

Jahrgang 37

Nummer 11/2015

Dulaglutid (E. Gysling)	41
Das dritte in der Schweiz erhältliche Inkretinmimetikum muss nur einmal wöchentlich verabreicht werden. Als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika kann es das HbA1c signifikant senken. Weil seine Auswirkungen auf «echte» klinische Endpunkte unbekannt sind und noch zu wenig Erfahrung bezüglich möglicher Nebenwirkungen vorliegt, wird es besser vermieden.	
Insulin-Degludec/Liraglutid-Kombination (E. Gysling)	43
Eine fixe Kombination eines langwirkenden Insulins mit einem Inkretinmimetikum, die noch verhältnismässig wenig dokumentiert ist. Deshalb und weil noch für keine der beiden Komponenten nachgewiesen ist, dass sie sich auf klinisch relevante Endpunkte vorteilhaft auswirkt, hat das Mittel keinen wirklich sinnvollen Platz in der Diabetesbehandlung.	
Vier neue Texte online	44

Synopsis

Dulaglutid

E. Gysling

Dulaglutid (Trulicity®) ist das dritte Inkretinmimetikum, das in der Schweiz zur Behandlung des Typ-2-Diabetes zur Verfügung steht.

Chemie/Pharmakologie

Die sogenannten Inkretinmimetika binden sich an die Rezeptoren des «glucagon-like peptide 1» (GLP-1) und werden deshalb auch als *GLP-1-Rezeptoragonisten* bezeichnet. Dulaglutid ist ein acyliertes Derivat von GLP-1 mit einer minimalen Modifikation der Aminosäuresequenz. Es bindet sich an die Betazellen des Pankreas, was eine erhöhte Insulinsekretion und niedrigere Glukagonspiegel zur Folge hat. Weitere Wirkungen sind eine Verlangsamung der Magenentleerung und ein erhöhtes Sättigungsgefühl. In der Schweiz waren bisher die Inkretinmimetika Exenatid (Byetta®, auch als Retardpräparat = Bydureon®) und Liraglutid (Victoza®, auch in Kombination mit Insulin-Degludec = Xultophy®) erhältlich; auch Albiglutid (Eperzan®) ist zugelassen, aber bisher noch nicht im Handel.

Pharmakokinetik

Etwa 48 Stunden nach subkutaner Injektion von Dulaglutid werden maximale Plasmaspiegel erreicht. Das Präparat wird einmal wöchentlich verabreicht. Da die terminale Plasmahalbwertszeit etwa 5 Tage beträgt, ist nach 3 bis 4 Wochen ein Fließgleichgewicht der Plasmaspiegel erreicht. Der Metabolismus von Dulaglutid ist nicht genau bekannt; das Polypeptid wird wahrscheinlich in kleine Peptide und Aminosäuren ge-

spalten und so inaktiviert. Bei reduzierter Leberfunktion werden geringere Dulaglutid-Spiegel erreicht; eine eingeschränkte Nierenfunktion beeinflusst die Kinetik dagegen kaum.

Klinische Studien

Dulaglutid ist in mehreren Studien (insbesondere in einem umfangreichen Studienprogramm, «AWARD») bei mehr als 7'000 Personen mit verschiedenen anderen antidiabetischen Therapien (auch mit Placebo) verglichen worden. In diesen Studien wurden Erwachsene mit einem Typ-2-Diabetes aufgenommen, deren vorherige Behandlung (meistens orale Antidiabetika, teilweise ein kurzwirkendes Insulin oder nur Diät) mit mittleren HbA1c-Werten um 8% als ungenügend angesehen wurde.

Als *Monotherapie* wurde Dulaglutid (0,75 oder 1,5 mg einmal wöchentlich) in einer Doppelblindstudie mit *Metformin* (Glucophage® u.a., 1500 bis 2000 mg/Tag) verglichen. In der höheren Dosis senkte Dulaglutid nach 26 und nach 52 Wochen den HbA1c-Wert durchschnittlich um 0,7 bis 0,8%, etwas stärker als Metformin (Senkung um 0,5 bis 0,6%). Die niedrigere Dulaglutid-Dosis war Metformin nur nach 26 Wochen Therapie signifikant überlegen, nach 52 Wochen ähnlich wirksam. Nach einem Jahr Behandlung erreichten ferner mit Dulaglutid (0,75 mg/Woche) und Metformin ähnlich viele Behandelte (rund 50%) HbA1c-Werte unter 7%. Das Körpergewicht nahm mit Dulaglutid (1,5 mg/Woche) in ähnlichem Masse und mit 0,75 mg/Woche etwas weniger ab als mit Metformin.¹

In zwei Studien wurde Dulaglutid *in Kombination mit Metformin* getestet. Die zusätzliche Gabe von Dulaglutid (in der höheren Dosis von 1,5 mg/Woche) war in einer offenen, aber randomisierten 26-Wochen-Studie ähnlich wirksam wie die zusätzliche Gabe von *Liraglutid* (Victoza®, 1,8 mg/Tag). Die Gewichtsabnahme war allerdings mit Liraglutid grösser.² Ebenfalls als Zusatz zu Metformin erwies sich das neue Medikament (1,5 mg/Woche) als signifikant wirksamer als *Sitagli-*

tin (Januvia® u.a., 100 mg/Tag), indem es zu einer HbA1c-Senkung um 1,2% (nach 26 Wochen; Sitagliptin: 0,6%) bzw. um 1,1% (nach 52 Wochen; Sitagliptin: 0,4%) führte.³

Dulaglutid wurde auch in *Mehrfachkombinationen* untersucht: In einer offenen Studie wurden Personen behandelt, die bereits Metformin und Glimperid (Amaryl® u.a.) erhielten. Während eines Jahres wurde entweder Dulaglutid (0,75 oder 1,5 mg pro Woche) oder *Insulin-Glargin* (Lantus® u.a., in individuell angepasster Dosierung) verabreicht. Bezüglich HbA1c war Dulaglutid in der höheren Dosis wirksamer (HbA1c -1,1%) als Insulin-Glargin (HbA1c -0,6%); in der niedrigen Dosis war Dulaglutid ähnlich wirksam wie das Insulin. Dulaglutid führte zu einer Gewichtsabnahme (nach einem Jahr unter 1,5 mg pro Woche: -2 kg), Insulin-Glargin zu einer Zunahme (+1,3 kg).⁴

Ebenfalls mit Insulin-Glargin wurde Dulaglutid bei Diabeteskranken verglichen, die eine Basistherapie mit Insulin-Lispro (Humalog®) und Metformin erhielten. Nach einem Jahr fand sich der HbA1c-Wert bei den mit Dulaglutid Behandelten etwas stärker reduziert.⁵ Eine andere Einjahres-Studie, die zusätzlich Placebo-kontrolliert war, diente dem Vergleich mit *Exenatid* (Byetta®, 2x 10 mcg/Tag): eines der beiden Inkretinmimetika wurde bei Personen hinzugefügt, die schon mit Metformin und Pioglitazon (Actos® u.a.) behandelt waren. Dulaglutid erwies sich in Bezug auf das HbA1c als wirksamer als Exenatid.⁶

Unerwünschte Wirkungen

Wie andere Inkretinmimetika verursacht Dulaglutid sehr häufig – und mindestens teilweise dosisabhängig – *gastro-intestinale Beschwerden*. Dabei stehen Übelkeit (bei 21%), Erbrechen (13%), Durchfall (13%), Inappetenz (9%), Bauchbeschwerden (9%) und Dyspepsie (6%) im Vordergrund. Hypoglykämien sind beobachtet worden; insbesondere kann das Medikament das Hypoglykämie-Risiko anderer, gleichzeitig verabreichter Antidiabetika erhöhen.⁷ Das Körpergewicht wird von Dulaglutid eher weniger beeinflusst als von Liraglutid oder Metformin.

In den Studien sind Einzelfälle von allergischen Reaktionen und von Pankreatitis beobachtet worden. Ob Dulaglutid ein erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome mit sich bringt, lässt sich aufgrund der vorliegenden Daten nicht sagen. In Rattenversuchen sind unter Dulaglutid vermehrt C-Zelltumoren der Schilddrüse aufgetreten; ob ein entsprechendes Risiko auch bei Menschen besteht, ist zur Zeit nicht bekannt.

Durchschnittlich steigt unter Dulaglutid die Herzfrequenz um 2 bis 4 Schläge/Minute und das PR-Intervall um 2-3 msec an; die kardiovaskulären Auswirkungen von Dulaglutid sind Gegenstand einer Studie, deren Resultate jedoch frühestens 2020 vorliegen werden.⁸ Lokalreaktionen an der Injektionsstelle sind selten.

Interaktionen

Wie oben erwähnt, erhöht Dulaglutid das Hypoglykämie-Risiko anderer, gleichzeitig verabreichter Antidiabetika. Da das Medikament die Magenentleerung verzögert, wurde die Interaktion mit verschiedenen Medikamenten (oralen Antikoagulantien, Kontrazeptiva, Antihypertensiva, Paracetamol u.a.) untersucht; die bisher gefundenen Auswirkungen auf die Kinetik dieser Mittel werden offenbar nicht als klinisch relevant angesehen.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Dulaglutid (Trulicity®) ist als Injektionslösung in einem «Fertpen» erhältlich, der entweder 0,75 mg oder 1,5 mg in 0,5 ml enthält. Die empfohlene Dosis beträgt 0,75 mg und wird einmal wöchentlich subkutan am Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm injiziert. Die Dosis kann auf 1,5 mg/Woche gesteigert werden. Das Präparat ist in der Schweiz bei Typ-2-Diabetes als Monotherapie oder in Kombination mit verschiedenen anderen Antidiabetika – sofern diese allein nicht genügend wirksam sind – zugelassen. Die Kassenzulässigkeit ist aber gemäss aktueller Information auf übergewichtige Personen (BMI ≥ 28 kg/m²) und eine (in der Regel Metforminhaltige) Kombinationstherapie beschränkt.⁹

Dulaglutid soll bei Kindern sowie schwangeren und stillenden Frauen mangels entsprechender Dokumentation nicht verwendet werden. Es ist bei Personen mit einer persönlichen oder Familienanamnese eines medullären Schilddrüsenkarzinoms oder einer multiplen endokrinen Neoplasie kontraindiziert. Die Kosten der Dulaglutid-Behandlung betragen, unabhängig von der Dosis, etwa 2210 Franken pro Jahr. Das Retardpräparat von Exenatid (Bydureon®) ist etwas billiger (rund 1900 Franken/Jahr). Ein Metformin-Generikum in einer Dosis von 2 g täglich kostet 112 Franken pro Jahr.

Kommentar

Dulaglutid ist ein verhältnismässig gut untersuchtes und halbwegs verträgliches Antidiabetikum, das die HbA1c-Werte signifikant senken kann. Im Vergleich mit einer adäquaten Metformin-Therapie bringt die niedrigere Dosis (0,75 mg/Woche) allerdings kaum einen Zusatznutzen.¹ Gewiss: die vergleichsweise einfache Anwendung kann das neue Mittel attraktiv erscheinen lassen. Dabei darf aber nicht vergessen werden, dass es – wie andere Inkretinmimetika und noch viele weitere neue Antidiabetika – nur im Hinblick auf einen Surrogatmarker (HbA1c) dokumentiert ist. Verlässliche Daten zur Auswirkung von Dulaglutid auf Morbidität und Mortalität werden im besten Fall in rund fünf Jahren vorliegen. Noch ist unklar, ob Dulaglutid allenfalls neue, bisher nicht identifizierte Gefahren (Pankreas? Schilddrüse?) mit sich bringt. Bis umfangreichere Daten vorliegen, wird deshalb auf Dulaglutid besser verzichtet.

Literatur

- 1 Umpierrez G et al. Diabetes Care 2014; 37: 2168-76
- 2 Dungan KM et al. Lancet 2014; 384: 1349-57
- 3 Nauck M et al. Diabetes Care 2014; 37: 2149-58
- 4 Giorgino F et al. Diabetes Care 2015; 38: 2241-9
- 5 Blonde L et al. Lancet 2015; 385: 2057-66
- 6 Wysham C et al. Diabetes Care 2014; 37: 2159-67
- 7 Zhang L et al. Sci Rep 2016; 6: 18904
- 8 EMA Assessment Report (25. September 2014): <http://goo.gl/NkOKg0>
- 9 Anon. BAG Bull 2015 (8. Juni); 473: <http://goo.gl/wYBq8F>

Insulin-Degludec/Liraglutid-Kombination

E. Gysling

Neu ist unter dem Namen Xultophy® eine fixe Kombination von Insulin-Degludec (100 E/ml – Monopräparat: Tresiba®) und Liraglutid (1,8 mg/ml – Monopräparat: Victoza®) zur Behandlung des Typ-2-Diabetes erhältlich. Die Kombination wird auch mit der Abkürzung IDegLira bezeichnet.

Chemie/Pharmakologie

Die beiden Komponenten dieses Präparates sind schon seit ein paar Jahren bekannt: Insulin-Degludec ist ein mittels rekombinanter Gentechnologie hergestelltes Humaninsulin-Derivat¹ und Liraglutid ist ein Inkretinmimetikum, das wie das Glukagon-ähnliche Peptid Typ 1 (GLP-1) wirkt.²

Pharmakokinetik

Im Vergleich mit der Verabreichung als Monotherapie wird nach subkutaner Injektion des Kombinationspräparates Liraglutid etwas weniger bioverfügbar (d.h. die Fläche unter der Konzentrationskurve ist um 11% reduziert). Beide Komponenten erreichen nach 8 bis 12 Stunden maximale Spiegel. Während Liraglutid eine Plasmahalbwertszeit von etwa 13 Stunden hat, beträgt dieser Wert für Insulin-Degludec etwa 25 Stunden. Bei einmal-täglicher Verabreichung wird nach 2-3 Tagen für beide Komponenten ein Fließgleichgewicht erreicht.

Klinische Studien

Insulin-Degludec muss in Abhängigkeit von den Blutzuckerwerten individuell dosiert werden. Liraglutid wird dagegen als Einzelmedikament normalerweise «schematisch» in drei Dosierungsstufen, ohne genaue Berücksichtigung der Blutzuckerwerte verabreicht. Wegen ihrer Insulin-Komponente muss die nun angebotene fixe Kombination der beiden Medikamente ebenfalls individuell dosiert werden. Es ist deshalb sicher richtig, die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination neu zu dokumentieren.

In einer offenen 26-wöchigen Studie («DUAL I») wurden 1663 Personen mit einem Typ-2-Diabetes behandelt. Diese hatten trotz einer Therapie mit Metformin (Glucophage® u.a.) – sowie teilweise mit Pioglitazon (Actos® u.a.) – zu hohe HbA1c-Werte (7 bis 10%, Mittel 8,3%). Es erfolgte eine Randomisierung in drei Gruppen: auf das *Kombinationspräparat* und auf die *beiden Komponenten*. Für die Kombination und Insulin-Degludec wurde die Dosis so titriert, dass ein Nüchtern-Blutzucker zwischen 4 und 5 mmol/l erreicht wurde; um dies zu erreichen, musste schliesslich die Insulindosis auf 32 E/Tag (mit dem Kombinationspräparat) bzw. 53 E/Tag (mit Insulin allein) gesteigert werden. Liraglutid als Monosubstanz wurde in einer Dosis von 1,8 mg/Tag gegeben. Nach 26 Wochen wurde mit der Kombination die stärkste HbA1c-Senkung erreicht

(um 1,9%). Damit war sie wirksamer als Insulin-Degludec allein (Senkung um 1,4%) oder Liraglutid allein (Senkung um 1,3%). 81% der mit dem Kombinationspräparat Behandelten erreichten einen HbA1c-Wert von weniger als 7% (mit Insulin-Degludec 65%, mit Liraglutid 60%). Unter der Kombination blieb das Körpergewicht praktisch unverändert (–0,5 kg), mit Insulin-Degludec nahm es zu (+1,6 kg), mit Liraglutid ab (–3,0 kg).³ In einer 26-wöchigen Verlängerung dieser Studie ergaben sich keine bedeutsamen weiteren Änderungen; der erwähnte Dosisunterschied zwischen der Kombination und dem Insulin-Monopräparat nahm noch etwas zu.⁴

In einer kleineren, doppelblind durchgeführten Studie («DUAL II») wurden 413 Personen behandelt, deren Typ-2-Diabetes *trotz einer kombinierten Behandlung mit Basisinsulin*, Metformin sowie zum Teil mit Sulfonylharnstoffen oder Gliniden nicht befriedigend eingestellt war (HbA1c zwischen 7,5 und 10%). Die Metformin-Behandlung wurde weitergeführt; eine Gruppe erhielt zusätzlich das Kombinationspräparat und die andere Insulin-Degludec allein. In beiden Gruppen wurde die Dosierung individuell titriert, so dass die Nüchtern-Blutzuckerwerte zwischen 4 und 5 mmol/l lagen. Nach 26 Wochen wurde mit der Kombination das HbA1c um 1,9% gesenkt, mit Insulin-Degludec allein signifikant weniger, nämlich nur um 0,9%. Die Kombination führte zu einer Gewichtsabnahme von durchschnittlich 2,7 kg, unter Insulin allein blieb das Gewicht unverändert.⁵

Unerwünschte Wirkungen

Auch unter der Kombination von Insulin-Degludec und Liraglutid sind *Hypoglykämien* ein wichtiges Problem: In «DUAL I» wurden innerhalb der 26 Studienwochen Hypoglykämien bei 32% der «kombiniert», allerdings noch mehr (bei 39%) der nur mit Insulin-Degludec Behandelten festgestellt. Unter Liraglutid allein waren dagegen nur 7% von Hypoglykämien betroffen.³ In «DUAL II» hatten sowohl mit der Kombination als auch mit Insulin-Degludec allein etwa ein Viertel der Behandelten hypoglykämische Episoden.⁵

In Bezug auf die charakteristischen Nebenwirkungen einer Behandlung mit Inkretinmimetika (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Inappetenz) liegt die Inzidenz für die Insulin-Degludec/Liraglutid-Kombination erwartungsgemäss zwischen den Werten für die jeweiligen Monotherapien. Aber auch mit der Kombination sind diese Symptome (mit Ausnahme der Inappetenz) häufig; sie kommen bei rund 5 bis 10% der Behandelten vor. Etwa bei 5% der mit der Kombination Behandelten wird eine Zunahme der Lipasespiegel beobachtet; in der Liraglutid-Gruppe wurde ein Fall einer akuten Pankreatitis festgestellt. In der vergleichsweise kleinen Population der beiden vorliegenden Studien fanden sich keine Fälle von Schilddrüsen- oder Pankreasneoplasien. In «DUAL I» nahm die Herzfrequenz unter der Kombination um etwa 3 Schläge/Min zu. Lokalreaktionen an den Injektionsstellen sind selten.

Interaktionen

Zahlreiche Medikamente beeinflussen den Glukosestoffwechsel und können deshalb den Insulinbedarf modifizieren. Beispiele sind Hormone, Betablocker, gewisse Psychopharmaka, Alkohol usw. Die Auswirkungen von Liraglutid auf andere Medikamente (insbesondere auf die Magenentleerung) werden als kaum klinisch relevant angesehen. Bei mit Vitamin-K-

Antagonisten behandelten Personen wird sicherheitshalber beim Start einer Behandlung mit dem Kombinationspräparat geraten, die INR häufiger zu kontrollieren.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Das Insulin-Degludec/Liraglutid-Kombinationspräparat (Xultophy®) wird als Fertigpen mit 3 ml Injektionslösung angeboten. 1 ml der Lösung enthält 100 E Insulin-Degludec und 3,6 mg Liraglutid. Der Fertigpen erlaubt die Verabreichung in «Dosisschritten» von je 1 E Insulin und 0,036 mg Liraglutid. Personen, die zuvor nur orale Antidiabetika erhalten haben, sollen initial täglich 10 «Dosisschritte» erhalten. Wurde jedoch bereits ein Basisinsulin verabreicht, so muss dieses abgesetzt und die Behandlung mit 16 «Dosisschritten» begonnen werden. Anschliessend wird die Dosis gemäss den Nüchtern-Blutzuckerwerten angepasst. Die Injektion erfolgt wie bei «normalen» Insulinpräparaten subkutan in die Bauchhaut, den Oberarm oder den Oberschenkel. Das Präparat ist zur Zusatztherapie bei Typ-2-Diabetes zugelassen (und kassenzulässig), wenn die antidiabetische Behandlung mit Metformin (allenfalls zusätzlich mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Basisinsulin) nicht genügt.

Das Präparat soll bei Kindern sowie schwangeren und stillenden Frauen mangels entsprechender Dokumentation nicht verwendet werden. Aufgrund der individuellen Dosierung sind die Kosten des Kombinationspräparates dosisabhängig. Benötigt eine Person 30 «Dosisschritte» täglich, betragen die Jahreskosten etwa 2500 Franken. Das ist substantiell mehr als bei der Behandlung mit einem Monopräparat (bei einer Insulin-Tagesdosis von 50 E z.B. mit «Tresiba® FlexTouch 200 E/ml» etwa 1550 Franken, mit «Lantus® 100 E/ml» etwa 1020 Franken).

Kommentar

Dass bei einem «schwierigen» Typ-2-Diabetes die Kombination eines langwirkenden Insulins mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten grundsätzlich eine attraktive Behandlungsoption sein könnte, hat z.B. eine neuere Metaanalyse gezeigt.⁶ Nun ist aber die Dokumentation für das hier besprochene Kombinationspräparat noch recht defizitär, weshalb es nicht wundert, dass das deutsche IQWiG zum Schluss gekommen ist, ein Zusatznutzen (gegenüber bereits vorhandenen Therapien) sei nicht belegt.⁷ Dazu kommt noch, dass für keine der beiden Komponenten nachgewiesen ist, dass sie den Diabeteskranken langfristig tatsächlich eine bessere Prognose sichert. So bleibt die Frage offen, ob es aktuell einen Personenkreis geben könnte, bei dem diese kostspielige neue Option indiziert wäre.

Literatur

- 1 Gysling E. pharma-kritik 2013; 35: 21-3 (pk902)
- 2 Gysling E. pharma-kritik 2010; 32: 3-4 (pk737)
- 3 Gough SC et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 885-93
- 4 Gough SCL et al. Diabetes Obes Metab 2015; 17: 965-73
- 5 Buse JB et al. Diabetes Care 2014; 37: 2926-33
- 6 Eng C et al. Lancet 2014; 384: 2228-34
- 7 Anon. IQWiG Dokument: <https://goo.gl/LAeQZ8>

Hinweis

Vier neue Texte online

Im Laufe des Monats Februar 2016 werden die folgenden pharmakritik-Texte im Internet verfügbar. Es handelt sich um Zusammenfassungen von Artikeln aus unabhängigen Zeitschriften, die unsere selbst recherchierten Texte ergänzen.

Die akute Bronchitis bei Erwachsenen

Eine akute Bronchitis, allermeistens durch Viren verursacht, kann mit einfachen Symptomatika (z.B. Paracetamol) behandelt werden; Antitussiva sollten sparsam, Antibiotika möglichst gar nicht eingesetzt werden.

Höhere Kaliumzufuhr senkt Blutdruck-Risiko

Neben der Einschränkung des Kochsalzkonsums ist eine erhöhte Kaliumzufuhr mit der Nahrung eine der gutartigsten Methoden, Antihypertensiva zu sparen. Mehr Kalium in der Nahrung senkt den Blutdruck und hilft, Schlaganfälle zu verhindern.

Sekundärprävention des Hirninfarktes

In der Sekundärprävention des ischämischen Hirnschlags kommt den plättchenhemmenden Mitteln eine wichtige Rolle zu. Gemäss amerikanischen Leitlinien kommt neben Acetylsalicylsäure auch Clopidogrel sowie eine Kombination dieser Medikamente (sowie eventuell mit Dipyridamol) in Frage.

Komplexes regionales Schmerzsyndrom

Früher meistens als Sudeck-Dystrophie bezeichnet, ist die Genese dieses Syndroms auch heute nicht wirklich geklärt. Zudem sind die meisten therapeutischen Optionen bisher ungenügend dokumentiert.

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch
e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etsel Gysling, gegründet 1979
in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer
Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etsel Gysling (Leitung), Niklaus Löffel, Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Thomas Weissenbach
Layout und Sekretariat: Verena Gysling
Abonnementspreis für den Jahrgang 37 (2015): 92 Franken
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
© 2016 Infomed Wil. All rights reserved.