

Jahrgang 17

Nummer 4/1995

Estradiol/Norethisteron-Hautpflaster (M. Beutler).....	13
Jetzt steht eine Kombination von transdermalen therapeutischen Systemen zur Verfügung, die entweder nur Estradiol oder Estradiol und Norethisteronacetat freisetzen. Diese Kombination erlaubt, eine Hormonsubstitution auch bei Frauen mit intaktem Uterus ganz ohne orale Medikation durchzuführen. Andere Vorteile des relativ teuren Präparates sind jedoch nicht zu erkennen.	
Hormone nach der Menopause: Wieviel Nutzen? Wieviel Schaden? (E. Gysling)	15

Synopsis

Estradiol/Norethisteron-Hautpflaster

M. Beutler

Unter der Bezeichnung Estracomb TTS[®] werden Estradiol-Hautpflaster (Estraderm TTS[®] 50) mit kombinierten Estradiol/Norethisteron-Hautpflastern (Estragest TTS[®]) zusammen zur biphasischen Hormonsubstitution nach der Menopause empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Estradiol ist das wichtigste von den Ovarien produzierte Hormon, es ist das am stärksten wirksame natürliche Östrogen. Norethisteronacetat ist ein synthetisches Gestagen, das sich von Testosteron ableitet.

Mit einer Östrogensubstitution nach der Menopause können klimakterische Beschwerden (z.B. Hitzewallungen) wirksam behandelt werden. Werden aber nur Östrogene substituiert, so kommt es zu einer Proliferation der Uterus-Schleimhaut und zu einem erhöhten Risiko, an einem Endometrium-Karzinom zu erkranken.¹ Frauen mit intaktem Uterus müssen deshalb zusätzlich zyklisch oder kontinuierlich Gestagene erhalten. Unter zyklischer Gestagenverabreichung haben viele Frauen menstruationsähnliche Blutungen.

Die Konsequenzen einer *langfristigen Östrogenverabreichung* sind mangels prospektiver Studien noch nicht endgültig gesichert. Als sehr wahrscheinlich gilt eine Schutzwirkung gegen Osteoporose; epidemiologische Untersuchungen lassen ferner einen Schutz vor Herz- und Kreislauferkrankungen vermuten. Andererseits erhöhen die Östrogene möglicherweise das Brustkrebs-Risiko. Wie sich eine *kombinierte Östrogen-Gesta-*

gen-Substitution langfristig auswirkt, ist noch weitgehend unbekannt.

Pharmakokinetik

Mit der transdermalen Anwendung gelangen die Hormone kontinuierlich aus der Haut direkt in den Blutkreislauf, ohne die Leber zu passieren. Im Vergleich zur oralen Applikation können deshalb kleinere Dosen verwendet und gleichmäßigere Plasmaspiegel beobachtet werden.

Estraderm[®] 50- und Estragest[®]-Hautpflaster geben pro Tag jeweils 50 µg *Estradiol* ab. Damit resultieren im Mittel Estradiol-Plasmaspiegel im Bereich von 40 bis 50 pg/ml; diese Werte entsprechen denjenigen, die vor der Menopause in der frühen Follikelpphase gefunden werden. Zum Metaboliten Estron ergibt sich ein Plasmaspiegel-Verhältnis von ungefähr 1:1. Ohne Substitution sind in der Postmenopause die Estronspiegel zwei- bis fünfmal höher als die Estradiolspiegel. Estradiol wird in der Leber zu Estron, Estriol und deren Konjugaten (Glukuronid, Sulfat) metabolisiert und teils in einem enterohepatischen Kreislauf wieder zu Estradiol und Estron umgebaut, teils durch die Niere ausgeschieden.²

Norethisteronacetat wird in der Haut und im Blut zum biologisch aktiven Molekül Norethisteron gespalten. Die vom Hautpflaster abgegebene Hormonmenge (0,25 mg/Tag) ergibt Norethisteron-Plasmakonzentrationen zwischen 0,5 und 1,0 ng/ml. Norethisteron wird in der Leber metabolisiert, konjugiert und über die Nieren und mit dem Stuhl ausgeschieden.²

Klinische Studien

Der Grundsatz, dass eine Hormonsubstitution bei Frauen mit intaktem Uterus nicht allein auf Östrogenen beruhend darf, wird heute allgemein anerkannt. Noch nicht eindeutig geklärt ist jedoch, *wie* die notwendige Ergänzung durch Gestagene *am besten* erfolgt.

Nachdem Estradiol-Hautpflaster seit rund zehn Jahren verfügbar sind, erscheint ein Kombinationspflaster mit einem

Gestagen als natürliche Ergänzung. *Estradiol-Hautpflaster* sind gemäss verschiedenen Studien in ihrer Wirkung anderen Formen der Östrogensubstitution weitgehend gleichwertig. Verglichen mit der oralen Hormongabe ist der Einfluss der Estradiol-Hautpflaster auf die Plasmalipide allerdings oft geringer oder wird erst nach monatelanger Behandlung deutlich.³ Die vorliegende Kombination von Estradiol und einem Gestagen (Norethisteronacetat) in Hautpflastern sollte grundsätzlich ein ebenbürtiges Resultat wie die Kombination oraler Hormonpräparate ergeben. Mit anderen Worten: Die proliferative Östrogenwirkung auf das Endometrium soll vermieden und die postmenopausalen Beschwerden sollen gelindert werden. Daneben interessiert die mögliche Beeinflussung von Knochendichte, Plasmalipiden und weiteren Stoffwechselwerten.

Klinische Studien, in denen diese Wirkungen für die Kombination von Estradiol- und Estradiol-Norethisteron-Pflaster geprüft wurden, sind zur Zeit erst wenige vorhanden.

Zu den Auswirkungen auf die *klimakterischen Symptome* sind keine Berichte über randomisierte Studien vorhanden. In offenen Studien wurde die heute empfohlene Methode der transdermalen Anwendung (zwei Wochen nur Estradiol 50 µg/Tag, gefolgt von Estradiol 50 µg/Tag + Norethisteron 0,25 mg/Tag für zwei weitere Wochen) geprüft. So wurde das Präparat z.B. in einer schwedischen Studie während eines Jahres bei 110 Frauen untersucht. Mittels Fragebögen wurde versucht, die Lebensqualität in der Östrogenphase zu erfassen. Es ergaben sich u.a. günstige Auswirkungen auf Schlafstörungen, Angst- und Depressionssymptome, vasomotorische Beschwerden; Selbstgefühl und Sexualleben veränderten sich positiv.⁴ Mehrere weitere offene Studien, die bisher nicht in den Einzelheiten veröffentlicht worden sind, bestätigen die vorteilhaften Effekte auf klimakterische Symptome.² Gemäss Herstellerangaben ergeben sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen der reinen Östrogenphase und der Phase mit kombinierter Hormonapplikation. Die störenden Hitzewallungen sollen um etwa 60 bis 70% abnehmen, Schlafstörungen um etwa 30%.

Ebenfalls nur in offenen Studien wurden die *Auswirkungen auf die Uterusschleimhaut* untersucht. In der bereits erwähnten schwedischen Studie wurden vor der Hormonbehandlung und nach einjähriger Therapie zwischen dem achten und zehnten Tag der kombinierten Behandlungsphase Endometrium-Biopsien entnommen. Vor der Behandlung fand sich bei 76% der Frauen ein atrophes oder nicht-sekretorisches Endometrium, nachher hatte die Mehrheit der Frauen (65%) ein sekretorisches Endometrium. Hyperplastische Veränderungen wurden in zwei Fällen festgestellt.⁵ In einer anderen Studie fand sich nach einjähriger Behandlung bei 6 von 416 Frauen (1,4%) eine Hyperplasie.² (Unter einer Östrogen-Monotherapie findet sich nach einem Jahr bei 30 bis 40% der behandelten Frauen eine Hyperplasie.)

In der schwedischen Studie wurde auch das *Blutungsmuster* während eines Jahres untersucht. 72% der Frauen hatten reguläre Blutungen mit höchstens einem irregulären Zyklus. Zusätzliche Zwischenblutungen (während wenigen Tagen) waren in 6%, irreguläre Blutungen in 5%, keine Blutung in 9% der Zyklen zu verzeichnen. Die Blutungen begannen durchschnittlich 12 oder 13 Tage nach Beginn der Kombinationsphase und dauerten 6 bis 7 Tage.⁵ Die *Blutungsintensität* wurde nur

bei einer kleinen Gruppe von 16 Frauen untersucht. Bei diesen Frauen war im Zeitraum von fünf Monaten eine starke Blutung an 17 (5%), eine mittelstarke Blutung an 70 (21%) und eine leichte Blutung an 252 (74%) von 339 Tagen zu beobachten.⁶ In der bisher wichtigsten randomisierten Studie mit Estracomb® wurden die Hautpflaster *mit der oralen Verabreichung von Östrogenen und Norgestrel verglichen*. Initial erhielten je 33 Frauen Hautpflaster (kontinuierlich Estradiol 50 µg/Tag und jeweils für zwei von vier Wochen Norethisteron 0,25 mg/Tag) oder konjugierte Östrogene (Premarin® 0,625 mg täglich) kontinuierlich plus Norgestrel (0,15 mg/Tag) an 12 von 28 Tagen per os. Rund 25% der behandelten Frauen waren hysterektomiert, erhielten das Gestagen also überflüssigerweise. Eine Gruppe von 30 Frauen, die eine Hormonbehandlung ablehnten, diente als Kontrolle. Eine Studiendauer von drei Jahren war geplant; ein Teil der Frauen (rund 20% der aktiv Behandelten, 33% der Kontrollgruppe) beendete die Studie aber schon vorher.

Über diese eine Studie ist bis anhin in mindestens fünf verschiedenen Publikationen⁷⁻¹¹ berichtet worden:

Über die Auswirkungen der kombinierten Hormonsubstitution auf die *Knochendichte* erschien 1990 ein erster Bericht.⁷ In einer Nachfolgepublikation, welche die ganze Studiendauer umfasst, wurden in erster Linie folgende Resultate festgehalten: Die Knochendichte, die in Intervallen von sechs Monaten an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur gemessen wurde, liess sich mit den Hautpflastern und mit der oralen Substitution in gleicher Weise vorteilhaft beeinflussen. Im Vergleich mit der unbehandelten Kontrollgruppe, bei der die Knochendichte innerhalb von drei Jahren um 4 bis 5% abnahm, konnte der Knochenabbau mit der kombinierten Hormontherapie im allgemeinen vollständig aufgehalten werden. Immerhin war aber auch bei 12% der hormonbehandelten Frauen ein signifikanter Knochenverlust am Oberschenkelhals festzustellen.⁸

Auch über die Auswirkungen auf die *Plasmalipide* wurde zweimal berichtet.^{9,10} Die während der kombinierten Hormonphase gewonnenen Dreijahresergebnisse lassen sich folgendermassen zusammenfassen: Gegenüber den Ausgangswerten wurden Gesamtcholesterin und «Low Density Lipoprotein (LDL)»-Cholesterin mit den Hautpflastern um 6 bis 8%, mit der oralen Behandlung um 12 bis 14% gesenkt. Beide Behandlungsarten führten auch zu einer Senkung des «High Density Lipoprotein (HDL)»-Cholesterins um 8 bis 11%. Eine Abnahme des HDL-Cholesterins (um 7%) wurde allerdings auch in der unbehandelten Kontrollgruppe festgestellt. Die Triglyzeridwerte fanden sich einzig bei den mit Hautpflastern behandelten Frauen reduziert.¹⁰

Der *Glukosestoffwechsel* wurde von der transdermalen Therapie im Gegensatz zur oralen Kombinationstherapie nicht beeinflusst. Die nach 18 Monaten überprüfte Glukosetoleranz und die Insulinspiegel blieben unter Estracomb® unverändert.¹¹

Schliesslich sind zwei offene Studien zu erwähnen, in denen *andere Behandlungsarten* getestet wurden: In einer einjährigen Studie erhielten 50 Frauen *ständig* das kombinierte Pflaster (Estragest®). Von den 23 Frauen, welche die Studie beendeten, hatten vier Fünftel nach sechs Monaten keine Blutungen mehr.¹² In einer zwei Jahre dauernden Studie wurde dagegen

bei 68 Frauen das kombinierte Hormonpflaster *nur für zwei von acht Wochen* appliziert (die übrige Zeit nur das Estradiol-Pflaster). Nur bei einer Frau fanden sich nachher hyperplastische Veränderungen des Endometriums.¹³

Unerwünschte Wirkungen

Für die Hautpflaster charakteristisch sind die *lokalen Reaktionen* (bei rund 15% der Frauen) in Form von Rötungen oder Juckreiz. Starke Reaktionen mit Pusteln und heftigem Juckreiz sind selten. Etwa 6% der Frauen brechen die Behandlung wegen Hautreaktionen ab. Es gibt keine Anhaltspunkte, dass das kombinierte Pflaster schlechter als das einfache Estradiol-Pflaster vertragen würde.

Die *systemischen Nebenwirkungen* einer transdermalen Östrogen/Gestagen-Substitution entsprechen wohl weitgehend denjenigen einer oralen Hormonsubstitution. Prämenstruelle Beschwerden, Kopfschmerzen, Spannung oder Empfindlichkeit der Brüste, Gewichtszunahme und Müdigkeit kommen vor. Am wichtigsten sind *Blutungsprobleme*: Viele Frauen werten die weiterbestehende (oder erneut auftretende) Regelblutung als besonderen Nachteil einer Östrogen/Gestagen-Substitution. Ausserdem treten zum Teil unregelmässige oder sehr starke Blutungen auf. Die Abbruchrate von etwa 20% wird in erster Linie durch die Blutungsprobleme erklärt.²

Die transdermale Hormonsubstitution verursacht im Gegensatz zur oralen Therapie keine nennenswerten Veränderungen der Gallenzusammensetzung, der Plasma-Renin-Aktivität oder der Plasmakonzentrationen hormonbindender Globuline.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Eine Packung Estracomb TTS® enthält vier Systeme Estraderm TTS® (die 50 µg Estradiol pro Tag freisetzen) und vier Systeme Estragest TTS® (50 µg Estradiol + 0,25 mg Norethisteronacetat pro Tag). Das Präparat ist kassenzulässig. Während 14 Tagen wird zweimal pro Woche ein Estradiol-Hautpflaster, während der nächsten 14 Tage zweimal pro Woche ein kombiniertes Estradiol/Norethisteron-Pflaster, vorzugsweise am Gesäss, angebracht. Daran schliesst der nächste Behandlungszyklus unmittelbar an, unabhängig vom Zeitpunkt oder von der Dauer der Blutung. Es ist zu beachten, dass die Pflaster nicht an den Brüsten und nicht an sonnenexponierten Stellen (Zersetzung der Hormone) angebracht sowie nicht zerschnitten werden dürfen. Eine Monatspackung Estracomb TTS® kostet Fr. 39.15 und ist damit etwa doppelt so teuer wie eine orale Kombinationsbehandlung mit Kliogest®, Premarin plus 0,625® oder Trisequens®.

Kommentar

Die kombinierten Östrogen-Gestagen-Hautpflaster stellen eine «logische» Erweiterung des Prinzips der transdermalen Hormonsubstitution dar. Offensichtlich lässt sich mit dem kombinierten Pflaster ebenso gut wie mit einer oralen Kombination verhindern, dass eine östrogeninduzierte Hyperplasie des Endometriums entsteht. Ob sich im übrigen klinisch relevante Unterschiede zwischen einer oralen und einer transdermalen Substitution ergeben, kann auf Grund der vorliegenden Studien nicht entschieden werden. Es irritiert, dass eine verhältnismässig kleine randomisierte Studie in

nicht weniger als fünf verschiedenen Zeitschriften unter verschiedenen Titeln – und meistens ohne adäquaten Hinweis auf die bereits erfolgten Publikationen – veröffentlicht wird. Unabhängig vom Weg der Verabreichung sind im Zusammenhang mit der Östrogen-Gestagen-Substitution noch viele Fragen offen. Sicher ist, dass sich viele Frauen nur schwer mit dem Gedanken abfinden können, bis zu ihrem Lebensende Regelblutungen zu haben.

Literatur

- 1 The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1995; 273: 199-208
- 2 Wiseman LR, McTavish D. Drugs Aging 1994; 4: 238-56
- 3 Balfour JA, McTavish D. Drugs Aging 1992; 2: 487-507
- 4 Wiklund I et al. Maturitas 1992; 14: 225-36
- 5 Lindgren R et al. Maturitas 1992; 15: 71-8
- 6 Whitehead MI et al. Lancet 1990; 335: 310-2
- 7 Stevenson JC et al. Lancet 1990; 336: 265-9
- 8 Hillard TC et al. Osteoporosis Int 1994; 4: 341-8
- 9 Crook D et al. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 950-5
- 10 Whitcroft SI et al. Obstet Gynecol 1994; 84: 222-6
- 11 Godsland IF et al. Metabolism 1993; 42: 846-53
- 12 Oosterbaan HP et al. Maturitas 1995; 21: 211-9
- 13 Lindgren R et al. Maturitas 1995; 22: 25-30

ceterum censeo

Hormone nach der Menopause: Wieviel Nutzen? Wieviel Schaden?

Lang ist es her, ich war noch ein Mittelschüler, da erhielt meine Mutter wegen postmenopausaler Beschwerden Hormone. Diese Behandlung hatte damals noch einen gewissen Exklusivitätswert und wurde nicht vom Hausarzt, sondern ausschliesslich von Fachleuten der Universitätsklinik verordnet und überwacht. Ich weiss nicht genau, wie erfolgreich die Behandlung war. Immerhin wurde sie – wenn ich mich recht erinnere – während mehreren Jahren durchgeführt. Ich muss also annehmen, dass die gewünschte Wirkung mindestens teilweise erreicht wurde. Noch bevor ich die Hälfte meines Medizinstudiums absolviert hatte, starb meine Mutter, an Brustkrebs. Ich glaube nicht, dass damals jemand einen Zusammenhang zwischen den verabreichten Hormonen und der tödlichen Krebserkrankung sah. Unsere Familie lebte – wie zu jener Zeit wohl die meisten – in der Überzeugung, die moderne Medizin bringe so viel Gutes, dass allfällige negative Seiten von geringer Bedeutung wären, und der Gedanke an iatrogene Schäden lag fern. Seither hat sich das Blatt gewendet. Der unbekümmerte Fortschrittsglaube ist von einer Skepsis abgelöst worden, die uns Ärzten oft Mühe macht.

Ich weiss: *Anekdoten* haben wissenschaftlich praktisch keine Aussagekraft. Ich bin auch gewiss der letzte, der behaupten würde, eine Einzelbeobachtung der soeben beschriebenen Art könnte uns helfen, die beste, die richtige Behandlung zu finden.

Man kann wohl kaum genug betonen, wie wichtig es ist, unsere Behandlungsmethoden einer kritischen Prüfung zu unterziehen. Dies gilt selbstverständlich auch für die unerwünschten Wirkungen. Konkret heisst dies, dass aus einem Einzelfall, in dem nach einer Hormonbehandlung ein Mammakarzinom aufgetreten ist, nie und nimmer ein Zusammenhang im Sinne von Ursache und Wirkung abgeleitet werden darf.

Einzelbeobachtungen sind aber *keineswegs wertlos*, sondern geradezu von eminenter Bedeutung, wenn es gilt, Denkanstösse, Hypothesen für die klinische Forschung zu finden. Spektakuläre Erfolge und eklatante Misserfolge, die wir *selbst* erlebt haben, prägen zudem unser Denken und Handeln in ganz anderer Art und Weise als Daten, die uns auf dem Papier oder auf dem Bildschirm mitgeteilt werden. Ein guter Teil der ärztlichen Kunst beruht wohl auf der Fähigkeit, persönlich erworbene Erfahrung in wissenschaftlich gesicherte, kollektiv erworbene Kenntnisse zu integrieren.

In der langen Zeit, die seit dem Tod meiner Mutter vergangen ist, haben viele Millionen von Frauen nach der Menopause Hormone erhalten. Im Jahre 1995 *wissen wir aber immer noch nicht recht*, ob diese Hormonsubstitution nicht ein – im Verhältnis zum Hormonnutzen – zu grosses Brustkrebsrisiko darstellt. In einem soeben erschienenen Editorial¹ sind dazu einige Fakten zusammengestellt: Neuere Studienresultate lassen vermuten, dass eine postmenopausale Hormonsubstitution, die länger als fünf Jahre dauert, das Brustkrebsrisiko um etwa 50% ansteigen lässt. Bei Frauen über 60 ist dieses Risiko noch etwas höher. Die Annahme, eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Behandlung bringe ein geringeres Brustkrebsrisiko mit sich als eine Östrogen-Monotherapie, scheint nicht zuzutreffen.

Schlimmer noch, wir haben auch kein gesichertes Wissen über die verschiedenen *erwünschten Wirkungen* der postmenopausal verabreichten Hormone. Alles, was wir darüber wissen, beruht im wesentlichen auf retrospektiven Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien und einigen Untersuchungen zu Auswirkungen auf Risikofaktoren. Dass methodologisch adäquate prospektive Studien erst jetzt, nach mehreren Jahrzehnten der Hormonanwendung, durchgeführt werden, ist eigentlich beschämend. Dass heute viele Fachleute eine postmenopausale Hormonsubstitution so vehement vertreten, ist angesichts der vorläufig vergleichsweise bescheidenen Wissensbasis auch nicht sehr erfreulich.

Was *retrospektive Studien* taugen, lässt sich anhand der zur Zeit aktuellen Diskussion über Nutzen und Schaden von Kalziumantagonisten recht gut ablesen. So schreibt z.B. ein englischer klinischer Pharmakologe: «Schlussfolgerungen auf die Wirksamkeit von Medikamenten aus retrospektiven Vergleichen zwischen Medikamenten oder Studien zu ziehen, ist etwa gleich zuverlässig wie die Diagnose eines Hirntumors aus einem gewöhnlichen Schädelröntgenbild – billig, veraltet und meistens falsch.»² Es ist bemerkenswert, in wie hohem Masse sich alle Fachleute einig sind, retrospektive Studien würden höchstens den Verdacht auf eine Schädlichkeit von Kalziumantagonisten wie Nifedipin (Adalat® u.a.) erwecken, seien aber keineswegs als Nachweis einer negativen Wirkung zu werten. Auf die postmenopausale Hormonsubstitution übertragen, bedeutet dies, dass zwar der berechtigte «Verdacht» besteht, dass sich die Hormone gesamthaft günstig für die behandelte Frau

auswirken könnten. Es handelt sich aber auch heute noch um eine Hypothese, deren Prüfung noch einige Jahre beanspruchen wird (d.h. bis zum Abschluss der jetzt laufenden prospektiven Studien). An dieser Tatsache ändern auch die günstig aussehenden Resultate von Studien, in denen «Surrogat-Marker» (Lipidwerte, Knochendichte) untersucht wurden, nichts.

Wie sollen wir uns aber verhalten, bis verlässliche Daten vorliegen? Der Plan einer pharma-kritik-Nummer zum Thema «Hormonsubstitution» existiert seit mehreren Jahren. Mindestens zwei pharma-kritik-Assistenten haben sich intensiv um eine solche Übersicht bemüht; ihre Arbeit ist auf dem allmählich grösser werdenden Berg der «noch nicht publizierbaren Arbeiten» gelandet. Der Grund für das Warten war mein Unbehagen über die unbefriedigende Datenlage. Nun habe ich selbst eine Übersicht zusammengestellt, in der ich versuche, auf die wichtigsten Fragen im Zusammenhang mit der postmenopausalen Hormonsubstitution einzugehen. Eine Reihe von Fachleuten ist eingeladen, sich dazu zu äussern. Sobald die Stellungnahmen vorliegen, werden wir den Text publizieren. Ich hoffe, dass wir so ein wenig zur Klärung der drängenden Fragen beitragen können.

Etzel Gysling

1 McPherson K. Br Med J 1995; 311: 699-700

2 Brown MJ. Lancet 1995; 346: 768-9

Diese Nummer wurde am 26. September 1995 redaktionell abgeschlossen.

Mitarbeiterin dieser Ausgabe:

Dr. Marianne Beutler, Flurstr. 18, CH-8132 Egg

Korrigendum

Die Adresse unserer «World Wide Web»-Seite wurde in der Nummer 1/1995 nicht vollständig wiedergegeben. Sie lautet richtig:

<http://www.io.org/~infomed>

Die Korrektur betrifft den Schrägstrich nach «www.io.org», der versehentlich weggelassen wurde.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Thomas Kappeler, Renata Majstorovic
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 (073) 25 03 66, Telefax (073) 25 03 77, e-mail: infomed@ping.ch
© 1995 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.