

Jahrgang 33

Nummer 10/2011

**Statin-induzierte Probleme** ..... 37

Die häufigste Nebenwirkung der Statine ist die Myopathie. Oft sind die Muskelbeschwerden nicht von einem Anstieg der Kreatinkinase begleitet. Verschwinden diese Beschwerden nach dem Absetzen des Statins nicht innerhalb von sechs (oder höchstens zwölf) Wochen, so empfiehlt sich die Suche nach einer anderen Ursache. Wenn die Statin-Behandlung von grosser Bedeutung ist, dann ist es sinnvoll, nochmals nach dem verträglichsten Präparat und Verabreichungsmodus zu suchen. Unter Statinen ist die Inzidenz eines Typ-2-Diabetes erhöht; bei einer manifesten koronaren Herzkrankheit ist jedoch der Nutzen der Statine viel grösser als ihr möglicher Schaden.

**Vorsicht: Generika** (E. Gysling) ..... 39

## Mini-Update

### Statin-induzierte Probleme

Statine (HMG-CoA-Reduktasehemmer) werden heute sehr häufig verschrieben; ihre Wirksamkeit bei verschiedenen Formen einer Hyperlipidämie kann als sehr gut dokumentiert bezeichnet werden. Im Vergleich mit den Daten aus den klinischen Studien sind jedoch im Praxisalltag häufiger unerwünschte Wirkungen zu beobachten; wir haben schon wiederholt darüber berichtet.<sup>1,2</sup> Im Folgenden werden Texte zusammengefasst, in denen über den aktuellen Wissensstand zu zwei bedeutsameren Nebenwirkungen berichtet wird.

#### Myopathie

In einer Übersichtsarbeit, die Mitte 2011 veröffentlicht wurde, finden sich die wichtigsten Punkte zu den Statin-induzierten Muskelproblemen.<sup>3</sup> Dabei wird zwischen Myalgie, Myositis und Rhabdomyolyse unterschieden (Definitionen siehe Tabelle 1). Die Häufigkeit einer Myopathie unter Statinen liegt gemäss verschiedenen Studien zwischen 9 und 20%.

Die Ursachen der Statin-induzierten Myopathie sind nicht völlig klar. Oft sind Personen betroffen, die verschiedene – meistens an sich geringfügige – metabolische Abnormitäten aufweisen. In diesen Fällen kann die Myopathie durch eine beliebige Intervention ausgelöst werden, die zu einer reduzierten Fettzufuhr zum Muskel führt.

Die muskuläre Toxizität der Statine ist in der Regel *dosisabhängig*, steht aber nicht in einer eindeutigen Relation zum Ausmass der LDL-Cholesterin-Senkung. Es gibt nicht viele Studien, in denen verschiedene Statine direkt miteinander

verglichen wurden. Nach älteren Studien sollen Fluvastatin (Lescol® u.a.) und Pravastatin (Selipran® u.a.), nach neueren auch Rosuvastatin (Crestor®) vergleichsweise seltener Muskelprobleme verursachen. (Über die Risikofaktoren für eine Statin-Myopathie haben wir in einem früheren Text berichtet.)<sup>1</sup>

Die Autoren der vorliegenden Arbeit verfügen über Erfahrungen aus einer speziellen «Statin Myopathy Clinic». Sie haben festgestellt, dass die meisten Personen, die unter Statinen Muskelschmerzen oder eine Muskelschwäche entwickeln, *keine* erhöhten Kreatinkinase-Spiegel haben. Da die Muskelsymptome nicht selten innerhalb von 2 Wochen nach dem Beginn der Therapie verschwinden, soll bei Personen mit normalen Kreatinkinase-Werten initial versucht werden, die Behandlung weiterzuführen.

Die Muskelbeschwerden werden meistens als Schweregefühl, Steifigkeit oder Krämpfe beschrieben, seltener als Muskelschwäche. Intensivere *muskuläre Aktivität* kann ein auslösender Faktor sein, wie auch allgemein körperlich aktive Personen häufiger über eine Statin-Myopathie klagen als Personen mit sitzender Tätigkeit. Nicht zu vergessen ist auch, dass Statine ein vorbestehendes muskuläres Problem aufdecken oder verstärken können.

Bei der *Untersuchung* ist zu beachten, muskuläre Symptome (Atrophie, reduzierte Muskelkraft) von anderen Erkran-

Tabelle 1: Muskelprobleme unter Statinen (gemäss <sup>3</sup>)

Myalgie	Muskelbeschwerden ohne erhöhte Kreatinkinase-Werte
Myositis	Erhöhte Kreatinkinase-Werte mit oder ohne Muskelsymptome
Rhabdomyolyse	Muskelsymptome mit Kreatinkinase-Werten, die mindestens das Zehnfache des oberen Normwertes betragen

kungen des Bewegungsapparates zu unterscheiden. Mittels einer quantitativen Dynamometrie (Hand- und Hüftmuskulatur) lassen sich allfällige Veränderungen der Muskelkraft dokumentieren. Drei Laboruntersuchungen werden als obligat angesehen: Kreatinkinase, 25-Hydroxy-Colecalciferol, TSH.

Bei den möglichen *Massnahmen* gilt es, individuell den Nutzen der lipidsenkenden Therapie gegen das Ausmass der muskulären Problematik abzuwägen. Zunächst soll aber der Zusammenhang zwischen Muskelbeschwerden und Statin überprüft werden. Verschwinden die Beschwerden innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen des Statins und treten sie innerhalb von 2 Wochen nach erneuter Gabe (allenfalls eines anderen Statins) wieder auf, so muss angenommen werden, dass sie mit der Medikation zusammenhängen. In diesen Fällen ist eine längere *Therapiepause* («6-Wochen-Statins-Ferien») indiziert, während der eventuell zusätzlich Coenzym-Q10 oder ein Fischölpräparat verabreicht werden kann. (Diese beiden Mittel verfügen zwar nicht über einen überzeugenden Wirksamkeitsnachweis, sind jedoch als gut verträglich anzusehen.) Wenn die Beschwerden nach 6 Wochen nicht eindeutig verschwunden sind und sofern nicht eine bedrohliche koronare Problematik vorliegt, kann die Therapiepause nochmals um 6 Wochen verlängert werden. Bestehen nachher die Beschwerden weiterhin, so ist eine genauere Suche nach einer neurologischen Erkrankung indiziert.

Verschwinden die Beschwerden aber, so sollte bei Personen mit einer koronaren oder anderen vaskulären Erkrankung nochmals nach einem *verträglichen Statin* gesucht werden. Fluvastatin und Pravastatin, bereits oben erwähnt, können versucht werden. Eine nur ein- bis dreimal wöchentlich verabreichte Rosuvastatin-Dosis kann zu einer guten Cholesterinsenkung führen; die Auswirkung auf klinische Endpunkte ist für diese Dosierung jedoch nicht dokumentiert. Muss definitiv auf eine Statin-Unverträglichkeit geschlossen werden, so bleibt Colestyramin (Quantalan® u.a.) eine mögliche Option. Dabei lassen sich jedoch nicht immer ideale Lipidwerte erreichen.

## Typ-2-Diabetes

Schon 2010 haben wir über eine Meta-Analyse berichtet, wonach die Behandlung mit Statinen mit einem erhöhten Risiko verbunden ist, dass ein Typ-2-Diabetes manifest wird.<sup>4</sup> Nun sind zwei weitere Arbeiten publiziert worden, die das bisherige Wissen bestätigen und vertiefen.

Gemäss einer neuen Meta-Analyse, in der fünf Studien mit über 32'000 Teilnehmenden berücksichtigt sind, geht eine Statin-Behandlung mit *hochwirksamen Dosen* mit einem höheren Diabetes-Risiko einher als eine solche mit *moderaten Dosen*. Auf 1000 Personenjahre gerechnet, treten mit intensiver Therapie zwei (2) Diabetesfälle mehr auf als mit moderater Therapie. Andererseits wurden in den intensiv behandelten Gruppen gesamthaft 6,5 kardiovaskuläre Ereignisse weniger beobachtet als in den moderat behandelten Gruppen. Aus diesen Zahlen lässt sich – trotz der erhöhten Diabetes-Inzidenz – ein höherer Nutzen der intensiven Therapie ablesen: 155 Personen müssen intensiv behandelt werden, um *ein* kardiovaskuläres Ereignis mehr als mit der

moderaten Statindosis zu verhüten. Dagegen müssen 498 Personen intensiv behandelt werden, damit im Vergleich mit der moderaten Therapie *ein* zusätzlicher Diabetesfall auftritt («Number Needed to Harm»)<sup>5</sup>.

Die zweite Arbeit berichtet über Resultate aus der «*Women's Health Initiative*»-Studie, in der eine Statin-Behandlung initial und nach drei Jahren erfasst wurde. Berücksichtigt wurden die Daten von 153'840 Frauen, die zu Studienbeginn keinen Diabetes hatten. Frauen, die zu diesem Zeitpunkt Statine einnahmen, hatten ein signifikant erhöhtes Risiko, an einem Typ-2-Diabetes zu erkranken: die entsprechende «*Hazard Ratio*» betrug 1,71 (95%-Vertrauensintervall 1,61-1,83). Dieser Zusammenhang liess auch noch zeigen, wenn verschiedene beeinflussende Faktoren mitberücksichtigt wurden. Es fanden sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen verschiedenen Statinen.<sup>6</sup>

## Kommentar

*Bei Personen, die lediglich mässig erhöhte Lipidwerte, aber keine fassbare kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen, lässt sich durchaus in Frage stellen, ob wir auf einer Statin-Therapie insistieren sollen, wenn unangenehme muskuläre Symptome auftreten. Etwas schwieriger wird es, wenn sowohl ein hohes kardiovaskuläres Risiko als auch eine Statin-Myopathie vorhanden sind; hier halte ich die oben zusammengefassten Empfehlungen für nützlich.*

*Was das erhöhte Diabetes-Risiko anbelangt, wird immer wieder betont, dass der Statin-Nutzen weit über dem entsprechenden möglichen Schaden liege. Hier muss man sich aber bewusst sein, dass die vergleichsweise kleine «Number Needed to Treat» (bezüglich des kardiovaskulären Nutzens) in der erwähnten Meta-Analyse ausschliesslich auf Daten beruht, die bei Personen mit einer klinisch manifesten koronaren Herzkrankheit gewonnen wurden.<sup>5</sup> Damit ist für mich noch nicht gesichert, dass der Nutzen auch bei Personen mit geringerem kardiovaskulärem Risiko wirklich so viel höher ist als das Diabetes-Risiko. Eine genauere Klärung wäre wünschenswert.*

Zusammengefasst und kommentiert von E. Gysling

- 1 pharma-kritik 2009; 31: 54-7
- 2 pharma-kritik 2007; 29: 16
- 3 Fernandez G et al. Cleve Clin J Med 2011; 78: 393-403
- 4 Sattar N et al. Lancet 2010; 375: 735-42
- 5 Preiss D et al. JAMA 2011; 305: 2556-64
- 6 Culver AL et al. Arch Intern Med 2012; 172: 144-52

### Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, unsere Dienstleistungen auszubauen.

## Vorsicht: Generika

Alle unabhängigen Fachleute sind sich darüber einig, dass Generika einen ausgezeichneten Beitrag zu einer wirtschaftlichen Pharmakotherapie leisten können. Wenn ich im Folgenden einige Probleme beschreibe, mit denen wir in der Schweiz bezüglich Generika konfrontiert sind, heisst dies daher keineswegs, dass ich Generika grundsätzlich für minderwertig oder sonstwie unbefriedigend halten würde. Besonders die Entwicklungen der letzten Jahre wirken sich jedoch in der Praxis teilweise recht ungünstig aus; es scheint mir wichtig, dass wir uns gewisser Tatsachen bewusst sind und nach Möglichkeit auch darauf hinwirken, dass sich die Situation bessert.

### *Angebot schwer durchschaubar*

Die Zeiten sind vorbei, da man überwiegend Generika auswählen konnte, die von Schweizer Firmen angeboten wurden. Ausser der Firma Streuli, die sich offenbar noch in Familienbesitz befindet, sind wohl alle grösseren Generika-Firmen in die Liga des internationalen «Big Business» aufgestiegen (bzw. von diesem aufgesaugt worden). Es ist möglich, dass noch die eine oder andere kleine Firma existiert; einen nennenswerten Beitrag zur Generika-Szene dürften jedoch die kleinen Mitspieler nicht leisten. Das wäre an sich nicht schlimm und könnte sogar zu günstigeren Preisen beitragen. Das Nebeneinander von Produkten mit scheinbar verschiedenen Marken, die – trotz unterschiedlichen Preisen – von der selben Firma stammen, führt aber zu einem *weitgehend undurchsichtigen Markt*. Als unabhängiger Beobachter gewinnt man den Eindruck, die Industrie tue alles, um die Transparenz in diesem Bereich zu vernebeln. So gibt es von einer Firma (Novartis) neben dem Originalpräparat von Diclofenac (Voltaren®) mehrere andere Diclofenac-Präparate unter ganz unterschiedlichen Bezeichnungen (Tonopan® Neue Formel von Novartis Consumer Health, Diclac® von Sandoz und Ecofenac® von Sandoz), alles zu Preisen, die sich wegen verschiedener Dosierung und verschiedenen Packungsgrössen ganz schlecht vergleichen lassen. Was die Novartis tut, machen natürlich auch andere: so verkauft z.B. Teva einhundert 40-mg-Simvastatin-Tabletten unter dem Label Teva für CHF 89.55, unter dem Label Mepha jedoch für CHF 97.20. Weitere ähnliche Beispiele lassen sich anhand des Arzneimittel-Kompendiums noch in grosser Zahl finden. Erschwerend kommt hinzu, dass die Preise nicht sehr stabil sind und es immer wieder vorkommt, dass das eine oder andere Präparat oder auch nur eine Packungsgrösse plötzlich verschwindet. Wie es unter diesen Umständen der durchschnittlichen Ärztin und dem durchschnittlichen Arzt noch möglich sein könnte, den Überblick zu wahren, ist nicht recht zu sehen.

### *Im Ausland oft viel billiger*

Generika, die in grossen Mengen umgesetzt werden, sind im Ausland oft billiger als in der Schweiz. An sich habe ich Verständnis dafür, dass Generika wegen höherer Basiskosten in der Schweiz etwas teurer sind. Aber besonders, wenn es sich um internationale Firmen handelt, sind *grössere Preisunterschiede weder gerechtfertigt noch akzeptabel*. Wie ist es möglich, dass das Losartan-Hydrochlorothia-

zid-Präparat (50/12,5 mg) der Firma Stada in der Schweiz unter dem Label Co-Losartan Spirig® 63 Rappen, in Deutschland (Losartan-HCT-STADA®) aber umgerechnet nur 37 Rappen pro Tablette kostet? Da fällt es schwer, sich des Gedankens zu erwehren, hier werde die dumme Schweizer Kuh gemolken.

### *Generikum manchmal teurer als Original*

Die Meinung, Generika seien immer substantiell billiger als die entsprechenden Originalpräparate, entspricht nicht den Tatsachen. In Abhängigkeit von der Dosierung, der Packungsgrösse und auch aufgrund der Möglichkeit, eine Tablette auf einfache Art und Weise zu teilen, entsteht ein *höchst unterschiedliches Sparpotential*. Benötigt jemand z.B. 40 mg Simvastatin täglich, so kostet die Behandlung – bei Verwendung der jeweils grössten Originalpackung – mit einer halben 80-mg-Tablette von Simvastatin-Actavis® nur knapp 41 Rappen pro Tag, während die normale 40-mg-Tablette Zocor® täglich CHF 1.15 kostet. In sehr vielen Fällen spart man mit dem Generikum jedoch nur zwischen 5 und 20% gegenüber dem Preis des Originals. Es gibt sogar eine Reihe von Wirkstoffen, bei denen ein Generikum mehr kostet als das Originalpräparat. Dies beruht auf dem Umstand, dass die Generikapreise nicht automatisch gesenkt werden, wenn der Preis des Originals reduziert wird. Zurzeit (Ende März 2012) ist Paclitaxel ein besonders krasses Beispiel: Beim Originalpräparat Taxol® kosten 100 mg (Infusionskonzentrat) CHF 102.50; fast alle Generika sind teurer, z.B. Paclitaxel Mepha/Teva CHF 153.80.

### *Pseudo-Generika*

Nicht jedes Generikum ist ein echtes Generikum. Mittels sogen. *Ko-Marketing* kann ein Originalpräparat unter einem anderen Namen von einer anderen Firma vermarktet werden, wobei der Preis identisch oder auch kleiner sein kann. Für die Verschreibenden sind diese Hintergründe nicht immer transparent. Dank einem Deal mit der Herstellerin des Originals konnte z.B. Mepha schon ein Jahr vor dem Patentablauf von Co-saar® ein Losartan-Präparat verkaufen. Neuerdings ist es Mode geworden, dass die *Patentinhaber selbst* vor Ablauf des Patentes ein weiteres Präparat mit demselben Wirkstoff, aber einem anderen Namen in den Handel bringen. Dies ist z.B. mit Esomeprazol geschehen: neben Nexium® wurde ein bestenfalls rund 20% billigeres Präparat (Esomep®) eingeführt. Die Absicht ist klar: so gelingt es, mindestens einen Teil des Marktes «anzubinden», da dann nach dem Ablauf des Patentes das vermeintlich besonders günstige Esomep® weiter verschrieben wird. Zurzeit stehen mehrere echte Esomeprazol-Generika vor der Einführung, die jedoch viel billiger sein werden (um 50%). Da nächstens das Patent für Atorvastatin (Sortis®) abläuft, wendet Pfizer denselben Trick an, indem sogar zwei Präparate (Atorva® und Atorvastatin-Pfizer®) eingeführt worden sind. Man merkt die Absicht ...

### *Fragen der Bioäquivalenz*

Nicht neu, aber doch wert, wieder einmal in Erinnerung gerufen zu werden, ist die Feststellung, dass Generika untereinander nicht notwendigerweise bioäquivalent sind. Die Bioäquivalenz von Generika wird *gegen das Original* getestet, wobei eine gewisse Schwankungsbreite toleriert wird. Für die Behörden ist ein Generikum bioäquivalent, wenn seine Verfügbarkeit (Area under the Curve, AUC) mit 95%iger Wahrscheinlichkeit nicht mehr als 20% von derjenigen des Originals abweicht.

Was die maximalen Plasmaspiegel anbelangt, werden Abweichungen bis höchstens 30% toleriert. Daraus ergibt sich zwanglos, dass ein Generikum mit Werten im Bereich der unteren Toleranzgrenze zu einem Generikum mit Werten an der oberen Toleranzgrenze *nicht* bioäquivalent ist. Bei Wirkstoffen, bei denen die Dosis bzw. die Verfügbarkeit eine wichtige Rolle spielt, ist es also nicht belanglos, mit welchem Generikum behandelt wird. Besonders an der Schnittstelle Spital/ambulante Medizin sind hier Konflikte denkbar – beim Spitalaustritt wird möglicherweise ein «beliebiges» Generikum verschrieben und in der Apotheke erhält der Patient oder die Patientin dann eventuell ein Präparat, das nicht den Verschreibungsgewohnheiten der hausärztlichen Praxis entspricht. Dazu lässt sich natürlich anmerken, dass diese Überlegung nicht sehr viele Medikamente betrifft. So weiss man ja beispielsweise, dass man mit 500 mg Paracetamol eine annähernd ebenbürtige Analgesie erreicht wie mit 1000 mg. Ich halte es dennoch für wichtig, dass wir uns dieser möglichen Unterschiede bewusst sind.

#### *Herkunft*

Auf eine weitere Problematik, die nicht nur, aber in besonderem Masse die Generika betrifft, habe ich schon vor bald fünf Jahren hingewiesen:<sup>1</sup> Von keinem unserer Medikamente – Originalpräparate und Generika – wissen wir, woher die chemischen Bestandteile (die aktiven Stoffe und die Exzipientien) stammen und wo die Fertigung des Präparates erfolgt. Ich stelle fest, dass sich seit meinem früheren Text überhaupt nichts geändert hat. Es ist *absolut skandalös*, dass uns diese wichtige Information vorenthalten wird. Dass weder Behörden noch Politik in dieser Hinsicht aktiv werden, lässt sich wohl nur so deuten, dass die Pharmalobby an diesen Stellen einen übermächtigen Einfluss ausübt. Es ist nämlich keineswegs so, dass die Regeln einer «Good Manufacturing Practice» wirklich überall eingehalten würden. Schon früher gab es dazu in China Skandale. Anfangs 2012 erhielten in Pakistan rund 40'000 Herzkrankte kontaminierte Medikamente.<sup>2</sup> In der Folge traten schwere Komplikationen auf; über 125 Personen sind gestorben. Es gibt gar keinen vernünftigen Grund, weshalb diese grundlegenden Informationen zur Herkunft unserer Medikamente fehlen – es sei denn, die Industrie hätte etwas zu verbergen.

#### *So nicht – aber wie?*

Ich würde es für sinnvoll halten, dass sich die medizinischen Stände zusammentun und darauf hinarbeiten, dass Generika ein Minimum an Anforderungen erfüllen müssen. Diese Anforderungen wären namentlich:

- Preistransparenz bezüglich Vergleichspräparaten, die vom gleichen Konzern stammen
- Preise von Generika *und* Pseudo-Generika, die initial *mindestens* um einen namhaften Prozentsatz unter den Originalpreisen und langfristig niemals über denjenigen der Originale liegen müssten
- Summarische Angaben zur Bioäquivalenz jedes Generikums
- Genaue Angaben zur Herkunft der Inhaltsstoffe und zum Produktionsland

Etzel Gysling

- 1 Gysling E. *pharma-kritik*; 2007; 29: 19-20
- 2 <http://www.bbc.co.uk/news/world-asia-16742832>

## *In eigener Sache*

### **Abschluss des Jahrgangs 33**

Mit der vorliegenden Nummer 10 schliessen wir den Jahrgang 33 (2011) formell ab. Keine Sorge: wer den aktuellen Jahrgang bezahlt hat, wird im Laufe dieses Jahres auch die folgenden 10 Nummern (Jahrgang 34/2012) erhalten. Wir hoffen, damit auf längere Sicht den «ewigen» Rückstand unserer Nummern zu korrigieren. Ausserdem werden wir in Zukunft zusätzliche, den Abonnentinnen und Abonnenten vorbehaltene Texte nur im Internet veröffentlichen. So lässt sich sicherstellen, dass keine nennenswerten Informationsdefizite entstehen. Die nächste Abonnementsrechnung wird gegen Ende 2012 versandt. Wir bitten Sie um Verständnis.

### **Dank**

Mit grosser Dankbarkeit nennen wir hier die Namen der Personen, die uns bei diesem Jahrgang als Autorinnen/Autoren oder bei der Durchsicht der Texte geholfen haben:

Karsten Beer, Wil  
Jérôme Biollaz, Lausanne  
Margrit Fässler, Zürich  
Fiona Fröhlich Egli, Winterthur  
Peter Fuhr, Basel  
Markus Gnädinger, Steinach  
Benedikt Holzer, Thun  
Jürg Kesselring, Valens  
Klaus Linde, München  
Hans Peter Ludin, Muri bei Bern  
Georg Schönbachler, Zürich  
Peter Tschudi, Basel  
Pietro Vernazza, St. Gallen  
Daniel Waldvogel, Luzern  
Andreas Zeller, Basel

## **pharma-kritik**

[www.pharma-kritik.ch](http://www.pharma-kritik.ch)  
e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)

Gegründet 1979

von Etzel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer  
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 33/34 (2011/12): 102 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: [www.infomed.org](http://www.infomed.org) – e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2012 Infomed Wil. All rights reserved.