

Jahrgang 33

Nummer 7/2011

<b>Degarelix</b> (UP. Masche) .....	25
Ein Gonadorelin-Antagonist, der zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms verwendet werden kann. Die Substanz ist ähnlich wirksam wie die (etwas kostengünstigeren) Gonadorelin-Agonisten, z.B. Buserelin oder Goserelin; man erreicht aber damit einen rascheren Abfall der Testosteron-Plasmaspiegel.	
<b>Abirateron</b> (UP. Masche) .....	27
Abirateron kann in der Drittlinientherapie des metastasierenden Prostatakarzinoms verwendet werden. Es handelt sich um ein Pregnenolon-Derivat, das das Zytochrom CYP17A1 hemmt und so die Bildung von Testosteron-Vorstufen reduziert. Es ist in seiner Wirksamkeit bisher erst mit Placebo verglichen worden und vergleichsweise sehr teuer.	
<b>Infomed Online / Internetkurse</b> .....	28

## Synopsis

### Degarelix

UP. Masche

Degarelix (Firmagon®) wird zur hormonellen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Degarelix, ein synthetisches Dekapeptid, wirkt als *Antagonist* von Gonadorelin («Gonadotropin Releasing Hormone», GnRH). Andere Vertreter dieser Substanzgruppe sind *Abarelix*, das lediglich in Deutschland erhältlich ist, sowie *Cetrorelix* (Cetrotide®) und *Ganirelix* (Orgalutran®), die nur in der Reproduktionsmedizin verwendet werden.

GnRH-Antagonisten binden sich kompetitiv an die entsprechenden Rezeptoren im Hypophysenvorderlappen und führen zu einer verminderten Sekretion des luteinisierenden (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH), was sekundär mit einer verminderten Produktion von Testosteron einhergeht. Sie zeigen somit einen ähnlichen Effekt wie die *GnRH-Agonisten* Buserelin (Suprefact®), Goserelin (Zoladex® u.a.), Leuprorelin (Eligard® u.a.), Triptorelin (Decapeptyl® u.a.). Allerdings sind GnRH-Agonisten zu Beginn der Behandlung von einem Anstieg des Testosteronspiegels begleitet, was unter Umständen die vorübergehende Gabe eines Antiandrogens wie Bicalutamid (Casodex® u.a.) erfordert. Bei Degarelix dagegen findet die Unterdrückung der Testosteronbildung bereits nach der ersten Verabreichung statt, so dass der Testosteronspiegel innerhalb weniger Tage markant absinkt.<sup>1-3</sup>

#### Pharmakokinetik

Degarelix wird subkutan verabreicht. Dabei bildet sich ein gelartiges Depot, aus dem der Wirkstoff in zwei Phasen, zuerst rasch und dann langsamer, freigesetzt wird. Die Geschwindigkeit der Freisetzung hängt auch von der injizierten Dosis bzw. Konzentration ab: mit steigender Konzentration sinken biologische Verfügbarkeit und Plasmaspitzenkonzentration, gleichzeitig verlängert sich die scheinbare terminale Halbwertszeit.<sup>1</sup>

Die maximale Plasmakonzentration ist nach durchschnittlich 40 Stunden erreicht. Die biologische Verfügbarkeit wird mit 30 bis 40% angegeben. Der Abbau von Degarelix erfolgt grossenteils via Peptidspaltung, wobei die Fragmente mit dem Stuhl ausgeschieden werden. 20 bis 30% der Dosis werden unverändert renal eliminiert. Die scheinbare Halbwertszeit beträgt 43 Tage nach der (höheren) Initialdosis und 28 Tage nach der (niedrigeren) Erhaltungsdosis (Medianwerte). Bei Leber- und Niereninsuffizienz ist, solange die Einschränkung der Organfunktion leicht- bis mässiggradig ausfällt, keine relevante Veränderung der Pharmakokinetik zu erwarten.<sup>3,4</sup>

#### Klinische Studien

In die klinischen Studien wurden Männer mit einem Prostatakarzinom aufgenommen, bei denen wegen Fortschreitens des Tumors (erneuter PSA-Anstieg nach einer Erstbehandlung, Metastasierung) eine hormonelle Behandlung angeraten erschien. Alle Untersuchungen wurden randomisiert, jedoch unverblindet durchgeführt. Zur Beurteilung der Wirksamkeit orientierte man sich am Testosteronspiegel, indem der Anteil der Patienten, bei denen er bei allen Messungen unter 1,7 nmol/l (50 ng/dl) lag, jeweils den primären Endpunkt bildete. Diese Grenze, das sogenannte Kastrationsniveau, gilt als akzeptierter Surrogatmarker.

In zwei *Dosisfindungsstudien*, die sich über ein Jahr erstreckten, wurden verschiedene Dosierungsschemen untersucht. In der ersten Studie (n = 147) erhielten die Patienten eine Initialdosis von 200 oder 240 mg; innerhalb dieser beiden Gruppen wurde danach vierwöchentlich eine Erhaltungsdosis von 80, 120 oder 160 mg verabreicht.<sup>5</sup> In der zweiten Studie (n = 87) betrug die Initialdosis 200 mg, die Erhaltungsdosis 60 oder 80 mg.<sup>6</sup> Das aus diesen beiden Studien gezogene Fazit lautete, dass als Initialdosis 240 mg etwas wirksamer sind als 200 mg, bei der Erhaltungsdosis im Bereich von 80 bis 160 g indessen kein eindeutiger Unterschied besteht.

Die Hauptstudie fand bei 610 Männern statt, die man auf drei Gruppen verteilte und ein Jahr lang behandelte. In zwei Gruppen wurde Degarelix verabreicht (Initialdosis von 240 mg und monatliche Erhaltungsdosis von 80 oder 160 mg), in der dritten *Leuprorelin* (monatlich 7,5 mg); in der *Leuprorelin*-Gruppe konnte nach ärztlichem Ermessen *Bicalutamid* (50 mg/Tag) eingesetzt werden, um den initialen Anstieg der Testosteronkonzentration zu verhindern; von dieser Möglichkeit wurde bei 11% Gebrauch gemacht. Eine durchgängige Reduktion des Testosteronspiegels unter 1,7 nmol/l gelang mit der niedrigeren Degarelix-Erhaltungsdosis bei 97% der Patienten, mit der höheren bei 99% und mit *Leuprorelin* bei 96%. Erwartungsgemäss trat die Wirkung von Degarelix rascher ein als bei *Leuprorelin*: der Medianwert des Testosteronspiegels sank bei Degarelix innerhalb von drei Tagen unter den angestrebten Zielwert, während es bei *Leuprorelin* einen Monat dauerte. Die Wahrscheinlichkeit eines sogenannten PSA-Versagens – ein Anstieg des PSA-Spiegels über 50% des Tiefstwertes und auf mindestens 5 mcg/l – betrug bei der niedrigeren Degarelix-Erhaltungsdosis 9%, bei der höheren und bei *Leuprorelin* je 14%.<sup>7</sup> Als 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit errechnete man für die beiden Degarelix-Gruppen rund 97%, für die *Leuprorelin*-Gruppe 95%, was keinen signifikanten Unterschied bedeutete<sup>8</sup> (wobei davon auszugehen ist, dass die Studie zu wenig «Power» besass, um diese Frage exakt zu lösen).

### Unerwünschte Wirkungen

Etwa 40% der mit Degarelix behandelten Männer waren von *Lokalreaktionen an der Injektionsstelle* (Schmerzen, Rötung, Juckreiz) betroffen. Ferner wurde über Hitzewallungen, Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Gewichtszunahme, Rücken- und Gelenkschmerzen, Nasopharyngitis, Schwindel, Stuhlunregelmässigkeiten und Transaminasen-Anstieg berichtet. Wie bei jeglicher antiandrogenen Therapie ist damit zu rechnen, dass Degarelix zu Erektionsstörungen, Hodenatrophie, Gynäkomastie und Verminderung der Knochenichte führen kann. Es gibt auch Hinweise, dass eine längerfristige antiandrogene Behandlung das Diabetes- und Herzinfarkt-Risiko erhöhen könnte.

Bei 10% der Patienten, die ein Jahr lang behandelt worden waren, entwickelten sich Antikörper gegen Degarelix, jedoch ohne dass eine verminderte Wirkung beobachtet worden wäre.<sup>3,4</sup>

Im Vergleich mit *Leuprorelin* rief Degarelix häufiger Lokalreaktionen, Schüttelfrost und Leberenzymanstieg hervor, dagegen seltener muskuloskeletale Probleme und Erektionsstörungen.

### Interaktionen

Weil eine antiandrogene Therapie das QT-Intervall verlängern kann, sollte man achtsam sein, wenn man Degarelix mit Medikamenten kombiniert, die diese Eigenschaft teilen (z.B. Amiodaron [Cordarone® u.a.]).

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Degarelix (Firmagon®) wird in Durchstechflaschen als Trockenpulver zu 80 und 120 mg angeboten und ist nach Herstellen der Lösung subkutan in die Bauchhaut zu spritzen. Die Anfangsdosis beträgt 240 mg, danach soll alle vier Wochen mit 80 mg fortgefahren werden. Das Medikament ist vorgesehen zur Behandlung des hormonabhängigen fortgeschrittenen Prostatakarzinoms; der Einsatz bei Frauen und Kindern ist kontraindiziert.

Degarelix ist kassenpflichtig. Die Initialdosis kostet CHF 515.80, die monatliche Erhaltungsdosis CHF 259.50. Mit den GnRH-Agonisten fällt die Behandlung mehrheitlich günstiger aus; am billigsten ist die Dreimonatsspritze von *Leuprorelin* als Generikum mit weniger als 140 Franken pro Monat.

### Kommentar

*Im Grossen und Ganzen kann man Degarelix gleich beurteilen wie GnRH-Agonisten, die heute bei der antiandrogenen Behandlung des progredienten Prostatakarzinoms im Vordergrund stehen. Dass Degarelix in Bezug auf «harte» Endpunkte wie Lebensqualität oder Überlebenszeit einen Gewinn versprechen würde, muss man momentan verneinen. Der einzige erkennbare Vorteil von Degarelix liegt darin, dass es einen praktisch unmittelbaren Abfall der Testosteronkonzentration bewirkt; das kann vor allem dann von Bedeutung sein, wenn sich das Fortschreiten des Tumors mit Komplikationen ankündigt, die keine Verzögerung des Androgenentzugs erlauben. Die Lokalreaktionen, die bei Degarelix ein überaus häufiges Problem zu sein scheinen, mögen zwar als relativ harmlos eingestuft werden – im klinischen Alltag könnten sie sich aber doch als bedeutsames Handicap erweisen.*

### Literatur

- 1 Frampton JE, Lyseng-Williamson KA. Drugs 2009; 69: 1967-76
- 2 Steinberg M. Clin Ther. 2009; 31: 2312-31
- 3 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000986/WC500023256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000986/WC500023256.pdf)
- 4 <http://fda-degarelix.notlong.com>
- 5 Van Poppel H et al. Eur Urol 2008; 54: 805-15
- 6 Gittelman M et al. J Urol 2008; 180: 1986-92
- 7 Klotz L et al. BJU Int 2008; 102: 1531-8
- 8 Tombal B et al. Eur Urol 2010; 57: 836-42

### 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.

## Abirateron

UP. Masche

Abirateron (Zytiga®) wird zur Drittlinientherapie beim metastasierenden Prostatakarzinom empfohlen.

### Chemie/Pharmakologie

Die chemische oder chirurgische Kastration ist beim fortgeschrittenen oder metastasierenden Prostatakarzinom die zweckmässigste Massnahme, verliert aber meistens nach einiger Zeit ihre Wirkung, was mit dem Begriff des «kastrationsresistenten» Prostatakarzinoms beschrieben wird. Man vermutet jedoch, dass auch in diesen Fällen Androgene – aus der Nebenniere oder Prostata stammend – am Tumorstadium beteiligt sind. Eines der Schlüsselenzyme bei der Androgensynthese ist das Zytochrom CYP17A1. Es katalysiert gleich zwei enzymatische Schritte, die an der C<sub>17</sub>-Position des Steroidmoleküls stattfinden: in der Funktion einer 17-alpha-Hydroxylase die Hydroxylierung und in der Funktion einer C<sub>17,20</sub>-Lyase die Deazetylierung.

Abirateron, ein Pregnenolon-Derivat, hemmt selektiv und irreversibel das Zytochrom CYP17A1, was zu einer verminderten Synthese der beiden Testosteron-Vorstufen Dehydroepiandrosteron und Androstendion führt. Ebenfalls zurückgesetzt wird durch Abirateron die Glukokortikoid-Produktion, stattdessen werden vermehrt Mineralokortikoide gebildet. Diesem Ungleichgewicht versucht man zu begegnen, indem man zusätzlich Prednison verordnet, was auch die hypophysäre Stimulation durch ACTH bremsen soll.

Als ein anderer, unspezifischer Hemmer von CYP17A1 zeigt Ketoconazol (Nizoral®) einen vergleichbaren Wirkmechanismus wie Abirateron und lässt sich deshalb – in hoher Dosis – für den «Off-label»-Gebrauch beim Prostatakarzinom ebenfalls in Erwägung ziehen.<sup>1-3</sup>

### Pharmakokinetik

Abirateron wird in Form von Abirateronacetat eingenommen; dieses «Prodrug» verspricht eine verbesserte biologische Verfügbarkeit und wird dann über Esterasen in das pharmakologisch wirksame Abirateron hydrolysiert. Die maximale Abirateron-Konzentration wird innerhalb von 2 Stunden nach der Einnahme gemessen. Die biologische Verfügbarkeit ist nicht bestimmt, wird jedoch auf weniger als 10% geschätzt. Gleichzeitig eingenommene Nahrung kann, abhängig vom Fettgehalt, die biologische Verfügbarkeit um über das 10-fache erhöhen.

Man nimmt an, dass Abirateron über CYP3A4 und die Sulfotransferase SULT2A1 abgebaut wird. Die Metaboliten werden glukuronidiert und hauptsächlich über den Stuhl ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit beträgt im Durchschnitt 12 Stunden. Bei Patienten mit mittelgradiger Leberinsuffizienz kann die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve um das 3- bis 4-fache zunehmen; eine Niereninsuffizienz scheint dagegen ohne Einfluss auf die Elimination zu bleiben.<sup>2,4</sup>

### Klinische Studien

Gegenwärtig gibt es eine einzige Phase-III-Studie, die abgeschlossen und vollständig publiziert ist. Auf ihr beruht auch die Zulassung von Abirateron. Untersucht wurden Patienten mit einem metastasierenden Prostatakarzinom, bei denen sich durch einen PSA-Anstieg oder radiologisch nachweisbares Tumorstadium ein Rückfall angezeigt hatte; als weitere Einschlusskriterien galten, dass bereits eine Chemotherapie mit Docetaxel (Taxotere® u.a.) stattgefunden hatte und – durch Orchiektomie oder Behandlung mit einem GnRH-Agonisten – ein Androgenentzug mit einem Testosteron-Spiegel unter 1,7 nmol/l (50 ng/dl) bestand. Die 1195 Teilnehmer wurden doppelblind auf zwei Gruppen verteilt; in der einen verabreichte man Abirateron (1-mal 1 g/Tag), in der anderen Placebo. In beiden Gruppen wurde zusätzlich Prednison (2-mal 5 mg/Tag) verordnet. Die Behandlungsdauer betrug 8 Monate in der Abirateron-Gruppe und 4 Monate in der Placebo-Gruppe. Als primärer Endpunkt wurde die Gesamtüberlebensrate festgelegt. Unter Abirateron erreichte sie 14,8 Monate, unter Placebo 10,9 Monate.<sup>5</sup> In einer aufdatierten Analyse, die sich auf eine Beobachtungszeit von 20,2 Monaten stützt, kam man auf 15,8 und 11,2 Monate.<sup>2</sup> (All diese Zeitangaben entsprechen Medianwerten.) Als Einjahresüberlebensraten wurden für Abirateron 60% und für Placebo 45% errechnet<sup>3</sup> – woraus sich eine «number needed to treat» (NNT) zwischen 6 und 7 ableiten lässt.

### Unerwünschte Wirkungen

Abirateron verursacht typische Nebenwirkungen, die man als Folge der verstärkten Mineralokortikoidwirkung interpretieren kann; dazu gehören Flüssigkeitsretention und Ödeme, Hypokaliämie und Hypertonie. Ebenfalls häufiger als unter Placebo beobachtete man einen Anstieg der Transaminasen, Harnwegsinfekte und kardiale Probleme (Tachykardien, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Angina pectoris). Eine nennenswerte Wirkung auf das QT-Intervall konnte bislang nicht nachgewiesen werden.<sup>2,4</sup>

### Interaktionen

Da sich CYP3A4 am Abirateron-Abbau zu beteiligen scheint, führen Hemmer oder Induktoren dieses Zytochroms möglicherweise zu entsprechenden Plasmaspiegel-Veränderungen. Abirateron selbst ist ein CYP2D6-Inhibitor und kann den Metabolismus von CYP2D6-Substraten verlangsamen. In vitro hemmt Abirateron auch CYP1A2; ein Effekt auf das CYP1A2-Substrat Theophyllin (Unifyl® u.a.) konnte freilich in vivo nicht reproduziert werden.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Abirateron (Zytiga®) wird als Tabletten zu 250 mg angeboten und ist für eine Dosierung von 1-mal 1 g/Tag vorgesehen. Die Tabletten sollen nüchtern, also spätestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Zugelassen ist das Mittel bei metastasierendem Prostatakarzinom in Kombination mit einem GnRH-Agonisten, wenn nach einer zytostatischen Behandlung mit Docetaxel wiederum ein Rückfall eingetreten ist. Abirateron sollte auch zusammen mit Prednison verabreicht werden;

die empfohlene Prednisondosis beträgt 10 mg/Tag (in den Studien wurde sie auf eine morgendliche und abendliche Gabe aufgeteilt; gegebenenfalls muss sie vorübergehend erhöht werden, wenn eine akute Erkrankung dazwischenkommt). Bei mässiggradiger Leberfunktionsstörung darf Abirateron höchstens in reduzierter Dosis (250 mg/Tag) verordnet werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen sollte man Abirateron mit gebotener Vorsicht einsetzen.

Es wird empfohlen, während der Abirateron-Therapie mindestens monatlich Leberwerte und Kaliumspiegel zu kontrollieren; bei einem signifikanten Leberenzymanstieg ist die Behandlung zu unterbrechen. Abirateron ist nicht für eine Behandlung bei Frauen oder Kindern vorgesehen. Männer unter Abirateron sollten, falls sie Geschlechtsverkehr mit gebärfähigen oder schwangeren Frauen haben, Kondome benutzen, um eine Wirkstoffexposition gegenüber der Frau zu vermeiden.

Abirateron ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht kassenzulässig, und es ist noch kein Publikumspreis festgelegt; der Fabrikabgabepreis für eine Monatspackung beträgt 4967 Franken.

### Kommentar

*Mit Abirateron steht ein oral verabreichbares Medikament zur Verfügung, das beim vorbehandelten metastasierenden Prostatakarzinom eine Verlängerung der Lebenserwartung um ein paar Monate erwarten lässt und zumindest von der subjektiven Verträglichkeit her nicht allzu belastend erscheint. Trotzdem wäre wünschenswert, man wüsste, wie sich Abirateron mit anderen Substanzen messen würde, die als Alternative in Frage kämen – wie zum Beispiel das neue Zytostatikum Cabazitaxel (Jevtana®), das ebenfalls eine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit verheisst.<sup>6</sup>*

*Auffallend ist bei Abirateron die markante Zunahme der biologischen Verfügbarkeit, die bei gleichzeitiger Essenseinnahme auftritt. Schade, dass man bislang nicht genauer untersucht hat, ob sich das nutzen liesse, um Abirateron niedriger zu dosieren und erhebliche Kosten zu sparen. Ohnehin überlegt man sich, warum eine Substanz wie Abirateron monatlich rund 5000 Franken zu kosten hat. Ohne Zweifel handelt es sich hier nur noch um einen «politischen» Preis. Das zeigt ein Vergleich mit den Aromatasehemmern, die – ebenfalls in der Onkologie zur endokrinen Therapie verwendet und zum Teil ebenfalls eine Steroidstruktur aufweisend – selbst bei ihrer Einführung 15- bis 20-mal billiger waren.*

### Literatur

- 1 Shah S, Ryan C. Expert Opin Investig Drugs 2010; 19: 563-70
- 2 Yang LP. Drugs 2011; 71: 2067-77
- 3 Bryce A, Ryan CJ. Clin Pharmacol Ther 2012; 91: 101-8
- 4 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002321/WC500112860.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002321/WC500112860.pdf)
- 5 de Bono JS et al. N Engl J Med 2011; 364: 1995-2005
- 6 de Bonio JS et al. Lancet 2010; 376: 1147-54

## Notabene

### Infomed Online

Nutzen Sie die Dienstleistungen unserer Website optimal? Gerne weisen wir Sie wieder einmal auf die verschiedenen Angebote von Infomed Online hin.

- **Hinweise auf aktuelle Arzneimittel-Probleme** und wichtige neue Studien: Kurzinformation auf der Homepage, mit Links zu ausführlicherer Information. Diese aktuellen Meldungen können Sie sich auch via «News Reader» (RSS) zustellen lassen.
- **Antworten auf Fragen aus Praxis und Klinik:** Mit der Suchfunktion finden Sie auf unserer Website eine Fülle von Informationen aus pharma-kritik (seit 1988) und aus infomed-screen (seit 1997), in deutscher Sprache, konzis und kritisch.
- **Kommentare zu unseren Texten:** Ihre Kommentare sind uns willkommen. Sie können sie auf unserer Website selbst eingeben; ein entsprechender Link findet sich unterhalb jedes pharma-kritik-Textes.
- **Fragen an info-pharma:** Wenn Sie auf der Website keine Antwort zu Ihrer Frage finden, senden Sie sie uns mit dem Kontaktformular:  
<http://www.infomed.ch/contact.php>

### Kurse zum medizinischen Internet

Auf Wunsch organisieren wir für Sie wieder zwei- bis vierstündige Internetkurse in kleinen Gruppen (4 bis 6 Personen). Sie bringen Ihren eigenen Laptop (oder wir leihen Ihnen einen). Ein zentrales Lokal in Zürich kann vermittelt werden. Damit Ihnen der Kurs wirklich etwas nützt, definieren wir vorher mit Ihnen zusammen eindeutige Lernziele. Interessiert? Wir können auf Ihre Wünsche eingehen. Senden Sie eine Mail an unser Sekretariat ([sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)).

## 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 (2011): 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.