

Jahrgang 12	Nr. 5	14. März 1990
Erythropoietin (UP. Masche)		17
Das gentechnologisch hergestellte Proteohormon vermag eine renal bedingte Anämie zu beheben. Ganz problemlos ist diese teure Therapie allerdings nicht.		
Generika verschreiben? Ja! (E. Gysling)		19

Synopsis

Erythropoietin

UP. Masche

Rekombinantes humanes Erythropoietin (Epoetin, Eporex®) wird zur Behandlung der Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Erythropoietin ist ein Glykoprotein mit einer Molekularmasse von ungefähr 30'000 Dalton: ein Eiweiss aus 165 Aminosäuren bildet das Grundmolekül, daran angehängt sind Kohlenhydrate wie z.B. Sialinsäure. Das Hormon wird vorwiegend in den Nieren gebildet; die Leber, beim Fetus wichtigster Syntheseort, produziert nach der Geburt nurmehr geringe Mengen. Erythropoietin fördert die Proliferation und Differenzierung von Erythrozytenvorstufen. Die Sekretion steigt bei Sauerstoffmangel in den Geweben. Erythropoietin kann seit einigen Jahren gentechnologisch hergestellt werden. Dieses rekombinante humane Erythropoietin (im folgenden nur als Erythropoietin bezeichnet) ist strukturell dem natürlichen Hormon sehr ähnlich, hinsichtlich biologischer Aktivität mit ihm sogar identisch. Bislang weist nichts darauf hin, dass gegen das gentechnologische Produkt Antikörper gebildet würden.

Pharmakokinetik

Mit radioimmunologischen Methoden lässt sich Erythropoietin im Blut sehr exakt nachweisen; dabei wird aber biologisch inaktives Hormon mitgemessen. Die biologische Aktivität kann man nur mit zeitaufwendigeren und weniger empfindlichen biologischen Verfahren bestimmen.¹

Wie alle Proteohormone kann Erythropoietin ausschliesslich parenteral verabreicht werden. Nach *intravenöser* Gabe liegt die Eliminationshalbwertszeit bei etwa 8 Stunden.² Unter einer Dauertherapie kann sie sich um beinahe ein Viertel verkürzen.³ Nach *subkutaner* oder *intraperitonealer* Verabreichung ergaben sich folgende Mittelwerte (in Klammern die Daten nach intraperitonealer Gabe): Eine biologische Verfügbarkeit von 21,5% (2,9%), eine maximale Plasmakonzentration nach 18 (12) Stunden² sowie eine Plasmahalbwertszeit von 15 (11) Stunden.⁴ Der Metabolismus ist noch nicht genau geklärt. In Tierversuchen wurde beobachtet, dass Erythropoietin-Moleküle nach der Abspaltung von Sialinsäure von der Leber und anderen Organen rasch aufgenommen werden.⁵ Vermutlich wird Erythropoietin also vor allem auf nicht-renalem Weg eliminiert. Dass der Grad einer Niereninsuffizienz die Kinetik kaum verändert,⁶ unterstützt diese Hypothese.

Klinische Studien

Über 1'500 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sind bisher in klinischen Studien mit Erythropoietin behandelt worden. Meistens wurde das Hormon *3mal pro Woche*, im Anschluss an eine Dialyse, *intravenös verabreicht*.

Von den ersten, zumeist ähnlich aufgebauten Studien sei die folgende im Detail beschrieben: 14 Patienten verabreichte man rund 9 Monate lang Erythropoietin. Die Dosis – anfangs 3mal 24 E/kg/Woche – wurde in einer ersten Phase alle 2 Wochen erhöht: man verdoppelte sie solange, bis der Hämoglobinspiegel um mindestens 20 g/l gestiegen war, und erhöhte sie danach in Schritten von 3mal 24 E/kg/Woche, bis der Hämoglobinwert zwischen 100 und 120 g/l lag. Mit einer durchschnittlichen Dosis von 897 E/kg/Woche konnte man bei 13 Patienten im Laufe von 12 bis 20 Wochen die Anämie korrigieren. In einer zweiten Phase wurde die Hämoglobinkonzentration mit einer reduzierten, individuell angepassten Dosis (im Mit-

tel 322 E/kg/Woche) auf dem erreichten Niveau eingependelt.⁷

In einer Multizenterstudie erhielten 333 Patienten Erythropoietin (3mal 150 oder 300 E/kg/Woche). *Über 97% der Patienten*, die länger als 4 Wochen behandelt worden waren, *sprachen auf die Therapie an* (der Hämatokrit war bei ihnen mindestens um 0,06 über den Ausgangswert oder auf 0,35 gestiegen). Während der folgenden, mehrmonatigen Erhaltungstherapie wurde der Hämatokrit mit einer medianen Dosis von 75 E/kg/Woche stabilisiert, wobei sich die Dosen jedoch über einen weiten Bereich verteilten (von 12,5 bis 525 E/kg/Woche).⁸ Eine weitere Publikation bezieht sich auf die gleichen Patienten und berichtet, dass sich unter Erythropoietin die Lebensqualität deutlich verbessert hat.⁹ In einem Editorial wird allerdings kritisiert, dass man in einer so grossen Studie auf eine Kontrollgruppe verzichtet habe; die von der Autorengruppe angeführten ethischen Überlegungen seien nicht überzeugend.¹⁰

In einer anderen Multizenterstudie wurden besonders die *körperliche Leistungsfähigkeit* und die *Verbesserung der Lebensqualität* untersucht. 118 Patienten bekamen doppelblind entweder Erythropoietin oder Placebo. Die mit Erythropoietin Behandelten unterteilte man in zwei Gruppen: in der ersten wurde eine Hämoglobinkonzentration zwischen 95 und 110 g/l angestrebt, in der zweiten ein Wert zwischen 115 und 130 g/l. Die Erythropoietin-Dosis betrug zu Beginn bei allen 3mal 100 E/kg/Woche und wurde dann gemäss dem Therapieziel wöchentlich angepasst; nach 6 Monaten erhielt die erste Gruppe durchschnittlich 204 E/kg/Woche, die zweite 248 E/kg/Woche. Gegenüber Placebo verminderte Erythropoietin signifikant Müdigkeit und Kraftlosigkeit, während in anderen für das Wohlbefinden massgebenden Bereichen (emotionalem Verhalten, sozialen Beziehungen u.a.) kein deutlicher Unterschied festzustellen war. Beim Belastungstest auf der Tretmühle erwiesen sich mit Erythropoietin Behandelte zwar als signifikant leistungsfähiger; doch bei der Bestimmung der Gehstrecke, die ein Patient in 6 Minuten zurückzulegen vermochte, fand man zwischen Erythropoietin und Placebo keine signifikante Differenz. In den beiden Erythropoietin-Gruppen ergaben sich in bezug auf alle durchgeführten Untersuchungen vergleichbare Resultate.¹¹ Bei Patienten, bei denen die Niereninsuffizienz noch nicht ins dialysepflichtige Stadium geschritten war, nahm im Vergleich zu Placebo der Hämatokrit unter Erythropoietin ebenfalls signifikant zu.¹²

Erythropoietin kann wahrscheinlich auch *subkutan* oder *intraperitoneal* verabreicht werden: Bei 9 Patienten, die Erythropoietin (2- oder 3mal 60 E/kg/Woche) subkutan erhalten hatten, stieg die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration in 14 Wochen von 62 auf 94 g/l.¹³ In zwei kleinen Untersuchungen reduzierte sich die Erhaltungsdosis um etwa die Hälfte, nachdem man von der intravenösen auf die subkutane Gabe umgestellt hatte.¹⁴ Bei 5 Patienten unter Peritonealdialyse führten 3mal 100 E/kg/Woche, intraperitoneal verabfolgt, zu einem deutlichen Anstieg des Hämoglobinspiegels.¹⁵

Erythropoietin ist auch bereits *bei anderen Krankheiten*, die eine Anämie bewirken können (z.B. AIDS oder chro-

nische Polyarthrit), sowie zur Vorbereitung einer autologen Bluttransfusion eingesetzt worden. Die Erfahrungen bei diesen Indikationen sind aber insgesamt noch gering.

Unerwünschte Wirkungen

Die Korrektur einer Anämie bei niereninsuffizienten Patienten ist nicht ganz unproblematisch, da die Viskosität des Blutes steigt und die Austauschprozesse bei der Dialyse vermutlich auch von der Höhe des Hämatokrits abhängen.¹⁶ Die unerwünschten Wirkungen von Erythropoietin lassen sich wohl grossenteils auf den Anstieg des Hämatokrits zurückführen.

Erythropoietin *erhöht* bei rund 30% der Patienten *den Blutdruck* (wahrscheinlich um so eher, je rascher der Hämatokrit zunimmt). In vielen Studien musste die antihypertensive Therapie verstärkt werden, auch Fälle von hypertensiven Enzephalopathien sind beschrieben. Etliche Male traten Thrombosen der arteriovenösen Fisteln auf oder musste bei der Dialyse Heparin höher dosiert werden. (Ursache ist möglicherweise der in einigen Studien festgestellte Anstieg der Thrombozytenzahl.) Durch die Stimulierung der Erythropoese wird vermehrt Eisen umgesetzt, was zu einem Eisenmangel führen kann, bei einer – z.B. transfusionsbedingten – Eisenüberladung hingegen einen positiven Nebeneffekt darstellt. Patienten mit einer niedrigen Ferritinkonzentration wird geraten, während der Erythropoietin-Behandlung Eisen einzunehmen. Als weitere Nebenwirkungen beobachtete man grippearartige Symptome nach der Injektion und eine Erhöhung des Kaliumspiegels. In seltenen Fällen sind unter einer Therapie mit Erythropoietin Konvulsionen aufgetreten.

Manchmal spricht ein Patient nicht auf Erythropoietin an; mögliche Ursachen (abgesehen vom Eisenmangel) sind Infektionen, eine Aluminiumintoxikation sowie eine Osteitis fibrosa infolge eines sekundären Hyperparathyroidismus.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Erythropoietin (Eprex®) wird in 1-ml-Ampullen zu 2'000, 4'000 und 10'000 E angeboten. Bisher ist allein die intravenöse Verabreichung umfassend getestet worden. Liegt der Ausgangswert der Hämoglobinkonzentration über 80 g/l, sollte eine Therapie mit Erythropoietin nur angefangen werden, wenn die betreffende Person über Anämiesymptome klagt.¹⁷ Der Effekt von Erythropoietin ist dosisabhängig, weniger als 3mal 15 E/kg/Woche sind unwirksam.¹⁸ Heute wird empfohlen, höchstens 3mal 200 E/kg/Woche zu verabreichen. Um das Risiko eines Blutdruckanstiegs oder einer Thrombose zu reduzieren, sollte Erythropoietin so dosiert werden, dass sich die Anämie nur langsam korrigiert. Ein Anstieg des Hämoglobinspiegels von 10 g/l/Monat scheint vernünftig; als Ziel wird ein Wert zwischen 100 und 120 g/l formuliert.¹⁷ Die Langzeittherapie wird mit einer individuellen Erhaltungsdosis fortgeführt. Zur Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Untersuchungen vor. Der

Preis für 1'000 E Erythropoietin beträgt knapp 21 Franken; mit einer – niedrigen – Wochendosis von 100 E/kg ergibt dies bei einer 70 kg schweren Person etwa 580 Franken pro Monat. Dank einer Sonderregelung werden diese Kosten durch die Krankenkassen vergütet.

Kommentar

Die Wirksamkeit von Erythropoietin bei der renal bedingten Anämie ist gut dokumentiert; bisherige Therapien (Erythrozytentransfusionen, Gabe von Androgenen) werden zusehends verdrängt werden. Einiges ist allerdings noch offen: Klare, einheitliche Dosisempfehlungen fehlen; es wäre wichtig zu wissen, wie sich eine Erhöhung des Hämatokrits bei einer chronischen Niereninsuffizienz auf die Dauer auswirkt oder welche Hämoglobinwerte anzustreben sind, damit die Patienten auch langfristig von der Therapie profitieren. Angesichts der erheblichen Kosten sollte man sich vergegenwärtigen, dass sich das subjektive Befinden offenbar weniger frappant verbessert als die messbaren Parameter. Nur am Rande sei erwähnt, dass zu befürchten ist, Erythropoietin werde als (kaum nachweisbares) Dopingmittel Eingang in die Sportwelt finden.

Literatur

- 1 Kurtz A, Eckardt K-U. Nephron 1989; 51 (Suppl 1): 11-4
- 2 Macdougall IC et al. Lancet 1989; 1: 425-7
- 3 Neumayer HH et al. Contrib Nephrol 1989; 76: 131-41
- 4 Kampf D et al. Contrib Nephrol 1989; 76: 106-10
- 5 Faulds D, Sorkin EM. Drugs 1989; 38: 863-99
- 6 Kindler J et al. Nephrol Dial Transplant 1989; 4: 345-9
- 7 Casati S et al. Br Med J 1987; 295: 1017-20
- 8 Eschbach JW et al. Ann Intern Med 1989; 111: 992-1000
- 9 Evans RW et al. JAMA 1990; 263: 825-30
- 10 Chalmers TC. JAMA 1990; 263: 865
- 11 Canadian Erythropoietin Study Group. Br Med J 1990; 300: 573-8
- 12 Lim VS et al. Ann Intern Med 1989; 110: 108-14
- 13 Macdougall IC et al. Contrib Nephrol 1989; 76: 219-26
- 14 Bommer J et al. Lancet 1988; 2: 406
- 15 Frenken LAM et al. Lancet 1988; 2: 1495
- 16 Shinaberger JH et al. ASAIO Trans 1988; 34: 179-84
- 17 Macdougall IC et al. Br Med J 1990; 300: 655-9
- 18 Eschbach JW et al. N Engl J Med 1987; 316: 73-8

ceterum censeo

Generika verschreiben? Ja!

E. Gysling

«Nachgeahmte» Arzneimittel, die den gleichen Wirkstoff enthalten wie ein Originalpräparat, werden heute meistens als Generika bezeichnet. Diese auch unter der Bezeichnung Analogpräparate bekannten Mittel spielen in der Schweiz keine sehr grosse Rolle. Verhältnismässig wenige Firmen bieten ausschliesslich oder vorwiegend Generika an; auch sind im Gegensatz zu anderen Ländern auf dem Schweizer Markt wenig «namenlose» Generika,

sondern in erster Linie Marken-Generika («branded generics») zu finden. Generika sind kassenzulässig, wenn sie mindestens 25% weniger kosten als das entsprechende Originalpräparat.

Verschiedene Umstände veranlassen mich, über Generika zu schreiben. Erstens gilt es zu untersuchen, ob dem sogenannten «FDA generic-drug scandal» auch für die Schweiz Bedeutung zukommt. In den USA haben vor einigen Jahren Generika-Firmen Beamte der Arzneimittelbehörden (FDA) bestochen und zudem in einzelnen Fällen Tests gefälscht. Wie in der Schweiz muss nämlich auch in den USA nachgewiesen werden, dass ein Generikum mit dem Originalpräparat *bioäquivalent* ist. (Biologisch äquivalente Präparate erzeugen vergleichbare Wirkstoffkonzentrationen im Blut und in den Geweben.) Zum Beispiel hat eine Firma, die eine Imitation von Dyazide® (der Hydrochlorothiazid-Triamteren-Kombination der Smith-Kline-Beecham) produziert, die Tests so manipuliert, dass Dyazide® mit Dyazide® (nicht aber mit dem Generikum) verglichen wurde. Als die Sache aufflog, musste die FDA den Rückzug von einigen Dutzend Generikapräparaten anordnen. Eine genaue Überprüfung der 20 wichtigsten Generikafirmen folgte, offenbar mit einem zufriedenstellenden Resultat. Anhaltspunkte, dass jemand wegen der Betrügereien gesundheitlich zu Schaden gekommen wäre, ergaben sich keine. Generell muss die FDA Generika nicht häufiger als Originalpräparate beanstanden.

Was lässt sich aus diesen Ereignissen lernen? Dass keine Behörde ganz gegen Lug und Trug gefeit ist, wissen wir schon lange. Nicht gerechtfertigt ist meines Erachtens der Schluss, Generika-Firmen hätten im Vergleich mit Herstellern von Originalpräparaten generell niedrigere Qualitätsstandards. Es ist zwar anzunehmen, dass sich zwischen verschiedenen Herstellern gewisse Unterschiede in den Fabrikationsverfahren aufzeigen liessen. Dies trifft aber sicher auf *alle* Hersteller (und nicht nur auf die Hersteller von Generika) zu.

Für uns ist jedenfalls von Bedeutung, dass wir mit einer *gleichbleibenden Arzneimittel-Qualität* rechnen können. Mit anderen Worten: wir müssen uns darauf verlassen können, dass unsere Arzneimittelbehörden eine gleichbleibende Arzneimittel-Qualität durch regelmässige Kontrollen sichern. Der FDA-Skandal hat sich in einer Zeit ereignet, da die Generika in den USA enorm zugenommen haben. Es ist daher denkbar, dass die FDA ihre *Kontrollfunktion* nicht mit der üblichen Sorgfalt erfüllen konnte. Sollten die Generika in der Schweiz einmal zahlreicher werden, so wäre also darauf zu achten, dass unsere Behörden rechtzeitig mit den nötigen personellen und materiellen Mitteln ausgestattet würden.

Ein weiterer Grund, an Generika zu erinnern, ist die Änderung der *Marktordnung* in der Schweiz. Mit Datum vom 15. März 1990 können Generikahersteller dem Fachhandel bzw. dem selbstdispensierenden Arzt eine um 5 bis 8% höhere Marge vom Verkaufspreis zugestehen. Mit der bisher gültigen Marktordnung hatte sich eine Begünstigung der teureren Originalpräparate ergeben: da der Gewinn vom Verkauf eines Medikaments ausschliesslich vom Preis abhängig war,

mussten z.B. selbstdispensierende Ärzte bewusst auf einen (wenn auch kleinen) Teil ihres Einkommens verzichten, wenn sie Generika verschrieben. Die geänderte Marktordnung soll nun das Verordnen von Generika wieder attraktiv machen.

(Dass Systeme, die dem Apotheker oder Arzt einen prozentualen Anteil am Verkaufspreis überlassen, einer rationalen Pharmakotherapie kaum förderlich sein können, muss hier wenigstens in Klammern angemerkt werden. Warum die medizinischen Stände nicht darauf bestehen, ihre professionellen Leistungen adäquat und unabhängig von Medikamentenpreisen entschädigt zu erhalten, ist mir eigentlich schleierhaft.)

Was sonst könnte uns noch davon abhalten, Generika zu verschreiben? Sind es vielleicht *die Argumente der Hersteller von Originalpräparaten*? Immer wieder hört man, niedrigere Medikamentenpreise und ein Ausweichen auf Generika würden dazu führen, dass der Pharma-Forschung nicht mehr genug Geld zur Verfügung stünde. Tatsache ist, dass es der forschenden Pharma-Industrie heute besser geht denn je zuvor. Andere Industrien, die in gleichem Masse auf Innovation angewiesen sind wie die Pharma-Industrie, müssen sich mit wesentlich geringeren Gewinnen zufriedengeben. Dazu ist auch anzumerken, dass die Pharma-Forschung neben (echten, aber seltenen) therapeutischen Fortschritten eine Menge von *Pseudo-Originalen* hervorbringt. Auf einer etwas komplexeren Stufe produziert die forschende Industrie dasselbe wie die Generika-Hersteller, nämlich Imitationen. (Gelegentlich scheuen auch grosse Firmen nicht davor zurück, eigentliche Generika anzubieten. Es sei nur an das Supracyclin® der Grünenthal oder an das Zolben® der Ciba-Geigy erinnert.) Auf der anderen Seite muss mindestens einzelnen Generika-Herstellern zugutegehalten werden, dass sie im Bereich der *Galenik* durchaus innovativ sein können. So sind z.B. kindergerechte Arzneien oder geeignete Retardformen durchaus nicht nur unter den Originalpräparaten zu finden.

Es wird auch gesagt, die Preise der Originalpräparate nähmen langsamer zu als die übrigen Kosten im Gesundheitswesen. Das ist wahr, trifft aber den Kern der Sache nicht. Viel wichtiger ist es, die Kosten der jeweils besten Behandlung einer Krankheit zu verfolgen. Therapeutische Fortschritte führen nämlich zu *eigentlichen Quantensprüngen in den Kosten*. Wenn ich beispielsweise zur Behandlung einer Herzinsuffizienz statt Digoxin (0,25 mg/Tag) neu Enalapril (Reniten® submite, 5 mg/Tag) verschreibe, so steigen die Kosten um das Vierzehnfache! Soll eine Hypertonie statt mit Chlortalidon (Hygroton®, 50 mg/Tag) mit Nifedipin (Adalat® retard, 2mal 20 mg/Tag) behandelt werden, so bezahlt die Krankenkasse mindestens fünfmal mehr als vorher. Ähnliche Beispiele finden sich praktisch für jede Krankheit, die mit Medikamenten aus den letzten 10 bis 20 Jahren behandelt werden kann. Vom Quantensprung der Kosten profitieren aber nicht nur die eigentlichen Innovatoren, sondern auch die Imitatoren, die durch geeignete Molekülveränderungen weitere ACE-Hemmer, Cephalosporine, H₂-Blocker usw. hervorbringen. Der Einsatz von wirk-

samen neuen Medikamenten bringt also eine massive Verteuerung mit sich.

Wie lässt sich diese Verteuerung in Schranken halten? Viel lässt sich sparen, wenn die teuren neuen Mittel nur denjenigen Personen verschrieben werden, die sie wirklich benötigen. Zum Beispiel brauchen längst nicht alle Kranke, die mit einem Aminopenicillin behandelt werden müssen, die Kombination von Amoxicillin und Clavulansäure (Augmentin®). Das Verschreiben von Generika ist eine andere kostensparende Massnahme; sie kommt dann in Betracht, wenn das Mittel der Wahl auch als geeignetes Generikum zur Verfügung steht. Jeder Wechsel – von einem Originalpräparat zu einem Generikum oder von einem Generikum zu einem anderen – sollte aber mit der nötigen Vorsicht geschehen. Unterschiede in den galenischen Eigenheiten können im Einzelfall doch einmal zu verstärkten oder verminderten Wirkungen führen.

Noch haben wir in der Schweiz eine verhältnismässig kleine Zahl von Generika. Wäre es wünschenswert, dass diese Zahl zunimmt, so dass wir (wie z.B. in der Bundesrepublik Deutschland) zwischen 10 oder 20 verschiedenen Analogpräparaten mit dem gleichen Wirkstoff auswählen könnten? Wie liesse sich dann noch eine sinnvolle Lagerhaltung in den Apotheken realisieren? Als Antwort auf diese Fragen möchte ich an einen meiner früheren Vorschläge erinnern: Wir Ärzte sollten uns von der Medikamentenflut nicht passiv mitreissen lassen, sondern versuchen, *unser Medikamentensortiment auf Grund rationaler Kriterien einzuschränken*. Wie solche Kriterien zu formulieren wären, möchte ich gern bei einer anderen Gelegenheit diskutieren. Ein (selbstverständlich freiwilliger) Zusammenschluss in regionalen «Verordnergruppen» würde dann auch den Apotheken ihre Aufgabe erleichtern, die «richtigen» Originalpräparate, Pseudo-Originale und Generika zur Verfügung zu haben.

Zum Schluss ein «ceterum censeo», das nicht oft genug wiederholt werden kann. Bevor wir über Medikamentenpreise nachdenken, müssen wir entscheiden, ob das Medikament überhaupt notwendig ist. *Auch das billigste Generikum ist zu teuer, wenn es nicht notwendig ist*. Oft denke ich, dass wir uns viel zu rasch für eine Pharmakotherapie entscheiden. Besonders ältere Personen, die in vielen Fällen mehrere Krankheiten haben, sind von unserer Mehrfachtherapie bald einmal überfordert. Eine wohlüberlegte Beschränkung unserer medikamentösen Intervention ist deshalb dringend notwendig.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Ulf Käsemodel, 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.