

Jahrgang 36

Nummer 7/2014

Nebenwirkungen aktuell

RIVAROXABAN

Rivaroxaban – ein Faktor-Xa-Hemmer – ist wohl dasjenige der neuen oralen Antikoagulantien, welches in der Schweiz am häufigsten verwendet wird. Es ist zugelassen für alle «klassischen» Indikationen oraler Antikoagulantien und steht damit in direkter Konkurrenz zu den bisherigen Goldstandards wie Heparine und Vitamin-K-Antagonisten.

Übersichten zu den neuen oralen Antikoagulantien (eine kleine Auslese):

Saraf F et al. Postgrad Med J 2014; 90: 520-8

Cove CL, Hylek EM. J Am Heart Assoc 2013; 2: e000136

Gysling E. pharma-kritik 2013; 35: pk898

Markennamen: Rivaroxaban = Xarelto®

Leberzellschädigung

Zwei aktuelle Berichte aus Schweizer Zentren liegen vor:

Aus Zürich (und weiteren Spitälern) stammt ein Text, in dem 14 Fälle beschrieben sind, die einen Zusammenhang einer Leberschädigung mit der Verabreichung von Rivaroxaban wahrscheinlich oder möglich erscheinen lassen. Von zwei Kranken werden Einzelheiten geschildert: Ein 78-jähriger Mann erhielt nach einem Kniegelenk-Ersatz zunächst für 10 Tage Dalteparin (Fragmin®), dann Rivaroxaban (10 mg/Tag). Etwa 2 Wochen nach Beginn der Rivaroxaban-Behandlung wurde der Patient ikterisch, klagte auch über Juckreiz, Müdigkeit, Brechreiz und Gewichtsverlust. Rivaroxaban wurde abgesetzt; 20 Tage später wurde eine Leberbiopsie durchgeführt. Diese zeigte eine Cholestase und portale Entzündung mit eosinophilen Infiltraten. Der Patient entwickelte anschliessend einen paralytischen Ileus und starb 6 Wochen nach der erneuten Hospitalisation. – Eine 83-jährige Frau wurde, ebenfalls nach Kniegelenk-Ersatz, analog mit Dalteparin und Rivaroxaban behandelt. Auch bei ihr trat etwa 2 Wochen nach Beginn der Rivaroxaban-Behandlung ein Ikterus auf. Fünf Tage nach Absetzen des Medikaments wurde ebenfalls eine Biopsie ausgeführt, die ungefähr dasselbe Resultat wie im ersten Fall ergab. Diese Patientin wurde mit Colestyramin (Quantalan®) behandelt und

erholte sich. – Beide Kranke hatten noch andere Medikamente (u.a. Paracetamol und Metamizol) erhalten, die jedoch weniger als Ursache des Leberschadens in Frage kamen, da sie nur kurzfristig verabreicht worden waren. Der Bericht umfasst ferner Daten zu zwölf weiteren Fällen, zu denen allerdings keine Biopsie-Befunde vorliegen. In neun dieser Fälle wird ein Zusammenhang mit der Verabreichung von Rivaroxaban als wahrscheinlich oder höchst wahrscheinlich bezeichnet. Alle diese Patientinnen und Patienten erholten sich jedoch von ihrem Leberschaden.

Russmann S et al. J Hepatol 2014; 61: 293-300

Aus Basel stammt ein Bericht über zwei weitere Kranke mit ähnlichen Symptomen: Ein 52-jähriger Mann, der wegen einer Tibiafraktur mit operativer Fixation eine Thromboseprophylaxe benötigte, erkrankte zwei Monate nach dem Beginn einer Rivaroxaban-Therapie (10 mg/Tag) an einem Ikterus mit Inappetenz und Brechreiz. Die Alanin-Transferase (GPT) und das Bilirubin waren stark erhöht. Nach Absetzen aller Medikamente wurde eine Leberbiopsie durchgeführt, die eine lobuläre Hepatitis mit perivaskulären Nekrosen ergab. Nach etwa 2 Wochen hatte sich der Patient vollständig erholt. Da er neben

Stichwortverzeichnis zu dieser Ausgabe

Floppy-Iris-Syndrom (Quetiapin)
Glomerulonephritis (Tocilizumab)
Herzmuskelschädigungen (Quetiapin)
Kolitis, ischämische (Quetiapin)
Leberversagen, akutes (Quetiapin)
Leberzellschädigung (Rivaroxaban)
Leukenzephalopathie (Tocilizumab)
Melanom (Tocilizumab)
Psoriasis (Tocilizumab)
Quetiapin
Rivaroxaban
Sarkoidose (Tocilizumab)
Tocilizumab

Texte dieser Ausgabe

zusammengestellt und kommentiert
von E. Gysling (EG) und UP. Masche (UM)

Rivaroxaban auch Pantoprazol (Pantozol[®] u.a.), Metamizol (Novalgin[®] u.a.) und Ibuprofen-Lysin (Ibufen-L[®]) erhalten hatte, wurde der Zusammenhang mit Rivaroxaban als «möglich» bezeichnet. – Eine 73-jährige Frau erhielt nach einem Kniegelenk-Ersatz Rivaroxaban (10 mg/Tag). Sie erkrankte 4 Wochen später an einem Ikterus mit erhöhten Transaminase-, Gamma-GT- und Bilirubin-Werten. Sie erholte sich innerhalb von zwei Wochen nach dem Absetzen von Rivaroxaban; der Zusammenhang des Leberschaden mit Rivaroxaban wird als wahrscheinlich bezeichnet.

Liakoni E et al. JAMA Intern Med 2014; doi: 10.1001/jamainternmed.2014.3912

Das Blutungsrisiko unter Rivaroxaban wird ähnlich hoch eingestuft wie unter anderen Antikoagulantien.¹ Wie bedeutsam ist aber das hepatotoxische Potential? Obwohl die vorliegenden Berichte unbedingt Beachtung verdienen, handelt es sich wahrscheinlich um ein seltenes Problem. In den klinischen Studien waren jedenfalls Leberprobleme unter neuen oralen Antikoagulantien nicht häufiger als unter anderen Antikoagulantien.² Diese Beurteilung kann sich allerdings ändern, wenn wir über mehr «Postmarketing»-Daten verfügen. In einem Editorial vertreten drei Forscher der Universität Bordeaux die Meinung, es handle sich bei den beschriebenen Fällen eindeutig um ein Signal und bei Rivaroxaban-Behandelten sei eine erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich Lebertoxizität erforderlich.³ EG

1 Castellucci LA et al. JAMA 2014; 312: 1122-35

2 Caldeira D et al. Heart 2014; 100: 550-6

3 Moore N et al. J Hepatol 2014; 61: 198-9

TOCILIZUMAB

Tocilizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der den Interleukin-6-Rezeptor blockiert. Das monatlich per Infusion verabreichte Mittel dient zur Basistherapie der rheumatoiden Arthritis, wenn sich die Krankheit mit nicht-biologischen Basismedikamenten oder TNF-alpha-Hemmern ungenügend kontrollieren lässt. Es ist auch für die Behandlung von juvenilen idiopathischen Arthritiden zugelassen.

Übersichten zu Tocilizumab:

Masche UP. pharma-kritik 2010; 32: 5-6

Navarro-Millán I et al. Clin Ther 2012; 34: 788-802.e3

Singh JA et al. J Rheumatol 2011; 38: 10-20

Markenname: Tocilizumab = Actemra[®]

Psoriasis

Eine 31-jährige Frau, die seit ihrer Jugendzeit an einer Still'schen Erkrankung litt und nun eine schwere Polyarthrit, Fieber und eine zerebrale Vaskulitis aufwies, erhielt Tocilizumab und Prednison (30 mg/Tag); in der Anamnese war zudem eine Psoriasis bekannt. 10 Tage nach der ersten Tocilizumab-Infusion entwickelten sich schuppige, erythematöse Hautveränderungen an den Oberschenkelinnenseiten und im Schambereich, die man via Biopsie als psoriatisch beurteilte. Nach weiteren 10 Tagen liessen sich auch an den Ellbogen psoriatische Plaques feststellen. Die Behandlung mit Tocilizumab

wurde nicht mehr weitergeführt, stattdessen die Prednison-Dosis auf 120 mg/Tag erhöht; zusätzlich behandelte man die psoriatischen Läsionen mit lokalen Steroiden. 4 Monate später wurde wegen eines Aufflammens der Arthritis erneut Tocilizumab verabreicht, was wiederum das Auftreten von psoriatischen Läsionen provozierte.

Eine 52-jährige Frau mit einer Psoriasis, die sich mit Hautläsionen am Kopf sowie an den Ellbogen und Knien, aber auch mit einer Arthritis äusserte, erhielt Tocilizumab. Zwei Wochen danach beobachtete man eine Psoriasis guttata. Die Tocilizumab-Behandlung wurde beendet, wonach die psoriatischen Veränderungen binnen eines Monats verschwanden.

Laurent S et al. Br J Dermatol 2010; 163: 1664-5

Gemäss der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sind in Europa bisher 12 Fälle einer neu auftretenden oder einer sich verschlechternden Psoriasis gemeldet worden, die man im Zusammenhang mit einer Tocilizumab-Behandlung sieht; dazu kommen ein paar Fallberichte, die sich in der Literatur finden. Über welchen Mechanismus Tocilizumab eine Psoriasis hervorzurufen vermag, ist unklar. Hautausschläge kommen unter Tocilizumab relativ häufig vor; so liesse sich die Psoriasis als eine besondere Manifestation eines Arzneimittel-exanthems einordnen.

In einigen Fällen besserte sich die Psoriasis lediglich durch eine Lokalbehandlung und ohne dass die Therapie mit Tocilizumab abgebrochen wurde. Es muss deshalb individuell entschieden werden, wie bei einem Auftreten einer Psoriasis unter Tocilizumab am besten vorzugehen ist.

Anon. Dtsch Ärztebl 2014; 111: 609-10

Melanom

Bei einer 59-jährigen Frau wurde 11 Monate nach dem Beginn einer Therapie mit Tocilizumab am linken Knie ein malignes Melanom festgestellt. Das Melanom war ulzerierend, 2,5 mm dick und hatte zwei regionäre Lymphknoten befallen; Fernmetastasen waren keine feststellbar. Eine Mutation des BRAF-Proteins, wie sie sich bei gut 50% der Melanome findet, bestand nicht. Nach der Melanom-Diagnose wurde Tocilizumab gestoppt. Trotzdem schritt der Tumor rasch fort, so dass die Patientin 10 Monate später starb.

Man vermutet, dass Interleukin-6 die Adhäsion und Proliferation von Melanom-Zellen hemmt – ein Effekt, der durch Tocilizumab aufgehoben zu werden scheint.

Bonny M et al. J Am Acad Dermatol 2012; 67: e78-9

Eine 71-jährige Frau war seit 6 Jahren an einer rheumatoiden Arthritis erkrankt und mit verschiedenen Basismedikamenten behandelt worden, zuletzt mit Tocilizumab. Acht Monate nach Beginn der Tocilizumab-Behandlung bemerkte sie am linken Unterkiefer eine rasch wachsende noduläre Läsion, die sich aus einem vorbestehenden Pigmentfleck entwickelt hatte. Die Untersuchung ergab ein Lentigo-maligna-Melanom. Tocilizumab wurde abgesetzt.

Finet A et al. Clin Rheumatol 2013; 32: 277-80

Leukenzephalopathie

Eine 72-Jährige, die über 3 Jahre lang Tocilizumab erhalten hatte, wurde mit Verhaltensstörungen und Verdacht auf eine

beginnende Demenz hospitalisiert. Die Patientin zeigte sich orientiert, jedoch ängstlich-nervös und mit Konzentrations-schwierigkeiten. Die kognitiven Funktionen waren gemäss Testresultaten eingeschränkt; Primitivreflexe (wie Saug- und Schnauzreflex), die auf eine Frontalhirnschädigung hinweisen, waren positiv. Rheumafaktoren und antinukleäre Antikörper waren nachweisbar, indessen keine anderen Autoantikörper. Im Liquor war der IgG-Index erhöht (0,77 [Norm 0,34 bis 0,6]); JC-Viren waren nicht nachzuweisen. Bei den neuroradiologischen Untersuchungen liessen sich dann Veränderungen erkennen, die zu einer Leukenzephalopathie passten. Mittlerweile war Tocilizumab seit 5 Monaten nicht mehr verwendet worden; trotzdem besserten sich die kognitiven Fähigkeiten und radiologischen Befunde nicht mehr. Es wird vermutet, dass Tocilizumab über einen immunologischen Mechanismus zur Leukenzephalopathie beigetragen hat.

Kobayashi K et al. Intern Med 2009; 48: 1307-9

Sarkoidose

Bei einer 40-jährigen Frau traten nach gut 2-jähriger Behandlung mit Tocilizumab sechs schmerzhafte Hautknötchen (an Armen und Beinen) auf. Dazu hatte sie 8 kg an Gewicht verloren. Histologisch handelte es sich bei den Knötchen um nicht-verkäsende epitheloide Granulome der Subkutis. Weder Bakterien noch Pilze waren nachweisbar und auch andere Tests zum Tuberkulosenachweis verliefen negativ. In der Thorax-Computertomographie fanden sich symmetrisch kleine hiläre und mediastinale Lymphknoten. Deren histologische Untersuchung ergab ebenfalls epitheloide Granulome. Unter der Annahme einer Sarkoidose wurde Tocilizumab gestoppt und durch Certolizumab (Cimzia®) ersetzt.

Es lässt sich nicht völlig ausschliessen, dass die Gelenksbeschwerden bei der Patientin bereits primär auf eine Sarkoidose zurückzuführen waren; die Diagnosekriterien einer rheumatoiden Arthritis waren initial jedoch klar erfüllt.

Nutz A et al. J Rheumatol 2013; 40: 1773-4

Glomerulonephritis

Eine 61-jährige Patientin mit einer rheumatoiden Arthritis wurde wegen einer Proteinurie mit Mikrohämaturie und Beinödem ins Spital eingeliefert. 18 Monate zuvor war Tocilizumab eingesetzt worden; zu jenem Zeitpunkt war der Urinbefund normal und der Kreatininspiegel betrug 62 µmol/l. Bei Spitaleintritt war das Blutbild unauffällig. Weitere Laborbefunde: CRP 0,5 mg/l, Kreatinin 97 µmol/l, Albumin 3,3 g/dl, Rheumafaktoren positiv, antinukleäre und Anti-DNS-Antikörper schwach positiv, C3- und C4-Komplementfaktoren erniedrigt, zirkulierende Immunkomplexe (C1q-Test) erhöht, Immunglobuline normal, Kryoglobuline nicht nachweisbar. Die 24-Stunden-Eiweissausscheidung im Urin betrug 2 g. Eine Nierenbiopsie ergab den Befund einer Glomerulonephritis (fokal-endokapillär und mesangio-proliferativ). Tocilizumab wurde abgesetzt, wonach sich die Komplementfaktoren und die Anti-DNS-Antikörper normalisierten. Die Proteinurie und die Hämaturie verschwanden erst, nachdem die Prednison-Dosis auf 60 mg/Tag erhöht worden war.

Matsuo Y et al. Rheumatology 2013; 52: 1341-3

Schon als Tocilizumab auf dem Markt erschien, war offensichtlich, dass das Medikament mit einem erhöhten Infektrisiko

verbunden ist. Untermauert wird das durch Fallberichte, die mannigfaltige bakterielle, virale und parasitäre Infekte beschreiben, wie sie für Immunsupprimierte typisch sind. Seither hat man mehr Erfahrungen sammeln können, und es bestätigen sich die Vermutungen, dass die Hemmung von Interleukin-6 einen komplexen Eingriff ins Immunsystem bedeutet. Dies scheint nicht nur das Auftreten von Infekten und von Tumoren, sondern auch von Autoimmunerkrankungen begünstigen zu können. (UM)

QUETIAPIN

Quetiapin gehört zu den atypischen Neuroleptika und ist in dieser Medikamentengruppe ähnlich einzustufen wie andere Substanzen. Als offizielle Indikationen von Quetiapin gelten die Behandlung der Schizophrenie und der bipolaren Erkrankung.

Informationen zu Quetiapin:

Frei A. pharma-kritik 2000; 22: 35-6

Asmal L et al. Cochrane Database Syst Rev 2013; 11: CD006625

Stuttajit S et al. Cochrane Database Syst Rev 2013; 5: CD007815

Markenname: Quetiapin = Seroquel® u.a.

Akutes Leberversagen

Eine 77-jährige Frau wurde in ein geriatrisches Ambulatorium überwiesen, da sie seit einer Woche Müdigkeit, Übelkeit und Appetitverlust beklagte. Vor 9 Tagen hatte man ihr wegen Agitiertheit und Schlaflosigkeit eine kleine Quetiapin-Dosis (2x12,5 mg/Tag) verschrieben.

Bei Eintritt wirkte die Patientin schläfrig und desorientiert; sie war afebril, der Blutdruck betrug 94/62 mm Hg und der Puls 112/min. Bei den Laborwerten fielen erhöhte Leberwerte (ASAT = 1415 E/l, ALAT = 1565 E/l, alkalische Phosphatase = 178 E/l, gamma-GT = 95 E/l), eine Hyperbilirubinämie (Gesamtbilirubin = 81,5 µmol/l) und eine verlängerte Prothrombinzeit (INR = 4,1) auf. 3 Wochen zuvor hatte man noch normale Transaminasen gemessen. Die Abklärungen in Bezug auf eine infektiöse oder sonstige Lebererkrankung sowie die Abdomensonographie verliefen negativ; Alkohol oder andere Medikamente nahm die Patientin nicht.

Es lag ein Leberversagen vor, das man als Überempfindlichkeitsreaktion interpretierte, ausgelöst durch Quetiapin. Trotz Absetzen des Neuroleptikums starb die Frau innerhalb von 8 Tagen an einem Multiorganversagen.

Naharci MI et al. Am J Psychiatry 2011; 168: 212-3

Eine 59-jährige Frau bekam Quetiapin, und zwar wegen Halluzinationen, die man der Behandlung mit Pramipexol (Sifrol® u.a.) zuschrieb. Letzteres war wegen eines Morbus Parkinson verordnet und dann gestoppt worden.

Nach 6-wöchiger Quetiapin-Einnahme stellte sich die Patientin mit Unwohlsein, Erbrechen, Appetitabnahme, Bauchschmerzen und einer Gelbverfärbung der Skleren vor. Bei der Unter-

suchung fand man eine Abwehrspannung im rechten oberen Quadranten des Abdomens. Aszites, eine Hepatosplenomegalie oder andere Zeichen einer Lebererkrankung lagen nicht vor. Bei den Labortests zeigten sich deutlich erhöhte Leberwerte, wobei durch zusätzliche Untersuchungen eine spezifische Lebererkrankung ausgeschlossen wurde. Auch die Sonographie und Computertomographie des Abdomens lieferten keinen wegweisenden Befund. Unter dem Verdacht auf einen Quetiapin-induzierten Leberschaden wurde das Mittel abgesetzt. Dennoch entwickelten sich innerhalb von 48 Stunden eine Enzephalopathie und ein Aszites, so dass die Patientin auf die Intensivstation verlegt und symptomatisch mit Steroiden, Diuretika und Lactulose behandelt wurde. Es wurde eine Leberbiopsie angeordnet, bei der sich histologisch entzündliche Infiltrate und ausgedehnte Zellnekrosen ergaben, vereinbar mit einem medikamentös bedingten Leberschaden. Unter einer mehrwöchigen Steroidbehandlung erholte sich die Patientin allmählich.

Al Mutairi F et al. J Med Case Rep 2012; 6: 418

Herzmuskelschädigungen

Gemäss einem Bericht der «Revue Prescrire» hat die neuseeländische Arzneimittelbehörde Kenntnis von 5 Fällen einer Myokarditis oder einer Kardiomyopathie und die britische Behörde von 11 entsprechenden Fällen (davon 1 Fall mit tödlichem Verlauf).

Fünf Fälle sind in der Literatur publiziert: Es handelt sich um 3 Männer und 2 Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren, die Quetiapin während 4 Monaten bis 4 Jahren in einer Dosis von 600 bis 1000 mg/Tag genommen hatten (die «offizielle» Dosisgrenze liegt bei 800 mg/Tag). Alle litten zunächst unter Dyspnoe, in einem Fall eingeleitet durch grippeartige Beschwerden. Später traten weitere Zeichen einer Herzinsuffizienz wie Ödeme, Tachykardie und Galopprrhythmus hinzu. Auch Hämoptyse und Thoraxschmerzen kamen vor; in einem Fall wurde eine Hypereosinophilie, Thrombopenie, Leukopenie und ein Kreatinkinasen-Anstieg beobachtet. In 4 Fällen fand sich eine linksventrikuläre Hypertrophie mit einer verminderten Auswurfraction und in 1 Fall eine ST-Hebung. Nach Absetzen von Quetiapin erholten sich 3 der 5 betroffenen Personen, derweil die beiden anderen starben.

Quetiapin ist chemisch verwandt mit Clozapin (Leponex® u.a.) und Olanzapin (Zyprexa® u.a.); bei beiden ist ebenfalls schon über Myokarditiden und Kardiomyopathien berichtet worden.

Anon. Rev Prescrire 2013; 33: 350

Ischämische Kolitis

In der französischen Nebenwirkungs-Datenbank konnte man je 4 Männer und Frauen identifizieren, bei denen nach einer Behandlung mit Quetiapin eine ischämische Kolitis oder eine Nekrose im Gastrointestinaltrakt diagnostiziert worden war. In 4 Fällen war eine Resektion des Kolons vonnöten; 2 Personen starben.

Wahrscheinlich hängen diese Nebenwirkungen mit den anticholinergen Wirkungen zusammen, die bei Neuroleptika vorkommen und zu einer Verlangsamung der gastrointestinalen Motilität führen. Die Kombination mehrerer Neuroleptika erhöht das Risiko einer solchen Komplikation. So war auch in 6

Fällen neben Quetiapin noch ein anderes Neuroleptikum oder ein Medikament mit anticholinergem Wirkung eingenommen worden.

Anon. Rev Prescrire 2013; 33: 833

«Floppy-Iris»-Syndrom

Eine 59-jährige Patientin musste sich einer beidseitigen Katarakt-Operation unterziehen. Dabei trat während der Phakoemulsifikation ein intraoperatives «Floppy-Iris»-Syndrom auf. Dieses ist dadurch gekennzeichnet, dass sich eine zunehmende Miose entwickelt und dass die Iris erschlafft, zu wabern beginnt und durch die chirurgische Inzision prolapiert. Nach Injektion von Adrenalin in die vordere Augenkammer konnte die Operation bei dieser Frau zu Ende geführt werden. Diese Patientin nahm wegen einer Demenz seit 3 Jahren Memantin (Axura®, Ebixa® u.a.) und wegen der damit verbundenen psychotischen Symptome seit 1 Jahr Quetiapin (100 mg/Tag).

Das «Floppy-Iris»-Syndrom steht in Zusammenhang mit einer Blockade von Alpha(1)-Rezeptoren und ist eine typische Komplikation von Alphablockern wie zum Beispiel Tamsulosin (Omix®, Pradif® u.a.). Es kann aber auch bei Neuroleptika vorkommen, die eine alpha(1)-blockierende Wirkung besitzen. Ausser bei Quetiapin sind Fälle beschrieben bei Zuclopenthixol (Clopixol®), Risperidon (Risperdal® u.a.) und Chlorpromazin (nicht mehr im Handel).

Bilgin B et al. Eye 2013; 27: 673

Man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, dass Quetiapin überaus viel und nicht immer ganz nachvollziehbar, vielfach auch ausserhalb der offiziellen Anwendungsgebiete verschrieben wird. Umso mehr sollte man nicht nur die typischen Nebenwirkungen kennen – Sedation, Schwindel, Gewichtszunahme, Hyperlipidämie, Hyperprolaktinämie –, sondern sich auch der seltenen Probleme bewusst sein, die im schlimmsten Fall sogar tödlich enden können. (UM)

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979

in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Niklaus Löffel, Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 36 (2014): 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

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

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

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

© 2014 Infomed Wil. All rights reserved.