethritis (mit Dysurie), Entzündungen im Bereich der Zervix oder des Rektums sowie schmerzhafte Bläschen am mukokutanen Übergang. Der Befall autonomer Ganglien kann sich in präsakralen Parästhesien, Impotenz und Harnretention

äussern. *Rezidive* verursachen meist weniger Symptome. Ein grosser Teil der Bevölkerung hat im Erwachsenenalter *Antikörper* gegen das HSV. Entsprechend den hygienischen und sozioökonomischen Bedingungen ergeben sich Unterschiede in der Durchseuchungsrate. Antikörper gegen HSV-1 werden meistens in der Kindheit erworben, solche gegen HSV-2 dagegen erst im Erwachsenenalter. Bei Personen, die einen HSV-1-Infekt durchgemacht haben, verlaufen genitale Infekte mit HSV-2 in der Regel leichter. Man spricht dabei von einer «initialen nicht-primären Infektion». Orale Infekte mit HSV-2 und genitale Infekte mit HSV-1 zeichnen sich ebenfalls durch einen milderen Verlauf aus.

Durch direkte oder Autoinokulation kann auch eine rezidivierende HSV-Infektion an den Händen oder am Stamm auftreten. Bei Patienten mit atopischer Diathese ist die Generalisierung im Bereich der Haut unter der Bezeichnung «Eccema herpeticum» bekannt. Weitere Infektlokalisationen finden sich an der Hornhaut des Auges (Herpes-Keratitis) und bei Immunkompromittierten am Ösophagus und im Bereich der oberen Luftwege. Gefürchtet ist die Herpes-Enzephalitis und die viszerale Ausdehnung mit hoher Mortalität bei immungeschwächten Personen und bei Neugeborenen.

Die *Diagnose* wird aufgrund der charakteristischen Symptome und des kulturellen Virusnachweises gestellt. Bei primären Infekten gilt ein vierfacher Titeranstieg als beweisend.

Aciclovir: Mittel der Wahl

Von den wenigen antiviral aktiven Substanzen ist Aciclovir (Zovirax®), eine azyklische, dem Guanosin analoge Substanz, am besten dokumentiert. In praktisch allen Fällen, bei denen eine antivirale Behandlung indiziert ist, gilt Aciclovir als Mittel der ersten Wahl. Es wird von der befallenen Zelle aufgenommen und durch die viral kodierte Thymidinkinase zum Mono-, anschliessend durch zelluläre Kinasen zum Triphosphat aktiviert. Als Triphosphat hemmt Aciclovir die virale DNA-Polymerase und

somit die Virusvermehrung. Aciclovir zerstört die Viren nicht und hat *keinen Einfluss auf latente Viren* in den Ganglienzellen; es kann somit spätere Rezidive nicht verhindern.

Orolabialer Herpes

Primärfekte laufen meistens im Kindesalter in Form einer herpetischen Gingivostomatitis ab. Studien über eine Behandlung solcher Primärfekte mit Aciclovir liegen nicht vor.

In der Therapie *rezidivierender* orolabialer Infekte sind die Resultate wenig beeindruckend. Die *orale* Verabreichung von Aciclovir (5mal 200 mg/Tag) während fünf Tagen ergab im Vergleich mit einer Placebobehandlung eine Verkürzung der Abheilung um einen Tag (von 9 auf 8 Tage).³ Studien mit *Aciclovir-Salbe* zeigten zum Teil eine Verkürzung der Abheilungszeit, zum Teil aber auch negative Resultate. Bei orolabialem Herpes bringt Aciclovir somit wenig oder gar keinen klinisch relevanten Nutzen.

Genitaler Herpes

Bei genitaler *Primärinfektion* hat sich Aciclovir in allen Darreichungsformen (lokal, oral, parenteral) als wirksamer als Placebo erwiesen.

Mit *Aciclovir-Salbe* (5%, 4mal täglich appliziert) konnte in einer Studie die Dauer der Virusausscheidung von 7 auf 4 Tage signifikant verkürzt werden. Auch die Schmerzdauer und die Zeit bis zur Abheilung wurden verkürzt, jedoch nicht in signifikantem Ausmass.⁴

Oral verabreichtes Aciclovir (5mal 200 mg/Tag, während 10 Tagen) hat in einer Studie mit 119 Patienten die Dauer der Virusausscheidung um 7 Tage, die Dauer bis zur Abheilung aller Läsionen um 4 und die Schmerzdauer um 2 Tage signifikant verkürzt. 31 dieser Patienten, die alle einen erstmaligen genitalen HSV-Infekt aufwiesen, hatten von Anfang an nachweisbare HSV-Antikörper; ihr Herpes wurde deshalb als nicht-primärer initialer Infekt klassifiziert. Bei diesen Personen wurde nur die Virusausscheidung, nicht aber die Abheilung und Schmerzdauer signifikant beeinflusst.⁵ Diese Resultate wurden in zahlreichen

weiteren Studien, unter anderem auch mit *intravenöser* Verabreichung, grundsätzlich bestätigt.

Rezidive von genitalen Herpesinfekten verlaufen meistens milder und kürzer als die initiale Erkrankung. Da die Schübe im allgemeinen rasch spontan abheilen, ist eine antivirale Therapie nur von Nutzen, wenn sie *früh* eingesetzt wird. In einer grossen kontrollierten Studie erhielten 212 Patienten innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome Aciclovir (5mal 200 mg/Tag während 5 Tagen oder Placebo). Weitere 165 Patienten begannen die Therapie (Aciclovir oder Placebo) sofort selbst beim Auftreten eines Rezidivs. Der Krankheitsverlauf (Virusausscheidung, Ausheilung der Läsionen) wurde um 1 bis 1,5 Tage verkürzt. Die Selbstbehandlung ergab zwar ein signifikant besseres Resultat; der Unterschied bezifferte sich jedoch nur in einigen Stunden.⁶ Bei genitalen Herpes-Rezidiven bringt die Aciclovir-Behandlung *ad hoc* somit kaum einen nennenswerten Nutzen.

Um bei häufigen Rezidiven genitaler Herpes-Infekte günstigere Resultate zu erreichen, wurde in verschiedenen Studien auch eine *Aciclovir-Dauerprophylaxe* untersucht. So erhielten zum Beispiel in einer grossen Doppelblindstudie 950 Patienten während eines Jahres Aciclovir (2mal 400 mg täglich per os) oder Placebo. In der Aciclovir-Gruppe blieben 44% ohne Rezidiv, in der Placebo-Gruppe dagegen nur 2%. Die mittlere Anzahl Rezidive betrug unter Aciclovir 1,8 pro Jahr, unter Placebo aber 11,4 pro Jahr.⁷

In einer anderen, ebenfalls 12 Monate dauernden Studie wurden drei Therapiemodalitäten verglichen: Kombination von Aciclovir-Prophylaxe und -Therapie im Falle eines Rezidives; Placebo-Prophylaxe kombiniert mit aktiver Rezidivbehandlung; Placebo-Prophylaxe und Placebo-Behandlung bei Rezidiv. Die mittlere Anzahl Krankheitstage betrug in der ersten Gruppe 0,32 pro Monat, in der zweiten 4,18 und in der dritten 4,72 pro Monat.⁸

In den meisten neueren Prophylaxe-Studien wurde eine Dosierung von 2mal 400 mg/Tag verwendet, doch kann auch eine einmalige tägliche Dosis wirksam sein. Praktisch empfiehlt es sich, mit einer Standarddosis zu beginnen und bei Rezidivfreiheit die verabreichte Dosis allmählich zu reduzieren.

Immungeschwächte Patienten

Bei immunsupprimierten Patienten verlaufen orolabiale und genitale HSV-Infekte schwerer und länger, mit stärkeren Schmerzen. Meistens handelt es sich um eine Virusreaktivierung. Bei Patienten mit verschiedenen Formen der Immunsuppression (Organtransplantation, AIDS, lymphoproliferative und hämatologische Malignome während Chemotherapie) ergab eine Behandlung mit *Aciclovir-Salbe* zwar eine gute Wirkung auf die Virusausscheidung und die Symptome, wirkte aber weniger zuverlässig auf die Abheilung der Läsionen.⁹

Studien mit systemischer Applikation – 5mal 400 mg/Tag per os während 10 Tagen *oder* 3mal 250 mg/m² intravenös während 7 Tagen – fielen dagegen regelmässig hochsignifikant zu Gunsten von Aciclovir aus: Sowohl Viruselimi-

Tabelle 1: Behandlung von HSV-Infekten

Art des Infektes	Therapie
Primär orolabial	(Keine gut dokumentierte Therapie verfügbar)
Rezidiv orolabial	(Keine gut dokumentierte Therapie oder Prophylaxe verfügbar)
Primär genital	Aciclovir per os: z.B. 5mal 200 mg/Tag, während 5 bis 10 Tagen
Rezidiv genital	Eventuell Aciclovir per os (wie bei primärem Infekt), früh beginnen!
Bei Immunsupprimierten (orolabial/genital)	Aciclovir entweder 5mal 200 bis 400 mg/Tag per os oder intravenös, während 10 bis 14 Tagen
Enzephalitis oder viszerale Generalisierung	Aciclovir 3mal 10 mg/kg/Tag intravenös, während 10 bis 14 Tagen
Herpes neonatorum	Wie bei Enzephalitis

Tabelle 2: Rezidivprophylaxe von HSV-Infekten

Häufige Rezidive von genitalem Herpes (mehr als 1 Rezidiv monatlich):

Dauerprophylaxe mit Aciclovir per os, z.B. 2mal 400 mg /Tag

Bei Immunsupprimierten (orolabiale/genitale Infekte):

2- bis 5mal täglich 400 mg Aciclovir per os

nation als auch Schmerzen und Abheilung der Läsionen wurden vorteilhaft beeinflusst.¹⁰ In diesen Fällen ist deshalb die systemische Verabreichung vorzuziehen.

Bei gewissen Formen der Immunsuppression kommt es mit grosser Regelmässigkeit zu einer HSV-Reaktivierung. So treten beispielsweise bei HSV-seropositiven Patienten in mehr als 80% früh nach einer *Knochenmarkstransplantation* Herpesläsionen auf. Eine grosse Zahl gut kontrollierter Studien beschäftigte sich deshalb mit der *Herpesprophylaxe* für die Dauer der vulnerablen Phase. Aciclovir wurde intravenös oder oral in sehr unterschiedlichen Dosen (zwischen 3mal 200 mg/Tag und 4mal 800 mg/Tag) verabreicht. Alle diese Studien zeigten eine fast vollständige Suppression der Herpes-Infekte während der Aciclovir-Verabreichung.

Andere Herpes-Lokalisationen

Aciclovir ist gemäss einigen Studien und verschiedenen Einzelfallberichten auch bei den ungewöhnlichen Infektlokalisationen erfolgreich eingesetzt worden.

Die *Herpes-Keratitis* ist bei Erwachsenen meistens durch HSV-1 verursacht. Die Herpes-Keratitis Neugeborener beruht auf einer im Geburtskanal erworbenen HSV-2-Infektion. Klinisch finden sich Blepharitis, Konjunktivitis sowie dendritische und geographische Hornhautulzera. Eine ophthalmologische Behandlung ist notwendig. Neben dem chirurgischen Débridement werden verschiedene antivirale Medikamente verwendet. In der Lokalbehandlung kommen Aciclovir, Idoxuridin (z.B. Virexen®), Trifluorthymidin (Triherpine®) oder Vidarabin (in der Schweiz nicht im Handel) zum Einsatz.¹¹ In verschiedenen vergleichenden Studien war in der Behandlung von dendritischen Ulzera keines der Mittel den anderen signifikant überlegen; bei tieferen Ulzera ergeben sich möglicherweise Vorteile für Trifluorthymidin und Aciclovir.

Die *Herpes-simplex-Enzephalitis* ist die häufigste Form der sporadischen schweren Enzephalitis in der westlichen Welt. Wie mehrere Studien zeigen, ist die Diagnose ohne Hirnbiopsie nicht sehr zuverlässig zu stellen. Die Notwendigkeit einer Hirnbiopsie vor der Behandlung wird jedoch kontrovers beurteilt.^{12,13}

Erste Erfolge in der Behandlung dieser Erkrankung mit hoher Mortalität wurden in den 70er Jahren mit Vidarabin erreicht. In Vergleichen zwischen Vidarabin und Aciclovir konnte später die *Überlegenheit von Aciclovir* gezeigt werden: Von 208 erwachsenen Patienten mit Verdacht auf eine HSV-Enzephalitis konnte bei 69 die Diagnose mittels

Biopsie bestätigt werden. Sie wurden während 10 Tagen entweder mit Vidarabin oder mit Aciclovir intravenös behandelt. Die Mortalität war vom neurologischen Zustand beim Eintritt (nach «Glasgow Coma Score») abhängig und betrug unter Vidarabin 54%, unter Aciclovir aber nur 28%. Nach sechs Monaten führten nur 14% der mit Vidarabin, jedoch 38% der mit Aciclovir behandelten Personen ein normales Leben.¹⁴

Weitgehend ähnliche Resultate ergaben sich in einer schwedischen Studie, in der die beiden Medikamente bei 51 Patienten mit nachgewiesener HSV-Enzephalitis verglichen wurden.¹⁵

Die Abhängigkeit der Prognose einer HSV-Enzephalitis vom Alter und Bewusstseinszustand des Patienten wurde in mehreren Studien nachgewiesen. Da der Bewusstseinszustand mit der Dauer der Erkrankung korreliert, ist offensichtlich, wie wichtig eine *frühzeitige Behandlung* ist.

Herpes simplex der Neugeborenen

Bei Kindern, die im Geburtskanal mit HSV-2 infiziert werden, kann eine *HSV-Enzephalitis* oder eine *disseminierte Infektion* mit viszeralem Befall (Pneumonitis, Hepatitis, Gerinnungsstörungen) mit oder ohne Enzephalitis auftreten. Studien aus den 70er Jahren haben eine Senkung der Mortalität durch intravenös verabreichtes Vidarabin nachgewiesen: Statt 75% starben nur 40% an Enzephalitis, statt 90% nur 70% an disseminierter Erkrankung.¹⁶ In einer vor kurzem veröffentlichten Studie wurde *Vidarabin mit Aciclovir verglichen*, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten ergaben. 71 Neugeborene litten an Enzephalitis; 14% davon starben. Von den Überlebenden entwickelten sich 43% der mit Vidarabin und 29% der mit Aciclovir behandelten normal (Zustand nach einem Jahr). 46 Neugeborene hatten eine disseminierte Erkrankung; unter Vidarabin starben 50%, unter Aciclovir 61%.¹⁷

Um der Übertragung von Herpesviren auf Neugeborene vorzubeugen, wurde versucht, asymptomatische Virusausscheiderinnen gegen Ende der Schwangerschaft mittels Kultur vaginaler Sekrete zu erfassen. Leider fand sich kein Zusammenhang zwischen der Virusausscheidung vor der Geburt und positiven Kulturen während der Geburt.¹⁸ Bei Frauen mit einer Anamnese von rezidivierenden genitalen Herpesinfekten soll deshalb unter der Geburt eine Virus-Kultur abgenommen werden. Ein Kaiserschnitt wird nur bei floriden Herpes-Läsionen empfohlen und sollte innerhalb von 4 bis 6 Stunden nach dem Blasensprung erfolgen.

Therapie und Prophylaxe der wichtigsten HSV-Erkrankungen sind in den Tabellen 1 und 2 synoptisch zusammengestellt.

Resistenz gegen antivirale Medikamente

Schon früh wurden im Labor Aciclovir-resistente Virusstämme gefunden. Zwei Resistenzmechanismen sind bekannt: es kann sich um eine *Mutation im DNA-Polymerase-Gen* handeln oder die *Thymidinkinase* kann fehlen oder in ihrer Substratspezifität verändert sein. Nur die letztere

Form wurde bisher klinisch relevant. Solche Virusstämme weisen eine reduzierte Neurovirulenz auf.

In *frühen Studien* ergab sich keine Abnahme der Virussensibilität unter der Therapie. So wurde z.B. in einer Studie die mittlere Aciclovir-Sensibilität vor und nach einer viermonatigen oralen Aciclovir-Behandlung geprüft. Es fand sich keine Änderung. Auch die Viruskulturen, die bei sechs Durchbruchschüben angelegt wurden, zeigten keinen Verlust der Aciclovir-Sensibilität.¹⁹ Mit dem Fortschreiten der AIDS-Epidemie hat sich das Bild nun allerdings geändert: Es wird häufiger über Fälle von Aciclovir-resistenten progredienten Haut- und Schleimhautinfektionen, z.T. mit grossflächig-nekrotisierenden Läsionen, berichtet.²⁰ Die Resistenz lässt sich möglicherweise durch Anwendung hoher Dosen (1,5 bis 2 mg/kg/h als Dauerinfusion während 6 Wochen) überwinden.²¹

Bessere Möglichkeiten bieten Substanzen, die nicht auf den Phosphorylierungsschritt durch die virale Thymidinkinase angewiesen sind. *Foscarnet* ist ein solches, bisher in der Schweiz nicht allgemein erhältliches Medikament. Von 14 Patienten mit AIDS und einem schweren mukokutanen HSV-Infekt erhielten acht Foscarnet (3mal täglich 40 mg/kg i.v.) und sechs Vidarabin (15 mg/kg/Tag i.v.). Die Läsionen heilten unter Foscarnet bei allen Patienten in 10 bis 24 Tagen vollständig ab, während unter Vidarabin keine Heilung eintrat. Auch die Schmerzen und die Dauer der Virusausscheidung wurden durch Foscarnet signifikant besser beeinflusst.²²

Andere Medikamente

Eine grosse Zahl weiterer Substanzen ist in der Behandlung von Herpes-simplex-Infektionen untersucht worden. Die Spannweite reicht von Medikamenten mit nachgewiesener antiviraler Aktivität wie Ribavirin (Virazole®) und Tromantadin (Virus-Merz®, eine dem Amantadin analoge Substanz) über Interferon zu «Immunmodulatoren» wie Inosin-Pranobex, Aminosäuren wie L-Lysin, Impfstoffen und lokal anwendbaren Mitteln mit Zink- oder Surfactant-Präparaten. Die Wirksamkeit dieser Substanzen ist in der Regel ungenügend durch Studien belegt. Die in der Schweiz immer noch erhältlichen Herpes-Impfstoffe Lupidon G® und Lupidon H® sind in Deutschland wegen des «krassen Missverhältnisses zwischen Nutzen und Risiko» des Präparates schon vor Jahren verboten worden.²³ Eine lokale Behandlung soll sich im wesentlichen darauf konzentrieren, die Läsionen sauber und trocken zu halten.

Schlussfolgerungen

Bei *immunkompetenten Patienten* ist keine wirksame Behandlung zur Behandlung orolabialer Läsionen bekannt. Bei *urogenitalen Primärinfekten* ist die Wirksamkeit von systemisch verabreichtem *Aciclovir* gut dokumentiert. Obwohl kaum Vergleiche zwischen lokaler und systemischer Aciclovir-Therapie vorliegen, sprechen die vorliegenden Daten für eine bessere Wirksamkeit der oralen (oder gegebenenfalls parenteralen) Behandlung. Da *genitale Herpesrezidive* verkürzt ablaufen, konnte dabei nur ein bescheidener Nutzen von Aciclovir nachgewiesen werden.

Bei häufigen, schmerzhaften Rezidiven ist die *Dauerprophylaxe* (z.B. 2mal täglich 400 mg Aciclovir per os) vorzuziehen.

Generalisierte Herpes-Infekte und Herpes-Rezidive bei immunkompromittierten Personen sollen systemisch mit Aciclovir behandelt werden. Probleme mit Aciclovir-Resistenz sind vor allem bei Immunsupprimierten aufgetreten. Eine schwierige Situation ergibt sich, wenn ein mukokutaner Befall trotz adäquater Aciclovir-Behandlung fortschreitet. Es gibt keine klaren Konzepte, wie die Resistenzentwicklung verhindert werden kann. Ersatztherapien (z.B. Foscarnet) sind deshalb vielversprechend.

Literatur

- 1 Corey L, Spear PG. N Engl J Med 1986; 314: 686-91
- 2 Corey L, Spear PG. N Engl J Med 1986; 314: 749-57
- 3 Raborn GW et al. Am J Med 1988; 85 (Suppl 2A): 39-42
- 4 Corey L et al. N Engl J Med 1982; 306: 1313-9
- 5 Mertz GJ et al. JAMA 1984; 252: 1147-51
- 6 Reichman RC et al. JAMA 1984; 251: 2103-7
- 7 Mertz GJ et al. JAMA 1988; 260: 201-6
- 8 Mattison HR et al. Am J Med 1988; 85 (Suppl 2A): 20-5
- 9 Whitley RJ et al. J Inf Dis 1984; 150: 323-9
- 10 Shepp DH et al. Ann Int Med 1985; 102: 783-7
- 11 Falcon MG. Br J Ophthalmol 1987; 71: 102-6
- 12 Fishman RA. Arch Neurol 1987; 44: 1291-2
- 13 Hanley DF et al. Arch Neurol 1987; 44: 1289-90
- 14 Whitley RJ et al. N Engl J Med 1986; 314: 144-9
- 15 Sköldenberg B et al. Lancet 1984; 2: 707-11
- 16 Whitley RJ. Am J Med 1988; 85 (Suppl 2A): 61-7
- 17 Whitley R et al. N Engl J Med 1991; 324: 444-9
- 18 Arvin AM et al. N Engl J Med 1986; 315: 796-800
- 19 Nusinoff Lehrman S et al. Ann Int Med 1986; 104: 786-90
- 20 Erlich KS et al. N Engl J Med 1989; 320: 293-6
- 21 Engel JP et al. JAMA 1990; 263: 1662-4
- 22 Safrin S et al. N Engl J Med 1991; 325: 551-5
- 23 Dtsch Ärztebl 1984; 81: 2523

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. J. Passweg, Abteilung für Nephrologie, Departement Innere Medizin, Kantonsspital, CH-4031 Basel
PD Dr. B. Hirschel, Division des maladies infectieuses, Département de médecine, Hôpital Cantonal Universitaire, CH-1211 Genève 4
Dr. Anne Iten, Division des maladies infectieuses, Département de médecine interne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CH-1011 Lausanne
Dr. R. Malinverni, Medizinische Universitätspoliklinik, Inselspital, CH-3010 Bern

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Morten Keller, Peter Ritzmann
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 82.- (Studenten Fr. 41.-),
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18
© 1991 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.