

Jahrgang 26

Nummer 8/2004

Gefitinib (UP. Masche) 29

Ein neuer Tyrosinkinasehemmer, der bis anhin bei nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinom eingesetzt worden ist. In der Erstbehandlung dieser Erkrankung ist das Medikament nicht wirksamer als Placebo. Wird Gefitinib in einem fortgeschrittenen und bereits mit Zytostatika vorbehandelten Stadium eingesetzt, so erbringt es gelegentlich Remissionen. Randomisierte Vergleichsstudien fehlen aber bisher.

Mönchspfeffer (P. Ritzmann) 31

Extrakte von Mönchspfefferfrüchten sollen bei prämenstruellem Syndrom wirksam sein. Die wenigen randomisierten Studien mit solchen Extrakten haben jedoch nur sehr beschränkt schlüssige Resultate ergeben. Insbesondere erscheint fraglich, ob Mönchspfeffer nicht nur somatische, sondern auch psychische Symptome günstig beeinflussen kann.

Synopsis

Gefitinib

UP. Masche

Gefitinib (Iressa[®]) wird zur palliativen Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Wachstum und Differenzierung von Zellen werden durch den epidermalen Wachstumsfaktor und andere Liganden reguliert, die sich an einen spezifischen Rezeptor an der Zelloberfläche binden («epidermal growth factor receptor» = EGF-Rezeptor). Am intrazellulären Teil des EGF-Rezeptors befindet sich eine Tyrosinkinase, deren Aktivierung eine Phosphorylierung in Gang setzt, was ein Signal für die Zellproliferation bedeutet.

Bei vielen epithelialen Tumoren findet sich eine verstärkte Expression des EGF-Rezeptors; beim *nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom* trifft dies auf 80% der Plattenepithelkarzinome und auf 50% der Adenokarzinome und der grosszelligen Karzinome zu.

Gefitinib, ein Anilinchinazolin, hemmt selektiv die zum EGF-Rezeptor gehörende Tyrosinkinase, indem es mit Adenosin-triphosphat (ATP) um die Bindung an dieses Enzym konkurriert. Dadurch wird die Zellproliferation, Angiogenese und Metastasierung gebremst sowie die Apoptose gefördert.^{1,2} Möglicherweise wirkt Gefitinib vor allem bei derjenigen Untergruppe nicht-kleinzelliger Bronchuskarzinome, bei denen die Tumorzellen eine bestimmte Mutation des EGF-Rezeptors aufweisen.^{3,4}

Pharmakokinetik

Die Resorption von Gefitinib aus dem Magen-Darm-Trakt erfolgt langsam, so dass Plasma-Spitzenpiegel erst nach 3 bis 7 Stunden erreicht sind. Die biologische Verfügbarkeit beträgt 60%. Gefitinib wird in der Leber über das Zytochrom CYP3A4 abgebaut. Es sind fünf Metaboliten identifiziert; keiner davon trägt wesentlich zur pharmakologischen Wirkung bei. Die Ausscheidung findet grösstenteils über den Stuhl statt. Die Plasma-halbwertszeit beträgt durchschnittlich 48 Stunden. Eine mittelgradige Leberinsuffizienz scheint die Pharmakokinetik von Gefitinib nicht nennenswert zu verändern.⁵

Klinische Studien

Zum Einsatzgebiet von Gefitinib – dem fortgeschrittenen und bereits mit Zytostatika behandelten *nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom* – liegen die Ergebnisse von zwei Doppelblindstudien vor, in denen zwei verschiedene Dosen, 250 und 500 mg/Tag, miteinander verglichen wurden (ohne Kontrollgruppen). Beide Studien befassten sich mit Personen, bei denen ein lokal ausgedehnter oder ein metastasierender Tumor vorlag und eine oder mehrere Chemotherapien mit einem Platinderivat oder mit Docetaxel (Taxotere[®]) vorangegangen waren. Da zwischen den beiden Dosen kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen war, lassen sich die Ergebnisse zusammengefasst darstellen.

In der einen Studie konnte nach einer medianen Behandlungsdauer von 8 Wochen bei *keiner* der 216 Personen ein komplettes Ansprechen (Verschwinden des Tumors) beobachtet werden; bei 10% der Behandelten sprach der Tumor partiell auf Gefitinib an (mindestens 50%ige Abnahme der Tumorgrosse) und bei 29% stabilisierte sich die Krankheit (weder Zu- noch Abnahme der Tumorgrosse). 39% der Behandelten berichteten von einer Beschwerdelinderung (definiert als Besserung um mindestens zwei Punkte auf einer von 0 bis 28 Punkte reichenden Skala, mit der Symptome wie zum Beispiel Atembe-

schwerden, Husten, Appetitverlust oder Gewichtsabnahme erfasst werden). Die mediane Überlebenszeit betrug 7 Monate, die Einjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 25%.⁶

Bei der anderen Studie, die 208 Personen zählte, waren die Resultate etwas besser, bewegten sich aber – mit Ausnahme der Ansprechrate, die bei 18% lag – in denselben Grössenordnungen.⁷ An beiden Studien wird unter anderem kritisiert, dass ein überproportional hoher Anteil an Adenokarzinomen einbezogen worden ist, dem am langsamsten wachsenden Tumortyp.

Bei der *Erstbehandlung* des nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms kommt Gefitinib keine Bedeutung zu, wie zwei grosse Doppelblindstudien erkennen lassen. Jeweils über 1000 Patienten und Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Tumor, bei denen noch keine Chemotherapie durchgeführt worden war, behandelte man mit einem gängigen Schema, entweder mit Cisplatin (Platinol[®] u.a.) plus Gemcitabin (Gemzar[®])⁸ oder mit Carboplatin (Paraplatin[®] u.a.) plus Paclitaxel (Taxol[®]).⁹ Dieser Behandlung wurde Gefitinib (250 oder 500 mg täglich) oder *Placebo* hinzugefügt. Zwischen den drei Gruppen ergaben sich *keine signifikanten Unterschiede*. In den Placebo-Gruppen verlief die Krankheit sogar eher langsamer als in den Gefitinib-Gruppen. In den beiden Studien unterschieden sich einzig die Ansprechraten; die übrigen, relevanteren Grössen waren ähnlich: so betrug das progressionsfreie Intervall im Median 4,6 bis 6,0 Monate, die Überlebenszeit 8,7 bis 10,9 Monate und die Einjahres-Überlebensrate 37 bis 44%.

Unerwünschte Wirkungen

Rund die Hälfte der mit Gefitinib Behandelten muss mit *Durchfall* rechnen; andere gastrointestinale Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen sowie ein Anstieg der Leberwerte. Ebenfalls sehr häufig treten *Hautreaktionen* wie Exantheme, akneartige Veränderungen, Hauttrockenheit und Juckreiz auf. Auch über ophthalmologische Probleme wird berichtet (Sehstörungen, Konjunktivitis, Kornea-Erosionen u.a.). Seltene Nebenwirkungen sind Urtikaria, Angioödem, Erythema multiforme und toxische epidermale Nekrolyse und Arthralgien. Gemäss experimentellen Untersuchungen kann Gefitinib die kardiale Repolarisation verzögern (QT-Verlängerung).

In einer Häufigkeit von 1 bis 2% beobachtete man *interstitielle Lungenveränderungen*, die in rund einem Drittel tödlich endeten. Dies weist darauf hin, dass womöglich auch physiologische Reparaturvorgänge durch Gefitinib beeinträchtigt werden.

Interaktionen

CYP3A4-Hemmer und -Induktoren können zu ausgeprägten Veränderungen der Gefitinib-Konzentrationen führen. Gefitinib hat eine leichte hemmende Wirkung auf CYP2C19 und CYP2D6, was zum Beispiel bei Metoprolol (Lopresor[®] u.a.), einem CYP2D6-Substrat, einen leichten Anstieg der Plasmaspiegel bewirkt.

Zusammen mit oralen Antikoagulantien ist eine regelmässige INR-Kontrolle angezeigt. Substanzen, die den pH-Wert im Magen heraufsetzen – Protonenpumpenhemmer, H₂-Rezeptorenblocker, Antazida – können die Resorption von Gefitinib herabsetzen. Vorsicht ist angezeigt bei der gleichzeitigen Verabreichung von anderen Substanzen, die das QT-Intervall verlängern können.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Gefitinib (Iressa[®]) wird als Tabletten zu 250 mg angeboten, was der empfohlenen Tagesdosis entspricht. Es ist zugelassen bei erwachsenen Personen mit nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinom, bei denen bereits zwei verschiedene Chemotherapien erfolgt sind (üblicherweise eine Erst-Chemotherapie mit einem Platinderivat und eine Zweit-Chemotherapie mit Docetaxel). Falls nach vierwöchiger Verabreichung kein Therapieerfolg messbar ist, sollte Gefitinib gestoppt werden. Eine akute Verschlechterung pulmonaler Symptome (z.B. Dyspnoe) sollte den Verdacht auf eine interstitielle Pneumopathie erwecken. Bei Personen mit manifester Leberkrankheit (z.B. Lebermetastasierung) ist bei der Anwendung von Gefitinib besondere Vorsicht geboten.

Im Tierversuch hat sich Gefitinib als embryo- bzw. fetotoxisch erwiesen und verbietet sich deshalb in der Schwangerschaft. Auch in der Stillzeit ist Gefitinib kontraindiziert.

Gefitinib ist nicht kassenzulässig. Die Behandlung mit 1 Tablette täglich kostet etwas mehr als 3000 Franken monatlich.

Kommentar

Das Konzept, über eine Hemmung einer Tyrosinkinase intrazelluläre Steuerungsprozesse zu stören, hat sich bei Imatinib (Glivec[®]) und der chronisch-myeloischen Leukämie als erfolgreich erwiesen. Es leuchtet ein, dass von einem solchen Konzept eine wissenschaftliche Faszination ohnegleichen ausgeht. Im Falle von Gefitinib ist es jedoch bisher nicht gelungen, daraus überzeugende klinische Erfolge abzuleiten.

Einerseits ist die Wirksamkeit von Gefitinib beim nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinom sehr dürftig belegt. Bei der Erstbehandlung als Zusatz zu einer Chemotherapie mit einem Platinderivat bietet Gefitinib keinerlei Vorteil, und bei der Drittbehandlung, wofür Gefitinib offiziell zugelassen ist, basiert der postulierte Nutzen lediglich auf unkontrollierten Daten. Warum in den entsprechenden Studien darauf verzichtet wurde, randomisiert Kontrollgruppen mit «best supportive care» mitzuführen, ist wenig verständlich. So wurde eine relativ einfache Möglichkeit, die Aussagekraft der Studien zu verbessern, verpasst.

Andererseits ist man besorgt über die relativ hohe Zahl von Todesfällen infolge interstitieller Lungenveränderungen, die unter Gefitinib vorgekommen sind. Dass Gefitinib trotz offensichtlicher Mängel die uneingeschränkte Zulassung erhalten hat, lässt sich als ordentliches Mass an behördlicher Grosszügigkeit interpretieren.

Literatur

- 1 Culy CR, Faulds D. *Drugs* 2002; 62: 2237-48
- 2 Liu CY, Seen S. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1644-53
- 3 Lynch TJ et al. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39
- 4 Paez JG et al. *Science* 2004; 304: 1497-1500
- 5 <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/0213991b1.pdf>
- 6 Kris MG et al. *JAMA* 2003; 290: 2149-58
- 7 Fukuoka M et al. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-46
- 8 Giaccone G et al. *J Clin Oncol* 2004; 22: 777-84
- 9 Herbst RS et al. *J Clin Oncol* 2004; 22: 785-94

Mönchspfeffer

P. Ritzmann

Extrakte aus Mönchspfeffer-Früchten werden zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms empfohlen. In der Schweiz sind Agnolyt® und die im Komarketing vertriebenen Opran® und PreMens® als kassenzulässige Präparate erhältlich.

Biologie/Pharmakologie

Der Mönchspfeffer (*Vitex agnus castus*) ist ein Strauch, der im Mittelmeerraum und Zentralasien beheimatet ist. In antiken Texten wurden seine Blätter z.B. zur Behandlung von Menorrhagien und zur Unterstützung der Nachgeburt empfohlen. Die erwähnten kassenzulässigen Präparate enthalten standardisierte Trockenextrakte von Mönchspfeffer-Früchten.

Mönchspfeffer-Früchte enthalten unter anderem essentielle Öle, Iridoid-Glykoside (z.B. Agnusid, nach dessen Gehalt Extrakte standardisiert werden), Diterpene und Flavonoide. Für die Extrakte sind *dopaminerge Wirkungen* sowie (unter höheren Dosen) eine verminderte Prolaktin-Freisetzung dokumentiert worden. Es wird vermutet, dass über diese Effekte verschiedene prämenstruelle Beschwerden (z.B. Spannungsgefühle in den Brüsten) vermindert werden. Neuere Studien zeigten aber auch östrogenartige Wirkungen.^{1,2}

Pharmakokinetik

Daten zur Resorption, zur Bioverfügbarkeit oder zum Metabolismus der Inhaltsstoffe von Mönchspfeffer-Extrakten fehlen.

Klinische Studien

Randomisierte Studien wurden fast ausschliesslich bei Frauen mit prämenstruellen Beschwerden verschiedener Art durchgeführt. Unter dem Begriff des *prämenstruellen Syndroms* (PMS) werden Symptome wie Spannungsgefühl und Druckempfindlichkeit der Brüste, Kopf- und Rückenschmerzen, Schmerzen im Unterbauch, Verstopfung oder Durchfall, Ödeme, Gewichtszunahme sowie psychische Symptome zusammengefasst, die regelmässig in der zweiten Zyklushälfte auftreten und mit dem Ende der Menstruation vollständig verschwinden. Ein *prämenstruelles dysphorisches Syndrom* (PMDS) mit prämenstruellem Auftreten mehrerer psychischer Symptome (Energielosigkeit, Stimmungsschwankungen, Ängste, Reizbarkeit, depressive Stimmung, Veränderung der Libido) mit oder ohne körperliche Beschwerden ist nur unscharf vom PMS abgegrenzt.

Placebokontrollierte Studien

Für die grösste placebokontrollierte Studie wurden mit Inseraten Frauen zwischen 18 und 46 Jahren gesucht, die nach eigenem Dafürhalten an einem PMS litten. 600 Frauen, die *mindestens mittelschwere affektive Störungen* angaben, wurden nach dem Zufall einer Behandlung mit einem Mönchspfeffer-Präparat (3-mal täglich 2 Tabletten mit 300 mg Trockenextrakt) oder mit *Placebo* zugeteilt. Fast zwei Drittel der Frauen

in beiden Gruppen brachen die Studie vor Ende der dreimonatigen Behandlungsdauer ab. Bei den übrigen verbesserten sich die primär untersuchten affektiven Symptome deutlich, allerdings *ohne signifikanten Unterschied* gegenüber Placebo. Lediglich für das Symptom «Nervosität oder Ruhelosigkeit» war die Verbesserung unter dem Mönchspfeffer-Präparat signifikant grösser. Nicht signifikant waren auch Vorteile bezüglich einzelner somatischer Symptome.³

Ein für das Mönchspfeffer-Präparat vorteilhaftes Resultat zeigte hingegen die zweitgrösste placebokontrollierte Studie. 170 Patientinnen internistischer Polikliniken, welche die diagnostischen Kriterien für ein *prämenstruelles dysphorisches Syndrom* erfüllten, wurden nach dem Zufall während drei Zyklen mit täglich einer Tablette eines Mönchspfeffer-Extraktes (entsprechend Opran®, PreMens®) oder *Placebo* behandelt. Als Endpunkte dienten sechs Symptome, die von den Frauen über drei Zyklen hinweg anhand einer visuellen Analogskala beurteilt wurden. Signifikant grössere Verbesserungen wurden registriert bezüglich Reizbarkeit, Stimmungsveränderungen, Ärger, Kopfschmerzen und Spannungsgefühl in den Brüsten. Andere prämenstruelle Symptome wurden nicht beeinflusst. Eine Reduktion der Beschwerden um mindestens die Hälfte gaben 52% der mit Mönchspfeffer behandelten Frauen an, in der Placebogruppe waren es lediglich 24%.⁴

Zwei kleinere placebokontrollierte Studien mit einem anderen Mönchspfeffer-Extrakt zeigten einen Nutzen für Frauen mit zyklusabhängigen Schmerzen in den Brüsten. So stieg beispielsweise in der einen Studie die Zahl schmerzfreier Tage um 15% an gegenüber 8% unter Placebo. Auch andere prämenstruelle Beschwerden waren unter Mönchspfeffer seltener; in dieser Gruppe sanken die Prolaktinwerte signifikant stärker ab als unter Placebo.^{5,6}

Andere kontrollierte Studien

In einer doppelblinden Studie bei 175 Frauen mit «prämenstruellem Spannungssyndrom» wurde eine Mönchspfeffer-Tablette (Agnolyt®, einmal täglich) mit einer Behandlung mit Pyridoxin (Vitamin B₆, zweimal 100 mg täglich) verglichen. Die prämenstruellen Beschwerden besserten sich in beiden Gruppen. Die Studienverantwortlichen interpretierten den Effekt des Mönchspfeffer-Präparates als «mindestens ebenso wirksam wie die Pyridoxin-Behandlung».⁷

In einer kleineren, einfachblinden Studie wurde ein Mönchspfeffer-Präparat bei 41 Frauen mit prämenstrueller dysphorischer Störung untersucht. Als Vergleichsbehandlung diente Fluoxetin (Fluctine® u.a.). Nach zwei Behandlungsmonaten hatten in beiden Gruppen etwa 60% der Behandelten eine Besserung ihrer Beschwerden erreicht. Dabei wurden unter Fluoxetin eher psychische und unter Mönchspfeffer eher körperliche Symptome beeinflusst.⁸

Unerwünschte Wirkungen

In den kontrollierten Studien wurden Übelkeit und Magenschmerzen, Kopfschmerzen, Exantheme, Zyklusstörungen und verstärkte Menstruationsblutungen als häufigste unerwünschte Wirkungen registriert. Vor allem *Exantheme* scheinen häufiger als unter Placebo aufzutreten. Unklar ist, ob Mönchspfeffer-Extrakte östrogenartige Nebenwirkungen verursachen und ob sie östrogensensitive Tumorzellen beeinflussen. Zu den seltenen publizierten Fällen von unerwünschten Ereignissen unter

Mönchspfeffer-Präparaten zählen je ein Fall mit Hepatitis⁹ und mit einem zerebralen Krampfanfall,¹⁰ die beide unter einer Kombination verschiedener Phytotherapeutika (u.a. auch mit Traubensilberkerze) aufgetreten waren.

Interaktionen

Es sind keine Interaktionen von Mönchspfeffer-Extrakten mit anderen Medikamenten belegt. Als möglich erachtet wird eine Beeinflussung von Medikamenten, die als Dopaminantagonisten oder -agonisten wirken. Denkbar sind auch Interaktionen mit Östrogenen oder Medikamenten wie Tamoxifen (Nolvadex[®] u.a.).

Dosierung, Verabreichung, Kosten

In der Schweiz sind zwei kassenzulässige Mönchspfeffer-Präparate im Handel: 1 Kapsel Agnolyt[®] enthält durchschnittlich 3,85 mg Trockenextrakt und 1 Dragée Opran[®] oder PreMens[®] 40 mg Trockenextrakt (entsprechend 20 mg nativem Mönchspfeffer-Extrakt). Die empfohlene Dosierung bei prämenstruellem Syndrom beträgt 1 Kapsel oder 1 Dragée täglich. Es wird eine Behandlungsdauer von mindestens 2 bis 3 Monaten empfohlen.

Die Anwendung in der Schwangerschaft gilt als kontraindiziert. Entsprechende Untersuchungen fehlen; auch muss eine wehenauslösende Wirkung vermutet werden. Die Empfehlungen zur Anwendung in der Stillzeit sind widersprüchlich. Einzelne Quellen halten Mönchspfeffer bei stillenden Frauen für problemlos,¹ andererseits wird eine hemmende Wirkung auf die Laktation vermutet. Mönchspfeffer-Präparate werden in der Stillzeit besser vermieden.

Bei Verwendung der grössten Packung entstehen monatliche Kosten zwischen CHF 14.55 (Agnolyt[®]) und CHF 18.10 (Opran[®], PreMens[®]). Das ist deutlich teurer als beispielsweise eine Behandlung mit einem nicht-steroidalen Entzündungshemmer. So kostet z.B. die Einnahme eines Mefenaminsäure-Generikums (z.B. 3-mal täglich 250 mg) während der Tage mit Beschwerden nur 5 bis 7 Franken monatlich. Teurer ist eine Behandlung mit Spironolacton während der zweiten Zyklushälfte (z.B. Primacton[®], 100 mg täglich, etwa 21 Franken) oder eine kontinuierliche Behandlung mit einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Kosten zwischen 25 und 50 Franken pro Monat).

Kommentar

Die vorliegenden Studien dokumentieren in erster Linie zweierlei: Mönchspfeffer-Präparate können prämenstruelle Beschwerden wie beispielsweise Schmerzen in den Brüsten lindern, sie sind jedoch eine mögliche Ursache unerwünschter Wirkungen an der Haut. Vieles bleibt offen: Die vorhandenen Daten lassen vermuten, dass Mönchspfeffer-Präparate bei einem Überwiegen von depressiven Symptomen weniger oder nicht wirksam sind. Und wie steht es mit den östrogenartigen Wirkungen, wie beispielsweise mit dem Thromboembolierisiko bei Raucherinnen?

Von noch grösserer Bedeutung wäre es zu wissen, wie gross der Nutzen von Mönchspfeffer-Präparaten im Vergleich mit nicht-medikamentösen Behandlungen (z.B. Motivation zu körperlichem Training) ausfällt. Ein Behandlungsversuch mit Mönchspfeffer kann gerechtfertigt sein, wenn eine Frau mit körperlichen prämenstruellen Beschwerden eine medikamentö-

se Behandlung wünscht, aber ein pflanzliches Mittel vorzieht und kein erhöhtes Thromboembolierisiko aufweist.

Literatur

- 1 Brown DJ. in: Pizzorno JE. Textbook of Natural Medicine. New York: Churchill Livingstone; 1999: 1019-24
- 2 Wuttke W et al. Phytomed 2003; 10: 348-57
- 3 Turner S, Mills S. Complement Ther Med 1993; 1: 73-7
- 4 Schellenberg R. Br Med J 2001; 322: 134-7
- 5 Wuttke W et al. Geburtshilfe Frauenheilkd 1997; 57: 569-74
- 6 Halaska M et al. Breast 1999; 8: 175-81
- 7 Lauritzen C et al. Phytomed 1997; 4: 183-9
- 8 Atmaca M et al. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2003; 18: 191-5
- 9 Whiting PW et al. Med J Aust 2002; 177: 440-3
- 10 Tyagi A, Delanty N. Epilepsia 2003; 44: 228-35

Diese Nummer wurde am 7. Oktober 2004 redaktionell abgeschlossen.

Dieser Nummer ist ein Bestellschein für die Neuauflage unserer Buches «100 wichtige Medikamente» beigelegt. Bis Ende November 2004 kann das Buch zu stark ermässigtem Preis bestellt werden. Sollte der Bestellschein fehlen, so lässt sich das Buch auch via Internet (www.infomed.org/100.html) bestellen.

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

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Layout und Sekretariat: Verena Gysling
Abonnementspreis für den Jahrgang 26 (2004, 20 Nummern): 98 Franken
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: infomed@infomed.org
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
© 2004 Infomed Wil. All rights reserved.