

Jahrgang 36

Nummer 9/2014

Mirabegron (UP. Masche) 33

Mit Mirabegron wird erstmals ein adrenerger Beta-Agonist zur Behandlung bei hyperaktiver Blase angeboten. Wie andere für diese Indikation geeignete Medikamente bewirkt Mirabegron eine relativ bescheidene Verbesserung der Miktionsbeschwerden. Diesbezüglich dürfte das neue Medikament gegenüber Anticholinergika – z.B. Tolterodin – kaum einen relevanten Zusatznutzen bringen.

Irrationale Therapie (E. Gysling) 35

Synopsis

Mirabegron

UP. Masche

Mirabegron (Betmiga[®]) wird für die Behandlung bei hyperaktiver Blase empfohlen.

Pharmakologie

Damit sich die Harnblase füllen kann, müssen sich der Detrusor entspannen und der Harnblasen-Sphinkter kontrahieren. Beides findet mit Hilfe des sympathischen Nervensystems statt, vermittelt über beta-adrenerge Rezeptoren. In den ableitenden Harnwegen beim Menschen scheint der Beta₃-Subtyp vorherrschend zu sein.

Mirabegron ist ein selektiver Beta₃-Agonist und fördert die Relaxation des Detrusors, was eine erhöhte Blasenkapazität und eine verminderte Miktionsfrequenz bedeutet. Keinen Einfluss nimmt Mirabegron auf die *Entleerung* der Harnblase, die durch das parasympathische Nervensystem kontrolliert wird. Daraus lässt sich der pharmakologische Unterschied zwischen Mirabegron und den Anticholinergika ableiten; deren Wirkung beruht vor allem darauf, dass sie die Kontraktionen des Detrusors hemmen.^{1,2}

Pharmakokinetik

Mirabegron wird als Retardpräparat, als sogenannte OCAS-Tabletten («Oral Controlled Absorption System»), angeboten. Mit diesen Tabletten dauert es 3 bis 4 Stunden, bis die maximale Plasmakonzentration erreicht ist. Die biologische Verfügbarkeit steigt mit zunehmender Dosis, was vermutlich mit einer Sättigung intestinaler Transportproteine (P-Glykoprotein u.a.) zusammenhängt: nach einer Dosis von 25 mg beträgt sie im Durchschnitt 29%, nach 100 mg 45%. Vermindert wird die biologische Verfügbarkeit durch gleichzeitig eingenommenes Essen; je nach dessen Zusammensetzung

zungen kann sich die aufgenommene Mirabegron-Gesamtmenge bis auf die Hälfte reduzieren.

Mirabegron wird sowohl in unveränderter wie in metabolisierter Form ausgeschieden. Am Metabolismus sind Zytochrome (CYP3A4, CYP2D6), Glucuronyltransferasen und weitere Enzyme beteiligt. Entsprechend zahlreich sind die Metaboliten, von denen aber keiner zur pharmakologischen Wirkung beiträgt. Die renale Elimination von Mirabegron findet zum Teil über eine aktive tubuläre Sekretion statt. Als klinisch bedeutsame Halbwertszeit werden 19 Stunden angegeben; die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 50 Stunden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann sich die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bis aufs Doppelte erhöhen; auch bei Leberinsuffizienz nimmt sie merklich zu.^{3,4}

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Mirabegron ist in mehreren grossen Doppelblindstudien geprüft worden (die im Folgenden mit ihren Studiennummern aufgeführt werden).

Dosisfindungsstudien haben ergeben, dass die Dosis-Wirkungs-Kurve flach verläuft; die Wirkung auf Reizblasen-Beschwerden ist mit höheren Dosen nur minim stärker als mit niedrigeren – im Gegensatz zur Herzfrequenz, die oberhalb einer Tagesdosis von 100 mg/Tag deutlich ansteigt.⁵

Als Hauptstudien werden die Studie 046 (n=1987)⁶, die Studie 047 (n=1329)⁷ und die Studie 074 (n=1306)⁸ bezeichnet. Alle drei dauerten 12 Wochen und befassten sich mit erwachsenen Frauen und Männern, die an Reizblasen-Beschwerden litten; als Einschlusskriterium galt, dass pro 24 Stunden mindestens achtmal Wasser gelöst wurde und mindestens drei Episoden von starkem Dranggefühl (Toilettengang nicht aufschiebbar) oder von Dranginkontinenz auftraten. Mirabegron wurde jeweils einmal pro Tag eingenommen; die verwendeten Dosen betragen 25 und 50 mg (Studie 074) bzw. 50 und 100 mg (Studien 046 und 047). Primäre Studienendpunkte bildeten die durchschnittliche Abnahme der Miktionsfrequenz und der Inkontinenzepisoden pro 24 Stunden. Die drei Studien lieferten vergleichbare Ergebnisse und lassen sich in zusammengefasster Form

wiedergeben: Mit Placebo reduzierte sich die Miktionsfrequenz um 1,20, die Inkontinenzepisoden um 1,10; mit der niedrigsten Mirabegron-Dosis (25 mg) betragen diese Werte 1,65 und 1,36, mit der mittleren Dosis (50 mg) 1,75 und 1,49 und mit der höchsten Dosis (100 mg) 1,74 und 1,50.^{5,8} Ergänzend fand eine Beurteilung nach subjektiven Kriterien statt; so mussten die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer zum Beispiel angeben, wie sich der Einfluss der Beschwerden auf das Alltagsleben verändert hatte oder wie zufrieden sie mit der Behandlung waren. Auch in dieser Hinsicht liess sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mirabegron und Placebo festhalten.⁵

Unter dem primären Ziel, die Langzeitverträglichkeit von Mirabegron (50 oder 100 mg/Tag) zu prüfen, wurde die Studie 049 (n=2444) durchgeführt.⁹ Während der einjährigen Beobachtungszeit wurde aber auch die klinische Wirkung erfasst, wobei sich Miktions- und Inkontinenzhäufigkeit in ähnlichem Mass besserten wie bei den zuvor erwähnten Studien.

Fünf Untersuchungen enthielten eine weitere Behandlungsgruppe, in der *Tolterodin* (Detrusitol[®] SR u.a., einmal täglich 4 mg) verordnet war.^{6,9-12} In keiner Studie wurde allerdings bei den primären Endpunkten ein direkter Vergleich zwischen Mirabegron und Tolterodin durchgeführt (sondern Tolterodin wurde ebenfalls nur Placebo gegenübergestellt). Eine Analyse des deutschen Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, in der diese Daten aufgearbeitet wurden, kommt jedoch zum Schluss, dass sich anhand dieser Studien für Mirabegron kein Zusatznutzen gegenüber Tolterodin ableiten lässt.¹³

Unerwünschte Wirkungen

Nebenwirkungen, die unter Mirabegron beobachtet wurden, waren Blutdruckanstieg, Tachykardien und Arrhythmien, Harnwegsinfekte, Nasopharyngitis und grippeartige Symptome, Stuhlunregelmässigkeiten (Verstopfung, Durchfall), Mundtrockenheit, Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, Blutzuckeranstieg sowie Kopf-, Rücken- und Gelenkschmerzen. Alle diese Symptome traten allerdings bei Mirabegron, Placebo und Tolterodin ähnlich häufig auf – mit Ausnahme der Mundtrockenheit, die bei Mirabegron und Placebo deutlich weniger häufig vorkam als bei Tolterodin.^{1,5}

Interaktionen

Die Mirabegron-Exposition kann durch Hemmer von CYP3A4 und P-Glykoprotein erhöht, durch Induktoren von CYP3A4 und P-Glykoprotein vermindert werden. Mirabegron ist ein mittelstarker CYP2D6-Hemmer, was vor allem in Kombination mit Medikamenten zu beachten ist, die über CYP2D6 abgebaut werden und eine geringe therapeutische Breite besitzen. Auch das P-Glykoprotein wird durch Mirabegron schwach gehemmt; hier ist in Verbindung mit P-Glykoprotein-Substraten, namentlich Digoxin und Dagibatran (Pradaxa[®]), Vorsicht geboten.^{1,5}

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Mirabegron (Betmiga[®]) ist als Retardtabletten zu 25 und 50 mg erhältlich. Es ist zugelassen zur Behandlung von Reizblasen-Beschwerden, wobei es einmal täglich verabreicht werden soll. Die empfohlene Dosis liegt bei 25 mg/Tag, je

nach Ansprechen kann sie später verdoppelt werden. Obwohl die Resorption durch Nahrung unter Umständen beträchtlich vermindert wird, kann Mirabegron gemäss Packungsbeilage mit oder ohne Essen eingenommen werden. Ob Mirabegron bei der Behandlung von Reizblasen-Beschwerden mit Anticholinergika kombiniert werden darf, ist nicht geprüft.

Bei fortgeschrittener Nieren- oder Leberinsuffizienz soll Mirabegron höchstens in einer Dosis von 25 mg/Tag verabreicht oder gar nicht verwendet werden. Ebenso muss die Dosis auf 25 mg/Tag limitiert werden, wenn Mirabegron mit starken CYP3A4-Hemmern kombiniert wird. Bei schwangeren und stillenden Frauen sowie bei Kindern und Jugendlichen ist das Medikament nicht untersucht und soll deshalb nicht verwendet werden.

Mirabegron ist kassenzulässig und kostet bei Verwendung der grösseren Packung CHF 57.80 pro Monat – sowohl mit der 25-mg- wie mit der 50-mg-Dosis. Dies entspricht ungefähr dem Preis von Tolterodin und anderen «neueren» Anticholinergika. Ein Drittel billiger sind die «älteren» Anticholinergika in nicht-retardierter Form wie Oxybutynin (Ditropan[®]) und Trospiumchlorid (Spasmo-Urgenin[®] u.a.), die jedoch 2- oder 3-mal pro Tag verabreicht werden müssen.

Kommentar

Obschon sich Mirabegron mit einem anderen Wirkmechanismus anbietet, ist vorläufig nicht anzunehmen, dass es gegen Reizblasen-Beschwerden besser hilft als die lang bekannten Anticholinergika. Am ehesten dürfte Mirabegron für Leute als Alternative in Frage kommen, bei denen Anticholinergika zu lästiger Mundtrockenheit führen.

Die Studien zu Mirabegron machen erneut bewusst, wie ausgeprägt bei Reizblasen-Beschwerden der Placeboeffekt wirkt bzw. wie gering der Gewinn ausfällt, der sich von den Medikamenten erwarten lässt; im Falle von Mirabegron heisst das konkret, dass man auf zwei Tage einmal weniger Wasser lösen muss und auf drei Tage einmal weniger eine Inkontinenzepisode erleidet.

Im Auge zu behalten ist der Blutdruck- und Pulsanstieg, der durch Mirabegron hervorgerufen wird: wenngleich in der Regel minim, könnte sich das bei einer grossen Zahl von Behandlungsjahren doch zu vermehrten kardiovaskulären Ereignissen addieren.

Literatur

- 1 Sanford M. *Drugs* 2013; 73: 1213-25
- 2 Imran M et al. *Urol J* 2013; 10: 935-40
- 3 Dokument der australischen «Therapeutic Goods Administration»: <http://goo.gl/Bu7qop>
- 4 Kashyap M, Tyagi P. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9: 617-27
- 5 Dokument der «European Medicines Agency» (EMA): <http://goo.gl/0LrBm>
- 6 Khullar V et al. *Eur Urol* 2013; 63: 283-95
- 7 Nitti VW et al. *J Urol* 2013; 189: 1388-95
- 8 Herschom S et al. *Urology* 2013; 82: 313-20
- 9 Chapple CR et al. *Eur Urol* 2013; 63: 296-305
- 10 Chapple CR et al. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 1447-58
- 11 Yamaguchi O et al. *BJU Int* 2014; 113: 951-60
- 12 Kuo HC et al. *Neurourol Urodyn* 2014 Aug 17. DOI: 10.1002/nau.22645 [Epub ahead of print]
- 13 IQWiG-Bericht Nr. 240: <http://goo.gl/cRJKh2>

Irrationale Therapie

Wir meinen, nicht ohne Stolz, im Zeitalter der Evidenz-basierten Medizin zu leben. Dem ist nicht so. Ich bin immer wieder beeindruckt, wieviele irrationale Therapien ärztlich verordnet, in Apotheken und Drogerien empfohlen, in den Medien propagiert und von gesunden (wie auch kranken) Menschen gewünscht werden. Es ist auch ziemlich ernüchternd zu sehen, wie unterschiedlich Prävention und Behandlung von Krankheiten in verschiedenen Gegenden der Welt durchgeführt werden.

Dass sich im *Internet* Empfehlungen für unzählige Mittel finden, für die nicht die geringste Spur einer relevanten Wirkung nachgewiesen ist, kann ja nicht verwundern. Gegenüber früheren Zeiten ist es aber einfacher geworden, Quasi-Wundermittel wie Lichtwurzeln (Yams, «notwendig für die geiststärkende Ernährung des Menschen») oder Traubenkernextrakt («ein Antiaging-Mittel der allerersten Klasse») und viele, viele andere weltweit zu propagieren. Dass diese Mittel dem Quacksalber-Arsenal zuzuschreiben sind, solange keine halbwegs überzeugenden Daten vorliegen, wird aber wohl von den meisten Leuten durchschaut.

Schwieriger beurteilbar ist das weite, fast unüberschaubare Gebiet der *alternativen und «speziellen» Heilmethoden*, obwohl auch für die meisten derartigen Therapeutika bisher nicht gezeigt werden konnte, dass sie besser als Placebos wirken. Placebowirkungen sind bekanntlich bei jeder Therapie zu beobachten;¹ wir sollten alle froh sein darüber, dass dies so ist – andernfalls wären viele Therapien allzu enttäuschend.

Ob jedoch die letzten paar Jahrzehnte einen Fortschritt im Bereich der alternativen Heilmittel gebracht haben, ist zu bezweifeln. Auch heute noch werden teure *Frischzellkuren* – in Deutschland gar mit injizierten Präparaten – angeboten, obwohl diese Therapie schon im ersten Jahrgang unserer Zeitschrift als unwirksam gebrandmarkt wurde.² Die damals angebrachten Überlegungen sind auch heute noch gültig, wenn alternative Methoden diskutiert werden, dass nämlich die Diskussion zu diesem Thema von der unbelehrbar-unkritischen Haltung der Anhänger alternativer Therapien teilweise fast verunmöglicht wird. So gibt es ja auch zu Homöopathie, Mistelpräparaten und vielen weiteren Therapien nach wie vor keinen überzeugenden Wirkungsnachweis.^{3,4} An dieser Tatsache ändert auch das für alternative Methoden positive Resultat einer Volksabstimmung nichts – das letztere zeigt jedoch, wie gross die Bedeutung solcher Methoden für viele Leute ist. Ob sich daran etwas ändern lässt, indem der (in der Schweiz für kassenpflichtige Leistungen eigentlich notwendige) Nachweis einer Wirkung erbracht oder widerlegt wird, möchte ich bezweifeln.

Tatsache ist jedenfalls, dass sich «unbewiesene» Therapien aller Art heute mindestens so sehr *grosser Beliebtheit* erfreuen wie früher. Besonders die Zahl der Stärkungs- und Aufbaumittel – Vitaminpräparate, Hefeextrakte, Schweden-

tropfen usw. – ist Legion. Nicht selten werden solche Therapien mit bestimmten Personen in Verbindung gebracht – Homöopathie mit Hahnemann, Frischzellen mit Niehans, Schüsslersalze mit Dr. Schüssler, was nicht unbedingt für die Wissenschaftlichkeit dieser Verfahren spricht. Immerhin lässt ein historischer Vergleich den Schluss zu, dass frühere «Therapien» wahrscheinlich doch ein deutlich höheres toxisches Potential mit sich brachten. Noch vor wenig mehr als einem halben Jahrhundert fanden sich z.B. sowohl Arsen wie Strychnin in Tonika, die von angesehenen Firmen hergestellt wurden.⁵

Aber es ist auch heute noch so, dass für irrationale Therapien keineswegs in obskuren Etablissements, sondern durchaus offen auch in *Apotheken und Drogerien* geworben wird. Nicht vergebens enthält beispielsweise das Magazin für den Rx- und OTC-Markt («OTX World») Information – überwiegend in Form von sogen. Publi-Reportagen – zu Antiaging-Produkten, Spagyrik-Präparaten oder zu «Infektblockern», die auf Zistrosenextrakten beruhen, um nur einige Beispiele zu nennen. Ich habe durchaus Verständnis dafür, dass sich viele Leute derartige Hilfsmittel wünschen. Ob es aber richtig ist, wenn anhand von fragwürdigen oder inexistenten Studien vorgegeben wird, es handle sich um wirksame Therapieverfahren, muss doch sehr bezweifelt werden.

Wie rational ist nun aber die Behandlung, die *ärztlich verschrieben* wird? Dies ist ja eigentlich der Bereich, dem die Bemühungen um eine Evidenz-basierte Medizin gewidmet sind. Dass auch hier so viel Irrationales geschieht, ist das, was mich weit mehr irritiert, mehr als fragwürdige Anpreisungen von Grünlippmuschel-Extrakten (die heute übrigens vorwiegend im veterinärmedizinischen Bereich eingesetzt werden).

Die *Schmerztherapie* beispielsweise, wie sie heute typischerweise beim Spitalaustritt verschrieben wird (und die ich wohl schon mehrfach kritisiert habe), kann den Ansprüchen einer Evidenz-basierten Therapie einfach nicht genügen: Es gibt keinen guten Grund, warum alle Leute immer gleich viermal täglich 1-g-Paracetamol-Tabletten einnehmen sollten. Nicht nur bewegt man sich damit am Rand der Toxizität – es ist auch nicht überzeugend dokumentiert, dass die höhere Einzeldosis (1 g) klinisch relevant besser als die kleinere Dosis (500 mg) wirkt. Dass dann meistens auch uniform nur ein bestimmtes Paracetamol-Präparat (Dafalgan[®]) verschrieben wird, passt ins Bild. Oft wird dann noch zusätzlich Metamizol (Novalgin[®] u.a., ebenfalls viermal täglich 1 g) verschrieben, eine Substanz, deren Wirksamkeit bei oraler Verabreichung ganz unglaublich schlecht dokumentiert ist. Nicht vergebens wurde die entsprechende Cochrane-Review (bisher ersatzlos) zurückgezogen. (Im Übrigen handelt es sich bei Metamizol bekanntlich um eine Substanz, die wegen ihrer unerwünschten Wirkungen in einem grossen Teil der Welt nicht zugelassen ist – mit ein Grund, weshalb so wenige gute Metamizol-Studien vorliegen.) Dass die Placebowirkung bei analgetischen Therapien eine besonders wichtige Rolle spielt, hat sich beispielsweise bei der kürzlich publizierten Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von Paracetamol bei Rückenschmerzen gezeigt.⁶ Natürlich weiss ich um die Schwierigkeiten einer befriedigenden und risikoarmen Schmerzbehandlung – ein Minimum an Differenzierung wäre jedoch sicher indiziert.

Nach wie vor problematisch ist auch die *Antibiotika-Verschreibung*. Die Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit hat kürzlich Antibiotikaresistenzen als «grösste biologische Bedrohung für die Gesundheit der Bevölkerung in der Schweiz» bezeichnet. Wieviele durch diese Entwicklung gefährdet sind oder gar deswegen sterben, lässt sich allerdings nur schätzen – es handelt sich aber sicher um ein relevantes Problem. Es ist nicht nur die wahl- und kritiklose Verabreichung von Antibiotika im Veterinärbereich, die für die Entwicklung von Resistenzen verantwortlich ist. Auch in der Humanmedizin werden häufig Antibiotika verschrieben, wenn dies gar nicht notwendig wäre, z.B. bei viralen Infekten der Atemwege.

In grossem Stil weichen wir jedoch von einer genügenden Evidenz ab, wenn wir uns statt auf echte klinische Endpunkte auf *Surrogatendpunkte* stützen. Längst nicht alle Surrogatendpunkte – z.B. Veränderungen auf einer psychometrischen oder auf einer rheumatologischen Skala – entsprechen tatsächlich dem klinischen Ziel einer Therapie. Instrukтив ist insbesondere das Beispiel des *glykosylierten Hämoglobins* (HbA1c). Der Wirksamkeitsnachweis aller Antidiabetika, die in den letzten Jahren neu eingeführt worden sind, beruht quasi ausschliesslich auf dem Nachweis einer Senkung des HbA1c. Abgesehen von der Tatsache, dass je nach Wirkungsmechanismus mit Effekten gerechnet werden muss, die nichts mit dem HbA1c zu tun haben, stellt das HbA1c keinen «sicheren Wert» dar. Mit anderen Worten: es ist unklar, wo sich der ideale Bereich der HbA1c-Werte befindet. Allermindestens steht heute zur Frage, ob mit einer möglichst starken Senkung des HbA1c wirklich das beste Resultat erreicht wird.

Studien, in denen *echte klinische Endpunkte* erfasst werden könnten, müssten viele Personen umfassen und lange dauern. Ob sich je Industrie-Sponsoren für solche Studien finden werden, ist fraglich. Andererseits ist hier das öffentliche Interesse an Evidenz so gross, dass vielleicht auch öffentliche Mittel eingesetzt werden müssten.

Damit ist wohl ein Kernpunkt angesprochen, wenn ich nach den Ursachen unseres Evidenzdefizits suche: *das Geld*. Geht es beim Mangel an aussagekräftigen Studien um grosse Geldsummen, die von den gewinnorientierten Pharmafirmen nicht aufgebracht werden (oder nicht aufgebracht werden können), so sind es bei vielen Anbieterinnen und Anbietern von irrationalen Therapien allenfalls kleine, aber doch relevante pekuniäre Vorteile. Gewiss: in vielen Fällen steht dieser Aspekt keineswegs im Vordergrund und wird manchmal sogar als bedeutungslos dargestellt. Grundsätzlich besteht aber nicht geringster Zweifel, dass das Geld bei irrationalen Therapien nicht selten wichtig ist. Man denke nur an die längst nicht immer Evidenz-basierten Injektionen von Botulinumtoxin – diese haben für die anbietende Praxis erst noch den Vorteil, dass sie wiederholt werden müssen.

Fairerweise ist jedoch anzufügen, dass die Anwendung auch irrationaler Therapien oft durchaus altruistische Gründe hat: Wer sich in der einen oder anderen Weise um kranke Menschen kümmert, hat in der Regel ein ausgeprägtes *Bedürfnis, zu helfen*. So kommt es, bin ich selbst nur genug von einer Methode überzeugt, dass ich andere Leute von dieser Methode profitieren lassen möchte – unabhängig von vorhandener oder fehlender Evidenz. Man darf sich nicht täu-

schen: auch wir, die eine «wissenschaftlich fundierte» Medizin praktizieren, sind in mehr oder weniger irrationaler Weise z.B. von medizinischen Koryphäen beeinflusst. Und dass bei allen unseren Handlungen ein kräftiger Placeboeffekt eine wichtige Rolle spielt, vergessen wir gern. Da bleibt nur eines: wachsam und kritisch bleiben!

Etzel Gysling

Literatur

- 1 Fässler M, Gnädinger M. pharma-kritik 2011; 33: pk843
- 2 Meyer UA. pharma-kritik 1979; 1: 81-4
- 3 Ernst E. Wien Med Wochenschr 2010; 160: 256-8
- 4 Shneerson C et al. Complement Ther Med 2013; 21: 417-29
- 5 Gysling E. Vortrag an der Fortbildungstagung des KHM 2011 (<http://1drv.ms/1tgLYtC>)
- 6 Williams CM et al. Lancet 2014; 384 : 1586-96

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, diese Dienstleistung auszubauen.

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.