pharma-kritik

AZA 9500 Wil ISSN 1010-5409

Jahrgang 16 Nr. 14 28. Juli 1994

Schleifendiuretika (A. Flückiger)..... 53

Schleifendiuretika lindern Herzinsuffizienz-Symptome sehr wirksam und können renal bedingte Ödeme ausschwemmen, wenn andere Diuretika unwirksam oder kontraindiziert sind. Sie sind in der Regel nicht die Therapie der ersten Wahl bei Hypertonie, wenn Torasemid auch in nicht-diuretischen Dosen wirken kann. Furosemid ist die am weitaus besten dokumentierte Substanz der Gruppe.

Übersicht

Schleifendiuretika

A. Flückiger

Manuskript durchgesehen von R. Krapf, W. Thimme, B. Truniger, R. Wüthrich

Furosemid (Lasix® u.a.) hat seit rund 30 Jahren einen festen Platz insbesondere in der Behandlung der Herzinsuffizienz und zur Ausschwemmung von renal bedingten Ödemen. Ähnliche Eigenschaften hat Bumetanid (Burinex®), das zwar seit vielen Jahren erhältlich ist, jedoch vergleichsweise selten verwendet wird. In der Schweiz sind *neu zwei weitere Schleifendiuretika* – Piretanid (Pirenex®) und Torasemid (Torem®) – hinzugekommen, während die Etacrynsäure (Edecrin®) nicht mehr erhältlich ist.

Wirkungsweise

Schleifendiuretika führen zu vermehrter Ausscheidung von Natrium, Chlorid und Wasser mit dem Urin. Ihre starke Wirkung beruht vorwiegend auf einer *Hemmung der Rückresorption von Natrium und Chlorid* im dicken aufsteigenden Ast der Henle'schen Schleife. Ausserdem kommt es zu einer Zunahme der Kalium-, Magnesium- und Kalziumausscheidung.

Der natriuretische Effekt ist nach den ersten Dosen eines Schleifendiuretikums besonders stark ausgeprägt. Bei fortgesetzter Verabreichung kommt es durch Kompensationsmechanismen innerhalb von Tagen bis Wochen zu einem neuen Gleichgewicht mit neutraler Natriumbilanz. Dafür sind unter anderem die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und eine Stimulation der Noradrenalinsekretion verantwortlich.

Schleifendiuretika haben zudem *vaskuläre Wirkungen:* Wenn sie bei akutem Lungenödem intravenös verabreicht werden, so lässt sich eine Abnahme der linksventrikulären Füllungsdrucke nachweisen, bevor die Diurese einsetzt. Dieser Effekt hält allerdings bei längerer Verabreichung nicht an.

Pharmakokinetik

Eine Zusammenstellung wichtiger pharmakokinetischer Daten findet sich in Tabelle 1.

Furosemid weist im Gegensatz zu den anderen Schleifendiuretika eine grosse Variation der gastrointestinalen Resorption und damit auch der systemischen Verfügbarkeit auf. Bei Herzinsuffizienz kann die Resorption aus dem Darm verzögert sein,[1] weshalb in dringenden Fällen eine intravenöse Verabreichung empfohlen wird. Da die Dosis ohnehin an klinische Parameter angepasst werden muss, verursacht die unterschiedliche Verfügbarkeit sonst kaum je Schwierigkeiten.

Den Schleifendiuretika gemeinsam sind der rasche Wirkungseintritt auch bei oraler Verabreichung und die im Vergleich zu den Thiaziddiuretika kurze (max. 6 Stunden dauernde) diuretische Wirkung. Dies gilt auch für Torasemid, das eine etwas längere Plasmahalbwertszeit hat.[2]

Für den diuretischen Effekt ist die Wirkstoffkonzentration im Urin entscheidend. Schleifendiuretika werden praktisch nicht glomerulär filtriert, sondern gelangen durch proximal tubuläre Sekretion an ihren Wirkungsort.

Die *Ausscheidung* von Furosemid erfolgt zu etwa 65% unverändert durch die Nieren; der Rest wird ebenfalls renal in Form inaktiver Metaboliten oder mit dem Stuhl

Tabelle 1: Pharmakokinetik der Schleifendiuretika

	Biologische Verfügbarkeit	Halb-wertszeit	Ausscheidung	Aktive Metaboliten
Furosemid	30-80%	1-2 h	vorwiegend renal	keine
Bumetanid	65-90%	1-2 h	vorwiegend renal	unbestimmt
Piretanid	80-90%	1-2 h	vorwiegend renal	unbestimmt
Torasemid	80-90%	2-5 h	vorw. hepatisch	vorhanden

ausgeschieden. Bei terminaler Niereninsuffizienz kann die Halbwertszeit von Furosemid bis auf 9 Stunden verlängert sein. Eine ähnliche, allerdings weniger gut dokumentierte Eliminationskinetik hat Piretanid.[3] Bumetanid wird ebenfalls hauptsächlich renal eliminiert; mit zunehmender Niereninsuffizienz gewinnt jedoch der hepatische Abbau an Bedeutung, so dass die Halbwertszeit nicht signifikant zunimmt.[4] Torasemid unterscheidet sich von den anderen Schleifendiuretika durch die vorwiegend hepatische Elimination.[5] Nach intravenöser Verabreichung finden sich maximal 25% der Dosis unverändert im Urin. Zwei Torasemid-Metaboliten sind aktiv, werden aber nur in geringen Mengen gebildet.

Klinische Anwendung

Herzinsuffizienz

Schleifendiuretika eignen sich besser als andere Medikamente zur *raschen Linderung der Symptome* einer akuten oder chronischen Herzinsuffizienz. Die gesteigerte Ausscheidung von Natrium und Wasser führt zur Abnahme des pulmonal-arteriellen Drucks und der Dyspnoe.
Besonders bei akuter intravenöser Anwendung können sich die Schleifendiuretika aber auch ungünstig auswirken, indem sie einen ausgeprägten Volumenverlust und so durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems eine Vasokonstriktion sowie Kaliumverluste verursachen.
Im Gegensatz zu den *ACE-Hemmern*, deren vorteilhafte Wirkungen auf Morbidität und Mortalität gut belegt sind, ist der Langzeitnutzen der Schleifendiuretika nie in entsprechenden Studien dokumentiert worden. Der Stellenwert der Diuretika lässt sich anhand von zwei Studien exemplarisch darstellen:
In einer Doppelblindstudie wurden 14 Personen, die vorher wegen ihrer leichten Herzinsuffizienz Diuretika erhalten hatten, randomisiert während je 8 Wochen entweder mit *Captopril* (Lopirin®) oder mit einer *Furosemid/Amilorid-Kombination* (Frumil®) behandelt. Unter Captopril allein entwickelten 4 Patienten eine progressive Dyspnoe oder ein Lungenödem; unter der Diuretika-Kombination blieb die hämodynamische Situation bei allen stabil.[6]
In eine andere Doppelblindstudie wurden eine Woche nach einem Myokardinfarkt 60 Patienten mit reduzierter Auswurffraktion aufgenommen. Die Patienten wurden mit *Furosemid* oder mit *Captopril* oder mit Placebo behandelt: nur in der Captopril-Gruppe gelang es, eine Progression der linksventrikulären Dysfunktion zu verhindern.[7]
Diuretika und ACE-Hemmer ergänzen sich also gut in der Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz. ACE-Hemmer verbessern das Ansprechen auf die Diuretika und wirken den ungünstigen metabolischen Effekten der Diuretika entgegen. Bei chronischer Herzinsuffizienz sollten daher *wenn möglich Schleifendiuretika mit ACE-Hemmern kombiniert* werden.
Leichtere Formen einer chronischen Herzinsuffizienz können bei erhaltener Nierenfunktion gut mit einem Thiazid behandelt werden; in fortgeschrittenen Fällen sind die wirksameren Schleifendiuretika vorzuziehen. Bei Lungenödem gilt die langsame intravenöse Injektion eines Schleifendiuretikums als die wichtigste Massnahme zur Entlastung des Herzens. Die rasche, aber vorübergehende Gefässwirkung der Schleifendiuretika reduziert in der akuten Situation den links-ventrikulären Füllungsdruck.
Für alle kardialen Indikationen ist Furosemid das am besten dokumentierte Schleifendiuretikum. Die anderen Schleifendiuretika sind in einigen, meistens verhältnismässig kurzen Studien mit Furosemid verglichen worden und weisen ungefähr die gleiche Wirksamkeit auf.

Niereninsuffizienz und nephrotisches Syndrom

Renal bedingte Ödeme können oft nur mit Schleifendiuretika ausgeschwemmt werden. Kaliumsparende Diuretika sind kontraindiziert, sobald das Plasmakreatinin den oberen Grenzwert der Norm übersteigt (Gefahr der Hyperkaliämie). Thiaziddiuretika sind – mit Ausnahme von Metolazon (Zaroxolyn®) – bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Plasmakreatinin über 200 µmol/l, Kreatininclearance unter 30 ml/min) praktisch unwirksam. Schleifendiuretika lassen sich dagegen auch bei terminaler Niereninsuffizienz noch erfolgreich verwenden.[8] Dabei sind jedoch höhere Dosen nötig als bei der Herzinsuffizienz.
Nierenkranke sprechen weniger gut auf Schleifendiuretika an, weil *erstens* die noch funktionierenden Nephronen ohnehin schon maximal Natrium eliminieren, *zweitens* die verminderte renale Durchblutung zu niedrigeren tubulären Diuretikakonzentrationen führt und *drittens* die Diuretika beim nephrotischen Syndrom an tubuläre Eiweisse gebunden und partiell inaktiviert werden. Um allzu hohe, potentiell toxische Dosen zu vermeiden, ist es deshalb oft vorteilhaft, das Schleifendiuretikum mit Metolazon zu kombinieren.[9]
Eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz ist meistens mit einer *Hypertonie* assoziiert. In diesen Fällen gelingt es nur selten, den Blutdruck mit einer Monotherapie zu normalisieren. Schleifendiuretika sind obligate Bestandteile der dabei verwendeten antihypertensiven Kombinationen.
Bei *akutem Nierenversagen* gelingt es nicht selten, mit hohen Dosen eines Schleifendiuretikums eine Oligurie in ein nicht-oligurisches Nierenversagen umzuwandeln und so das Flüssigkeits-Management zu vereinfachen. In kritischen Situationen ergibt eine kontinuierliche Furosemid-Infusion bessere Resultate als wiederholte Bolus-Injektionen.[10] Ob die Diuretika den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen, ist nicht geklärt.
Bei der Verwendung hoher oraler Dosen, z.B. bei einer fortgeschrittenen diabetischen Nephropathie, ist zu beachten, dass die von den Diuretika verursachte Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens sogar zu einer Abnahme der Restnierenfunktion führen kann.
Auch bei Nierenkranken ist *Furosemid* das am besten dokumentierte Schleifendiuretikum. Einige durchwegs kleine Studien, die bisher mit Piretanid und Torasemid durchgeführt worden sind, lassen keine Vorteile gegenüber Furosemid erkennen.[11-13]

Aszites bei Leberzirrhose

Unter den Mechanismen, die bei dekompensierter Leberzirrhose zur Aszitesbildung führen, spielt ein fast immer vorhandener *sekundärer Hyperaldosteronismus* eine wichtige Rolle. Entsprechend hat sich der Aldosteronantagonist Spironolacton (Aldactone® u.a.) in Vergleichsstudien als das wirksamste Diuretikum erwiesen. Bei ungenügendem Ansprechen auf Spironolacton – erwünscht ist eine tägliche Gewichtsreduktion um 300 bis 500 g – führt die zusätzliche Verabreichung von Furosemid meistens zum Ziel.[14] Diese Kombination bedingt jedoch engmaschige Kontrollen der Nierenfunktion und der Elektrolyte.
Bei massivem Aszites ist die *therapeutische Punktion* auch grosser Flüssigkeitsmengen wirksamer und weniger riskant als hohe Diuretikadosen, wenn auf die Erhaltung des intravaskulären Volumens geachtet wird. Nach der Punktion muss eine diuretische Therapie eingeleitet werden, um die Neubildung von Aszites zu verhindern.
Furosemid ist auch bei Leberzirrhose das mit Abstand am besten dokumentierte Schleifendiuretikum. Oft sind vergleichsweise hohe Dosen nötig, da die tubuläre Sekretion der Schleifendiuretika bei Leberzirrhose vermindert sein kann. Bisweilen lässt sich der diuretische Effekt durch eine intravenöse Verabreichung verbessern. Beim hepatorenalen Syndrom besteht meistens Diuretikaresistenz.
Die neuen Schleifendiuretika wurden bisher kaum mit Furosemid verglichen. Nur mit Torasemid wurde eine längere, randomisiert-kontrollierte Vergleichsstudie durchgeführt: 28 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose erhielten zusätzlich zu Spironolacton entweder Furosemid (50 mg/Tag) oder Torasemid (20 mg/Tag) während zehn Wochen. Die diuretische Wirkung war in beiden Gruppen vergleichbar.[15]

Arterielle Hypertonie

Schleifendiuretika mit kurzer Wirkungsdauer gelten in der Regel *nicht* als *Diuretika der ersten Wahl* in der Hypertoniebehandlung. Für Hypertonienotfälle sind Schleifendiuretika nicht indiziert, ausser es bestehe gleichzeitig ein Lungenödem. Geeignet sind Schleifendiuretika jedoch für Hypertoniekranke mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion oder thiazidrefraktären Ödemen. Furosemid steht auch als Retardpräparat zur Verfügung (Lasix® long); die Hersteller von Piretanid und Torasemid bemühen sich zudem darum, ihren Präparaten einen wichtigen Platz in der Hypertoniebehandlung zu verschaffen. Eine vom diuretischen Effekt unabhängige und langanhaltende Blutdrucksenkung soll dies begründen.
Piretanid ist in der Schweiz – anders als in Deutschland – nur in nicht-retardierter Form eingeführt worden. In einer Doppelblindstudie bei 61 Personen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie wurden mit Piretanid (2mal 6 mg täglich) oder mit *Hydrochlorothiazid* (Esidrex®, 2mal 25 oder 50 mg täglich) vergleichbare Resultate erreicht.[16] In einer anderen Doppelblindstudie mit nur 38 Patienten senkte Piretanid (1- bis 2mal 6 mg täglich) den Blutdruck stärker als *Hydrochlorothiazid/Amilorid* (z.B. Moduretic®, 2mal 50/5 mg täglich).[17]
Torasemid ist nicht viel besser dokumentiert. In die grösste placebokontrollierte Studie, deren Resultate allerdings nie in den Einzelheiten veröffentlicht worden sind, wurden 147 Patienten mit leichter Hypertonie aufgenommen.[18] Erst nach acht Wochen waren knapp signifikante Unterschiede zwischen *Torasemid* (2,5 oder 5 mg täglich) und *Placebo* erkennbar.[18] In einer Doppelblindstudie bei 143 Patienten war die blutdrucksenkende Wirkung von *Hydrochlorothiazid/Amilorid* (50/5 mg täglich) stärker ausgeprägt als diejenige von Torasemid (2,5 mg täglich).[19] In weiteren Studien erreichte Torasemid (2,5 mg täglich) knapp die blutdrucksenkende Wirkung von *Hydrochlorothiazid/Triamteren* (Dyazide®, 25/50 mg täglich).[18]
Mehrere grosse Studien haben auf eindrucksvolle Weise gezeigt, dass Morbidität und Mortalität durch eine Behandlung mit Thiaziddiuretika langfristig gesenkt werden. Entsprechende Daten liegen jedoch für keines der heute verfügbaren Schleifendiuretika vor.

Weitere Indikationen

Schleifendiuretika können zur Akutbehandlung einer *Hyperkalzämie* verwendet werden. Diese Indikation hat aber stark an Bedeutung verloren, seit die Bisphosphonate zur Verfügung stehen.
Schleifendiuretika werden ferner eingesetzt, um die Ausscheidung toxischer Substanzen durch eine *forcierte Diurese* zu fördern. Auch bei akutem *Hirnödem* finden sie gelegentlich Anwendung.
Eine recht gut dokumentierte, aber bisher nicht kommerziell ausgenützte Wirkung der Schleifendiuretika ist ihr *antiasthmatischer Effekt*. Als Aerosol inhaliertes Furosemid (oder ein anderes Schleifendiuretikum) schützt wirksam gegen verschiedene Bronchokonstriktoren.[20]

Unerwünschte Wirkungen

Trotz subjektiv guter Verträglichkeit besitzen Schleifendiuretika ein erhebliches Nebenwirkungspotential. Am häufigsten werden dosisabhängig auftretende *Elektrolytstörungen* beobachtet. Kaliumverluste stehen im Vordergrund. Der Kaliummangel erhöht das Risiko bedeutsamer Herzrhythmusstörungen bei schlechter linksventrikulärer Funktion, digitalisierten Patienten, gleichzeitigem Magnesiummangel und gleichzeitig antiarrhythmisch behandelten Patienten. Ebenso verschlechtert er die Glukosetoleranz, verstärkt die metabolische Alkalose und wirkt dem blutdrucksenkenden Effekt einer diuretischen Therapie entgegen. Diuretika sind die häufigste Ursache einer metabolischen Alkalose.
Besonders bei älteren Leuten besteht das Risiko eines *extrazellulären Volumenverlustes* mit daraus folgender Abnahme des Herzzeitvolumens und der Nierenperfusion – im Extremfall mit orthostatischem Kollaps.
Auch eine Hyperurikämie ist nicht selten, jedoch kaum je behandlungsbedürftig. Eine (fast immer reversible) ototoxische Wirkung beobachtet man bei zu rascher intravenöser Verabreichung. Bei Leberzirrhose können Schleifendiuretika vereinzelt eine hepatische Enzephalopathie auslösen. Weitere seltene Nebenwirkungen sind gastroin-

testinale Beschwerden, Muskelkrämpfe, allergische Reaktionen mit Exanthemen oder interstitieller Nephritis, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Pankreatitis, cholestatischer Ikterus und Impotenz.
Zwischen den verschiedenen Schleifendiuretika bestehen *nur geringe Unterschiede* in bezug auf die Nebenwirkungen. Nierenkranke, die mit Bumetanid behandelt werden, erleiden in rund 7% starke Muskelschmerzen.

Interaktionen

Nicht-steroidale Entzündungshemmer vermindern die Wirkung der Schleifendiuretika. Die gleichzeitige Verabreichung mit Aminoglykosiden erhöht das Risiko ototoxischer und nephrotoxischer Wirkungen der beiden Substanzgruppen. Die meisten Diuretika hemmen die renale Ausscheidung von Lithium und können damit dessen Toxizität verstärken.

Dosierungshinweise

Bei *chronischer Herzinsuffizienz* und bei *Aszites* sollte die Therapie mit einer niedrigen Dosis (z.B. 20 bis 40 mg Furosemid morgens) begonnen werden. Genügt dies nicht, so kann eine zweite Dosis mit Vorteil am frühen Nachmittag gegeben werden, um eine Flüssigkeitsretention in der zweiten Tageshälfte zu vermeiden. Bei *Lungenödem* beträgt die übliche intravenöse Furosemid-Dosis initial 20 bis 40 mg. Wenn nötig kann bereits nach 30 Minuten eine zweite, eventuell höhere Dosis verabreicht werden.
Wesentlich höhere Dosen werden im allgemeinen *bei eingeschränkter Nierenfunktion* benötigt. Furosemid-Dosen von 80 bis 120 mg/Tag können bei fortgeschrittener Insuffizienz bis auf 500 mg/Tag gesteigert werden.
Bei der intravenösen Infusion von Furosemid muss darauf geachtet werden, eine Dosis von 4 mg/min nicht zu überschreiten, da sonst das Risiko ototoxischer Wirkungen ansteigt. Weitere Hinweise siehe Tabelle 2.
Eine *Diuretikaresistenz* kann ein sehr schwieriges Problem darstellen. Die folgenden Punkte umreissen stichwortartig mögliche Lösungen:
1. Compliance verbessern.
2. Schleifendiuretika intravenös statt oral verabreichen.
3. Kombination mit Thiaziden oder Karboanhydrasehemmern.
4. Bei Leberzirrhose porto-kavalen Shunt, bei Herz- oder Niereninsuffizienz entsprechende Transplantation in Betracht ziehen.
Kontraindiziert sind Schleifendiuretika bei schweren Elektrolytentgleisungen, Hypovolämie, Anurie und hepatischem Koma. In der Schwangerschaft und Stillzeit sollten sie nur bei zwingender Indikation angewendet werden. Bei Kindern hat man nur mit Furosemid genügend Erfahrungen; die anderen Schleifendiuretika sollten deshalb nicht in der Pädiatrie eingesetzt werden.

Tabelle 2: Dosierung und Kosten der Schleifendiuretika

	Markennamen	Tagesdosis*	Maximale Tagesdosis	Monatliche Kosten**
Furosemid	Lasix u.a.	40 mg	2000 mg	9.60 – 14.65
Bumetanid	Burinex	1 mg	40 mg	13.55
Piretanid	Pirenex	6 mg	150 mg	14.00
Torasemid	Torem	10 mg	400 mg	40.95

* Mittlere Tagesdosis bei Herzinsuffizienz
** Monatliche Kosten der mittleren Tagesdosis bei Verwendung der grösstmöglichen Originalpackung (CHF).

Schlussfolgerungen

Furosemid ist ein sehr gut untersuchtes Medikament, das in vielen klinischen Situationen effizient, relativ nebenwirkungsarm und kostengünstig eingesetzt werden kann. Für keine der neueren, noch wesentlich weniger gut dokumentierten Substanzen ist bisher der Nachweis einer substantiell besseren Wirksamkeit oder Verträglichkeit erbracht worden. Torasemid ist zudem wesentlich teurer als die Konkurrenzpräparate. Ob eines der neuen Schleifendiuretika als Alternative zu den Thiaziden für die Hypertoniebehandlung in Frage kommt, muss zuerst in grossen, randomisiert-kontrollierten Studien geprüft werden.

Literatur

1 Vasko MR et al. Ann Intern Med 1985; 102: 314-8
2 Brater DC et al. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 187-92
3 Clissold SP, Brogden RN. Drugs 1985; 29: 489-530
4 Voelker JR et al. Kidney Int 1987; 32: 572-8
5 Neugebauer G et al. Arzneimittelforschung 1988; 38: 164-6
6 Richardson S et al. Lancet 1987; 2: 709-11
7 Sharpe N et al. Lancet 1988; 1: 255-9
8 Mujais SK et al. Prog Cardiovasc Dis 1992; 35: 221-45
9 Rose BD. Kidney Int 1991; 39: 336-52
10 Martin SJ, Danziger LH. Crit Care Med 1994; 22: 1323-9
11 Marone C et al. Eur J Clin Pharmacol 1984; 26: 413-8
12 Clasen W et al. Arzneimittelforschung 1988; 38: 209-11
13 Schulz W et al. Prog Pharmacol Clin Pharmacol 1990; 8: 249-57
14 Gatta A et al. Hepatology 1991; 14: 231-6
15 Fiaccadori F et al. Clin Investig 1993; 71: 579-84
16 Buckert C et al. J Int Med Res 1984; 12: 81-6
17 Verho M et al. Eur J Clin Pharmacol 1985; 29: 269-73
18 Achhammer I, Metz P. Drugs 1991; 41 (Suppl 3): 80-91
19 Voelke T et al. Hochdruck 1990; 9: 40-1
20 Rajakulasingam K et al. Thorax 1994; 49: 485-91

Mitarbeiter dieser Ausgabe

Dr. A. Flückiger, Alpenstr. 3, CH-2502 Biel
PD Dr. R. Krapf, Medizinische Klinik B, Kantonsspital, CH-9007 St.Gallen
Prof. Dr. W. Thimme, Abteilung Innere Medizin I des Humboldt-Krankenhauses, Am Nordgraben 2, D-13509 Berlin
Prof. Dr. B. Truniger, Medizinische Klinik, Kantonsspital, CH-6000 Luzern 15
Dr. R.P. Wüthrich, Abteilung für Nephrologie, Universitätsspital, CH-8091 Zürich

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. 92.- (Studierende Fr. 46.-), Zweijahresabonnement Fr. 154.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18

© 1994 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.