

Jahrgang 21

Nummer 8/1999

Betablocker bei chronischer Herzinsuffizienz (K. Spanaus) 29

In zwei grossen Doppelblindstudien konnte die Mortalität bei Personen mit einer mittelschweren Herzinsuffizienz mit Metoprolol oder Bisoprolol gegenüber einer Placebobehandlung um 34% gesenkt werden. Auch die Zahl der Spitalaufenthalte kann mit einer solchen Betablockerbehandlung reduziert werden; zudem wird die Lebensqualität der Behandelten verbessert. Auch Carvedilol, ein Betablocker mit gefässerweiternden Eigenschaften, ist bei Herzinsuffizienz wirksam. Ob sich aber andere Betablocker ebenfalls vorteilhaft auswirken, ist bisher nicht genügend dokumentiert.

Übersicht

Betablocker bei chronischer Herzinsuffizienz

K. Spanaus

Manuskript durchgesehen von W. Angehrn, F. Follath, A. Jaussi, M. Pfisterer und B. Schär

Bei einer chronischen Herzinsuffizienz verliert das Herz zunehmend die Fähigkeit, die Organe den Anforderungen entsprechend mit sauerstoffreichem Blut zu versorgen. Als Ursachen der Herzinsuffizienz stehen die koronare Herzkrankheit und die arterielle Hypertonie im Vordergrund. Infolge des Fortschreitens der Erkrankung wird die körperliche Belastbarkeit zunehmend eingeschränkt.

Die Herzinsuffizienz hat die Aktivierung neurohumoraler Regulationsmechanismen zur Folge. Dabei kommt es namentlich zu einem *gesteigerten Sympathikotonus* mit erhöhter Katecholaminausschüttung. Dies hat unter anderem eine erhöhte Herzfrequenz und einen erhöhten peripheren Gefässwiderstand zur Folge. Die reduzierte Nierenperfusion bewirkt eine erhöhte *Reninsekretion*. Diese führt über das Angiotensin-Aldosteron-System wiederum zu einer Steigerung des Gefässwiderstandes und damit zu einer Nachlaststeigerung.

Die bis vor wenigen Jahren zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz eingesetzten Medikamente greifen ebenfalls in diese Regelkreise ein: Inotrope Medikamente wie die Digitalispräparate steigern die Kontraktibilität des Myokards. Thiazide oder Schleifendiuretika senken die Belastung des Herzmuskels durch eine verminderte ventrikuläre Füllung, können jedoch ihrerseits zu einer Aktivierung des sympathischen und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führen. Ob Digi-

talpräparate oder Thiazide bei Personen mit einer Herzinsuffizienz zu einer Senkung der Mortalität führen, konnte bisher nicht überzeugend nachgewiesen werden.¹

ACE-Hemmer und Betablocker wirken den neurohumoralen Regulationsmechanismen entgegen. Da Betablocker die myokardiale Kontraktibilität reduzieren, betrachtete man sie lange als ungeeignet für eine Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Wie die ACE-Hemmer haben sich aber in neueren klinischen Studien auch Betablocker in der Behandlung der Herzinsuffizienz als erfolgreich erwiesen.

Klinische Studien

Vor rund 25 Jahren wurde erstmals die Wirksamkeit einer 2- bis 12monatigen Betablockade bei 7 Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und Ruhetachykardie beschrieben.² Zunächst wurden diese Ergebnisse sehr kritisch betrachtet, zumal sie in kontrollierten Folgestudien mit *kurzer* Behandlungsdauer nicht immer bestätigt werden konnten.^{3,4} Später konnte jedoch gezeigt werden, dass sich die Langzeitwirkungen von den akuten hämodynamischen Wirkungen unterscheiden: während nach einer einmaligen intravenösen Verabreichung von 15 mg Metoprolol das Herzminutenvolumen abnahm und der linksventrikuläre enddiastolische Druck anstieg, zeigte sich nach einer mehrmonatigen Behandlung von herzinsuffizienten Kranken eine deutliche Zunahme des Herzminutenvolumens und eine Normalisierung des enddiastolischen Drucks im linken Ventrikel sowie des Lungenkapillardrucks.⁵ Die linksventrikuläre Auswurfraction konnte um mehr als 10% gesteigert werden. Auf dieser Basis folgten in den vergangenen Jahren grosse placebokontrollierte Doppelblindstudien, in denen insbesondere für Metoprolol (Beloc[®], Lopresor[®]) und Bisoprolol (Concor[®]) ein bedeutsamer Nutzen bei Herzinsuffizienz demonstriert werden konnte.

Metoprolol

In der MDC-Studie («*Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy*») erhielten 383 Personen mit einer symptomatischen *idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie* über einen Zeit-

raum von bis zu 18 Monaten Metoprolol (100 bis 150 mg/Tag) oder Placebo. Die meisten Kranken gehörten zur Funktionsklasse II oder III der New York Heart Association (NYHA). Eine vorbestehende Therapie mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern wurde unverändert fortgesetzt. Unter Metoprolol starben 23 und 2 benötigten eine Herztransplantation; unter Placebo starben 19 und bei 19 ergab sich die Notwendigkeit einer Herztransplantation. Somit fand sich kein signifikanter Mortalitätsunterschied; aktiv Behandelte hatten hingegen weniger Symptome und eine bessere Herzleistung.⁶

Die bisher grösste Betablockerstudie bei Herzinsuffizienz ist der «Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure» (MERIT-HF). 3991 Personen mit chronischer Herzinsuffizienz (rund 20% Frauen) wurden in diese Studie aufgenommen. Etwa zwei Drittel der Kranken hatten eine koronare Herzkrankheit, bei den anderen war die Herzinsuffizienz nicht koronar bedingt. Fast alle Beteiligten konnten den NYHA-Funktionsklassen II oder III zugeordnet werden und hatten eine linksventrikuläre Auswurfraction von höchstens 40% (Durchschnitt 28%). Metoprolol (in Form von Retardtabletten, Beloc[®] ZOC, mittlere Dosis 159 mg/Tag) wurde mit Placebo verglichen. Die Betablockerdosis wurde sehr langsam, mit einer Tagesdosis von 12,5 bis 25 mg beginnend, über 8 oder mehr Wochen aufgebaut. Die vorherige Behandlung – in über 90% Diuretika und ACE-Hemmer – wurde weitergeführt. Anlässlich der zweiten unabhängigen Zwischenanalyse wurde die Studie abgebrochen, da sich ein deutlicher Vorteil der Betablockertherapie zeigte. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 1 Jahr. In der Metoprololgruppe starben 145 (7,2% pro Behandlungsjahr), in der Placebogruppe 217 (11,0% pro Behandlungsjahr), entsprechend einem hochsignifikanten Unterschied.⁷ Unter Metoprolol waren besonders plötzliche Todesfälle seltener (79 gegenüber 132), aber auch die Todesfälle infolge zunehmender Herzinsuffizienz (30 gegenüber 58) waren signifikant seltener als unter Placebo. Um einen Todesfall zu verhindern, mussten 27 Herzranke ein Jahr lang behandelt werden.

Die Analyse weiterer vordefinierter Endpunkte zeigte unter anderem, dass unter Metoprolol auch die Zahl von Herzinsuffizienz-bedingten Spitalaufenthalten und Spitaltagen signifikant kleiner war als unter Placebo ($p < 0,001$) und dass sich die NYHA-Klasse dank der Betablockade in vorteilhafter Weise veränderte.⁸

Bisoprolol

In der CIBIS-I («Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study I») erhielten Kranke mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz (95% NYHA III) ischämischer oder nicht-ischämischer Ursache in Ergänzung zur bisherigen Therapie Bisoprolol (Concor[®]) oder Placebo. Die Tagesdosis wurde von initial 1,25 mg langsam auf höchstens 5 mg gesteigert und die Behandlung dann während durchschnittlich knapp 2 Jahren weitergeführt. Die Hospitalisationsrate wegen kardialer Dekompensation konnte im Vergleich zu Placebo um 31% gesenkt werden, und eine symptomatische Besserung um mindestens eine NYHA-Klasse trat unter dem Betablocker signifikant häufiger auf als unter Placebo (21 gegenüber 15%). Unter Placebo starben 67 von 321 Kranken, unter Bisoprolol 53 von 320 (Unterschied statistisch nicht signifikant). Plötzliche Todesfälle

waren in beiden Gruppen gleich häufig. Gemäss einer «post-hoc»-Analyse profitierten Personen mit nicht-ischämischer Herzkrankheit mehr von Bisoprolol als solche, die einen Infarkt erlitten hatten.⁹

2647 Personen (rund 20% Frauen) mit chronischer Herzinsuffizienz verschiedener Ursache wurden in der wesentlich grösseren CIBIS-II mit Bisoprolol in einer Tagesdosis bis zu 10 mg oder mit Placebo behandelt. Die linksventrikuläre Auswurfraction dieser Kranken betrug durchschnittlich 27%. Bei der Hälfte war eine koronare Herzkrankheit eindeutig dokumentiert, rund 10% hatten eine dilatative Kardiopathie, bei den restlichen Kranken fehlte ein sicherer Nachweis der Ursache der Herzinsuffizienz. In den meisten Fällen bestand eine Herzinsuffizienz der NYHA-Funktionsklasse III; bei 17% fand sich ein «stabiles» NYHA-IV-Stadium. Diese Studie wurde nach der zweiten Zwischenanalyse vorzeitig gestoppt, da die aktiv Behandelten eine geringere Mortalität hatten. Innerhalb einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 1,3 Jahren starben 228 von 1320 Kranken (17%), die Placebo erhielten, aber nur 156 von 1327 der Bisoprololgruppe (12%). Dies entspricht einer hochsignifikanten Reduktion der Mortalität um 34%, wie unter Metoprolol in der oben beschriebenen MERIT-HF-Studie. Die Wirkung war unabhängig von der Ursache der Erkrankung. Im Gegensatz zu CIBIS-I traten plötzliche Todesfälle unter Bisoprolol seltener auf als unter Placebo (4 gegenüber 6%). Auch die Hospitalisationsrate wurde gesamthaft um 36% gesenkt.¹⁰

Carvedilol

Carvedilol (Dilatrend[®]) unterscheidet sich von den bisher besprochenen Substanzen durch das Fehlen einer Kardioselektivität; das Medikament hat jedoch zusätzlich α_1 -blockierende Eigenschaften und bewirkt so eine periphere Vasodilatation. Die mit Carvedilol bisher durchgeführten Studien bei Personen mit chronischer Herzinsuffizienz wurden in pharma-kritik bereits beschrieben.¹¹ Auch Carvedilol wurde als Zusatz zu einer vorbestehenden Therapie (in der Regel mindestens mit ACE-Hemmern und Diuretika) getestet.

In einer Doppelblindstudie bei 415 Personen wurde mit Carvedilol innerhalb von 6 Monaten eine Verbesserung der linksventrikulären Auswurfraction um rund 5% erreicht. Die körperliche Leistungsfähigkeit und die NYHA-Klasse blieben unbeeinflusst. Nach durchschnittlich 19 Monaten nahmen noch etwa 150 Personen Carvedilol (mittlere Tagesdosis 41 mg); gegenüber der etwa gleich grossen Placebogruppe fand sich nur für den kombinierten Endpunkt «Mortalität oder Spitalbedürftigkeit» ein signifikanter Vorteil von Carvedilol. Wird die Mortalität separat beurteilt, so ergab sich kein signifikanter Unterschied.¹²

In einem amerikanischen Untersuchungsprogramm wurde der Einfluss einer Carvedilolbehandlung in vier Doppelblindstudien mit leicht unterschiedlichen Protokollen geprüft. Die beteiligten 1094 Personen hatten fast alle eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II oder III. Die Studien wurden vorzeitig abgebrochen; die mediane Behandlungsdauer betrug rund 6 Monate, die mittlere Carvediloldosis 45 mg/Tag. Unter Carvedilol starben 22 Kranke (3,2% von 696), unter Placebo 31 (7,8% von 398); dies entspricht gesamthaft einer Senkung der Mortalität um 65%. In den einzelnen (etwas unterschiedlichen)

Tabelle 1: Betablocker zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

Wirkstoff (Markennamen)	Verfügbare Formen	Initiale Tagesdosis*	Ziel-Tagesdosis*
b₁-selektive Betablocker			
Bisoprolol (Concor®)	Tabletten zu 5 und 10 mg	1mal 1,25 mg	1mal 10 mg
Metoprolol (Beloc®)**	Tabl. zu 10 und 50 mg, Retard-tabl. zu 50, 100 und 200 mg	1mal 5 oder 10 mg	1mal 200 mg
Nicht-selektiver Betablocker mit α₁-blockierender Wirkung			
Carvedilol (Dilatrend®)	Tabletten zu 6,25, 12,5 und 25 mg	1– bis 2mal 3,125 mg	2mal 25 mg***

* Die hier empfohlenen Anfangsdosen sind niedriger als diejenigen, die in den grossen Studien verwendet wurden; die Zieldosen entsprechen den in den Studien angestrebten Tagesdosen.

** Metoprolol: Beloc® ZOC ist das Präparat, das in den Studien verwendet wurde. Weitere Präparate: Beloc® COR, Lopresor®, Metopress®.

*** Für Personen mit einem Gewicht über 85 kg: maximal 2mal 50 mg täglich.

Teilstudien konnte jedoch kein signifikanter Mortalitätsvorteil von Carvedilol errechnet werden.¹³

Bucindolol

Bucindolol, ein in der Schweiz nicht erhältlicher Betablocker, blockiert wie Carvedilol zusätzlich die α₁-Rezeptoren. Eine grosse Doppelblindstudie («BEST» – Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial), in der diese Substanz mit Placebo verglichen wurde, umfasste 2708 Personen mit Herzinsuffizienz, 8% davon mit fortgeschrittener Erkrankung (NYHA-Klasse IV). Diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da sich mit Bucindolol keine signifikante Senkung der Mortalität ergab.¹⁴ Einzelheiten dieser Studie sind zur Zeit noch nicht veröffentlicht.

Mögliche Wirkungsmechanismen

Eine entscheidende Rolle spielt die Antagonisierung der gesteigerten sympathikoadrenergen Aktivität, zumal bekannt ist, dass zwischen dem venösen Noradrenalinspiegel und dem Ansprechen auf eine Betablockade eine gewisse Korrelation besteht.¹⁵ Es wird vermutet, dass die günstigen Wirkungen der Betablockade bei einer chronischen Herzinsuffizienz durch eine Kombination verschiedener Mechanismen zustande kommen:

- Eine *Verminderung der Ruhetachykardie* schafft bessere Arbeitsbedingungen für den insuffizienten Herzmuskel. So wird der Sauerstoffbedarf verringert und die Sauerstoffversorgung verbessert.

- Die permanente sympathische Stimulation bei fortschreitender chronischer Herzinsuffizienz führt zur Verminderung der *Betarezeptoren-Dichte* am Herzmuskel und damit möglicherweise zu einer Desensibilisierung. Eine Betablockade mit Metoprolol konnte diesen Effekt bei Patienten mit einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie umkehren.⁵

- Wichtig ist wahrscheinlich die *antiarrhythmische Wirkung* der Betablocker. In den grösseren Studien wurde besonders eine Reduktion der *plötzlichen* Todesfälle gefunden. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass bisher die meisten Studien-

teilnehmerinnen und -teilnehmer keine ganz schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV) aufwiesen.

- Die permanente sympathische Aktivierung wird für eine zunehmende Dysfunktion und den Tod von Myozyten verantwortlich gemacht. Betablocker hemmen den kardiotoxischen Effekt der Katecholamine.

Schlussfolgerungen

Die heute vorliegenden Daten lassen keine Zweifel mehr offen: eine Betablocker-Therapie vermag den klinischen Verlauf einer Herzinsuffizienz vorteilhaft zu beeinflussen.¹⁶ Für die beiden kardioselektiven Betablocker Metoprolol und Bisoprolol konnte in grossen Doppelblindstudien gezeigt werden, dass sie bei Personen mit einer mittelschweren Herzinsuffizienz die Mortalität um 34% senken. Dieselben Substanzen reduzieren auch die Häufigkeit von Spitalaufhalten und verbessern die Lebensqualität der Betroffenen. Vielversprechende, wenn auch bei weitem nicht gleichwertige Daten liegen auch für Carvedilol vor; dieser Betablocker ist zwar nicht kardioselektiv, besitzt jedoch mit seiner α₁-blockierenden Wirkung möglicherweise einen zusätzlichen Vorteil.

Die Vermutung, die günstige Wirkung bei Herzinsuffizienz entspreche einem Klasseneffekt der Betablocker, ist jedoch vorläufig ungenügend untermauert. Weitere Studien werden hier Klarheit schaffen; die COMET-Studie zum Beispiel, in welcher zur Zeit Carvedilol und Metoprolol bei Herzinsuffizienz verglichen werden, sollte in dieser Hinsicht zusätzliche Informationen liefern. Besonders bedauerlich ist, dass wir von Atenolol (Tenormin® u.a.) – dem wohl beliebtesten Betablocker-Antihypertensivum – so gut wie nichts über Wirkungen bei Herzinsuffizienz wissen.

Ungenügend bekannt ist vorläufig noch, wie sich Betablocker bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV), bei Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Funktion des linken Ventrikels – d.h. mit diastolischer Dysfunktion – und bei alten Leuten (über 80) auswirken. Eine weitere Wissenslücke,

die zur Zeit noch besteht, betrifft die Frühphase nach einem Herzinfarkt. Auch die Datenbasis für die Behandlung von Frauen ist bescheiden, waren doch in den bisherigen Studien nur rund 20% Frauen.

Praktisches Vorgehen

Viele Personen mit einer Herzinsuffizienz erhalten heute noch keinen Betablocker. Die aus den Studien gewonnenen Erkenntnisse sollten jedoch in die Praxis umgesetzt werden und es gibt keine guten Argumente, warum Herzranke, die den Aufnahmekriterien in die grossen Studien genügen würden, nicht behandelt werden sollten.¹⁶ Mit anderen Worten: Die meisten Personen, die bisher nur mit ACE-Hemmern und Diuretika behandelt wurden, sollten vom zusätzlichen Nutzen der Betablocker profitieren können.

Die Wahl eines geeigneten Präparates ist nicht schwierig: Metoprolol ist gut dokumentiert und in Form des Retardpräparates Beloc[®] ZOC auch verhältnismässig preisgünstig. (Die maximale Tagesdosis von 200 mg kostet nur 95 Rappen täglich.) Als Alternative kommt Bisoprolol (Concor[®]) in Frage, das praktisch ebenso gut dokumentiert und kaum teurer ist. Es zeugt von einer gewissen Trägheit der Firmen und Behörden, dass zur Zeit diese beiden Präparate (Beloc[®] ZOC und Concor[®]) nicht für die Behandlung der Herzinsuffizienz registriert sind, obwohl sie alternativen Präparaten (z.B. Beloc[®] COR oder Dilatrend[®]) ebenbürtig oder überlegen sind. Dilatrend[®] ist gut dreimal teurer als die beiden zuerst genannten Präparate. Ob es letztlich dank seiner Zusatzeigenschaften Vorteile aufweist, ist noch nicht genügend erwiesen.

Während der *initialen Behandlungsphase* von etwa 4 bis 6 Wochen ist besondere ärztliche Aufmerksamkeit vonnöten. Da die adrenerge Unterstützung des Myokards reduziert wird, kann es vorübergehend zu einer Verschlechterung der Herzfunktion kommen. Eine unbedachte Verabreichung höherer Betablocker-Dosen kann bei Herzinsuffizienz zur Dekompensation mit Lungenödem oder kardialen Schock führen. Die meisten Kranken vertragen die Behandlung aber gut, wenn mit niedrigen Dosen begonnen und die Dosis sehr langsam gesteigert wird. Die Dosis sollte unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen vorsichtig und schrittweise in zweiwöchigen Abständen erhöht werden. Es scheint, dass höhere Dosen langfristig von Vorteil sind. Deshalb soll versucht werden, die in den grossen Studien verwendeten Zieldosen (vgl. Tabelle 1) zu erreichen. Während der Dosissteigerung müssen insbesondere die Herzfrequenz und der Blutdruck häufig kontrolliert werden. Die Patienten sollten sich zudem regelmässig wiegen und auf Kurzatmigkeit achten.

Beim Auftreten von unerwünschten Wirkungen muss der Betablocker nicht notwendigerweise abgesetzt werden; oft genügt eine Dosisreduktion. Ödeme erfordern gelegentlich eine Erhöhung der Dosis des Diuretikums. Wenn die Therapie jedoch während mehr als 2 Wochen unterbrochen wird, so muss bei einem erneuten Therapiebeginn wieder mit der niedrigsten Dosis begonnen werden.

Eine Besserung der ventrikulären Funktion ist frühestens 1 Monat nach Therapiebeginn zu erwarten. Die Behandelten sollten darüber informiert werden, dass sich ihre Symptome in den ersten 4 bis 10 Wochen verstärken können.

Betablocker sind in der Regel bei höhergradigem AV-Block,

Sinusknotensyndrom, «Sick-Sinus»-Syndrom und Asthma bronchiale kontraindiziert. Eine spezielle Überwachung ist bei Personen mit ausgeprägter Hypotonie, Bradykardie und peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen erforderlich. Carvedilol kann zu einem leichten Anstieg der Plasmaspiegel von gleichzeitig verabreichtem Digoxin führen; die klinische Bedeutung dieser Interaktion ist nicht gesichert.

Literatur

- 1 The Digitalis Investigation Group. N Engl J Med 1997; 336: 525-33
- 2 Waagstein F et al. Br Heart J 1975; 37: 1022-36
- 3 Ikram H et al. Lancet 1981, 2: 490-3
- 4 Currie PJ et al. J Am Coll Cardiol 1984; 3: 203-9
- 5 Waagstein F et al. Circulation 1989; 80: 551-63
- 6 Waagstein F et al. Lancet 1993; 342: 1441-6
- 7 MERIT-HF Study Group. Lancet 1999; 353: 2001-7
- 8 Hjalmarson Å et al. JAMA 2000; 283: 1295-1302
- 9 CIBIS Investigators and Committees. Circulation 1994; 90: 1765-73
- 10 CIBIS II Investigators and Committees. Lancet 1999; 353: 9-13
- 11 Staub B. pharma-kritik 1996; 18: 57-9
- 12 Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Lancet 1997; 349: 375-80
- 13 Packer M et al. N Engl J Med 1996; 334: 1349-55
- 14 NIH News Release. <http://www.nih.gov/news/pr/nov99/nhlbi-10.htm>
- 15 Gilbert EM et al. Circulation 1989; 80: II-428 (Abstract)
- 16 Califf RM, O'Connor CM. JAMA 2000; 283: 1335-7

Autorin und Reviewer dieser Ausgabe:

Dr. Katharina-Susanne Spanaus, Mattackerstr. 59, CH-8052 Zürich

Dr. W. Angehrn, Fachbereich Kardiologie, Departement Innere Medizin, Kantonsspital, CH-9007 St.Gallen

Prof. Dr. F. Follath, Medizinische Klinik A, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital, CH-8091 Zürich

Dr. A. Jaussi, Innere Medizin, spez. Kardiologie, Rue de Neuchâtel 16, CH-1400 Yverdon-les-Bains

Prof. Dr. M. Pfisterer, Kardiologische Abteilung, Departement Innere Medizin, Kantonsspital, CH-4031 Basel

Dr. B. Schär, Kardiologische Abteilung, Departement Innere Medizin, Kantonsspital, CH-4031 Basel

Diese Nummer wurde am 30. März 2000 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)

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

Redaktionsteam: Ariane de Luca, Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 98.- (Studierende Fr. 49.-)

Zweijahresabonnement Fr. 182.-, Einzelnummer Fr. 7.-

Infomed-Verlags-AG, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil

Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org

© 2000 Infomed Wil. All rights reserved.