

Jahrgang 30

Nummer 10/2008

Monovalenter Rotavirus-Impfstoff (UP. Masche) 37

Ein oraler Impfstoff, der einem abgeschwächten humanen Rotavirus-Stamm mit den Oberflächeneigenschaften G1P[8] entspricht, kann Rotavirus-Infekten vorbeugen. In der Schweiz stellen diese Infekte allerdings kein bedrohliches Problem dar.

Vildagliptin (UP. Masche) 39

Mit Vildagliptin steht – neben Sitagliptin – ein weiterer sogen. DPP-4-Hemmer zur Verfügung. Das Medikament senkt das HbA_{1c} weniger stark als Metformin. Daten zu klinisch relevanten Endpunkten liegen noch keine vor.

Synopsis

Monovalenter Rotavirus-Impfstoff

UP. Masche

Unter dem Namen Rotarix[®] ist neu ein oral verabreichter Impfstoff gegen Rotaviren erhältlich.

Chemie/Pharmakologie

Fast alle Kinder erleiden bis zum Alter von 5 Jahren einen Infekt mit Rotaviren (mit einem Altersgipfel zwischen 6 und 24 Monaten). Die durch *Erbrechen und wässrige Durchfälle* charakterisierte Erkrankung verläuft meistens relativ harmlos, kann aber auch, wenn sich eine schwere Dehydratation entwickelt, das Leben bedrohen. In Entwicklungsländern sind Rotaviren für rund 5% der Todesfälle bei Kleinkindern verantwortlich. Weniger gravierend ist das Problem in entwickelten Regionen, wo vor allem das Risiko einer Hospitalisation – in der Grössenordnung von 1% liegend – ins Gewicht fällt.

Rotaviren enthalten doppelsträngige RNS, die von drei Kapsid-Schichten umhüllt ist. Die antigenen Eigenschaften, die zur Bildung von Antikörpern führen, werden vor allem von zwei Oberflächenproteinen bestimmt, die mit den Kürzeln G und P gekennzeichnet werden. Aus der Kombination der G- und P-Genotypen entstehen die verschiedenen Serotypen. Es sind hauptsächlich *fünf Stämme*, die als Krankheitserreger Bedeutung haben: der am häufigsten vorkommende trägt die Bezeichnung G1P[8], die anderen vier G2P[4], G3P[8], G4P[8] und G9P[8]; bei der Antigenität von P[4] und P[8] besteht eine zumindest partielle Kreuzreaktivität. Eine Rotavirus-Infektion erzeugt eine Immunität, die im Falle einer weiteren Infektion in der Regel vor einem schweren Verlauf schützt.

Seit den 1980er-Jahren wurden verschiedene Rotavirus-Impfstoffe erprobt. Die meisten haben sich indessen nicht bewährt. Bei Rotarix[®], dem ersten, der in der Schweiz angeboten wird, handelt es um einen monovalenten Lebendimpfstoff, der einem abgeschwächten humanen Rotavirus-Stamm mit den Oberflächeneigenschaften G1P[8] entspricht.^{1,2}

Pharmakokinetik

Wie bei Impfstoffen üblich, wurden keine pharmakokinetischen Untersuchungen veranlasst.

Klinische Studien

Innerhalb klinischer Untersuchungen haben bis anhin fast 40'000 Säuglinge den monovalenten Rotavirus-Impfstoff bekommen.³ Unter den *placebokontrollierten Doppelblindstudien*, in denen die Immunogenität und die klinische Wirksamkeit geprüft wurde, befinden sich auch zwei grosse Phase-III-Studien. In beiden erhielten gesunde Säuglinge, die zwischen 6 und 14 Wochen alt waren, eine Dosis des monovalenten Rotavirus-Impfstoffs oder Placebo; eine zweite Verabreichung erfolgte 1 bis 2 Monate später. Anschliessend wurde das Auftreten von schwerem Durchfall erfasst. Zur Quantifizierung stützte man sich auf die sogenannte Vesikari-Skala, die von 0 bis 20 Punkte reicht und bei der Dauer und Intensität der Gastroenteritis sowie das Ausmass des Fiebers und der Dehydratation berücksichtigt werden. Als schwere Durchfall-Erkrankung gilt, wenn mindestens 11 Punkte erreicht werden (was in der Regel eine Überweisung in ein Ambulatorium oder Spital erfordert, um eine orale oder intravenöse Rehydrierung durchzuführen). Ferner wurde bei Durchfall der Stuhl auf Rotaviren untersucht, die bei einem positiven Ergebnis serologisch typisiert wurden (mit Ausschluss des Impfstamms). Andere Impfungen wurden jeweils so verabfolgt, wie es den Richtlinien entsprach.

Die grössere der beiden Studien fand in Mittel- und Südamerika statt und umfasste 17'867 Säuglinge. Es wurde festgehalten, wie viele davon bis zum Ablauf des ersten Le-

bensjahres von mindestens einem schweren Durchfall betroffen waren, der durch Rotaviren verursacht war. Bei den Geimpften waren dies 0,1%, in der Placebo-Gruppe 0,9%.⁴ Knapp 80% der teilnehmenden Kinder konnten ein zweites Jahr lang weiterbeobachtet werden. Die Häufigkeit schwerer Durchfälle betrug während der Zweijahresperiode 0,4% bzw. 2,3%.⁵

Die andere Studie wurde in Europa bei 3874 Säuglingen durchgeführt. Nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von knapp einem halben Jahr fand man folgendes Ergebnis: In der Impfgruppe traten Rotavirus-Infekte mit einer Inzidenz von 0,9% auf; schwere Fälle zählte man bei 0,2% der Kleinkinder, Spitaleinweisungen waren keine erforderlich. In der Placebogruppe lagen die entsprechenden Prozentsätze bei 7,2% und 4,6%; die Hospitalisationsrate betrug 0,9%. Auch hier fand ein Jahr später eine zweite Analyse statt, bei der sich die Wirksamkeit der Impfung bestätigte.⁶

Was die einzelnen Serotypen betrifft, zeigte sich, dass der monovalente Rotavirus-Impfstoff einen guten Schutz gegenüber G1P[8], G3P[8], G4P[8] und G9P[8] verspricht; beim Serotyp G2P[4] war der Effekt weniger ausgeprägt und wird als noch nicht ausreichend belegt betrachtet.

Unerwünschte Wirkungen

In den meisten Fällen wurde der monovalente Rotavirus-Impfstoff zusammen mit anderen pädiatrischen Impfungen verabreicht, was die Identifizierung spezifischer Nebenwirkungen erschwert. Probleme, die etwas häufiger auftraten als unter Placebo, waren Reizbarkeit und Flatulenz. Auch bei Bronchitiden und Pneumonien ergab die Analyse ein minimales Ungleichgewicht zu Ungunsten des Rotavirus-Impfstoffs; allerdings waren die Fallzahlen gering, so dass keine endgültige Aussage möglich ist. Bei anderen Nebenwirkungen wie Fieber, Husten, Nasenlaufen, Appetitverlust, Übelkeit und Durchfall fand man keine Unterschiede gegenüber Placebo.

Der erste Rotavirus-Impfstoff, der in den USA erhältlich war (RotaShield[®]), wurde wegen des Verdachts vom Markt genommen, dass er eine *Darminvagination* begünstigen könne. Beim neuen, monovalenten Impfstoff gibt es bislang keine Hinweise, dass er mit diesem Problem behaftet wäre.

In den klinischen Studien ist in seltenen Fällen ein *Kawasaki-Syndrom* (die häufigste Vaskulitis des Kleinkinderalters) vorgekommen, wobei von den Geimpften mehr betroffen waren als in der Placebo-Gruppe; ob diese Komplikation im Zusammenhang mit dem Rotavirus-Impfstoff steht, ist noch unklar.⁷

Interaktionen

Der monovalente Rotavirus-Impfstoff sollte sicherheitshalber nicht mit Immunsuppressiva kombiniert werden.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Der monovalente Rotavirus-Impfstoff (Rotarix[®]) ist als Pulver erhältlich, das mit dem mitgelieferten Lösungsmittel zu einer Trinksuspension gemischt wird. Der Impfstoff darf *ausschliesslich oral* verabreicht werden. Für die Grundimmunisierung werden zwei Dosen gegeben, die erste ab ei-

nem Alter von 6 Wochen, die zweite bis spätestens zum Alter von 24 Wochen; dazwischen ist ein Abstand von mindestens 4 Wochen einzuplanen. Das Impfvirus kann während durchschnittlich einer Woche mit dem Stuhl ausgeschieden werden, weshalb Betreuungspersonen, die zum Beispiel Windeln wechseln, entsprechende Hygienemassnahmen einhalten sollen (Hände waschen u.a.). Kinder, die an einer Immunschwäche leiden oder in deren Nähe solche Leute leben, sollen keinen Rotavirus-Impfstoff bekommen.

Der Rotavirus-Impfstoff kann zusammen mit den anderen Impfstoffen eingesetzt werden, die gemäss Impfplan bei Säuglingen vorgesehen sind.

Der monovalente Rotavirus-Impfstoff kostet CHF 108.85 *pro Dosis* und wird momentan von den Krankenkassen nicht vergütet.

Kommentar

Obschon dieser neue Impfstoff einen guten Schutz gegen Rotaviren-Infekte verspricht, bleibt fraglich, ob man ihn in der Schweiz empfehlen soll. Rotavirus-Infekte heilen, wenn man wie bei allen kindlichen Durchfallerkrankungen der Gefahr der Dehydratation korrekt begegnet, folgenlos ab und bedeuten bei uns kein relevantes Problem. Dass man den potentiellen Nutzen der Impfung nicht überschätzen soll, wird auch durch die «number needed to vaccinate» vermittelt: es müssen schätzungsweise 50 bis 100 Kinder geimpft werden, um bei einem Kind bis zum Alter von 2 Jahren eine Hospitalisation zu umgehen, die durch einen schweren Rotavirus-Infekt verursacht ist. Gerade dort, wo die Impfung vermutlich viel segensreicher wäre und Leben retten würde – in den Entwicklungsländern Afrikas und Asiens –, ist sie nicht untersucht worden und wird bei diesem teuren Preis auch nicht bezahlbar sein.

Literatur

- 1 Glass RI et al. Lancet 2006; 368: 323-32
- 2 Kang G. Indian J Med Microbiol 2006; 24: 252-7
- 3 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/rotarix/063906en6.pdf>
- 4 Ruiz-Palacios GM et al. N Engl J Med 2006; 354: 11-22
- 5 Linhares AC et al. Lancet 2008; 371: 1181-9
- 6 Vesikari T et al. Lancet 2007; 370: 1757-63
- 7 <http://www.fda.gov/cber/products/rotarix/rotarix031008rev.pdf>

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.

Vildagliptin

UP. Masche

Vildagliptin (Galvus®) wird zur Behandlung des Typ-2-Diabetes empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Vildagliptin ist wie Sitagliptin (Januvia®), das im letzten Jahr in der «pharma-kritik» vorgestellt wurde,¹ ein Hemmer der *Dipeptidylpeptidase-4* (DPP-4). Dieses Enzym inaktiviert unter anderem zwei (auch als Inkretine bezeichnete) gastrointestinale Hormone, das *Glukagon-ähnliche Peptid des Typs 1* («Glucagon-like-peptide 1», GLP-1) und das *glukoseabhängige insulinotrope Polypeptid* (GIP). Beide fördern die Insulinfreisetzung, die als Antwort auf eine Nahrungsaufnahme stattfindet. Dazu kommen beim GLP-1 noch andere Effekte – zum Beispiel eine Verminderung der Glukagonsekretion –, welche die Blutzuckerregulation unterstützen.

DPP-4-Hemmer führen bei Typ-2-Diabetes, den Abbau der Inkretine verzögernd, zu einer verstärkten Insulin- und einer verminderten Glukagonwirkung und damit zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels.²

Pharmakokinetik

Vildagliptin wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert, so dass die Plasma-Spitzenkonzentration nach 1 bis 2 Stunden gemessen wird. Die biologische Verfügbarkeit liegt bei 85%. Vildagliptin wird zu ungefähr zwei Dritteln metabolisiert, der Rest wird unverändert ausgeschieden. Für die Metabolisierung ist in erster Linie eine Hydrolyse verantwortlich; Oxidation via Zytochrome und Glukuronidierung spielen eine unwesentliche Rolle. Der Hauptmetabolit ist nicht pharmakologisch aktiv. Die endgültige Elimination findet zu 85% über den Urin und zu 15% über den Stuhl statt. Die Halbwertszeit beträgt 2 bis 3 Stunden; die biologische Halbwertszeit dauert länger, da sich die Aktivität der DPP-4 weniger rasch normalisiert. Sowohl bei Nieren- als auch bei Leberinsuffizienz vergrössert sich die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) abhängig vom Ausmass der Funktionseinschränkung.^{2,3}

Klinische Studien

Vildagliptin ist in rund einem Dutzend klinischen Studien bei Personen mit einem Typ-2-Diabetes getestet worden, deren HbA_{1c}-Spiegel sich zwischen 7,5% und 11% bewegte. Alle im Folgenden erwähnten Studien wurden doppelblind geführt, dauerten – sofern nicht anders erwähnt – 24 Wochen und hatten als primären Endpunkt die Senkung der HbA_{1c}-Konzentration im Fokus.

Das Ergebnis von zwei placebokontrollierten *Dosisfindungsstudien* präsentierte sich nicht ganz einheitlich: während sich in der einen zwischen den drei verwendeten Vildagliptin-Dosen (einmal 50 mg, zweimal 50 mg und einmal 100 mg pro Tag) praktisch kein Unterschied ausmachen liess,⁴ erwiesen sich in der anderen die beiden hohen Dosierungen der niedrigen als leicht überlegen.⁵

In drei «non-inferiority»-Studien wurde eine *Monotherapie* mit Vildagliptin (zweimal 50 mg/Tag) mit anderen Antidiabetika verglichen. 760 Personen behandelte man ein Jahr lang mit Vildagliptin oder *Metformin* (Glucophage® u.a., zweimal 1000 mg/Tag). In der Vildagliptin-Gruppe sank der durchschnittliche HbA_{1c}-Spiegel um 1,0%, in der Metformin-Gruppe um 1,4%. Diese Differenz erlaubte *keine* sichere Bestätigung der Ausgangshypothese, dass Vildagliptin nicht weniger wirksam sei als Metformin.⁶ Rund die Hälfte des Kollektivs konnte ein zweites Jahr lang weiter beobachtet werden, wobei das Resultat nahezu dasselbe war wie nach dem ersten Jahr.³ In einer zweiten Untersuchung reduzierte sich der HbA_{1c}-Wert mit Vildagliptin um 1,1%, mit *Rosiglitazon* (Avandia®, einmal 8 mg/Tag) um 1,3%.⁷ Gegenüber *Acarbose* (Glucobay®, dreimal 100 mg/Tag) fiel die Abnahme des HbA_{1c}-Spiegels zu Gunsten von Vildagliptin aus (1,4% gegenüber 1,3%).⁸

In vier Untersuchungen verabreichte man Personen, bei denen die Blutzuckerkontrolle unter der bestehenden antidiabetischen Behandlung nicht befriedigend war, *zusätzlich* Vildagliptin oder Placebo. In der ersten Studie hatte es sich bei der vorgängigen Therapie um *Metformin* (≥1500 mg/Tag) gehandelt,⁹ in der zweiten um *Pioglitazon* (Actos®, 45 mg/Tag),¹⁰ in der dritten um einen der *Sulfonylharnstoffe* Glibenclamid (Daonil® u.a., ≥7,5 mg/Tag), Glipizid (Glibenese®, ≥7,5 mg/Tag) oder Glimpirid (Amaryl® u.a., ≥2 mg/Tag)¹¹ und in der vierten um *Insulin* (≥30 E/Tag).¹² Mit allen vier Vildagliptin-Kombinationen liess sich eine signifikant stärkere Abnahme der HbA_{1c}-Konzentration erzielen. In der Sulfonylharnstoff-Studie fiel der Unterschied zwischen den beiden verwendeten Vildagliptin-Dosen (50 und 100 mg/Tag) wenig, in der Metformin- und Pioglitazon-Studie dagegen mehr auf.

In einer weiteren Studie verteilte man 607 Personen mit bisher unbehandeltem Typ-2-Diabetes auf vier Gruppen: die erste erhielt Vildagliptin (100 mg/Tag), die zweite *Pioglitazon* (30 mg/Tag), die übrigen beiden Vildagliptin und *Pioglitazon* zusammen (entweder die niedrigere Dosis von 50/15 mg/Tag oder die höhere von 100/30 mg/Tag). Mit Vildagliptin nahm der HbA_{1c}-Wert um 1,1% ab, mit *Pioglitazon* um 1,4%, mit der niedriger dosierten Kombination um 1,7% und mit der höher dosierten um 1,9%.¹³ Allerdings entspricht eine Kombinations-therapie, wie in dieser Studie angewandt, *nicht* den Richtlinien für die Anfangsbehandlung eines Typ-2-Diabetes.

Unerwünschte Wirkungen

Probleme, die unter Vildagliptin häufiger auftraten als unter Placebo, waren Schwindel, Kopfschmerzen, periphere Ödeme, Verstopfung, Arthralgien und Infekte der oberen Luftwege. Hypoglykämien kamen nur in Einzelfällen vor.

Eine Transaminasen-Erhöhung ist selten; hepatotoxische Wirkungen werden jedoch tendenziell häufiger unter einer Tagesdosis von 100 mg beobachtet. Während in Tierversuchen unter hohen Vildagliptin-Dosen letale Herzrhythmusstörungen aufgetreten sind, wurde in den klinischen Studien lediglich festgestellt, dass die Inzidenz eines *AV-Blocks ersten Grades* unter Vildagliptin höher war als in den Kontrollgruppen. Ob es sich um einen kausalen Zusammenhang handelt, bleibt einstweilen offen.

In Tierversuchen wurden unter Vildagliptin ausserdem *nekrotische Hautläsionen* sowie eine Beeinträchtigung der *Nierenfunktion* beobachtet. Beim Menschen liegen bisher keine entsprechenden Beobachtungen vor. Die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) hat aber die Zulassung aufgeschoben,

Tabelle 1: Neuere orale Antidiabetika (Kurzübersicht)

Gruppe	Markennamen	Dosisbereich*	Monatskosten (CHF)
Glinide (Insulinsekretagoga)			
Nateglinid	Starlix	3x 60 bis 120 mg	82.35
Repaglinid	NovoNorm	3x 0,5 bis 4 mg	45.95 bis 116.60
Glitazone (Insulinsensitizer)			
Pioglitazon	Actos	15 bis 45 mg	70.55 bis 111.30
Rosiglitazon	Avandia	4 bis 8 mg	58.- bis 80.30
Gliptine (DPP-4-Hemmer)			
Sitagliptin	Januvia	50 bis 100 mg**	86.90
Vildagliptin	Galvus	50 mg	45.40

* Empfohlene Tagesdosen gemäss Arzneimittelkompendium der Schweiz (2008)
** Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz beträgt die Dosis 25 mg/Tag

solange die gute Verträglichkeit beim Menschen nicht gesichert ist.

Interaktionen

Bis jetzt sind keine Interaktionen nachgewiesen worden. Weil Vildagliptin kaum mit Zytochromen interferiert, ist diesbezüglich nicht mit relevanten Wechselwirkungen zu rechnen.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Vildagliptin (Galvus®) gibt es als Tabletten zu 50 mg. Das Medikament ist in der Schweiz zur Behandlung eines Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen zugelassen und limitiert kassenzulässig. Die Tagesdosis – als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einem Glitazon – soll 50 mg nicht übersteigen. Die Zulassung in der Schweiz weicht damit deutlich von derjenigen in der EU ab, wo einerseits keine Vildagliptin-Monotherapie, andererseits jedoch in Kombination mit Metformin oder einem Glitazon eine Dosis von zweimal täglich 50 mg erlaubt ist.

Vor einer Vildagliptin-Therapie und dann alle drei Monate im ersten Jahr sollen die Transaminasen kontrolliert werden.

Bei einer Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min, bei schwerer Leberinsuffizienz und bei deutlich erhöhten Transaminasenwerten (wenn die obere Normgrenze um mehr als 2½-mal überschritten wird) sollte Vildagliptin nicht verschrieben werden. Vorsicht geboten ist auch bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III und IV), da Vildagliptin hier ungenügend untersucht ist. Zur Anwendung in der Schwangerschaft, Stillzeit und bei Personen, die unter 18 Jahren alt sind, existieren keine Daten.

Der Preis von Vildagliptin (50 mg/Tag) beträgt 45.40 Franken pro Monat. Sitagliptin (Januvia®, 100 mg/Tag), der andere DPP-4-Hemmer, ist mit 86.90 Franken fast doppelt so teuer; mangels eines direkten Vergleichs weiss man jedoch nicht, ob die beiden Mittel in diesen Dosierungen äquivalent sind. Dass eine Behandlung mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen selbst bei höchster Dosierung auf weniger als 20 Franken pro Monat kommt, kann nur wiederholt werden. Eine kurze Übersicht zu den neueren oralen Antidiabetika findet sich in Tabelle 1.

Kommentar

Es ist frappant, wie divergent die Beurteilungen der verschiedenen Arzneimittelbehörden zu Vildagliptin ausgefallen sind. Während die amerikanische FDA wegen ungelöster Fragen in Bezug auf die Verträglichkeit noch keine Zulassung erteilt hat, in den EU-Ländern dagegen die Anwendung auch in der höhe-

ren Dosis (zweimal 50 mg pro Tag) erlaubt ist, hat man sich in der Schweiz für einen Mittelweg entschieden und die empfohlene Tagesdosis auf 50 mg beschränkt. Die Frage, ob die Tagesdosis von 50 mg wirklich einen relevanten Nutzen bringt bzw. die doppelte Menge als riskant einzustufen ist, bleibt somit offen. Jedenfalls ist festzuhalten, dass selbst die höhere, in der Schweiz nicht zugelassene Dosis eine weniger starke HbA_{1c}-Senkung erwarten lässt als beispielsweise Metformin. Umso mehr ist bei der Anwendung der teuren DPP-4-Hemmer äusserste Zurückhaltung geboten – eine Sicht, die im Einklang steht mit aktuellen Richtlinien, die der medikamentösen Behandlung des Typ-2-Diabetes gewidmet sind.¹⁴

Literatur

- Masche UP. *pharma-kritik* 2007; 29: 17-9
- Croxtall JD, Keam SJ. *Drugs* 2008; 68: 2387-409
- <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/H-771-en6.pdf>
- Dejager S et al. *Horm Metab Res* 2007; 39: 218-23
- Pi-Sunyer FX et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 132-8
- Schweizer A et al. *Diabet Med* 2007; 24: 955-61
- Rosenstock J et al. *Diabetes Care* 2007; 30: 217-23
- Pan C et al. *Diabet Med* 2008; 25: 435-41
- Bosi E et al. *Diabetes Care* 2007; 30: 890-5
- Garber AJ et al. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 166-74
- Garber AJ et al. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1047-56
- Fonseca V et al. *Diabetologia* 2007; 50: 1148-55
- Rosenstock J et al. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 175-85
- Nathan DN et al. *Diabetes Care* 2008; 31 (12): published online ahead of print October 22, 2008 DOI: 10.2337/dc08-9025

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etzel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Layout und Sekretariat: Verena Gysling
Abonnementspreis für den Jahrgang 30 (2008, 20 Nummern): 102 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

© 2008 Infomed Wil. All rights reserved.