

Jahrgang 29

Nummer 7/2007

Medikamente im Wasser	25
Medikamente werden zum Teil in aktiver Form ausgeschieden und gelangen deshalb ins Abwasser. Es ist wahrscheinlich, dass Lebewesen im Wasser von diesen Wirkstoffen beeinflusst werden. Über die Auswirkungen von Medikamentenspuren im Trinkwasser herrscht noch keine Klarheit.	
Monoklonale Antikörper	27
Bipolare Störungen: Rückfallprophylaxe	28

Mini-Übersicht

Medikamente im Wasser

Die allermeisten Medikamente werden in aktiver oder inaktiver Form mit dem Urin oder dem Stuhl aus dem Körper ausgeschieden und gelangen so in das Abwasser.

Aktuelle Übersicht zum Thema

In der französischen Zeitschrift «La Revue Prescrire» ist im Juni 2007 eine aufschlussreiche Übersicht zum Thema der Gewässerverschmutzung durch Medikamente erschienen.¹ Die wichtigsten Punkte dieser Übersicht, ergänzt mit Hinweisen für die Schweiz, werden im Folgenden dargestellt. Die Themen «Mikroverunreinigungen» und «Medikamente im Fluss- und Grundwasser» werden heute auch in der Schweiz (insbesondere von der Eawag) aktiv erforscht.² Die Eawag («Eidgenössische Anstalt für Wasserversorgung, Abwasserreinigung und Gewässerschutz»), ist das Wasserforschungsinstitut des ETH-Bereichs. Unser *Mini-Dossier* im Internet enthält verschiedene Links zu entsprechenden Dokumenten.

Studien

In den Studien, die sich mit der Gewässerverschmutzung durch Medikamente befassen, wird oft nicht zwischen den in der Humanmedizin verwendeten Arzneimitteln und anderen biologisch aktiven Substanzen unterschieden. Unter den Begriff «pharmaceuticals and personal care products (PPCP)» fallen auch veterinärmedizinisch verwendete Medikamente, illegale Drogen und Kosmetika. Aus unserer Sicht interessieren aber in erster Linie die bei Menschen angewandten Pharmaka und ihr Schicksal in den Grund- und Oberflächengewässern.

Ausmass der Kontamination

Im Jahr 1999 betrug der Verbrauch an Antibiotika in der EU und der Schweiz zusammen etwa 13'300 Tonnen. Etwa 65% davon waren für die Anwendung beim Menschen bestimmt.

In Europa werden jährlich etwa 2'500 Tonnen Analgetika konsumiert.

Sehr viele Medikamente werden in bedeutendem Ausmass in aktiver Form ausgeschieden, als unverändertes Medikament oder in Form pharmakologisch aktiver Metaboliten. Einige Beispiele: Das jodhaltige Amiodaron (Cordarone® u.a.) und der aktive Metabolit Desmethylamiodaron werden zu rund 75% mit dem Stuhl ausgeschieden. Von vielen Antibiotika – z.B. von den Aminopenicillinen oder den Chinolonen – werden mehr als 50% einer Dosis unverändert ausgeschieden. Alendronat (Fosamax® u.a.) wird, soweit es überhaupt resorbiert wird, unverändert mit dem Urin eliminiert. Atenolol (Tenormin® u.a.) wird ebenfalls kaum metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. Dasselbe gilt für das Antidiabetikum Metformin (Glucophage® u.a.). Als allgemeine Regel kann gelten, dass von fast allen Medikamenten mindestens kleine Mengen – nicht resorbiert oder aktiv eliminiert – unverändert in das Abwasser gelangen. Jodhaltige Kontrastmittel werden praktisch vollständig in unveränderter Form mit dem Urin oder mit dem Stuhl ausgeschieden.

In den industrialisierten Ländern gelangen diese Ausscheidungen meistens in Kläranlagen; in Nordamerika fließen allerdings die Abwässer von mehr als 1 Million Haushalte noch unbehandelt in die Grund- oder Oberflächengewässer. Aber auch Medikamente, die *gar nie konsumiert* wurden, können zur Gewässerverschmutzung beitragen. Es wird geschätzt, dass zwischen 5 und 10% der gekauften Medikamente nicht eingenommen werden, unter anderem weil ihr Verfalldatum abgelaufen ist. Ein Teil dieser Medikamente wird wahrscheinlich über den Haushaltsabfall oder gar über die Toilette entsorgt. (In der EU und in der Schweiz sollen nicht-verwendete Medikamente nicht mit dem Haushaltsabfall entsorgt werden, sondern der Abgabestelle zurückgebracht werden. Medikamente sind Sondermüll; einzelne Medikamente müssen bei besonders hohen Temperaturen verbrannt werden.)

In Kläranlagen wird das Abwasser in mindestens zwei Stufen gereinigt, wobei die zweite Stufe der Verminderung organischer Verunreinigungen dient. In einer dritten Stufe, die nicht in allen Kläranlagen vorhanden ist, werden Nitrate

und Phosphate entfernt. Kläranlagen sind jedoch nicht darauf angelegt, Medikamente aus dem Wasser zu eliminieren. Ohne zusätzliche Massnahmen gelangen diese teilweise mit dem Efflux der Kläranlage in die Oberflächengewässer. Andere (besonders lipophile Substanzen) werden im Klärschlamm zurückgehalten. In der Schweiz ist das Ausbringen von Klärschlamm als Dünger heute verboten, weshalb auf diesem Weg keine Medikamentenspuren mehr in die Erde oder ins Wasser gelangen sollten.

Nachweis der Kontamination

Bis in die 90-er Jahre des letzten Jahrhunderts waren die Analysemethoden zu wenig empfindlich, als dass damit die sehr geringen Arzneimittel-Mengen (in der Grössenordnung von µg oder ng pro Liter) hätten erforscht werden können. Seither sind jedoch zahlreiche Studien erschienen, in denen Medikamente oder Metaboliten im Wasser nachgewiesen wurden.

In einer grossen Studie in den USA wurde in 139 Flüssen nach 95 verschiedenen *organischen Mikroverunreinigungen* gesucht. 80% der Wasserproben enthielten rezeptfreie, pharmakologisch aktive Stoffe (z.B. Coffein, Cotinin, Ibuprofen, Paracetamol), 50% enthielten mindestens ein Antibiotikum und über 30% andere rezeptpflichtige Medikamente. In gut 40% der Proben fanden sich Sexualhormone (natürlich nicht ausschliesslich medikamentöser Herkunft). Die Konzentration der einzelnen Stoffe betrug meistens weniger als 1 µg/l, die Gesamtkonzentration der verunreinigenden Stoffe lag jedoch oft über diesem Wert.³

Eine in vier europäischen Ländern durchgeführte Studie ergab, dass sich in Wasserproben, die flussabwärts von Kläranlagen entnommen wurden, Spuren von 26 Medikamenten (Antibiotika, Betablocker, Antiseptika, Antiepileptika, Entzündungshemmer und Lipidsenker) fanden. Diese und weitere nationale Studien konnten im Oberflächen- oder Grundwasser für verschiedene Medikamente Konzentrationen im Bereich von Nanogrammen pro Liter nachweisen. Welche Bedeutung kommt solchen Verunreinigungen zu?

Auswirkungen

Die Auswirkungen von derart niedrigen Arzneimittel-Konzentrationen auf Wasserpflanzen und -tiere wurden in einigen Studien untersucht.

Über allfällige Auswirkungen von *Antibiotika-Spuren* besteht noch wenig Klarheit. Zwar lassen sich in Kläranlagen oder in Flüssen resistente Bakterien nachweisen – ob diese Resistenz aber auf der Präsenz von Antibiotika-Spuren beruht, ist unklar («natürlich» entstandene Resistenzen; von Lebewesen ausgeschiedene resistente Bakterien). Aktuell wird versucht, in weiteren Studien bessere Kenntnisse zu erarbeiten.

Gemäss einer Studie zu den *Hormonen* genügt es, dass drei aufeinanderfolgende Generationen von Fischen regelmässig den im Wasser vorhandenen Ethinylestradiol-Spuren ausgesetzt sind, um die Fertilität der Fische stark zu beeinträchtigen. In dieser Studie kam es bei den Männchen zu Anomalien der sexuellen Differenzierung.⁴ In Frankreich konnten bei männlichen Fischen, die flussabwärts von Paris und Lyon gefangen wurden, deutliche Zeichen einer Feminisie-

rung gefunden werden. Auch in diesem Fall ist jedoch die Rolle der Medikamente nicht gesichert – im Wasser finden sich auch die natürlichen Hormone sowie verschiedene Substanzen, die eine Östrogenwirkung haben können (z.B. Phthalate).

Den Chemotherapeutika, die in der Onkologie verwendet werden und ebenfalls in aktiver Form im Wasser nachgewiesen werden können, kommen oft kanzerogene Eigenschaften zu. Mindestens theoretisch ist auch bei diesen Medikamenten mit Risiken zu rechnen (Mutationen bei Bakterien im Wasser; immunologische oder kanzerogene Wirkungen beim Menschen).

In welchem Ausmass ein *additiver Effekt* befürchtet werden muss, ist ebenfalls unbekannt. Es ist ja denkbar, dass die Gesamtkonzentration verschiedener Verunreinigungen zusammen zu Problemen führen könnte, wenn auch die Konzentration der Einzelsubstanzen für sich allein genommen noch im «harmlosen» Bereich liegt.

Sorgen bereitet ferner die *Pseudopersistenz* der Medikamente im Wasser: Da immer wieder neu Medikamente ins Wasser gelangen, sind die Lebewesen im Wasser dieser Belastung ständig ausgesetzt. Dies könnte allmählich zu einer Veränderung der aquatischen Ökosysteme führen.

Risiken für den Menschen

Bisher sind noch in keinem Land Grenzwerte für Medikamentenkonzentrationen im Wasser festgelegt worden. Vielerorts wird jedoch der Fragestellung, wie sich Spuren von Medikamenten im *Trinkwasser* auswirken, eine hohe Dringlichkeit beigemessen. Tatsächlich sind bereits einige entsprechende Studien durchgeführt worden, die allerdings in der Mehrzahl der Wasserproben keine Kontamination feststellen konnten.

Dennoch fragt sich, wie sich kleinste Arzneimittelmengen langfristig auswirken könnten. Aus dem Vergleich der bei einer lebenslangen Exposition aufgenommenen Menge mit üblichen therapeutischen Dosen ist für einzelne Medikamente geschlossen worden, dass die heute nachweisbaren Konzentrationen keine Gefahr darstellen. Unsicher bleibt jedoch, ob dies allgemein gilt und ob es zulässig ist, andere Risiken (Akkumulation, Allergisierung) zu vernachlässigen. Es können noch Jahre vergehen, bevor die Risiken der Gewässerverschmutzung durch Medikamente einigermaßen zuverlässig eingeschätzt werden können.

Aus praktischer Sicht empfiehlt sich deshalb, schon heute *präventive Massnahmen* zu treffen. Auf alle Fälle sollten nicht-verwendete Medikamente möglichst vollständig als Sondermüll entsorgt werden. Bei der Trinkwasser-Aufbereitung scheint sich die Kombination von drei Methoden (Behandlung mit Aktivkohle, Chlor und Ozon) zur vollständigen Entfernung von Medikamentenspuren zu eignen.⁵

Zusammengestellt und ergänzt von E. Gysling

Literatur

- 1 Anon. Rev Prescr 2007; 27: 460-4
- 2 http://www.eawag.ch/publications/eawagnews/www_en53/en53d_ihv_web.htm
- 3 Kolpin DW et al. Environ Sci Technol 2002; 36: 1201-11
- 4 Nash JP et al. Environ Health Perspect 2004; 112: 1725-33
- 5 <http://www.eawag.ch/news/trinkwasser/aufbereitung.html#auf>

Monoklonale Antikörper

Im britischen «Drug and Therapeutics Bulletin» findet sich im Juliheft dieses Jahres eine kurze allgemeine Übersicht zu Medikamenten, die monoklonale Antikörper sind.¹ Da solche Arzneimittel auch in der Schweiz immer zahlreicher werden, fassen wir hier die wichtigsten Punkte aus dem erwähnten Text zusammen. Ergänzend offerieren wir in unserem *Minidossier* im Web verschiedene Links zum Thema.

Antikörper: Struktur

Antikörper (Immunglobuline) bestehen aus bis zu vier Aminosäureketten. Sie enthalten zwei eindeutig definierte Abschnitte: die konstante Region (sogen. Fc-Domäne) und die variable Region (Fab-Domäne, Fragment-Antigen-bindende Region). In der konstanten Region ist die Aminosäuresequenz jeweils innerhalb einer Antikörper-Kategorie (IgA, IgD usw.) identisch; sie bestimmt, was der Antikörper auslöst (z.B. die Aktivierung der Komplement-Kaskade). Die variable Region ist der Antikörper-Anteil, der sich an das Antigen bindet. Spezifische Aminosäuresequenzen – sogenannte Komplementaritätsbestimmende Regionen – sind dafür verantwortlich, dass der Antikörper spezifische Antigen-Determinanten erkennt. Ein Antigen-Molekül kann mehrere (unterschiedliche) Determinanten enthalten und deshalb zur Bildung verschiedener Antikörper-Moleküle führen, die jeweils von verschiedenen B-Lymphozyten gebildet werden.

Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper werden von einem einzigen B-Lymphozyten-Klon gebildet. Deshalb sind diese Antikörper-Moleküle völlig identisch und binden sich an dieselbe Determinantenstelle am Antigen. Für die Anwendung als Medikamente kann man spezifische monoklonale Antikörper herstellen, die sich an bestimmte Stellen an einem Antigen («Ziel») binden und so die erwünschte immunologische Reaktion auslösen. Für Trastuzumab (Herceptin[®]) ist z.B. das spezifische Ziel der «human epidermal growth factor receptor 2» (HER2), der von gewissen Brustkrebszellen überexprimiert wird. Andere monoklonale Antikörper richten sich gegen andere Ziele. Wahrscheinlich spielen neben der Interaktion mit dem Ziel am Antigen auch nicht-spezifische, insbesondere zytotoxische Wirkungen eine Rolle.

Herstellung

Die ersten monoklonalen Antikörper wurden in 1970-er Jahren mit Mäuse-B-Lymphozyten, die mit Mäusemyelomzellen fusioniert waren, produziert.² Es gibt auch heute *noch rein «murine» monoklonale Antikörper*; in der Schweiz sind Ibritumomab (Zevalin[®]) und Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT[®]3) erhältlich. Gegen therapeutische Antikörper rein muriner Herkunft sprechen verschiedene Argumente: sie sind nicht immer zuverlässig wirksam, haben eine relativ kurze Halbwertszeit und können zur Entwicklung von humanen Antikörpern führen.

Tabelle 1: Bedeutung der Wort-Bausteine in den Namen von monoklonalen Antikörpern

Aufbau		
Wortbaustein	Herkunft des Antikörpers	Beispiele
-o-	murin	Ibritumomab
-xi-	chimärisch	Infliximab
-zu-	«humanisiert»	Omalizumab
-u-	human	Adalimumab

Anwendung		
Wortbaustein	Anwendungsgebiet	Beispiele
-anib-	Angiogenesehemmung	Ranibizumab
-ci-	Herz-Kreislauf	Bevacizumab
-li-	Immunmodulation	Infliximab
-tu-	Onkologie	Trastuzumab
-vi-	Virusinfektionen	Palivizumab

Bei *chimärischen monoklonalen Antikörpern* wird die variable Region des murinen Antikörpers mit der konstanten Region eines menschlichen Antikörpers kombiniert. Diese Zusammensetzung findet sich bei mehreren Medikamenten; wichtige Beispiele sind Infliximab (Remicade[®]), Rituximab (MabThera[®]). «Humanisierte» monoklonale Antikörper enthalten innerhalb der variablen Region humanen Ursprungs die Komplementaritätsbestimmenden Sequenzen aus dem Mäuseantikörper. Viele der neueren Medikamente sind solche humanisierte monoklonale Antikörper, z.B. Efalizumab (Raptiva[®]), Omalizumab (Xolair[®]), Trastuzumab (Herceptin[®]). Monoklonale Antikörper mit *vollständig humaner Struktur* sind schwieriger herzustellen als chimärische oder humanisierte. Adalimumab (Humira[®]) und Panitumumab (Vectibix[®], bisher in der Schweiz nicht zugelassen) sind vorläufig die einzigen Beispiele. Schliesslich gibt es Medikamente, die nur aus dem *Fab-Fragment* eines monoklonalen Antikörpers bestehen, wie Abciximab (ReoPro[®]) und Ranibizumab (Lucentis[®]).

Namen

Die generischen Namen der monoklonalen Antikörper werden unter Verwendung bestimmter Wort-Bausteine («sub-stems») bezeichnet, die es erlauben, die Herstellung und den therapeutischen Bereich der Medikamente zu identifizieren. Allgemein enden alle Namen auf *-mab* («monoclonal antibody»). Die weiteren Merkmale sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. In Bezug auf den therapeutischen Bereich ist die Bezeichnung allerdings nicht immer zutreffend, da es vorkommen kann, dass eine für ein bestimmtes Gebiet (z.B. Herz-Kreislauf) vorgesehene Substanz später in anderen Bereichen (z.B. Krebsbehandlung) verwendet wird (und natürlich nicht mehr umbenannt werden kann).

Schlussfolgerungen

Der generische Name von Medikamenten, die aus monoklonalen Antikörpern bestehen, erlaubt Schlüsse auf ihre Zusammensetzung und oft auch auf ihr Anwendungsgebiet.

Zusammengestellt und ergänzt von E. Gysling

1 Anon. Drug Ther Bull 2007; 45: 55-6

2 Köhler G, Milstein C. Nature 1975; 256: 495-7 (Reproduktion des Volltexts in: J Immunol 2005; 174: 2453-5)

Bipolare Störungen: Rückfallprophylaxe

Personen mit einer bipolaren Affektstörung benötigen meistens eine Erhaltungstherapie, da es sonst zu Rückfällen der manischen und/oder depressiven Erkrankung kommt.

Was stand zu diesem Thema in der pharma-kritik?

Eine Übersicht zur «Pharmakotherapie bipolarer Störungen» kam im Jahr 2000 zum Schluss, dass neben Lithium (Quilonorm® u.a.) auch Antiepileptika eingesetzt werden könnten. Keines dieser Medikamente sei aber ganz unproblematisch.¹

Eine neue unabhängige Übersicht zum Thema

Im Juni 2007 erschien im «Australian Prescriber» eine Übersicht zur Erhaltungstherapie bei bipolaren Störungen, die einige neue Aspekte aufzeigt.² Grundsätzlich wird bestätigt, dass *Lithium* in seiner Wirksamkeit bisher von keinem anderen Medikament übertroffen wird. Bestätigt wird auch, dass *Carbamazepin* (Tegretol® u.a.) trotz relativ wenig überzeugenden Studienresultaten auf Grund der weltweiten klinischen Erfahrung als brauchbare Alternative angesehen werden kann. Für die *Valproinsäure* (Convulex® u.a.) ist die Evidenzbasis wie bis anhin noch bescheidener als für Carbamazepin.

Zu *Lamotrigin* (Lamictal® u.a.) wurden zwei neue Studien veröffentlicht, deren Resultate folgendermassen zusammengefasst werden können: Bei einer gemischt manisch-depressiven Störung (Bipolar-I) ist Lamotrigin in der Rückfallprophylaxe signifikant wirksamer als Placebo; bei der Prophylaxe von manischen Phasen ist jedoch Lithium überlegen.³ Das Hauptproblem von Lamotrigin sind die häufigen Hautreaktionen, die in Einzelfällen tödlich verlaufen können. Personen, bei denen die Lamotrigindosis zu rasch gesteigert wird und solche, die auch Valproinsäure erhalten, sind bezüglich kutaner Komplikationen besonders gefährdet.

In den letzten Jahren ist auch *Olanzapin* zur langfristigen Behandlung einer Bipolar-I-Störung zugelassen worden. 431 Personen mit dieser Erkrankung, die während einer offenen Behandlungsphase günstig auf die Kombination von Lithium und Olanzapin (Zyprexa®) angesprochen hatten, erhielten doppelblind während 12 Monaten entweder Lithium allein oder Olanzapin allein. Während der Doppelblindstudie kam es in der Lithiumgruppe gesamthaft bei 38,8% und in der OlanzapinGruppe bei 30,0% zu einem symptomatischen Rückfall. Die Risikodifferenz von 8,8% ist nicht signifikant (95%-Vertrauensintervall – 0,1% bis 17,8%), jedoch kann Olanzapin als «nicht-unterlegen» bezeichnet werden. In Bezug auf manische oder gemischte Episoden war Olanzapin signifikant wirksamer als Lithium.⁴ Bisher ist dieses Resultat aber in keinen anderen Studien bestätigt worden. In der Schweiz ist Olanzapin offiziell für *längstens 12 Monate* in der Rückfallprävention bei Bipolar-I-Störungen zugelassen, sofern sich das Medikament während einer akuten manischen Phase als wirksam gezeigt hat.

Obwohl es sich um einen Klasseneffekt handeln könnte, gibt es bisher nur wenig Daten, die die Wirksamkeit *anderer atypischer Neuroleptika* in der Erhaltungstherapie der Bipolar-I-Störung

dokumentieren würden. Quetiapin (Seroquel®) und Risperidon (Risperdal®) sind in der Schweiz nur für die Behandlung *akuter* manischer Phasen für längstens 12 Wochen zugelassen. Atypische Neuroleptika führen häufig zu Gewichtszunahme und Hyperlipidämie, manchmal auch zu Diabetes. Diesen Problemen sollte unbedingt Aufmerksamkeit geschenkt werden, wenn atypische Neuroleptika längerfristig verschrieben werden müssen.

Eine *Kombinationstherapie* (z.B. mit Lithium und Carbamazepin) ist nicht sicher wirksamer als eine Monotherapie.

Ob es sinnvoll ist, bei bipolaren Störungen *langfristig Antidepressiva* zu verabreichen, ist in Fachkreisen umstritten. Möglicherweise haben Antidepressiva bei denjenigen Personen, die in der akuten Phase gut auf diese Medikamente ansprechen, auch langfristig vorteilhafte Wirkungen. In einer Studie wurde festgestellt, dass es innerhalb 12 Monaten nach dem Absetzen der Antidepressiva häufiger (bei 70%) zu einem Rezidiv der Depression kam als unter fortgesetzter antidepressiver Behandlung (Rezidive bei 36%). In dieser Studie traten manische Episoden unter Antidepressiva nicht häufiger auf als ohne diese Medikamente.⁵

Neben den Medikamenten darf die Bedeutung der *Psychotherapie* nicht unterschätzt werden. Dazu liegen heute auch einige randomisierte Studien vor, die besonders in Bezug auf die Prophylaxe depressiver Episoden einen relevanten Nutzen psychotherapeutischer Verfahren zeigen. Kognitive Therapien, die z.B. den Betroffenen helfen, Symptome zu erkennen und damit zurechtzukommen, sind nützlich und können auch die Stimmung verbessern und Rückfälle verhüten helfen.⁶

Schlussfolgerungen

Das Antiepileptikum Lamotrigin und das Neuroleptikum Olanzapin sind heute in der Erhaltungstherapie bei Bipolar-I-Störungen besser dokumentiert, jedoch wie andere bei dieser Krankheit wirksame Medikamente mit Problemen verbunden.

Minidossier

Zu diesem Thema findet sich im Web ein kleines Dossier.

Zusammengefasst und kommentiert von E. Gysling

Literatur

- 1 Koch T. pharma-kritik 2000; 22: 37-40
- 2 Pyle DI, Mitchell PB. Aust Prescr 2007; 30: 70-3
- 3 Goodwin GM et al. J Clin Psychiatry 2004; 65: 432-41
- 4 Tohen M et al. Am J Psychiatry 2005; 162: 1281-90
- 5 Altshuler L et al. Am J Psychiatry 2003; 160: 1252-62
- 6 Scott J et al. Br J Psychiatry 2006; 188: 313-20

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Layout und Sekretariat: Verena Gysling
Abonnementspreis für den Jahrgang 29 (2007, 20 Nummern): 98 Franken
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben
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
© 2007 Infomed Wil. All rights reserved.