

Jahrgang 18

Nummer 18/1996

| | |
|--|----|
| Famciclovir (E. Gysling) | 69 |
| Ein «Prodrug» des antiviral wirksamen Penciclovir, eignet sich Famciclovir zur Behandlung von Herpes zoster und Herpes simplex genitalis, eventuell auch von Hepatitis B. Man weiss noch nicht, ob Famciclovir oder Valaciclovir gleichwertig sind oder ob eines der beiden vorzuziehen ist. | |
| Valsartan (B. Staub)..... | 71 |
| Ein zweiter Angiotensin-Rezeptorenantagonist, der dem ersten (Losartan) zum Verwechseln ähnlich ist. Diese Substanzen sind ähnlich wirksam wie andere Antihypertensiva, gut verträglich, aber relativ teuer. | |

Synopsis

Famciclovir

E. Gysling

Famciclovir (Famvir®) wird zur Behandlung des Herpes zoster und des genitalen Herpes simplex empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Famciclovir ist ein «Prodrug» von *Penciclovir*. Letzteres ist ein Guaninnukleosid und gleicht in seiner Struktur und Wirkung Aciclovir (Zovirax®). Wie Aciclovir wird Penciclovir durch eine Thymidinkinase in ein Monophosphat und anschliessend durch weitere Enzyme in ein Triphosphat umgewandelt und hemmt in dieser Form die Synthese der viralen DNA. Die Aktivierung durch die virale Thymidinkinase erfolgt viel rascher als durch das entsprechende Enzym in menschlichen Zellen, weshalb sich Aciclovir und Penciclovir kaum auf menschliche DNA auswirken.¹

Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme wird Famciclovir rasch resorbiert. Es wird sogleich durch Deazetylierung und Oxidation zu Penciclovir metabolisiert. Maximale Penciclovir-Plasmaspiegel sind bereits 45 Minuten nach der Einnahme erreicht. Knapp 80% einer Famciclovir-Dosis werden als Penciclovir systemisch verfügbar.² Dieser Wert wird nicht reduziert, wenn Famciclovir mit dem Essen genommen wird, obwohl so die Resorption verzögert erfolgt. Das «Prodrug» Famciclovir lässt sich im Blut praktisch nicht nachweisen. Penciclovir hat eine Plasmahalbwertszeit von 2 Stunden; es wird weitgehend unverändert über die Nieren ausgeschieden (sowohl durch tubuläre Sekretion als auch durch glomeruläre Filtration).² Bei Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung verzögert.³ Eine Leberinsuffizienz hat keinen bedeutsamen Einfluss auf die Penciclovir-Kinetik.

Klinische Studien

Dokumentiert ist Famciclovir bisher in erster Linie in der Behandlung des Herpes zoster und bei rezidivierendem Herpes simplex genitalis.

Herpes zoster

Eine doppelblinde Multizenter-Studie umfasste 419 immunkompetente Personen mit unkompliziertem Herpes zoster. Diese wurden während einer Woche mit Famciclovir (dreimal täglich 500 mg oder 750 mg) oder *Placebo* behandelt. Der Behandlungsbeginn musste spätestens 72 Stunden nach Auftreten der ersten Hautläsionen erfolgen. Im Vergleich mit der *Placebo*-Gruppe fand sich unter Famciclovir eine beschleunigte Heilung der Hautläsionen und eine verkürzte Dauer der Virusausscheidung. Bei Personen, die Famciclovir erhielten, kam es ebenso häufig (bei 40 bis 50%) zu einer postherpetischen Neuralgie wie bei solchen, die nur mit *Placebo* behandelt wurden. Bei den aktiv Behandelten verschwand die Neuralgie jedoch signifikant rascher; unter Famciclovir war die mediane Dauer der Neuralgie um etwa zwei Monate verkürzt.⁴

In einer anderen grossen Studie wurde Famciclovir mit *Aciclovir* verglichen: 545 Patienten wurden innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten der ersten Zoster-Läsionen in diese Doppelblindstudie ohne *Placebo*-vergleich aufgenommen. Famciclovir wurde in einer Dosis von 250 mg, 500 mg oder 750 mg dreimal täglich, *Aciclovir* in einer Dosis von 800 mg fünfmal täglich während sieben Tagen gegeben. Alle Behandlungsvarianten beeinflussten die Heilung der kutanen Läsionen ungefähr gleich wirksam. Zoster-bedingte Schmerzen nahmen in allen Gruppen kontinuierlich ab; in der Gruppe, die täglich dreimal 500 mg Famciclovir erhielt, erfolgte diese Abnahme signifikant rascher als unter *Aciclovir*.⁵

Genitaler Herpes simplex

In einer kanadischen Doppelblindstudie begannen 467 Personen, die bei sich ein genitales *Herpes-Rezidiv* feststellten, mit einer fünftägigen Behandlung. Famciclovir (125 mg oder 250 mg oder 500 mg zweimal täglich) wurde mit *Placebo* verglichen. Die

verschiedenen Famciclovir-Dosen waren alle ähnlich wirksam: gegenüber Placebo ergab sich eine signifikant raschere Heilung und eine Verkürzung der Virusausscheidung.⁶

Eine weitere Doppelblindstudie wurde bei 375 Frauen durchgeführt, die häufige Rezidive eines genitalen Herpes (mindestens sechs Rezidive im Zeitraum von 12 Monaten) hatten. Die Patientinnen erhielten während vier Monaten Famciclovir (in unterschiedlichen Dosen) oder Placebo. Das beste Resultat ergab sich bei Frauen, die zweimal täglich 250 mg Famciclovir einnahmen. Diese hatten die besten Chancen, während der Beobachtungsperiode von 120 Tagen rezidivfrei zu bleiben. Wurde Famciclovir in kleinerer Dosis oder nur einmal pro Tag genommen, so waren die Unterschiede zur Placebogruppe viel kleiner und grösstenteils nicht-signifikant.⁷ In anderen, bisher nicht ausführlich veröffentlichten Studien wurde Famciclovir auch bei erstmaligen genitalen Herpes-Infekten eingesetzt und erwies sich in einer Dosis von dreimal 250 bis 750 mg pro Tag als ähnlich wirksam wie entsprechende Aciclovir-Dosen.

Penciclovir-Salbe bei Herpes labialis

Penciclovir, der aus Famciclovir entstehende aktive Wirkstoff, wurde in einer grossen Doppelblindstudie in Salbenform bei Herpes labialis verwendet. Bei den mit Placebosalbe Behandelten betrug die mediane Heilungsdauer 5,5 Tage, bei aktiv Behandelten nur 4,8 Tage.⁸

Hepatitis B

Nach Verabreichung von Famciclovir wird Penciclovir-Triphosphat zwar in Hepatitis-B-infizierten Zellen nur in geringen Mengen gebildet. Es hat jedoch eine sehr hohe Affinität zur Polymerase der Hepatitis-B-Virus-DNA. Deshalb wird Famciclovir in (grösstenteils noch unveröffentlichten) Studien gegen Hepatitis B getestet. In einer Doppelblindstudie, die im November 1996 an einer Tagung der «American Association for the Study of Liver Diseases» vorgestellt wurde, wurde mit Famciclovir eine rasche, dosisabhängige Hemmung der Virusreplikation erreicht. Das Medikament eignet sich eventuell auch zur präoperativen Behandlung von Personen, die wegen einer Hepatitis B eine Lebertransplantation benötigen.⁹

Unerwünschte Wirkungen

Famciclovir hat etwa die gleichen Nebenwirkungen wie orales Aciclovir. Etwa 5 bis 10% der aktiv Behandelten klagten über Kopfschmerzen oder Brechreiz. Andere, seltenere Nebenwirkungen sind Durchfall, Erbrechen, Bauchbeschwerden, Somnolenz und Pruritus. Einzelfälle von neuropsychiatrischen Problemen (Verwirrung, Verlangsamung) wurden beschrieben. Bei männlichen Ratten wurden Fertilitätsstörungen beobachtet; beim Menschen fanden sich jedoch auch nach mehrwöchiger Behandlung keine Veränderungen der Spermio-genese.

Interaktionen

Klinisch relevante Interaktionen sind bisher nicht gefunden worden.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Famciclovir (Famvir[®]) ist als Tabletten zu 125 mg und zu 250 mg erhältlich und für die Indikationen Herpes simplex genitalis bzw. Herpes zoster kassenzulässig.

In der Schweiz wird empfohlen, einen Herpes zoster während einer Woche mit täglich dreimal 250 mg Famciclovir zu behandeln (in den USA: dreimal täglich 500 mg). Die Zoster-Behandlung soll so

früh wie möglich (spätestens 72 Stunden nach Auftreten der ersten Läsionen) beginnen.

Eine erste Manifestation eines genitalen Herpes simplex soll 5 Tage lang ebenfalls mit dreimal 250 mg/Tag behandelt werden. Bei Rezidiven beträgt die Dosis täglich zweimal 125 mg (für 5 Tage). Da entsprechende Erfahrungen fehlen, sollen schwangere und stillende Frauen sowie Kinder vorläufig nicht mit Famciclovir behandelt werden.

Bei Niereninsuffizienz muss die Famciclovir-Dosis reduziert werden: bei einer Kreatininclearance zwischen 30 und 60 ml/min sind zwei tägliche Dosen, bei einer Clearance zwischen 10 und 30 ml/min noch eine tägliche Dosis zu verabreichen.

Die einwöchige Zoster-Behandlung mit Famciclovir kostet CHF 352.50, d.h. gleich viel wie eine entsprechende Behandlung mit Valaciclovir (Valtrex[®]).

Kommentar

Famciclovir ist wie Valaciclovir eine Alternative zu Aciclovir in der oralen Behandlung von Herpes-Erkrankungen. Aciclovir ist zwar bei gefährlichen Infekten, die eine parenterale Behandlung erfordern, heute noch die besser dokumentierte Substanz. Die beiden neueren Medikamente haben aber den Vorteil, dass sie weniger häufig eingenommen werden müssen. Die vorhandenen Studien lassen ferner annehmen, dass Famciclovir und Valaciclovir mindestens so wirksam sind wie Aciclovir. Für Famciclovir vielversprechend ist ausserdem, dass dieses Medikament offenbar eine gute Wirkung bei Hepatitis B besitzt.

Es bleiben allerdings noch einige Fragen zu beantworten. So ist vorläufig unklar, welchem der beiden neuen Medikamente der Vorzug gegeben werden soll. Studien, die dem Vergleich von Famciclovir und Valaciclovir dienen, sind im Gange. Es ist zu hoffen, dass dabei auch die Frage der besten Dosierung bei Zoster gelöst werden kann. Die in der Schweiz empfohlene Famciclovir-Dosis (3mal täglich 250 mg) wird von den amerikanischen Arzneimittelbehörden offenbar als ungenügend angesehen. Einzelne Fachleute empfehlen gar, bei Zoster dreimal täglich 750 mg Famciclovir einzusetzen, eine Dosis, die in der Schweiz Kosten von über 1000 Franken verursachen würde (in den USA: umgerechnet etwa 375 Franken!).¹⁰ Nach wie vor sind kritische Fachleute auch nicht davon überzeugt, dass sich das Problem der postherpetischen Neuralgie durch die bisher verfügbaren antiviralen Medikamente befriedigend lösen lässt.¹¹

Literatur

- 1 Luber AD, Flaherty JF. Ann Pharmacother 1996; 30: 978-85
- 2 Gill KS, Wood MJ. Clin Pharmacokin 1996; 31: 1-8
- 3 Boike SC et al. Clin Pharmacol Ther 1994; 55: 418-26
- 4 Tyring S et al. Ann Intern Med 1995; 123: 89-96
- 5 DeGreef H et al. Int J Antimicrob Agents 1994; 4: 241-6
- 6 Sacks SL et al. JAMA 1996; 276: 44-9
- 7 Mertz GJ et al. Arch Intern Med 1997; 157: 343-9
- 8 Spruance SL et al. JAMA 1997; 277: 1374-9
- 9 Singh N et al. Transplantation 1997; 63: 1415-9
- 10 Kost RG, Straus SE. N Engl J Med 1996; 335: 32-42
- 11 Kost RG, Straus SE. Arch Intern Med 1997; 157: 1166-7

Valsartan

B. Staub

Valsartan (Diovan®) ist ein Angiotensin-II-Rezeptoren-Antagonist, der zur Behandlung einer essentiellen Hypertonie leichten bis mässigen Grades empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Valsartan (CGP 48933), ein nicht-heterozyklisches Tetrazol-Derivat, ist wie Losartan (Cosaar®) ein oral verabreichbarer Angiotensin-Antagonist. Die Substanz ist nicht-peptidisch und gleicht auch in ihrer Struktur Losartan. Valsartan blockiert selektiv, kompetitiv und ohne agonistische Aktivität die Angiotensinrezeptoren.¹ Dadurch werden die blutdrucksteigernden Effekte von Angiotensin II antagonisiert, die von einem der beiden Angiotensin-II-Rezeptoren (AT₁) vermittelt werden.

Die bisher untersuchten anderen Rezeptorensysteme (darunter auch AT₂, dessen physiologische Bedeutung noch nicht vollständig geklärt ist) wurden von Valsartan nicht beeinflusst. Aufgrund der bisherigen Erkenntnisse scheint weder eine Desensibilisierung des Rezeptors noch eine Gegenregulation stattzufinden. Valsartan steigert die Plasma-Renin-Aktivität und führt zum Anstieg der Angiotensin-II-Spiegel im Plasma.¹

Bei gesunden Freiwilligen wurde untersucht, wie sich Losartan auf die Blutdruckwirkung von exogen zugeführtem Angiotensin II auswirkt: etwa 2 Stunden nach der Verabreichung des Antagonisten (40 oder 80 mg per os) konnte bereits eine deutliche Reduktion der pressorischen Wirkung von Angiotensin II beobachtet werden; dieser Effekt nahm allmählich ab, war aber zum Teil noch nach 24 Stunden nachweisbar.^{2,3}

Pharmakokinetik

Valsartan wird nach oraler Verabreichung rasch resorbiert. Nach ungefähr 2 Stunden lassen sich maximale Plasmaspiegel messen. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 23%. Die Elimination verläuft biphasisch und hat eine terminale Halbwertszeit von etwa 9 Stunden. Valsartan wird grösstenteils unverändert zu rund 30% mit dem Urin und zu 70% mit der Galle ausgeschieden. Bisher wurde lediglich ein Metabolit im Urin und im Stuhl identifiziert, der jedoch nur in geringen Mengen im Plasma vorkommt und kaum eine Bindung mit dem Angiotensin-Rezeptor eingeht. Nach Angaben der Herstellerfirma wird die Bioverfügbarkeit und die maximale Plasmakonzentration durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme vermindert, dadurch werde jedoch der antihypertensive Effekt nicht beeinträchtigt.

Klinische Studien

Bisher sind im Rahmen von klinischen Studien mindestens 4000 Patienten mit Valsartan behandelt worden; die Zahl der Personen, die das Medikament länger als zwei Jahre erhalten haben, ist noch klein. Das Medikament wurde mit Placebo, verschiedenen ACE-Hemmern, Kalziumantagonisten und Diuretika verglichen. Die

Ergebnisse dieser Studien sind jedoch zu einem grossen Teil noch nicht publiziert.

In einer multizentrischen Doppelblindstudie wurden verschiedene Valsartan-Dosen mit Placebo verglichen: 736 Personen mit essentieller Hypertonie erhielten während acht Wochen entweder Valsartan (20 mg, 80 mg, 160 mg oder 320 mg täglich) oder Placebo. Als befriedigendes Ansprechen galt ein Absinken des im Sitzen gemessenen diastolischen Blutdrucks unter 90 mm Hg oder um wenigstens 10 mm Hg. Alle Valsartan-Dosen senkten den Blutdruck; die niedrigste Dosis erbrachte jedoch keine signifikant höhere Ansprechrate als das Placebo. Andererseits ergaben Tagesdosen von 160 mg und 320 mg im Vergleich mit 80 mg nur eine geringe Wirkungssteigerung.⁴

In einer niederländischen Doppelblindstudie erhielten 348 Patienten mit einer Hypertonie leichten bis mässigen Grades während 8 Wochen entweder täglich 80 mg Valsartan, 20 mg Enalapril (Reniten®) oder Placebo. Systolische wie diastolische Blutdruckwerte wurden von den beiden aktiven Medikamenten etwa im gleichen Ausmass reduziert. Nach acht Wochen betrug die durchschnittliche Senkung des diastolischen Blutdrucks unter Valsartan 9,5 mm Hg, unter Enalapril 9,4 mm Hg und unter Placebo 4,5 mm Hg. Die Ansprechraten unter Valsartan bzw. Enalapril waren vergleichbar (54% bzw. 58%) und deutlich höher gegenüber Placebo (20%).⁵

168 Personen mit essentieller Hypertonie (diastolischer Blutdruck durchschnittlich etwa 101 mm Hg) erhielten doppelblind entweder täglich 80 mg Valsartan oder 5 mg Amlodipin (Norvasc®). Nach acht Wochen wurde bei denjenigen, deren Blutdruck nicht zufriedenstellend gesenkt werden konnte, zusätzlich 5 mg Amlodipin hinzugefügt. Sowohl unter Valsartan als auch unter Amlodipin kam es nach achtwöchiger Behandlung zu einer durchschnittlichen Senkung des sitzend gemessenen diastolischen Blutdrucks um etwas mehr als 11 mm Hg. Zu diesem Zeitpunkt unterschieden sich die Ansprechraten von Valsartan (67%) und Amlodipin (60%) nicht-signifikant. 24 Patienten (29%) der Valsartangruppe und 28 (34%) der Amlodipingruppe benötigten zusätzliches Amlodipin. Nach weiteren vier Wochen, während denen also ein Teil der Patienten zusätzliches Amlodipin erhalten hatte, betrug die Reduktion des diastolischen Blutdruckes insgesamt in der Valsartangruppe knapp 14 mm Hg und knapp 15 mm Hg in der Amlodipingruppe.⁶

In einer weiteren, sechswöchigen Doppelblindstudie wurde die Wirkung von Valsartan (80 mg/Tag), Lisinopril (10 mg/Tag, Prini®), Zestril®) und Hydrochlorothiazid (25 mg/Tag, Esidrex®) verglichen. An dieser Studie nahmen 129 Patienten mit essentieller Hypertonie teil, die alle vorher infolge einer ACE-Hemmer-Behandlung unter Husten gelitten hatten (siehe unten: unerwünschte Wirkungen). Alle drei Medikamente senkten den Blutdruck etwa im gleichen Ausmass, systolisch um 8-10 mm Hg, diastolisch um 5-6 mm Hg.⁷

Ein direkter Vergleich mit Losartan ist bisher nicht veröffentlicht worden.

Unerwünschte Wirkungen

Kopfschmerzen sind das unerwünschte Symptom, das am häufigsten unter Valsartan beobachtet wird (bei rund 10% der Behandelten). Unter Placebo sind Kopfschmerzen jedoch ungefähr gleich häufig. Im erwähnten Vergleich mit Lisinopril und Hydrochloro-

thiazid fiel jedoch auf, dass die Lisinopril-Behandlung seltener von Kopfschmerzen begleitet war als die beiden anderen Therapien. Nicht selten ist auch *Schwindel* bzw. eine symptomatische Hypotonie (bei 3 bis 7% der Behandelten), aber auch dieses Symptom scheint unter Placebo ähnlich häufig aufzutreten.

Husten ist bisher nur selten beobachtet worden; im Vergleich mit ACE-Hemmern ist dieses Symptom unter Valsartan jedenfalls wesentlich seltener, praktisch im gleichen Bereich wie unter Placebo. Die Studie, in der speziell Personen mit ACE-Hemmer-induziertem Husten untersucht wurden, zeigte für Valsartan eine ähnliche Husten-Inzidenz wie für das Diuretikum (19%), während unter Lisinopril bei 69% Husten auftrat.⁷

Weitere mögliche, aber seltene Nebenwirkungen sind Blutbildveränderungen (Neutropenie), Geschmacksstörungen, Brechreiz, Bauchbeschwerden, Durchfall, Abnahme der Libido. Ein Angioödem ist bisher unter Valsartan nicht beobachtet worden.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Valsartan (Diovan[®]) ist als Kapseln zu 80 mg erhältlich und kassenzulässig. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 80 mg. Ein vorbestehendes (z.B. diuretika-induziertes) Volumendefizit sollte ausgeglichen werden, bevor die Behandlung mit Valsartan begonnen wird. Bei ungenügender Wirkung kann die Dosis frühestens nach vier Wochen verdoppelt oder mit einem Diuretikum kombiniert werden.

Wie Losartan und die ACE-Hemmer muss auch Valsartan in der *Schwangerschaft* als *kontraindiziert* angesehen werden. Da keine entsprechenden Erfahrungen vorliegen, soll es auch bei stillenden Frauen und Kindern nicht angewandt werden. Patienten mit einer obstruktiven Gallenwegserkrankung sollte Valsartan, das vor allem über die Galle ausgeschieden wird, mit Vorsicht abgegeben werden. Bei einer Tagesdosis von 80 mg ist (bei Verwendung der grösseren OP) mit monatlichen Kosten von 59 Franken zu rechnen. Losartan (Cosaar[®]) ist gleich teuer; auch eine Behandlung mit Amlodipin (5 mg/Tag) oder Enalapril (20 mg/Tag) kostet praktisch dasselbe. Lisinopril (eine halbe 20-mg-Tablette täglich: 28 Franken pro Monat) und Hydrochlorothiazid (25 mg/Tag: knapp über 10 Franken pro Monat) sind dagegen viel billiger.

Kommentar

Angiotensin-II-Rezeptoren-Antagonisten sind nach bisherigem Wissen ähnlich wirksam wie andere Antihypertensiva und verursachen offenbar im Vergleich mit ACE-Hemmern weniger Nebenwirkungen. Insbesondere scheinen sie kaum oder gar keinen Husten hervorzurufen. Noch sind aber vergleichsweise wenige Leute mit diesen Medikamenten behandelt worden und Langzeiterfahrungen sind noch spärlich. ACE-Hemmer verfügen dagegen heute über eine sehr beeindruckende Datenmenge zu ihren Wirkungen, insbesondere auch bei Herzinsuffizienz und Diabetes. Losartan und Valsartan sollten wohl in Betracht gezogen werden, wenn andere, besser dokumentierte Antihypertensiva bei einem Individuum bedeutsame Nebenwirkungen verursachen. Unbekannt ist vorläufig, ob Losartan oder Valsartan der Vorzug gegeben werden sollte. In ein paar Jahren, wenn uns wahrscheinlich noch mehrere andere Angiotensin-Rezeptoren-Antagonisten zur Verfügung stehen werden, wird man mehr dazu sagen können.

Literatur

- 1 Criscione L et al. Br J Pharmacol 1993; 110: 761-71
- 2 Müller P et al. Eur J Clin Pharmacol 1994; 47: 231-45
- 3 Morgan JM et al. Clin Pharmacol Ther 1997; 61: 35-44
- 4 Oparil S et al. Clin Ther 1996; 18: 797-810
- 5 Holwerda NJ et al. J Hypertens 1996; 14: 1147-51
- 6 Coreia L et al. Clin Pharmacol Ther 1996; 60: 341-6
- 7 Benz J et al. J Clin Pharmacol 1997; 37: 101-7

Hinweis auf infomed-screen

Noch einmal möchten wir Sie auf unsere neue Zeitschrift aufmerksam machen. Das Blatt hat sich zur Aufgabe gemacht, eine ausgesprochen praxisorientierte «evidence based medicine» zu vermitteln. Sie können die fünf Nummern des zweiten Halbjahres 1997 zum Probierpreis von nur 25 Franken abonnieren.

In der Nummer 6, die im Juli 1997 erscheint, finden Sie unter anderem die folgenden Texte:

- Ernährung beeinflusst Blutdruck
- Einmal Raucher, immer Raucher?
- Als Mädchen misshandelt, als Frau krank
- Steroide bei Rückenmarksverletzungen
- Bioäquivalenz von Generika
- Pille und Herzinfarkt



Diese Nummer wurde am 26. Juni 1997 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsassistent: Beat Staub
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-),
Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org
Unsere Adresse im INTERNET: <http://www.infomed.org>
© 1997 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.