

Jahrgang 30

Nummer 15/2008

Therapie der Multiplen Sklerose (H.P. Ludin) 57

Ein akuter MS-Schub wird kurzfristig mit hochdosiertem Methylprednisolon behandelt. Der schubförmige Verlauf einer MS lässt sich zum Teil medikamentös beeinflussen. Dabei stehen rekombinante Interferon-beta-Präparate im Vordergrund. Ob eine möglichst frühe Behandlung immer am besten ist, kann zur Zeit noch nicht klar beurteilt werden. Die Wirksamkeit von Glatirameracetat ist nicht eindeutig nachgewiesen. In besonderen Fällen kann Natalizumab verordnet werden; die verschiedenen Nebenwirkungen dieses Medikamentes müssen jedoch besonders sorgfältig beachtet werden.

Update

Therapie der Multiplen Sklerose

H.P. Ludin

Manuskript durchgesehen von A. Bont, M. Götschi, L. Kappos, J. Kesselring, Y. Naegelin und C. Vaney

Der frühere therapeutische Nihilismus ist in den letzten 15 bis 20 Jahren einer zunehmenden Aktivität gewichen. Trotz erstaunlichen und erfreulichen Fortschritten müssen wir uns aber bewusst bleiben, dass eine Heilung der Krankheit weiterhin nicht möglich ist.

Früher wurde davon ausgegangen, dass in den ersten Jahren der Erkrankung vorwiegend demyelinisierende (und teilweise remyelinisierende) Prozesse ablaufen und dass eine bedeutende axonale Mitbeteiligung erst in späteren Stadien eintritt. Seit bekannt ist, dass es praktisch von Anfang an zu einem (irreversiblen) axonalen Untergang kommt, hat die Frage des Zeitpunktes des Behandlungsbeginns erheblich an Bedeutung gewonnen.

Die Diagnostik der Multiplen Sklerose (MS) hat sich früher auf die Klinik, auf den Verlauf, auf Liquorbefunde und evokede Potentiale gestützt. Heute nimmt neben der Klinik die Kernspintomographie eine hervorragende Stellung ein. In vielen Fällen kann heute die Diagnose zu einem früheren Zeitpunkt, nicht selten schon nach dem ersten manifesten Schub, mit grosser Sicherheit gestellt werden.

Verlaufsformen der MS

Rund 85% der Kranken leiden an einem *schubförmigen Verlauf*. Im Rahmen von Schüben treten Symptome und neurologische Ausfälle auf, die klinisch eine vollständige

oder partielle Remissionstendenz zeigen. Meist nimmt diese Form nach 10 bis 20 Jahren einen *sekundär progredienten Verlauf* an, dem weiterhin Schübe überlagert sein können. Auch ohne weitere Schübe kommt es zu einer fortschreitenden Verschlechterung, wobei die spastische Gangstörung meist im Vordergrund steht. Etwa 15% der Betroffenen weisen einen *primär progredienten Verlaufstyp* auf, dem praktisch keine Schübe überlagert sind.

Es sei schon hier vorausgeschickt, dass die verlaufsmodulierenden Behandlungen, die unten geschildert werden, vorwiegend bei der schubförmigen Form wirksam sind. Sowohl bei der primären wie bei der sekundären Progredienz zeigen sie keine gesicherte Wirkung.

Schubtherapie

Als Standardtherapie des akuten MS-Schubes gilt die Verabreichung von hoch dosiertem *Methylprednisolon*.¹ *Intravenös* wird an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit 1 g Solu-Medrol[®] täglich oder an fünf Tagen mit 500 mg/Tag behandelt. Eine *orale* Therapie (Medrol[®]) wird in der Regel mit 500 mg/Tag während fünf Tagen durchgeführt. Zum oralen Ausschleichen (maximal über 14 Tage) liegen keine evidenzbasierten Daten vor, so dass hier individuell nach Verträglichkeit und Effektivität der initialen Therapie entschieden werden sollte. Ziel der medikamentösen Schubbehandlung ist eine schnellere Rückbildung der beeinträchtigenden Symptome. Ob durch die Steroid-Pulstherapie auch eine Verzögerung weiterer Schübe, eine Reduktion der Schubrate insgesamt und/oder eine Reduktion der Residualsymptome erzielt wird, kann noch nicht sicher beurteilt werden.

Für eine Kombinationstherapie mit *intravenösen Immunglobulinen* (IVIg) konnte gegenüber der Monotherapie mit Methylprednisolon keine Überlegenheit in der Schubbehandlung nachgewiesen werden.² Bei einem klinisch schweren Schub, der nicht ausreichend auf die (eventuell wiederholte) Kortikosteroidtherapie anspricht, kann eine zusätzliche Behandlung mit *Plasmapherese* in Erwägung gezogen werden.³ Eine entsprechende Studie mit IVIg liegt bisher nicht vor.

Verlaufsmodifizierende Therapie der schubförmigen MS

Für die verlaufsmodifizierende Therapie der MS beim schubförmigen Verlauf sind die in der Tabelle 1 aufgeführten Präparate zugelassen und können zur Reduktion der Frequenz und Intensität der Schübe eingesetzt werden.

Rekombinante Interferon-beta-Präparate

Interferone (IFN) gehören zur Familie der Zytokine. Sie wirken über verschiedene Mechanismen modulierend auf die bei der MS relevanten Immunreaktionen. Alle drei zugelassenen Präparate reduzieren die Schubfrequenz (signifikant um etwa 30%), die Schwere der Schübe und die kernspintomographisch nachweisbare Krankheitsaktivität.¹ Auch die Krankheitsprogression wird unter der Behandlung wahrscheinlich verzögert.^{4,5} In Vergleichsstudien fanden sich Hinweise, dass die Präparate, die mehrmals wöchentlich subkutan injiziert werden (Betaferon[®], Rebif[®]) gegenüber Avonex[®], das nur einmal wöchentlich intramuskulär gespritzt wird, etwas überlegen sind.^{6,7} Neutralisierende Antikörper treten unter Avonex[®] seltener auf als unter den beiden anderen Präparaten.

Bei allen Interferonpräparaten treten besonders zu Beginn der Therapie nach den Injektionen häufig für mehrere Stunden grippeähnliche *Nebenwirkungen* mit Fieber, Schüttelfrost oder Myalgien auf, die einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Behandelten haben können. Die Beschwerden lassen sich meist durch *abendliche Injektionen* des Interferonpräparats und die prophylaktische Gabe von 0,5 bis 1 g Paracetamol (Dafalgan[®] u.a.) oder 400 bis 800 mg Ibuprofen (Brufen[®] u.a.) 30 Minuten vor der Injektion lindern.¹⁰ Bei den subkutan applizierten Präparaten können Reizungen wie Schmerzen, Rötungen oder Verhärtungen an der Einstichstelle auftreten. Seltener kommt es zu Depressionen und Menstruationsstörungen.

Unter der Behandlung mit rekombinanten Interferonen können neutralisierende Antikörper (NAB) auftreten (siehe auch weiter unten). NAB finden sich in zunehmender Häufigkeit bei Avonex[®], Rebif[®] und Betaferon[®].⁸⁻¹⁰ Die Wirksamkeit der Präparate nimmt unabhängig vom Präparat bei anhaltend hochtitrigen NAB ab.¹¹

Glatirameracetat

Glatirameracetat (GLAT, Copaxone[®]) ist ein synthetisch hergestelltes Oligopeptid aus den vier Aminosäuren L-Glutaminsäure, L-Lysin, L-Alanin und L-Tyrosin in zufälliger Mischungsreihenfolge und unterschiedlicher Grösse. Die Wirkungsweise der Substanz beruht wahrscheinlich auf ihrer Eigenschaft, Th2-Zytokine und die Produktion neurotropher Faktoren in T-Lymphozyten zu induzieren.¹² Nachdem bereits 1987 in einer kleinen Studie ein signifikanter Effekt mit einer Reduktion der Schubrate gezeigt werden konnte, wurde diese Wirkung in einer späteren grossen placebokontrollierten Studie bestätigt.¹³ In der offenen Extensionsphase zeigte sich der frühere Therapiebeginn einer später einsetzenden Behandlung überlegen.¹⁴ Kernspintomographisch fand sich auch eine Reduktion entzündlicher Läsionen.¹⁵ Insgesamt bewirkt Glatirameracetat bei der schubförmigen MS eine ähnliche Reduktion der Schubrate wie die Interferon-beta-Präparate. Überzeugende

Befunde, die eine krankheitsmodulierende Wirkung zeigen, liegen jedoch bisher nicht vor. Auch finden sich keine Hinweise auf eine Wirksamkeit bei progredientem Verlauf.

Glatirameracetat wird täglich verabreicht. Als *Nebenwirkung* treten sehr selten grippale Symptome auf. Lokale Reizungen an der Injektionsstelle und subkutane Indurationen werden aber beobachtet. Seltener tritt eine sog. «systemische Postinjektionsreaktion» mit Atemnot und Herzrasen auf, die sehr beängstigend sein kann, aber regelmässig innerhalb von 30 sec bis 30 min spontan sistiert. Als weitere mögliche Nebenwirkungen sind Depressionen, Brechreiz und Exantheme zu nennen.

Natalizumab

Natalizumab (Tysabri[®]) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen α 4-Integrin, der VLA-4 («Very Late Antigen-4») auf der Oberfläche zahlreicher Immunzellen erkennt. Durch die Bindung von Natalizumab an VLA-4 wird dessen Interaktion mit dem Liganden VCAM auf der Oberfläche von Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke blockiert und somit die Einwanderung von Lymphozyten und Monozyten in entzündlich verändertes Hirngewebe stark vermindert.

In zwei placebokontrollierten Studien mit Natalizumab in einer Dosis von 300 mg alle 4 Wochen i.v. konnte bei schubförmiger MS sowohl in der *Monotherapie* als auch in *Kombination* mit Avonex[®] eine deutliche Wirkung nachgewiesen werden. So wurde in der Monotherapie die Schubrate um 68% und die Entstehung neuer Läsionen im MRI um 83% reduziert. In der zweijährigen Studienphase fand sich unter Behandlung mit Natalizumab eine doppelt so hohe Anzahl von Personen ohne Krankheitsaktivität (keine Schübe, keine Progression der Behinderung, keine neue kernspintomographische Aktivität gemessen an T2- und T1-Läsionen).¹⁶

Bei zwei Kranken, welche unter der Kombinationstherapie standen, und bei einem Patienten mit M. Crohn, der Natalizumab im Rahmen einer anderen Studie erhalten hatte, wurde aber nachträglich eine *progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)* diagnostiziert, die in 2 Fällen tödlich und in einem Fall in einem Defektzustand endete.¹⁶ Bis Anfang 2009 sind drei weitere Fälle mit PML bekannt geworden.¹⁷ Bei der Nachuntersuchung der über 3000 Personen, die im Durchschnitt während knapp 18 Monaten Natalizumab erhalten hatten, wurden keine weiteren Fälle von PML entdeckt. Die Wahrscheinlichkeit, bei einer Behandlungsdauer von knapp 18 Monaten an einer PML zu erkranken, wird auf 1:1000 geschätzt.¹⁸

Als *weitere Nebenwirkungen* müssen Depressionen, Leberprobleme sowie Urtikaria und anaphylaktischer Schock erwähnt werden. Wegen dieser Risiken wird die Verwendung von Natalizumab *nur bei besonderen Fällen* und nicht in Kombination mit einem Interferon-beta empfohlen.¹⁹ Sie ist Personen mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon-beta-Präparat oder unbehandelten Kranken mit rasch fortschreitender schubförmig remittierender MS (mindestens zwei schwere Schübe pro Jahr) vorbehalten. Die Behandlung sollte in einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung durchgeführt werden.

Mitoxantron

Mitoxantron (Novantron®) ist ein Anthracendionderivat, das ursprünglich zur Therapie von malignen Erkrankungen entwickelt wurde. Es interagiert mit proliferierenden Lymphozyten, insbesondere wird die Apoptose in B-Zellen induziert. Die Wirksamkeit von Mitoxantron bei rasch progredienter schubförmiger und sekundär chronisch-progredienter MS ist in mehreren Studien belegt, die eine signifikante Reduktion der Schubzahl, eine Verminderung der Krankheitsprogression sowie der kernspintomographischen Verlaufsparemeter aufzeigten.^{20,21} Mitoxantron wird zur Behandlung der progressiv-schubförmigen oder sekundär-progredienten MS bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren eingesetzt.

Die Therapie erfolgt nach Infektausschluss in der Regel durch Infusionen von zunächst 12 mg Mitoxantron pro m² Körperoberfläche (KOF) in dreimonatigen Abständen unter begleitender antiemetischer Medikation. Als schwere Nebenwirkungen sind Kardiomyopathien und sekundäre Leukämien bekannt, die während und nach der Behandlung besonders bei Gesamtdosen von über 100 mg Mitoxantron pro m² KOF auftreten können. Akute Nebenwirkungen umfassen Übelkeit und Erbrechen, eine kurzzeitige Diarrhoe, eine meist vorübergehende sekundäre Amenorrhoe und eine anhaltende Knochenmarksuppression. Männer müssen vor Einleitung der Therapie über die Möglichkeit einer Samen-spende aufgeklärt werden. Es muss eine sichere Kontrazeption gewährleistet sein. Vor der ersten Infusion müssen ein normales Blutbild, normale Leber- und Nierenwerte, ein normaler Urinstatus sowie ein unauffälliges Thorax-Röntgenbild vorliegen. Mittels transthorakaler Echokardiographie soll die linksventrikuläre Auswurf-fraktion bestimmt werden; zusätzlich muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen. Da ein dosis-abhängiges Risiko des Auftretens einer Kardiomyopathie besteht, sollte im ersten Jahr jährlich, im zweiten Jahr halbjährlich und ab einer kumulativen Dosis von 100 mg/m² KOF vor jeder Infusion die Echokardiographie mit Bestimmung der linksventrikulären Auswurf-fraktion wiederholt werden. Bei Beachtung einer kumulativen Grenzdosis von 140 mg pro m² KOF liegt das Kardiomyopathierisiko bei Tumorkranken unter 0,2%.²² Normalerweise sollte die Behandlung aber eine kumulative Dosis von 100 mg/m² KOF nicht überschreiten.

Azathioprin

Azathioprin (Imurek® u.a.), früher häufig in der MS-Behandlung eingesetzt, wird heute aufgrund der unbefriedigenden Studiensituation mit kleinen, zum Teil sehr heterogenen Kollektiven und differierenden Ergebnissen lediglich als Reservepräparat in der Basistherapie der schubförmigen MS bei Unverträglichkeit von Interferon-beta bzw. Ablehnung von Injektionen angesehen.¹ Die Behandlung wird mit einer Tagesdosis von 2-3 mg/kg KG begonnen. Später wird die Dosis entsprechend dem Blutbild angepasst.

Intravenöse Immunglobuline (IVIg)

IVIg werden als Alternative in der Behandlung der schubförmigen MS bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für die Interferone-beta oder Glatirameracetat eingesetzt. Es

Tabelle 1: Präparate für die verlaufsmodifizierende Therapie der MS

Präparat	Dosierung
Interferon-beta-1a Avonex® Rebif®	einmal wöchentlich 30 µg i.m. dreimal wöchentlich 22 oder 44 µg s.c.
Interferon-beta-1b Betaferon®	jeden zweiten Tag 250 µg (8 MIU) s.c.
Glatirameracetat Copaxone®	täglich 20 mg s.c.
Natalizumab Tysabri®	alle 4 Wochen 300 mg i.v.
Mitoxantron Novantron®	alle 3 Monate 12 mg/m ² i.v.
Azathioprin Imurek® u.a.	täglich 2-3 mg/kg (Blutbildkontrolle!)

besteht aber bisher für keines der am Markt befindlichen IVIg-Präparate eine Zulassung für die MS. In mehreren kleinen Studien wurde eine signifikante Wirkung auf die Reduktion der jährlichen Schubrate und auf den Anteil schubfreier Personen nachgewiesen.²³ Allerdings waren in den Studien unterschiedliche Mengen und Präparate der IVIg verabreicht worden, so dass bisher die optimale Wirkdosis nicht bekannt ist. Eine Doppelblindstudie mit einjähriger Beobachtungszeit hat gezeigt, dass IVIg nach dem ersten Schub die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch definitiven MS und die Zunahme von Läsionen in der Kernspintomographie signifikant gegenüber Placebo verzögert.²⁴ IVIg können auch in der Schwangerschaft und der Stillzeit zur Schubprophylaxe eingesetzt werden. Als wichtigste Nebenwirkungen der IVIg-Therapie sind allergische Reaktionen, leichte Allgemeinreaktionen wie Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien, Schwindel und Übelkeit zu erwähnen. Seltene schwerwiegende systemische Komplikationen sind ein akutes reversibles Nierenversagen und zerebrale Ischämien. Als Kontraindikation ist ein kongenitaler IgA-Mangel vor Therapiebeginn auszuschließen.

Praktisches Vorgehen bei der verlaufsmodifizierenden Therapie

Grundsätzlich wird heute ein möglichst früher Beginn der verlaufsmodulierenden Therapien angestrebt. Damit sollen die entzündlichen Prozesse, die schon früh im Krankheitsprozess zu irreversiblen Schädigungen führen, möglichst eingedämmt werden. Natürlich soll dabei die Diagnose gesichert sein. Nach den heute gültigen Kriterien, die sich neben Klinik vor allem auf die kernspintomographischen Befunde stützen, kann die Diagnose vielfach schon nach einem klinischen Schub als gesichert gelten.²⁵

Der möglichst frühe Therapiebeginn ist aber keineswegs problemlos. Da weiterhin kein Marker bekannt ist, der über den zu erwartenden Verlauf Auskunft geben könnte, besteht das Risiko, dass beim Behandlungsbeginn nach dem ersten evidenten Schub («Clinically Isolated Syndrome», CIS)

auch Personen mit einer sogenannten benignen Verlaufsform während Jahren einer eingreifenden und kostspieligen Behandlung unterworfen werden, die sie gar nicht benötigen. Auf der anderen Seite sind Kranke, die nach einem ersten Schub behandelt werden und die gut auf die Behandlung ansprechen, häufig schwer zur Weiterführung der Behandlung zu motivieren, da sie sich gesund fühlen und den Sinn der Behandlung nicht mehr einsehen.

In der Regel wird die Behandlung mit einem Interferon-beta-Präparat oder mit Glatirameracetat begonnen. Für die Frühbehandlung zugelassen sind Avonex[®], Betaferon[®] und Rebif[®]. Bei gehäuften Schüben kann in Ausnahmefällen auch mit Natalizumab gestartet werden. Es muss noch einmal festgehalten werden, dass keine dieser Therapien eine kurative Wirkung aufweist. Sie können zwar eine verlaufsmodulierende Wirkung haben, eine Progression des Leidens bleibt aber trotzdem möglich.

Bei unbefriedigendem klinischem Verlauf unter Interferon-beta lohnt es sich, eine Bestimmung der neutralisierenden Antikörper durchzuführen. Bei wiederholt hohen Titern muss die Umstellung auf Glatirameracetat, Natalizumab oder Mitoxantron erwogen werden. Auf die beiden letzteren Präparate kann auch ohne erhöhte Titer bei einer hohen Schubfrequenz umgestellt werden. Dabei müssen allerdings die Risiken sorgfältig abgewogen werden. Die stark eingeschränkten Indikationen für Azathioprin und IVIg sind oben erwähnt worden.

Symptomatische Behandlungen

Neben den Massnahmen, welche den Krankheitsverlauf beeinflussen, werden meistens auch Behandlungen benötigt, die der Linderung oder der Behebung einzelner Krankheits-symptome dienen. So kann beispielsweise die Bekämpfung der Spastik, der Müdigkeit (Fatigue), von Schmerzen und Missempfindungen oder von Blasenstörungen erwähnt werden. Die Zahl der vorgeschlagenen medikamentösen, physikalischen, psychologischen und auch chirurgischen Interventionen ist sehr gross, wobei das Evidenzniveau leider häufig niedrig ist. Es ist nicht möglich im Rahmen dieser Übersicht auf einzelne Therapien einzugehen, es kann lediglich auf die Richtlinien der «Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe» (MSTKG) verwiesen werden.²⁵

Literatur

- 1 Goodin D et al. Neurology 2002; 58: 169–78
- 2 Visser L H et al. Mult Scler 2004; 10: 89–91
- 3 Keegan M et al. Neurology 2002; 58: 143–6
- 4 Jacobs LD et al. Ann Neurol 1996; 39: 285–94
- 5 PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Lancet 1998; 352: 1498–504
- 6 Panitch H et al. Neurology 2002; 59: 1496–506
- 7 Durelli L et al. Lancet 2002; 359: 1453–60
- 8 Ross C et al. Ann Neurol 2000; 48: 706–12
- 9 Phillips JT et al. Clin Ther 2004; 26: 511–21
- 10 Bertolotto A. Curr Opin Neurol 2004; 17: 241–6
- 11 Sorensen PS et al. Lancet 2003; 362: 1184–91
- 12 Hohlfeld R, Wekerle H. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101 (Suppl 2): 14599–606
- 13 Johnson KP et al. Neurology 1995; 45: 1268–76
- 14 Johnson KP et al. Mult Scler 2000; 6: 255–66

- 15 Comi G et al. Ann Neurol 2001; 49: 290–7
- 16 Masche UP. pharma-kritik 2007; 29: 43–4
- 17 Hartung HP. Lancet Neurol 2009; 8: 28–31
- 18 Goodin DS et al. Neurology 2008; 71: 766–73
- 19 Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). J Neurol 2008; 255: 1449–63
- 20 Hartung H et al. Lancet 2002; 360, 2018–25
- 21 Edan G et al. J Neurol Sci 2004; 223: 35–9
- 22 Ghalie R et al. Neurology 2002; 59: 909–13
- 23 Sorensen PS et al. Eur J Neurol 2002; 9: 557–63
- 24 Polman CH et al. Ann Neurol 2005; 58: 840–6
- 25 Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). Nervenarzt 2004; 75 (Suppl 1): S2–S39

Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen dieser Nummer:

Prof. Dr. Hans-Peter Ludin, Kräyigenweg 85, CH-3074 Muri bei Bern

Dr. Adriano Bont, Brunngasse 6, CH-8400 Winterthur
Dr. Margrit Götschi, Neurologie, Reha-Klinik Walenstadtberg, CH-8881 Knoblisbühl

Prof. Dr. Ludwig Kappos, Neurologische Klinik, Universitätsspital, CH-4031 Basel

Prof. Dr. Jürg Kesselring, Klinik für Neurologie und Neurorehabilitation, Klinik Valens, CH-7317 Valens

Dr. Yvonne Naegelin, Neurologische Klinik, Universitätsspital, CH-4031 Basel

Dr. Claude Vaney, Zentrum für medizinische und neurologische Rehabilitation, Berner Klinik Montana, CH-3963 Crans-Montana

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, schnell 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

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

© 2009 Infomed Wil. All rights reserved.