

Jahrgang 12

Nr. 4

28. Februar 1990

Herpes zoster (A.Egli) 13

Der Herpes zoster ist zwar meistens eine harmlose Erkrankung, führt aber vereinzelt zu Komplikationen. Besonders die postherpetische Neuralgie stellt ein schwieriges therapeutisches Problem dar. Aciclovir vermindert die akuten Zoster-Symptome und kann z.B. bei Zoster ophthalmicus Komplikationen verhüten helfen. Ob Aciclovir auch die Häufigkeit und Dauer der postherpetischen Neuralgie vermindert, wird kontrovers beurteilt.

Übersicht

Herpes zoster

A. Egli

Manuskript durchgesehen von B. Hirschel, J. Kaufmann,
A. Schaffner und J. Schmidli

Varizellen und Herpes zoster werden vom gleichen Virus verursacht. Dieses Virus aus der Gruppe der humanen Herpesviren wächst praktisch nur in menschlichen Zellen. Das Varicella-Zoster-Virus hat einen Durchmesser von 150 bis 200 nm und enthält eine doppelsträngige lineare DNS mit ungefähr 125'000 Basenpaaren.¹

Ein Zusammenhang zwischen Varizellen und Herpes zoster wurde schon in den letzten Jahren des 19. Jahrhunderts vermutet. Erst die seit 1950 entwickelten Zellkulturtechniken und schliesslich die molekularbiologischen Methoden haben dann den Nachweis geliefert, dass *ein* Erreger für beide Krankheiten verantwortlich ist.

Epidemiologie

Herpes zoster wird heute als Resultat der *Reaktivierung* einer Varicella-Zoster-Virus-Infektion verstanden. Man nimmt an, dass das Virus nach einer Varizellen-Erkrankung in den sensorischen Ganglien *latent* überlebt. Über diesen latenten Zustand ist aber viel weniger bekannt als z.B. über die Latenz der Herpes-simplex-Viren.¹ Zoster-Erkrankungen sind nicht saisonal gehäuft; dagegen spielen *Alter* und *Immunstatus* einer Person eine wichtige Rolle. Besonders bei Individuen mit geschwächter Immunität sind auch *wiederholte Infektionen* (mit anderen Virusstämmen) möglich; die Krankheit manifestiert sich in diesen Fällen als varizellenähnliches Exanthem, vereinzelt aber auch als Herpes zoster.¹

Zehn bis zwanzig Prozent aller Menschen sollen im Verlauf ihres Lebens an einem Herpes zoster erkranken; bei Personen im Alter von über 60 Jahren ist die Inzidenz doppelt oder dreifach höher als bei jüngeren Menschen. Bei Individuen mit ungenügender T-Zell-Funktion (Patienten mit Lymphomen, Organtransplantaten, AIDS) tritt ein Herpes zoster rund zehnmals häufiger auf als bei Personen mit normaler Immundefizienz. In einer Untersuchung erkrankten während einer zweijährigen Beobachtungszeit 25% der Patienten mit Morbus Hodgkin, 9% der Patienten mit anderen Lymphomen, aber nur 2% mit soliden Tumoren an einem Zoster.² Das Auftreten eines Herpes zoster kann bei HIV-positiven Personen anzeigen, dass eine AIDS-Erkrankung unmittelbar bevorsteht.³ Dagegen muss ein Herpes zoster *nicht als Vorbote einer Krebskrankheit* aufgefasst werden: 590 Personen, die zwischen 1945 und 1959 in Rochester (USA) einen Herpes zoster hatten, erkrankten in den folgenden Jahren nicht häufiger an Krebs als andere Personen am gleichen Ort. Auch unter den Patienten, die einen komplizierten Zoster-Verlauf hatten (nekrotische Läsionen, disseminierte Formen), ergab sich kein signifikant erhöhtes Krebsrisiko.⁴

Klinik

Eine *Gürtelrose* manifestiert sich nicht selten in einem Dermatom, in welchem die Haut durch Trauma, Bestrahlung u.a. vorgeschädigt ist. Bevor die typisch einseitigen Hautläsionen sichtbar werden, ist oft ein brennender, manchmal recht intensiver Schmerz im betroffenen Bereich spürbar. Dieses Prodromalstadium kann bis zu drei Wochen dauern. Der Herpes zoster ist in 55% am Thorax, in 25% am Kopf, in den restlichen Fällen in anderen Dermatomen lokalisiert. Meistens bleiben die Hautveränderungen auf ein bis drei Dermatome beschränkt; einige wenige Läsionen sind aber oft auch ausserhalb der Hauptlokalisation zu beobachten. Zuerst wird ein Erythem sichtbar, nachher bilden sich Bläschen (die zum

Teil charakteristisch «genabelt» sind). Nach wenigen Tagen trocknen die Läsionen dann ein und verkrusten. Der Verlauf kann aber durch eine sekundäre Impetiginisierung verzögert werden. Zosterläsionen können auch auf den Schleimhäuten von Nase und Mund beobachtet werden. Eine stärkere *Dissemination* der Läsionen wird besonders bei immungeschwächten Individuen (z.B. unter Chemotherapie oder Bestrahlung) beobachtet.

Eine Zoster-Erkrankung des ersten Trigeminusastes wird als *Zoster ophthalmicus* bezeichnet. Dabei treten bei etwa 50% der Patienten Augensymptome (Episkleritis, Skleritis, Keratitis) auf, die chronisch werden und zu Visusverlust führen können.

Komplikationen

Im Zusammenhang mit Herpes zoster können in Einzelfällen *neurologische Komplikationen* auftreten: eine segmentäre Myelitis, ein Guillain-Barré-Syndrom, ein Ramsay-Hunt-Syndrom (Exanthem im äusseren Gehörgang, kombiniert mit einer Fazialisparese) oder motorische Ausfälle anderer Hirnnerven sind möglich. Als seltene, aber besonders dramatische Komplikation kann ein Hirninfarkt mit Hemiplegie auftreten.⁵ Eine Zoster-Enzephalitis kommt in erster Linie bei disseminiertem Exanthem, bei immungeschwächten Patienten vor; die Diagnose kann schwierig sein, wenn die Symptome (Stupor, Delir, Halluzinationen) dem Exanthem vorausgehen. In der Mehrzahl der Fälle heilt die Enzephalitis ab, ohne Folgen zu hinterlassen; es kommen aber Todesfälle vor.⁶

Viszerale Zoster-Formen sind selten; die Zoster-Pneumonie stellt aber eine gefährliche Komplikation mit hoher Mortalität dar.

Während der *Schwangerschaft* sind zwar Varizellen (d.h. eine *primäre* Varicella-Zoster-Infektion) als erhebliches Risiko für Mutter und Kind anzusehen; bei Herpes zoster sind dagegen bisher keine nennenswerten Komplikationen dokumentiert.

Nach Abheilen des Exanthems kann im betroffenen Bereich eine Dysästhesie bestehen bleiben, die oft als sehr unangenehmer brennender oder stechender Schmerz empfunden wird. Diese *postherpetische Neuralgie* ist die häufigste Komplikation des Herpes zoster. Sie ist bei jüngeren Personen selten, betrifft aber mindestens etwa 15% (nach einzelnen Autoren bis 50%) der Patienten über 60 Jahre. Besonders häufig ist die Neuralgie nach einem kranialen Zoster; rund 20% der Personen mit Trigeminus-Zoster müssen – altersunabhängig – mit einer postherpetischen Neuralgie rechnen. Diese Komplikation soll auf einer Destruktion der Nervenfasern mit hohem Myelingehalt und daraus folgendem «Bombardement» afferenter Schmerz-(C)-Fasern beruhen. Die postherpetische Neuralgie dauert Monate, vereinzelt Jahre an und erweist sich manchmal als therapierefraktär.

Therapie

Die heute zur Verfügung stehenden antiviralen Medikamente haben eine spürbare Verbesserung der Zoster-Be-

handlung gebracht. Dies gilt insbesondere für die Therapie immungeschwächter (und somit komplikationsgefährdeter) Patienten. Bei der Beurteilung des Therapieerfolgs müssen Wirkungen auf die akute Krankheitsphase und solche auf die postherpetische Neuralgie auseinandergelassen werden.

Antivirale Medikamente

Aciclovir (Zovirax®) wird heute als das Mittel der ersten Wahl bei Herpesvirus-Infektionen anerkannt.⁷ Aciclovir wird selektiv von viraler Thymidinkinase phosphoryliert. In dieser aktiven Form hemmt es durch Einwirkung auf die Polymerase die DNS-Replikation im Herpesvirus, ohne dass die Wirtszellen nennenswert beeinträchtigt werden. Varicella-Zoster-Viren sind weniger empfindlich als Herpes-simplex-Viren; zur erfolgreichen Behandlung einer Zoster-Infektion sind deshalb vergleichsweise höhere Dosen notwendig.

Nach oraler Verabreichung beträgt die biologische Verfügbarkeit von Aciclovir nur 15 bis 30%. Es wird grösstenteils unverändert über die Nieren ausgeschieden und hat (bei normaler Nierenfunktion) eine Plasmahalbwertszeit von 2 bis 3 Stunden. Seine Wirksamkeit bei Herpes zoster ist in mehreren Studien dokumentiert worden (siehe unten). Intravenös verabreichtes Aciclovir kann neuropsychiatrische Symptome (Konfusion, Zittern, Krämpfe u.a.) sowie – bei hohen Dosen und ungenügender Diurese – Nierenfunktionsstörungen verursachen. Nach oraler Gabe wurden vereinzelt Brechreiz und Erbrechen beobachtet.

Vidarabin, in der Schweiz nicht erhältlich, hat grundsätzlich den gleichen Wirkungsmechanismus wie Aciclovir. Die Phosphorylierung von Vidarabin durch die virale Thymidinkinase erfolgt aber weit weniger spezifisch. Die Wirksamkeit von Vidarabin bei immungeschwächten Zoster-Patienten ist gesichert (siehe unten), das Medikament hat aber mehr unerwünschte Wirkungen als Aciclovir. Brechreiz und Erbrechen, Durchfall, neurotoxische Erscheinungen (Halluzinationen, Konfusion usw.) sowie Exantheme werden relativ häufig beobachtet.

Idoxuridin ist unter dem Namen Virexan® als 10%ige Lösung in Dimethylsulfoxid (DMSO) zur lokalen Anwendung erhältlich (siehe unten).

Herpes zoster bei immunkompetenten Patienten

Die akuten Zoster-Symptome lassen sich mit *Aciclovir* günstig beeinflussen. Über den Erfolg einer intravenösen Verabreichung wurde in pharmakokritik bereits berichtet.⁸ Heute liegen auch Resultate von Studien mit *oral* verabreichtem Aciclovir vor:

In einer multizentrischen Doppelblindstudie erhielten 376 Patienten im Alter von über 60 Jahren innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten des Exanthems Aciclovir (5mal täglich 800 mg, während 7 Tagen) oder Placebo. Die Dauer des Exanthems (gemessen am Auftreten neuer Läsionen, am Verschwinden der Bläschen und am Verkrusten der Läsionen) wurde durch Aciclovir signifikant verkürzt. Dies traf aber nur zu, sofern die Behandlung innerhalb der

ersten 48 Stunden nach dem Auftreten des Exanthems begonnen wurde. Im übrigen hatten die mit Aciclovir behandelten Patienten am Ende der Behandlung signifikant weniger Schmerzen. Dieser Gruppenunterschied war allerdings ein Monat nach der Behandlung nicht mehr feststellbar.⁹ Zudem konnte während einer Beobachtungszeit von 6 Monaten keinerlei Wirkung auf die Inzidenz der postherpetischen Neuralgie gefunden werden.¹⁰

In einer ähnlichen Studie, die aber nur 83 Patienten umfasste, ergab Aciclovir ebenfalls eine Verkürzung der Exanthemphase. Die Schmerzen wurden von Aciclovir initial kaum, im weiteren Verlauf aber vorübergehend signifikant reduziert. Im Zeitraum von 3 bis 6 Monaten nach dem Exanthem waren auch lokale Sensibilitätsstörungen (Dysästhesien u.ä.) in der Aciclovir-Gruppe geringer.¹¹

In einer placebokontrollierten, 10 Tage dauernden Studie wurde orales Aciclovir in Dosen von 2 g/Tag oder von 4 g/Tag gegeben. Während mit der höheren Dosis Exanthemverlauf und Schmerzen deutlich günstig beeinflusst wurden, ergab sich mit der Tagesdosis von 2 g kein signifikanter Unterschied zum Placebo. In dieser Studie liess sich (mit der Tagesdosis von 4 g) auch im weiteren Verlauf ein Vorteil erkennen: bis zu drei Monaten nach der akuten Erkrankung hatte die Aciclovir-Gruppe (n = 93) signifikant weniger chronische Schmerzen im Sinne einer postherpetischen Neuralgie. Vom vierten bis zum sechsten Monat nach der Erkrankung fanden sich allerdings keine Unterschiede mehr zwischen den Gruppen.¹²

Bei *Zoster ophthalmicus* reduziert Aciclovir (5mal 600 mg/Tag) die Inzidenz und den Schweregrad von Komplikationen (Keratitis profunda, vordere Uveitis). Dies ist das Resultat einer 10 Tage dauernden Doppelblindstudie bei 71 Patienten, bei denen die Behandlung spätestens eine Woche nach Auftreten der Hautläsionen begonnen wurde. Aciclovir beeinflusste dagegen weder das Auftreten einer Episkleritis noch die Inzidenz der postherpetischen Neuralgie signifikant.¹³

Lokale Behandlung

Von den Möglichkeiten lokaler Behandlung sind praktisch nur *Idoxuridin in DMSO* und die *Aciclovir-Augensalbe* einigermassen adäquat dokumentiert.

In einer Doppelblindstudie mit 118 Patienten ergab sich mit der Applikation einer 5%igen Idoxuridin-Lösung im 4-Stunden-Rhythmus eine (im Vergleich mit reinem DMSO) signifikante Verkürzung der Exanthem- und Schmerzdauer. Häufigere Applikation oder eine höhere Idoxuridin-Konzentration waren nicht besser.¹⁴ Bei mehreren Patienten verursachte die Therapie einen störenden knoblauchartigen Geschmack. Hautreaktionen toxischer oder allergischer Natur sind möglich.

Bei *Zoster ophthalmicus* ist die 3%ige Aciclovir-Augensalbe erfolgreicher als lokal applizierte Steroide;¹⁵ die Aciclovirsalbe ist aber nicht kritisch mit Aciclovir per os verglichen worden.

In unkomplizierten Fällen von Herpes zoster wird empfohlen, lokal kühlende und austrocknende Mittel anzuwenden. Eine 5%ige Aluminiumacetatlösung («Essigsau-

re Tonerde»-Lösung) soll eine günstige Wirkung haben. Besser dokumentiert ist die Wirkung einer 1%igen *Silbersulfadiazin-Salbe* (Flammazine®); dieser antimikrobiell aktiven Substanz kommt vielleicht auch eine antivirale Wirkung zu.

Postherpetische Neuralgie

Eine Metanalyse von 21 kontrollierten Studien kommt zum Schluss, dass bisher für *keine* Zoster-Behandlung sicher nachgewiesen sei, dass sie eine postherpetische Neuralgie verhindern könnte.¹⁶ Demgegenüber vertritt die Herstellerfirma von *Aciclovir* die Meinung, ihrem Medikament käme in diesem Sinne *eine prophylaktische Wirkung* zu. Aus der publizierten Diskussion zu dieser Frage lässt sich schliessen, dass orales Aciclovir möglicherweise eine solche Wirkung hat; die vorliegenden Daten (siehe oben) stellen aber noch keinen überzeugenden Nachweis dar. Ein klinisch relevanter Nutzen wäre dann gegeben, wenn sich die vermutete prophylaktische Wirkung in weiteren, grösseren Studien bestätigen liesse. Zurzeit ist insbesondere auch noch unklar, wie lange Aciclovir verabreicht werden müsste, um eine Neuralgie zu verhindern.

Verschiedene Studien haben sich mit einer möglichen prophylaktischen Wirkung von *Kortikosteroiden* befasst. In einer Studie hatten Patienten, die während der akuten Phase Prednisolon erhielten, signifikant weniger Neuralgien als solche, die stattdessen mit Carbamazepin (Tegretol®) behandelt wurden.¹⁷ Dagegen fand sich in einer anderen Doppelblindstudie kein Nutzen von Prednisolon, wenn es statt Placebo zusätzlich zu Aciclovir verabreicht wurde.¹⁸

In kleinen Studien haben noch weitere Substanzen (z.B. Adenosinmonophosphat, Amantadin und Idoxuridin) eine prophylaktische Wirkung ergeben. Die verhältnismässig beschränkten Daten erlauben jedoch keine Empfehlungen.

Ist eine *postherpetische Neuralgie* bereits *manifest*, so ist guter Rat oft teuer. Leider liegen nur wenige kontrollierte Studien zu diesem Problem vor. Verhältnismässig gut ist die Wirksamkeit von *trizyklischen Antidepressiva* dokumentiert. So wurde z.B. in einer doppelblinden Crossover-Studie mit Amitriptylin (Tryptizol® u.a., im Mittel 75 mg/Tag) bei 16 von 24 Patienten eine gute bis sehr gute Schmerzlinderung erreicht.¹⁹ Antiepileptika (besonders Carbamazepin = Tegretol®) und Neuroleptika sind ebenfalls eingesetzt worden; diese Medikamente nützen – wenn überhaupt – am ehesten in Kombination mit den Antidepressiva.

Eine lokale Behandlung mit einer *Capsaicin-Crème* hat gemäss einer Doppelblindstudie bei 32 Patienten mit hartnäckigen postherpetischen Neuralgien eine signifikante Wirkung erbracht.²⁰ (Ein entsprechendes Markenpräparat steht allerdings in der Schweiz nicht zur Verfügung.)

Als nicht-medikamentöse Alternative bietet sich in hartnäckigen Fällen die transkutane elektrische Stimulation (TENS) an; andere Verfahren sind wenig erfolgversprechend.

Herpes zoster bei immungeschwächten Patienten

Wie bereits erläutert, besteht bei Personen mit geschwächter Immunabwehr ein erhöhtes Risiko, dass ein Herpes zoster zur Dissemination oder zu anderen Komplikationen führt. Für diese Gruppe von Patienten gilt der Nutzen von systemisch verabreichten antiviralen Medikamenten als erwiesen, insbesondere auf Grund *einer* kontrollierten Studie: In dieser Studie mit 94 Patienten, die meisten mit Lymphomen oder Organtransplantaten, vermochte Aciclovir intravenös (1,5 g/m² Körperoberfläche/Tag, während einer Woche) bei lokalisertem *und* disseminiertem Zoster den Krankheitsverlauf aufzuhalten: nur bei 1 von 52 Patienten unter Aciclovir, jedoch bei 7 von 42 mit Placebo behandelten Patienten kam es zur Dissemination (bzw. zu vermehrter Dissemination); nur Patienten der Placebogruppe erkrankten an einem viszeralem Zoster (und 3 von 4 starben daran).²¹

Vidarabin weist eine ähnliche Wirksamkeit auf; von zwei (offenen) Vergleichsstudien mit Aciclovir zeigte die erste eine bessere Wirksamkeit von Aciclovir, die andere dagegen gleichwertige Resultate der beiden Medikamente.

Nach Beendigung der antiviralen Therapie kommt es bei immundefizienten Patienten oft zu Rezidiven, da das latente Virus ja nicht vernichtet wird. Eine erneute Behandlung verläuft in den meisten Fällen erfolgreich. Vor kurzem wurden aber bei vier AIDS-Patienten mit atypischen Hautläsionen Aciclovir-resistente Varicella-Zoster-Viren nachgewiesen.²²

Kosten der antiviralen Therapie

Eine einwöchige orale Behandlung mit Aciclovir (Zovirax[®], 5mal täglich 800 mg) kostet neu noch Fr. 398.75. Diese Kosten werden ab 15. März 1990 von den Krankenkassen übernommen. Die intravenöse Behandlung ist viel teurer, insbesondere, weil üblicherweise ein Spitalaufenthalt erforderlich ist. Die Kosten der lokalen Behandlung eines akuten Zoster mit Idoxuridin in DMSO (Virexen[®]) dürften zwischen 120 und 240 Franken oder höher liegen (5 ml Virexen[®] kosten Fr. 40.80).

Schlussfolgerungen

Bei *immunkompetenten Personen* von weniger als 60 Jahren ist der Herpes zoster allermeistens eine harmlose Erkrankung, die kaum eine spezifische Behandlung erfordert. Ausnahmen von dieser Regel sind Patienten mit Zoster ophthalmicus oder mit disseminiertem (bzw. kompliziertem) Herpes zoster. Bei diesen ist eine Aciclovirbehandlung (oral, bei Dissemination eventuell intravenös) indiziert. Einzelne Autoren verschreiben allen Zoster-Patienten mit Hirnnervenbeteiligung Aciclovir.

Bei *älteren Personen*, die häufiger an einer postherpetischen Neuralgie leiden, wird der prophylaktische Nutzen einer oralen Aciclovirtherapie kontrovers beurteilt. Eine routinemässige Verabreichung dieses kostspieligen Medikamentes ist deshalb nach heutigem Wissen *nicht gerechtfertigt*. Mindestens während der akuten Phase scheint auch

eine lokale antivirale Behandlung (mit Idoxuridin in DMSO) Linderung zu bringen.

Bei *immungeschwächten Personen* mit Herpes zoster gilt die Verabreichung von Aciclovir (oral, bei Komplikationen intravenös) als Therapie der Wahl.

Allgemein ist umso eher mit einem Behandlungserfolg zu rechnen, je früher die antivirale Therapie einsetzt. Wenn daher eine antivirale Behandlung in Frage kommt, so sollte sie innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Auftreten der Effloreszenzen begonnen werden.

Literatur

- 1 Straus SE et al. Ann Int Med 1988; 108: 221-37
- 2 Schimpff S et al. Ann Int Med 1972; 76: 241-54
- 3 Melbye M et al. Lancet 1987; 1: 728-30
- 4 Ragozzino MW et al. N Engl J Med 1982; 307: 393-7
- 5 Pfeifer B et al. Klin Monatsbl Augenheilkd 1989; 194: 184-6
- 6 Jemsek J et al. Medicine 1983; 62: 81-97
- 7 O'Brien JJ, Campoli-Richards DM. Drugs 1989; 37: 233-309
- 8 Schädelin J. pharma-kritik 1983; 5: 53-5
- 9 Wood MJ et al. Am J Med 1988; 85 (Suppl 2A): 79-83
- 10 McKendrick MW et al. Br Med J 1989; 298: 431
- 11 Morton P, Thomson AN. N Z Med J 1989; 102: 93-5
- 12 Huff JC et al. Am J Med 1988; 85 (Suppl 2A): 84-9
- 13 Cobo LM et al. Ophthalmology 1986; 93: 763-70
- 14 Dawber R. Br Med J 1974; 2: 526-7
- 15 McGill J, Champman C. Br J Ophthalmol 1983; 67: 746-50
- 16 Schmader KE, Studenski S. J Gen Intern Med 1989; 4: 83-9
- 17 Keczek K, Basher AM. Br J Dermatol 1980; 102: 551-5
- 18 Esmann V et al. Lancet 1987; 2: 126-9
- 19 Watson PC et al. Neurology 1982; 32: 671-3
- 20 Bernstein JE et al. J Am Acad Dermatol 1989; 21: 265-70
- 21 Balfour HH et al. N Engl J Med 1983; 308: 1448-53
- 22 Jacobson MA et al. Ann Intern Med 1990; 112: 187-91

Mitarbeiter dieser Ausgabe

Dr. A. Egli, Medizinische Klinik A, Kantonsspital, CH-9007 St.Gallen
Dr. B. Hirschel, Division des maladies infectieuses, Département de médecine, Hôpital Cantonal Universitaire, CH-1211 Genève
Dr. J. Kaufmann, Haldenstrasse 11, CH-6006 Luzern
PD Dr. A. Schaffner, Medizinische Klinik, Universitätsspital, CH-8091 Zürich
Dr. J. Schmidli, Dermatologische Universitätsklinik, Inselspital, CH-3010 Bern

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Anne-Catherine Guex, Ulf Käsemödel, Urs Peter Masche
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiter: Susanne Brändle-Schibenegg, Remo De Toffol
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 80.- (Studenten Fr. 40.-),
Zweijahresabonnement Fr. 140.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
© 1990 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.