Jahrgang 34

Nummer 8/2012

Therapie der chronischen Hepatitis C (C.A. Oneta) 29

Eine Infektion mit den Genotypen 2 und 3 des Hepatitis-C-Virus kann relativ gut mit einer Peginterferon/Ribavirin-Kombination behandelt werden. Bei einer HCV-1-Infektion ist jedoch eine Dreifachtherapie, die zusätzlich einen «Direct Antiviral Agent» (Telaprevir, Boceprevir) enthält, notwendig. Die Indikation zu dieser Dreifachtherapie muss restriktiv gestellt werden, da sie zahlreiche Nebenwirkungen verursacht und sehr teuer ist.

Update

Therapie der chronischen Hepatitis C

C.M. Oneta

Die chronische Hepatitis C stellt weltweit ein grosses Gesundheitsproblem dar. Die Infektion erfolgt über Kontakt mit Blut von Infizierten. Während früher Bluttransfusionen die häufigste Infektionsquelle waren, spielt bei uns heute der intravenöse Drogenkonsum die wichtigste Rolle. In der Schweiz, wo nur Studien bei ausgewählten Kollektiven vorliegen (Schwangere, Blutspendende), soll etwa 1% der Bevölkerung infiziert sein. Eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) gilt in Europa als die häufigste Ursache einer chronischen Hepatitis, einer Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms; sie ist eine der häufigsten Indikationen für eine Lebertransplantation.^{1,2}

Beim Kontakt mit dem HCV kommt es zu einer akuten Infektion, die meistens asymptomatisch verläuft. Während die Infektion in etwa 20% der Fälle spontan abheilt, entwickelt sich bei der Mehrheit eine chronische Infektion mit unterschiedlich ausgeprägter chronischer Hepatitis und Fibrosierung der Leber. Bei gegen 20% entsteht im Verlauf der folgenden 2 bis 20 Jahre eine Leberzirrhose mit einem erhöhten Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom. Dabei spielen zusätzliche Risikofaktoren eine grosse Rolle. So wurde z.B. in der Schweizer Hepatitis-C-Kohorte eine erhöhte Sterblichkeit in den ersten 10 Jahren nach Diagnosestellung nur dann gefunden, wenn bereits eine Zirrhose vorlag, mehr als 40 g Alkohol täglich konsumiert wurden oder gleichzeitig eine Infektion mit Hepatitis B oder HIV vorlag.³

Grundsätzliches zur Therapie

Die Hepatitis-C-Viren werden aktuell in 6 verschiedene Genotypen (HCV-1 bis HCV-6) eingeteilt. HCV-1 ist in der

Schweiz mit etwa 50% der Fälle, HCV-3 mit etwa 30% vertreten. Die Genotypen 2 und 4 machen je etwa 10% aus.

Infektionen mit HCV-2 und HCV-3 sprechen vergleichsweise gut auf die bisherige Standardtherapie mit pegyliertem Interferon alfa (Peginterferon alfa) und Ribavirin (Copegus®, Rebetol®) an. Für HCV-1-Infektionen stehen heute neue Medikamente zur Verfügung, welche die bisher schlechten Erfolgsaussichten der Therapie verbessern. Das gilt leider (noch) nicht für Infektionen mit dem HCV-4-Genotyp, weshalb in dieser Übersicht nicht auf diese eingegangen wird.

Wegen der Nebenwirkungen und der Kosten der Behandlung sollte eine restriktive und individuelle Indikationsstellung erfolgen. In der Regel und auf jeden Fall bei einer HCV-1-Infektion soll vor der Behandlung eine Leberbiopsie durchgeführt werden. Die Indikationsstellung und die Durchführung der Behandlung erfolgt durch hepatologisch geschulte Fachleute. Ärztinnen und Ärzte anderer Fachrichtungen sollten jedoch die Prinzipien der Therapie kennen und mit den unerwünschten Wirkungen der Therapie vertraut sein. In allen Fällen sind die absoluten und relativen Kontraindikationen zu beachten (siehe Tabelle 1).⁴

Günstige Prädiktoren für ein Therapieansprechen sind ein günstiger IL28B-Genotyp (Abkürzungen siehe Tabelle 2), Alter unter 40, BMI unter 30 kg/m², das Fehlen einer Insulinresistenz und eine europäische oder asiatische Abstammung. Ein schlechteres Therapieansprechen lassen eine gleichzeitige Infektion mit anderen Hepatitisviren oder HIV, das Vorliegen einer fortgeschrittenen Leberfibrose (Metavir-Stadium F3 bis F4) oder Zirrhose wie auch eine erfolglose Vorbehandlung erwarten. Ausserdem spielen die Viruslast (HCV-RNA) vor Beginn der Behandlung und dann vor allem die Geschwindigkeit der Viruselimination unter der Therapie eine wichtige Rolle für die Durchführung der Therapie.⁴⁻⁶

Bisherige Standardtherapie mit Peginterferon und Ribavirin

Seit gut 10 Jahren kommt zur Behandlung der chronischen Hepatitis C die Kombinationsbehandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin zum Einsatz. Es gibt zwei verschiedene

Tabelle 1: Absolute und relative Kontraindikationen für eine Therapie der chronischen Hepatitis C²

Absolute Kontraindikationen

- Ausgeprägte Zytopenien
- Malignom mit ungünstiger Prognose
- Schwere kardiopulmonale Erkrankungen
- Aktive Autoimmunerkrankungen
- Schwangerschaft und Stillen
- Kinder unter 3 Jahre
- Schwere aktueller Alkoholmissbrauch
- Unkontrollierter Drogenmissbrauch
- Unbehandelte, schwere psychiatrische Erkrankung
- Akute Suizidalität
- Schwere akute oder chronische neurologische Erkrankungen

Relative Kontraindikationen

- Dekompensierte Leberzirrhose vor geplanter Lebertransplantation
- Autoimmunerkrankungen
- Hämoglobinopathien
- Asymptomatische koronare Herzerkrankung
- Unbehandelte Hypertonie
- Vaskuläre Erkrankungen
- Unbehandelte Schilddrüsenerkrankungen
- Epilepsie
- Polyneuropathie
- Frühere schwere Depressionen
- Suizidversuche in der Vorgeschichte
- Aktuell bestehende psychische Erkrankung
- Unzureichend eingestellter Diabetes mellitus
- Neurodermitis, Psoriasis, Sarkoidose
- Retinopathien
- Organtransplantation (nicht Lebertransplantation)
- Floride Infektion

Peginterferon-alfa-Präparate: Peginterferon alfa-2a (Pegasys®) und Peginterferon alfa-2b (Pegintron®). Ihre Wirksamkeit ist sehr ähnlich.⁴

Die Therapiedauer bei Infektionen mit HCV-2 oder HCV-3 beträgt in der Regel 24 Wochen. Eine virologische Abheilung (anhaltend negative HCV-RNA = «sustained virological response»; SVR) lässt sich damit bei gut 80% der Behandelten erreichen. Wenn nach 4 Wochen Behandlung keine HCV-DNA mehr nachweisbar ist («rapid virological response»; RVR), kann eine Reduktion der Therapiedauer auf 16 Wochen erwogen werden.^{5,6}

Bei einer Infektion mit HCV-1 lassen sich mit einer Behandlung mit Peginterferon/Ribavirin hingegen nur in etwa 42% bis 52% der erstmals Behandelten eine SVR erreichen. Bei etwa 30% bis 40% kommt es zu einem Rezidiv (sog. «Relapser»), bei etwa 10% bis 20% bleibt HCV-RNA permanent nachweisbar (sog. «Non-Responder»)^{7,8}.

Studien bei HCV-1

In den letzten Jahren wurden neue Substanzen, sogenannte «direct antiviral agents» (DAA) entwickelt, die gegen das HCV wirksam sind. In der Schweiz für die klinische Anwendung beim HCV-1 zugelassen sind bisher die beiden

NS3-4A-Proteasehemmer Telaprevir (Incivo®) und Boceprevir (Victrelis®), die in Kombination mit der bisherigen Standardbehandlung eingesetzt werden. Die in der Folge beschriebenen Studien wurden alle bei Personen mit einer chronischen HCV-1-Infektion durchgeführt.

Telaprevir

In der ADVANCE-Studie wurden 1088 Personen, die zuvor noch keine antivirale Therapie erhalten hatten, einer Standardtherapie mit Peginterferon/Ribavirin plus Placebo oder einer 12-wöchigen Dreifachtherapie («triple therapy») mit Telaprevir zugeteilt. Anschliessend erhielten alle Peginterferon/Ribavirin für weitere 12 bis 36 Wochen. Die Dreifachtherapie führte dabei zu einem signifikant besseren Therapieerfolg (SVR von rund 70% gegenüber rund 45% in der Kontrollgruppe).⁹

In der ILLUMINATE-Studie wurden 540 Personen mit einer 12-wöchigen Dreifachtherapie, anschliessend mit Peginterferon/Ribavirin behandelt. Dies führte ebenfalls bei rund 70% zu einer SVR. Untersucht wurde in dieser Studie in erster Linie, ob bei Personen mit einer RVR (nach 4 und 12 Wochen) die Folgebehandlung mit Peginterferon/Ribavirin auf 4 Wochen reduziert werden kann. In dieser Untergruppe führte die kürzere Therapie nicht zu weniger SVR (92% gegenüber 88%). Bei denjenigen, bei denen die HCV-DNA erst verzögert negativ wurde, waren trotz 48 Wochen Behandlung die Erfolgsaussichten deutlich kleiner (68%).¹⁰

In der REALIZE-Studie wurde eine Dreifachtherapie mit Telaprevir bei bereits einmal Behandelten mit einer Standardtherapie verglichen. Auch hier waren die SVR-Raten signifikant höher mit der Dreifachtherapie als mit der Standardtherapie (um 65% gegenüber 17%). Dabei spielte es keine wesentliche Rolle, ob direkt mit der 12-wöchigen Dreifachtherapie begonnen wurde, oder ob zuerst ein 12-wöchiger «lead-in» mit Peginterferon/Ribavirin erfolgte. Die Ansprechraten waren mit etwa 85% am grössten bei den «Relapsern», bei den «Partialrespondern» (bei denen die HCV-RNA um mindestens 2 «log-Stufen» abgefallen war) und den «Nullrespondern» betrugen sie immer noch um 55% bzw. 30%.¹¹

Boceprevir

In der SPRINT-2-Studie wurde eine Dreifachtherapie mit Boceprevir bei 1097 nicht-vorbehandelten Personen mit der Standardtherapie verglichen. Alle erhielten zuerst eine 4-wöchige «lead-in»-Behandlung mit Peginterferon/Ribavirin und danach entweder Peginterferon/Ribavirin plus Placebo für 44 Wochen oder eine Dreifachtherapie mit Boceprevir für 24 oder 44 Wochen. In der Gruppe mit der kürzeren Behandlung wurden bei denjenigen, bei denen nach 8 oder 24 Wochen noch HCV-RNA nachweisbar war, anschliessend nochmals für 20 Wochen Peginterferon/Ribavirin verabreicht. Auch in dieser Studie wurde eine deutliche Überlegenheit der Dreifachtherapie gegenüber der herkömmlichen Behandlung festgestellt (bei weisshäutigen Teilnehmenden: rund 67% SVR gegenüber 40%). Und auch hier konnte gezeigt werden, dass eine kürzere Behandlung genügt, wenn eine frühe Therapieantwort beobachtet werden kann. Bei denjenigen, bei denen nach 8 und 24 Wochen keine HCV-

Tabelle 2: Im Text verwendete Abkürzungen und Begriffe

DAA	Direct Antiviral Agents
IL28B	Das IL28B-Gen determiniert ein Interferon, das Interleukin-28. Ein genetischer Polymorphismus im Bereich dieses Gens hat ein besseres Ansprechen auf die HCV-Therapie zur Folge
Metavir	Mit dem Metavir-Score wird das Ausmass der Entzündung und Fibrosierung des Lebergewebes quantifiziert
NS3-4A	Die NS3-4A-Serinprotease wird vom HCV-Genom enkodiert und kann die körpereigene Abwehr gegen HCV beeinträchtigen
RVR	Rapid Virological Response
SVR	Sustained Virological Response

RNA nachweisbar war, wurden SVR-Raten um 96% erreicht. Wenn die HCV-RNA erst später negativ wurde, war eine 24-wöchige Dreifachtherapie + 20 Wochen Peginterferon/Ribavirin in ihrer Wirksamkeit vergleichbar mit einer 44-wöchigen Dreifachtherapie (SVR um 72%).¹²

Auch Boceprevir wurde bei vorbehandelten Personen untersucht (RESPOND-2-Studie). «Nullresponder» wurden dabei aber ausgeschlossen. Es fanden sich ebenfalls deutlich höhere Ansprechraten mit der Dreifachtherapie im Vergleich zur herkömmlichen Behandlung (62% gegenüber 21%). «Relapser» sprachen besser an als «Partialresponder» (72% gegenüber 46%).¹³

Behandlungsempfehlungen bei HCV-1-Infektionen

Für die Behandlung einer chronischen Hepatitis C mit dem Genotyp 1 gilt eine Dreifachtherapie mit Telaprevir oder Boceprevir heute als Behandlung der Wahl. Diese Dreifachtherapien sind mit einem grösseren Nebenwirkungsrisiko und enorm hohen Kosten verbunden. Deshalb muss die Indikation sehr restriktiv gestellt werden. Dies ist umso wichtiger, als in den nächsten Jahren weitere DAA den Therapieerfolg nochmals verbessern dürften.¹⁴ In Frage kommen diese Dreifachtherapien in erster Linie für HCV-Infizierte mit einer mindestens mittelschweren Leberfibrose (Metavir-Score F2 oder höher).¹⁵

Die beiden NS3-4A-Proteasehemmer wurden bisher nicht direkt miteinander verglichen. Aufgrund der vorhandenen Studien gelten sie bezüglich Ansprechraten als gleichwertig. Der Behandlungsablauf mit Telaprevir und Boceprevir ist jedoch etwas verschieden.¹⁵ Ein weiterer Unterschied liegt in der Häufigkeit und dem Spektrum der zu erwartenden Nebenwirkungen.

Wenn Telaprevir gewählt wird, wird die Behandlung mit der Dreierkombination von Peginterferon, Ribavirin und Telaprevir über 12 Wochen begonnen. Bei Therapieansprechen wird danach mit Peginterferon/Ribavirin weiterbehandelt. Die Dauer dieser zweiten Behandlungsphase richtet sich danach, ob die Betroffenen schon einmal behandelt waren, ob eine Zirrhose vorliegt und wie schnell die HCV-DNA nicht mehr nachweisbar ist.¹⁵ Als Stopp-Regeln für Telaprevir gelten: mehr als 1000 IU/ml HCV-RNA nach 4 oder 12 Wochen Dreifachtherapie, nachweisbare HCV-RNA nach 24

Wochen oder erneuter Nachweis von HCV-RNA, nachdem diese bereits einmal nicht mehr nachweisbar war.

Bei einer auf Boceprevir basierenden Behandlung wird mit einem 4-wöchigen «lead-in» mit Peginterferon/Ribavirin gestartet, danach wird mit der Dreifachtherapie begonnen. Die Dauer dieser Phase und einer allfälligen dritten Phase, in der nochmals die Zweierkombination Peginterferon/Ribavirin zum Einsatz kommt, richtet sich nach ähnlichen Kriterien wie bei Telaprevir.

Als Stopp-Regeln für Boceprevir gelten: 100 IU/ml HCV-RNA oder mehr nach 12 Wochen Behandlung, nachweisbare HCV-RNA nach 24 Wochen oder erneuter Nachweis von HCV-RNA, nachdem diese bereits einmal nicht mehr nachweisbar war.¹⁵

Unerwünschte Wirkungen

Die Behandlung der chronischen Hepatitis C ist mit häufigen und teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen behaftet. Unter der Behandlung mit Peginterferon/Ribavirin wird bei fast allen Behandelten ein grippeähnliches Syndrom mit Fieber, Schüttelfrost und Gliederschmerzen beobachtet. Es tritt typischerweise kurz nach der Peginterferon-Injektion auf und kann mit Paracetamol (Dafalgan® u.a.) behandelt werden. Oft viel schwieriger zu akzeptieren ist eine teilweise starke Müdigkeit, die über die ganze Behandlungsperiode anhalten kann. Häufig treten auch ekzemartige Hautausschläge mit Juckreiz auf. Sie lassen sich durch eine rückfettende Hautpflege behandeln, allenfalls können kurzfristig lokal Steroide eingesetzt werden.

Häufigste gefährlichere Nebenwirkungen unter Peginterferon/Ribavirin sind Anämie, Neutropenie und/oder Thrombozytopenie. Regelmässige Kontrollen des Blutbildes sind notwendig, initial wöchentlich, später nur noch alle 3 bis 6 Wochen. Bei Anämien wird primär die Dosis von Ribavirin reduziert. Eine Behandlung mit Erythropoietin wirkt der Anämie entgegen und kann bei Hämoglobinwerten unter 10 mg/dl erwogen werden.⁶ Bei Neutropenie oder Thrombozytopenie wird primär die Interferondosis reduziert. Ob Wachstumsfaktoren wie Filgrastim (G-CSF, Neupogen® u.a.) das Risiko für Infektionen vermindern, ist unklar, ihr Einsatz umstritten.

Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch sind psychische, vor allem depressive Störungen. Beim Auftreten von depressiven Symptomen wird der frühzeitige Beizug von psychiatrisch geschulten Fachleuten empfohlen. Häufigste endokrine Nebenwirkungen sind eine Hypo- oder Hyperthyreose. Neben den Blutbildkontrollen werden regelmässige Kontrollen der Elektrolyte, von Kreatinin, Harnsäure, Leberwerten, Bilirubin und TSH empfohlen.^{7,16}

Im Vergleich zu Peginterferon/Ribavirin allein treten Anämien und in Folge davon Therapieabbrüche bei Dreifachtherapie mit Telaprevir oder Boceprevir etwa doppelt so häufig auf (Anämien bei bis 50% der Behandelten). Auch Hautprobleme werden unter Dreifachtherapie – insbesondere unter Telaprevir – gehäuft beobachtet. Die Ausschläge gleichen denen unter Peginterferon/Ribavirin, sind aber häufig schwerer und führen häufiger zu Therapieabbrüchen. Von Therapiebeginn an soll eine intensive Hautpflege durchgeführt werden.¹⁷ Selten wurden auch lebensbedrohliche Hautnebenwirkungen wie das DRESS-Syndrom («drug

reactions with eosinophilia and systemic symptoms») oder das Stevens-Johnson-Syndrom beobachtet.¹⁸

Ebenfalls häufiger sind bei Dreifachtherapie Übelkeit und Durchfälle. Unter Telaprevir wurden ausserdem vermehrt anorektale Beschwerden, unter Boceprevir Geschmacksstörungen, Müdigkeit, und Neutropenien beobachtet.¹⁷

Interaktionen

Telaprevir und Boceprevir sind beides Substrate und Hemmer des Zytochroms 3A4 und des Transporterproteins P-Glykoprotein. Bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die über das CYP3A4 metabolisiert werden, ist mit höheren Medikamentenspiegeln derselben und damit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen zu rechnen. Die gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-Hemmern können andererseits zu vermehrten Nebenwirkungen, Induktoren zu einer verminderten Wirkung von Telaprevir und Boceprevir führen.¹⁹ Interaktionen können über spezialisierte Internet-Seiten abgefragt werden (z.B. an folgender Adresse: www.hep-druginteractions.org).

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Peginterferon alfa-2a (Pegasys®) wird in einer fixen Dosis von 180 mcg, Peginterferon alfa-2b (Pegintron®) dagegen gewichtsadaptiert in einer Dosis von 1,5 mcg/kg Körpergewicht einmal pro Woche subkutan verabreicht. Ribavirin (Copegus®, Rebetol®) wird bei der Behandlung von HCV-2 und HCV-3 entweder in einer fixen täglichen Dosis von 2-mal täglich 400 mg oder in einer gewichtsadaptierten Dosierung von 800 mg bis 1600 mg (12 mg bis 15 mg/kg) oral eingenommen. Bei der Behandlung von HCV-1 wird die höhere Dosierung (15 mg/kg) verwendet.

Telaprevir (Incivo®), als Tabletten zu 375 mg erhältlich, wird in der Dosis von 3-mal täglich 750 mg gegeben. Die Einnahme sollte alle 7 bis 9 Stunden mit einer kleinen Mahlzeit erfolgen.

Boceprevir (Victrelis®), als Kapseln zu 200 mg erhältlich, wird in der Dosis von 3-mal 800 mg pro Tag gegeben. Die Einnahme soll ebenfalls alle 7 bis 9 Stunden mit einer kleinen Mahlzeit erfolgen.

Telaprevir und Boceprevir sind limitiert kassenzulässig. Die empfohlene Dosis soll wegen der raschen Entwicklung von Resistenzen nicht reduziert werden. Die Kosten der Behandlung sind enorm: eine Behandlung mit Peginterferon/Ribavirin allein (24 Wochen für eine Infektion mit HCV-2 oder HCV-3) kostet bereits gut 12'000 Franken. Die neuen Dreifachtherapie kosten ein Mehrfaches: die kürzesten Behandlungen verursachen Medikamentenkosten von CHF 42'400.- (Boceprevir) bzw. CHF 47'800.- (Telaprevir), die teuersten Varianten (z.B. bei Zirrhose) sogar von CHF 61'400.- (Telaprevir) bzw. CHF 75'800.- (Boceprevir).

Schlussfolgerungen

Bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C sind in den letzten Jahren grosse Fortschritte erzielt worden. Infektionen mit den HCV-2 und HCV-3 sind mit einem relativ geringen Therapieaufwand und mit vertretbaren Nebenwirkungen in den meisten Fällen heilbar. Die Kombination von

Peginterferon alfa und Ribavirin bleibt hier die Standardbehandlung. Die Therapieresultate bei Infektionen mit dem HCV-1 waren bisher unter dieser Standardbehandlung sehr unbefriedigend. Unter einer Dreifachtherapie mit Zugabe von Telaprevir oder Boceprevir sind die Chancen selbst für Individuen, die auf eine frühere Therapie unvollständig angesprochen haben, deutlich angestiegen. Die verbesserten Heilungschancen müssen aber mit mehr und schwerwiegenden Nebenwirkungen erkauft werden. Deshalb spielt die richtige Indikationsstellung zur Therapie eine entscheidende Rolle, insbesondere bei HCV-1-Infektionen. Diese soll durch Fachleute mit der entsprechenden Erfahrung erfolgen und hat zum Ziel, einerseits Langzeitfolgen der chronischen Hepatitis C, andererseits Enttäuschungen oder schwerwiegenden Komplikationen der Therapie zu verhindern.

Literatur

- 1 Moradpour D, Blum HE. *Ther Umsch* 2011; 68: 175-81
- 2 Cornberg M et al. *Liver Int* 2011; 31 (Suppl 2): 30-60
- 3 Prasad L et al. *J Viral Hepat* 2009; 16: 644-9
- 4 Sarrazin C et al. *Z Gastroenterol* 2012; 50: 57-72
- 5 Andriulli A et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 397-404
- 6 European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64.
- 7 Fried MW et al. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82
- 8 Manns MP et al. *Gut* 2006; 55: 1350-9
- 9 Jacobson IM et al. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-16
- 10 Sherman KE et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014-24
- 11 Zeuzem S et al. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-28
- 12 Poordad F et al. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-1206
- 13 Bacon BR et al. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-17
- 14 Sarrazin C et al. *J Hepatol* 2012; 56 (Suppl 1): S88-S100
- 15 Swiss Association for the Study of the Liver. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13516
- 16 Lee SS et al. *Liver Int* 2012; 32: 1270-7
- 17 Hézode C. *Liver International* 2012; 32 (Suppl 1): 32-8
- 18 Cacoub P et al. *J Hepatol* 2012; 56: 455-63
- 19 Kiser JJ et al. *Hepatology* 2012; 55: 1620-8

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. Carl M. Oneta, Schaffhauserstr. 7, CH-8400 Winterthur

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), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 33/34 (2011/12): 102 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

© 2012 Infomed Wil. All rights reserved.