

Jahrgang 18

Nummer 1/1996

Interferon-beta bei Multipler Sklerose (B. Holzer) 1

Zwei verschiedene Interferon-beta-Präparate haben in kontrollierten Studien den Krankheitsverlauf bei Patienten mit schubförmigem Verlauf einer Multiplen Sklerose günstig beeinflusst. Interferon-beta-1b (Betaferon®), das bisher einzige zugelassene Präparat, reduzierte die Häufigkeit von MS-Schüben und die Zahl neuer Läsionen im Zentralnervensystem. Interferon-beta-1a (Avonex®) vermochte ausserdem die Entwicklung bleibender neurologischer Symptome zu verlangsamen. Interferon-beta verursacht grippeähnliche Beschwerden, kann zur Antikörperbildung führen und ist sehr teuer.

Synopsis

Interferon-beta bei Multipler Sklerose

B. Holzer

Manuskript durchgesehen von H.P. Ackermann, L. Kappos
und N. Löffel

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems. Die Krankheit kann in jedem Lebensalter auftreten, manifestiert sich aber vorwiegend bei Erwachsenen unter 40 Jahren. In der Schweiz leiden etwa 10'000 Personen, wovon etwa 65% Frauen, an MS. Die Ursache der Erkrankung ist nicht bekannt. Wahrscheinlich spielen autoimmunologische Mechanismen eine Rolle. Pathologisch-anatomische Kennzeichen der MS sind scharf begrenzte Entmarkungsherde («Plaques») mit perivaskulären lymphoplasmazytären Infiltraten in der weissen Substanz des Zentralnervensystems.

Die Diagnose der MS beruht vorwiegend auf Anamnese, klinischen Zeichen und dem Verlauf. Technische Untersuchungen wie Liquorbefunde, Magnetresonanztomographie (MRT, Kernspintomographie) und evozierte Potentiale dienen dazu, das differentialdiagnostische Spektrum einzuengen. Mit der MRT lassen sich bei der Mehrzahl der MS-Patienten pathologische Befunde im Zentralnervensystem erheben. Mittels Verabreichung eines Gadolinium-haltigen MRT-Kontrastmittels können Störungen der Blut-Hirnschranke festgestellt sowie frische von älteren Plaques unterschieden werden. Obwohl das Ausmass der mit der MRT nachgewiesenen zerebralen Veränderungen nicht unbedingt mit dem klinischen Bild korrelieren muss, wird die Veränderung der gesamten Fläche der Läsionen («lesion load»)

als Massstab für die Progression der Krankheit und für einen möglichen Behandlungseffekt benützt.¹

Die Krankheit kann verschiedene Verlaufsmuster aufweisen. Man unterscheidet *schubförmige Verlaufsmuster* mit vollständiger oder teilweiser Remission sowie mit schubförmig progredientem Verlauf. Eine initial schubförmige MS kann in eine *sekundär chronisch-progrediente* Verlaufsmuster übergehen. Die *primär chronisch-progredienten* Verlaufsmuster sind häufig weitgehend therapieresistent. Die Unterscheidung der verschiedenen Verlaufsmuster ist sowohl für die Beurteilung der Krankheitsaktivität wie auch für die Indikation einer eventuellen medikamentösen Therapie wichtig.

Die *symptomatische Behandlung* der Krankheitsfolgen der MS – Spastizität, Paresen, Tremor, paroxysmale Phänomene, Blasenstörungen usw. – ist gut etabliert.^{2,3} Von Medikamenten, die auf das Immunsystem einwirken, erhofft man sich dagegen eine *kausale Beeinflussung* des Krankheitsgeschehens, z.B. eine Verminderung der Schubhäufigkeit, eine Reduktion des «lesion load» im Zentralnervensystem, eine Verbesserung der vorhandenen neurologischen Symptome oder sogar eine Remyelinisierung. In den letzten Jahren wurden verschiedene Substanzen geprüft, die entweder gezielt in die Immunregulation eingreifen oder eine generelle Immunsuppression (z.B. Azathioprin, Cladribin, Cyclophosphamid, Methotrexat, Mitoxantron) oder eine Immunmodulation (z.B. Cyclosporin, Copolymer-1, Interferon-beta, monoklonale Antikörper) bewirken.^{3,4} Einige dieser Medikamente scheinen erfolgversprechend; zu Interferon-beta liegen bereits grössere Studien vor.

Das ideale Ziel einer kausalen Therapie, die Behebung oder zumindest Besserung der pathologischen Störungen durch eine Remyelinisierung der Axone, ist allerdings ausser Sichtweite. Vorläufig stehen nur Massnahmen zur Verfügung, die einen akuten Schub rasch und vollständig zur Abheilung bringen oder die Häufigkeit von Schüben und die in der Folge auftretenden, eventuell bleibenden neurologischen Schäden reduzieren. Der Nutzen hochdosierter, intravenös verabreichter *Kortikosteroide*

Tabelle 1: Interferon-beta: Präparate verschiedener Hersteller

Markenname	Hersteller	Struktur	Status in der Schweiz
Interferon-beta-1a			
Avonex	Biogen	natürliche Sequenz*	Bisher nur im Rahmen von Studien erhältlich
Rebif	Serono	natürliche Sequenz*	Bisher nur im Rahmen von Studien erhältlich
Interferon-beta-1b			
Betaferon	Schering	modifizierte Sequenz	Offiziell zur MS-Behandlung zugelassen

* In Kulturen von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt

ist für die Behandlung eines akuten Schubes gut dokumentiert.^{5,6} *Interferon-beta* vermag dagegen die Häufigkeit der Schübe zu reduzieren und beeinflusst möglicherweise auch die bleibenden neurologischen Folgeerscheinungen vorteilhaft.

Eine Prüfung der therapeutischen Wirkung von Arzneimitteln auf den Verlauf der MS ist nur in grossen kontrollierten doppelblind durchgeführten Studien möglich. Da die Progression der Erkrankung häufig sehr langsam erfolgt, müssen sich solche Studien über mehrere Jahre erstrecken. Dadurch ergeben sich besonders bei Arzneimitteln, die eine Wirkung auf den Krankheitsverlauf zeigen, ethische Probleme.⁷

Die Interferone

Interferone sind körpereigene Zytokine, welche die Bildung von Proteinen regulieren. Die genauen Wirkmechanismen der Interferone sind nicht bekannt. Infolge ihrer immunmodulatorischen Eigenschaften besitzen sie antivirale, antiproliferative und antitumoröse Wirkungen. Man unterscheidet zwei Gruppen. Zur ersten Gruppe gehören Interferon-alpha und Interferon-beta, die durch Leukozyten bzw. Fibroblasten produziert werden. Interferon-gamma hingegen wird durch aktivierte T-Zellen produziert und unterscheidet sich in Struktur und Funktion wesentlich von anderen Interferonen.

Interferon-beta (INF β) stimuliert *in vivo* die Monozyten; die zytotoxische Zellaktivität sowie andere von Interferonen stimulierbare Proteine und die T-Zell-Aktivität werden hingegen gehemmt. In der Tabelle 1 sind die Interferon-beta-Präparate verschiedener Hersteller zusammengestellt. Das einzige bisher zugelassene Präparat, Betaferon[®], wird mittels genetisch manipulierten *E.coli*-Bakterien hergestellt. Die Struktur dieser Substanz unterscheidet sich von derjenigen des menschlichen Interferon-beta, da zur Stabilisierung verschiedene Veränderungen vorgenommen werden (Ersatz von Zystein durch Serin in Position 17, fehlende Glykosylierung, fehlendes N-terminales Methionin). Für die Herstellung anderer rekombinanter Interferon-beta-Präparate (Avonex[®], Rebif[®]) werden Kulturen von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters verwendet. Diese sind hinsichtlich molekularer Struktur mit dem natürlichen, vom Menschen produzierten Interferon-beta identisch.

Interferon-beta-1b

Betaferon[®] ist bisher das einzige Interferon-beta-Präparat, das in der Schweiz und in vielen anderen Ländern zur Behandlung der MS zugelassen ist.

Über seine *Kinetik* ist bisher wenig bekannt, da es im Blut schwierig nachzuweisen ist. Gemäss einer Studie kann es bei einem Teil der behandelten Personen noch 12 bis 36 Stunden

nach Injektion von 8 Mio. IE nachgewiesen werden. Maximale Plasmakonzentrationen werden 8 bis 24 Stunden nach Injektion erreicht. 48 Stunden nach Injektion sind die Plasmaspiegel auf das Niveau vor der Injektion gesunken.⁸ Man nimmt an, Interferon-beta-1b werde hauptsächlich in der Leber metabolisiert.⁹

Klinische Studie

Mit Interferon-beta-1b wurde eine grosse, *Placebo-kontrollierte Multizenterstudie* in den USA und in Kanada durchgeführt, die primär auf zwei Jahre angelegt war. Von 372 gefähigen Patienten mit schubförmig verlaufender MS («relapsing-remitting») wurden bei Studienbeginn 123 mit Placebo, 125 mit 1,6 Mio. IE und 124 mit 8 Mio. IE Interferon-beta-1b behandelt. Das Medikament wurde in der genannten Dosis alle zwei Tage von den Patienten selbst injiziert. Innerhalb der ersten zwei Jahre waren bei den mit der höheren Dosis Behandelten die *MS-Schübe signifikant (um etwa ein Drittel) weniger häufig*. Die Häufigkeit von schweren Schüben wurde sogar um 50% reduziert.¹⁰ Nach zwei Jahren erhielten die noch in der Studie verbliebenen Patienten die Option, die Studie blind weiterzuführen. Am Ende der Studie (fünf Jahre nach Aufnahme der ersten Patienten) liess sich zwar zeigen, dass die mit 8 Mio. IE Behandelten auch später ungefähr um ein Viertel weniger MS-Schübe hatten als die Patienten der anderen Gruppen. Dieser Unterschied war aber in den späteren Jahren nicht mehr statistisch signifikant.¹¹

Eine eindeutige Beeinflussung der *bleibenden neurologischen Symptomatik* wurde nicht erreicht: die mittels einer speziellen Skala («Kurtzke Expanded Disability Status Scale») erfassten Symptome zeigten weder in der Zweijahres- noch in der Fünfjahresbeurteilung einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Gemäss den Schlussresultaten kam es aber immerhin nur bei 35% der mit 8 Mio. IE Behandelten zu einer spürbaren Verschlechterung (in der Placebogruppe: 46%).¹¹

Bei den meisten Patienten wurde jedes Jahr, bei einer kleinen Gruppe (n=52) sogar alle sechs Wochen eine *Magnetresonanztomographie* durchgeführt. Nach zwei Jahren fand sich in der Placebogruppe eine Zunahme der Flächen der MS-typischen Läsionen um 20%, in der mit 8 Mio. IE Interferon-beta behandelten Gruppe blieb die Fläche der Läsionen praktisch unverändert.¹² Die meisten Fachleute sind der Meinung, dass die in der MRT erhobenen Befunde prognostische Bedeutung für den weiteren Verlauf besitzen.^{13,14}

Neutralisierende Antikörper: Im dritten Studienjahr konnten bei 38% der mit Interferon-beta-1b behandelten Patienten wiederholt neutralisierende Antikörper gegen das Medikament nachgewiesen werden. Dieser Befund war mit einer signifikanten

Reduktion der Wirkung der Behandlung auf die Häufigkeit der Schübe verbunden.¹¹

Kritik dieser Studie: Die Aussagekraft dieser Studie wird u.a. deshalb geschwächt, weil nicht alle ursprünglich aufgenommenen Patienten in die Analyse mit einbezogen wurden. Auch der Doppelblindcharakter der Studie kann in Frage gestellt werden, da wegen der verhältnismässig typischen grippeähnlichen Nebenwirkungen von Interferon-beta in vielen Fällen die wahre Natur der Behandlung zu erkennen war.

Unerwünschte Wirkungen

Am häufigsten sind *Reaktionen an der Injektionsstelle* (Entzündung, Schmerzen, selten Nekrosen). Mit der Zeit werden diese Reaktionen aber seltener: in den ersten drei Monaten hatten 79%, am Ende der Studie nur noch 47% der Patienten lokale Reaktionen. Auch *grippeähnliche Symptome* sind besonders zu Beginn der Behandlung sehr häufig. Mindestens die Hälfte der Patienten klagt in den ersten drei Monaten über Fieber, Schüttelfrost, Myalgien und/oder ähnliche grippeähnliche Symptome; später werden diese Symptome immer seltener.

Ferner werden beobachtet: *Menstruationsstörungen* (bei rund einem Viertel der Frauen vor der Menopause), *neuropsychiatrische Symptome* (Depression, zum Teil mit Suizidalität; Angstgefühle, Konfusion u.a.). Mässig ausgeprägte Leukozytopenien und Transaminasen-Anstiege wurden bei fast 20% der Behandelten beobachtet.¹⁰

Verabreichung, Vorsichtsmassnahmen, Kosten

Interferon-beta-1b (Betaferon[®]) ist in Ampullen zu 8 Mio.IE erhältlich. Diese müssen bei Kühlschranktemperatur von +2° bis +8° gelagert werden. Vor der subkutanen Injektion muss die Lösung jeweils frisch zubereitet werden. Entsprechend der veröffentlichten Studie wird empfohlen, jeden zweiten Tag 8 Mio. IE zu injizieren. Um die grippeähnliche Symptomatik einzuschränken, kann in den ersten Monaten zusätzlich ein nicht-steroidaler Entzündungshemmer oder eine kleine Steroiddosis verabreicht werden.

Die Kosten für eine Behandlung mit Betaferon[®] betragen 1715 Franken pro Monat. Wenn man annimmt, dass etwa 10% aller MS-Patienten mit Betaferon[®] behandelt würden, so entspricht dies in der Schweiz jährlichen Kosten von mehr als 20 Mio. Franken. Das Medikament wird auf Mitte September 1996 in der Schweiz kassenzulässig; die Aufnahme in die Liste der kassenzulässigen Präparate ist vorläufig bis Ende 1998 befristet. (Bisher wurden alle Behandlungsgesuche individuell vertrauensärztlich geprüft.)

Im Tierversuch konnte keine teratogene Wirkung nachgewiesen werden; Humandaten fehlen jedoch. Deshalb – und wegen des Risikos von Spontanaborten – soll Interferon-beta-1b nicht in der Schwangerschaft verabreicht werden. Für Personen unter 18 Jahren liegen keine Erfahrungen mit diesem Medikament vor.

Interferon-beta-1a

Interferon-beta-1a ist bisher noch nicht offiziell zur MS-Behandlung zugelassen.

Es liegt aber eine grosse *Doppelblindstudie* vor, die mit Avonex[®], einem der beiden Interferon-beta-1a-Präparate, durchgeführt worden ist. 301 Patienten mit schubförmig verlaufender

MS erhielten während zwei Jahren Interferon-beta-1a (einmal wöchentlich 6 Mio. IE i.m.) oder Placebo. Untersucht wurde in erster Linie, ob sich mit dem Interferon eine anhaltende Verschlechterung der neurologischen Symptome aufhalten liesse. Als anhaltende Verschlechterung wurde eine während sechs Monaten unveränderte Zunahme um einen Punkt im «Kurtzke Expanded Disability Status Score» definiert. Nach dieser Definition *ergab die Interferon-Behandlung eine signifikante Verzögerung der Invaliditätszunahme*. Nach zwei Jahren war bei 35% der mit Placebo, aber nur bei 22% der mit Interferon behandelten Patienten eine Verschlechterung festzustellen. Unter Interferon-beta-1a war auch die Zahl der MS-Schübe signifikant geringer als unter Placebo. In der Gadolinium-verstärkten MRT fanden sich in der Interferon-Gruppe weniger Läsionen.

In dieser Studie erhielten die Patienten routinemässig Paracetamol, um grippeähnliche Nebenwirkungen zu reduzieren. So gelang es, die Studie weitgehend doppelblind zu halten. Hier wurden sämtliche Patienten in die Analyse einbezogen. Nach zwei Jahren Behandlung mit Interferon-beta-1a fanden sich bei 22% der Patienten neutralisierende Antikörper.¹⁵

Unerwünschte Wirkungen

Soweit sich dies aufgrund der bisherigen Publikationen beurteilen lässt, verursacht Avonex[®] in der genannten Dosis eher weniger unerwünschte Wirkungen als Betaferon[®]. *Grippeähnliche Symptome* (Fieber, Muskelschmerzen, Schüttelfrost) waren aber unter Avonex[®] ebenfalls recht häufig (bei 61% der Behandelten, allerdings auch bei 40% unter Placebo). Dagegen waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Menstruationsanomalien und Depressionen in der aktiv behandelten Gruppe nicht signifikant häufiger als in der Placebogruppe. Leberenzym-Anstiege und Leukozytopenie sollen nicht beobachtet worden sein.¹⁵ Interferon-beta-1a ist in der Schweiz noch nicht registriert, jedoch im Rahmen von klinischen Studien erhältlich.

Wer kann möglicherweise von Interferon-beta profitieren?

Die amerikanische Akademie für Neurologie hat die folgenden *Empfehlungen* publiziert,¹⁶ die sich primär auf Interferon-beta-1b beziehen und die von der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft weitgehend übernommen wurden.¹⁷

Auf Grund der bisherigen Studienergebnisse und der Meinung der Fachleute können *leicht und mittelschwer behinderte Patienten, die an einer Multiplen Sklerose mit schubförmigem Verlauf mit oder ohne Residuen* leiden, möglicherweise von einer Interferon-beta-Therapie profitieren. Natürlich muss die Diagnose nach den gängigen klinischen und labormässigen Kriterien gesichert sein. Die Patienten sollten zwischen 18 und 50 Jahre alt sein und während der letzten zwei Jahre mindestens zwei akute Schübe durchgemacht haben. Die Gehfähigkeit sollte (eventuell mit Hilfsmitteln) noch erhalten sein.

Die Wirkung von Interferon-beta bei Patienten mit primär oder sekundär chronisch-progredientem Verlauf ist nicht dokumentiert. Auch bei immobilen Patienten mit schwereren neurologischen Ausfällen ist die Indikation zur Therapie mit Interferon-beta sehr fraglich.

Die Behandlung soll sistiert werden, wenn während sechs Monaten trotz Therapie mit Interferon-beta die Behinderungen zunehmen, drei oder mehr Schübe während eines Jahres mit

Kortikosteroiden behandelt werden müssen oder wenn Suizidalität oder Depressionen auftreten. Auch ständige Non-Compliance, schwere unerwünschte Wirkungen, Schwangerschaft, sowie chronische Begleiterkrankungen wie Demenz, Alkoholismus und maligne Leiden zwingen zu einem Therapieabbruch.

Beurteilung

Die Resultate der bisher vorliegenden Studien sind ein Lichtblick für die Behandlung einer bis anhin nicht kausal behandelbaren, häufig zu schwerer Invalidität führenden Krankheit. Es wäre aber falsch, übertriebene Erwartungen zu wecken, sind doch noch viele Fragen offen. So sind sich nicht alle Spezialisten einig, ob die Häufigkeit von Schüben im frühen Krankheitsstadium direkt mit dem Ausmass der später auftretenden neurologischen Behinderungen korreliert.¹⁸

Es gelingt zwar, mit Interferon-beta bei einem Teil der Patienten zu verhindern, dass im Zentralnervensystem neue, mittels MRT nachweisbare Läsionen auftreten; bereits bestehende Läsionen werden aber nicht beeinflusst. Unklar ist vorläufig noch, wie lange die Wirkung von Interferon-beta anhält. Man muss annehmen, dass die zahlreichen Personen, die neutralisierende Antikörper entwickeln, keinen weiteren Nutzen aus der Behandlung ziehen.

Die mit Interferon-beta-1b (Betaferon[®]) durchgeführte Studie hatte zwar nicht primär zum Ziel, eine Einwirkung auf bleibende neurologische Defekte zu erfassen. Es ist aber dennoch enttäuschend, dass sich ein solcher Einfluss nicht in signifikantem Ausmass zeigen liess.

In dieser Hinsicht verspricht Interferon-beta-1a (Avonex[®]) mehr. Dieses letztere, bisher noch nicht offiziell verfügbare Präparat scheint nicht nur die bleibenden neurologischen Symptome vorteilhaft zu beeinflussen, sondern noch einige weitere Vorteile (weniger Injektionen, weniger unerwünschte Wirkungen) aufzuweisen.

Besonders auch im Hinblick auf die ungewöhnlich hohen Kosten einer Behandlung mit Interferon-beta wäre es höchst dringend, die beiden Präparate in adäquaten Studien zu vergleichen. Vorderhand ist es wohl nicht zulässig, dem einen oder dem anderen der beiden Präparate eine Überlegenheit zu attestieren.

Interferon-beta kann als Beispiel für eine Arzneimittelgruppe angesehen werden, deren langfristiger Nutzen noch ungenügend bekannt ist und die deshalb zurückhaltend beurteilt werden muss. Auch mit Rücksicht auf die enormen finanziellen Konsequenzen sollte der Entschluss, eine Therapie mit Interferon-beta zu beginnen, nur in Zusammenarbeit mit erfahrenen Neurologen gefällt werden. Nur so kann auch für die betroffenen Kranken eine optimale Lösung gefunden werden. Vorgeschlagen wurde auch die Zuteilung von limitierten Budgets für solche Behandlungen an spezielle Zentren, um die Verantwortung für die klinische Betreuung, Therapieverschreibung und das Budget miteinander zu verbinden.¹⁹

Literatur

- 1 Filippi M et al. Neurology 1994; 44: 635-41
- 2 Kesselring J. pharma-kritik 1988; 10: 57-60
- 3 van Oosten BW et al. Drugs 1995; 49: 200-12
- 4 Kappos L. Schweiz Med Wochenschr 1995; 125: 1251-63
- 5 Durelli L et al. Neurology 1986; 36: 238-43
- 6 Milligan DH et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987; 50: 511-6
- 7 Goodkin DE et al. Neurology 1994; 44: 166-70
- 8 Khan OA et al. Neurology 1996; 46: 1639-43
- 9 Wills RJ. Clin Pharmacokinet 1990; 19: 390-9
- 10 The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1993; 43: 655-61
- 11 The INFB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1995; 45: 1277-85
- 12 Paty DW et al. Neurology 1993; 43: 662-7
- 13 McDonald WI et al. Ann Neurol 1994; 36: 14-8
- 14 Miller DH. Current Opinion Neurology 1995; 8: 210-5
- 15 Jacobs LD et al. Ann Neurol 1996; 39: 285-94
- 16 Anon. Neurology 1994; 44: 1537-40
- 17 Vorstand der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft. Schweiz Aertez 1995; 76: 187-9
- 18 Weinschenker BG et al. Brain 1989; 112: 1419-28
- 19 Walley T et al. Br Med J 1995; 311: 796-9

Mitarbeiter dieser Nummer:

Dr. B. R. Holzer, Mittlere Str. 3, CH-3600 Thun

Dr. H. P. Ackermann, Burgstr. 18, CH-3600 Thun
Prof. Dr. L. Kappos, Neurologisch-neurochirurgische Universitäts-Poliklinik, Kantonsspital, CH-4031 Basel
Dr. N. Löffel, Postfach 240, CH-3000 Bern 32

Diese Nummer wurde am 28. August 1996 redaktionell abgeschlossen.

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informations-zentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Postfach 528, 9501 Wil
Telefon 071 - 910 08 66 - Telefax 071 - 910 08 77
e-mail: infomed@ping.ch

Telefonsprechstunden:

Montag 9-12, Mittwoch 14-17 und Freitag 9-12 Uhr.

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Thomas Kappeler, Peter Ritzmann, Beat Staub
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-),
Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@ping.ch
Unsere Adresse im INTERNET: <http://www.infomed.org>
© 1996 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.