

# pharma-kritik

AZB 9500 Wil

ISSN 1010-5409

25. Januar 2013

Jahrgang 34

Nummer 10/2012

Die Basis unserer Pharmakotherapie ist defizitär (E. Gysling) ..... 37

Hinweis: pharma-kritik im Jahr 2013 ..... 40

## *ceterum censeo*

### Die Basis unserer Pharmakotherapie ist defizitär

Companies have no interest in doing studies to answer scientific or therapeutic questions. The only trials that count are the ones that turn up a positive result that can be published in a reputable journal with the names of leading academics as the authors.

Aus David Healy: Pharmageddon. 2012, University of California Press (ISBN 978-0-520-27098-5)

Vor vielen Jahren – in der ersten Nummer dieses Blattes – äusserte ich die Hoffnung, dank wissenschaftlicher Behandlungsprinzipien werde es mehr und mehr dazu kommen, dass man sich international über die besten Behandlungsmethoden einig wäre. Seither hat sich vieles verändert, «evidence based medicine» ist in aller Munde und dennoch fehlen uns nicht selten allgemein gültige, verlässliche Grundlagen unserer Arzneimitteltherapie. Ärgerlicher noch: Wir sind uns gar nicht immer bewusst, wie zweifelhaft die Daten sind, auf die sich Guidelines und Therapieempfehlungen stützen. Ich möchte deshalb einige der mehr oder weniger aktuellen Probleme aufzeigen.

#### *Beispiel Betablocker*

Während früher Betablocker durchaus als gute Antihypertensiva galten, wurden in den letzten Jahren immer wieder Zweifel an einem klinisch relevanten Nutzen dieser Medikamente (als Antihypertensiva) geäussert. Wie in unserer Zeitschrift bereits ausgeführt, ist die nach modernen Gesichtspunkten bescheidene Evidenzbasis mindestens teilweise für die ungünstige Beurteilung verantwortlich.<sup>1</sup> Es überrascht nicht, dass die kürzlich publizierte systematische Übersicht in der Cochrane Library ebenfalls zum Schluss kommt, Betablocker würden sich nicht als Antihypertensiva der ersten Wahl eignen – sie könnten weder Schlaganfälle verhüten noch würden sie die Gesamt mortalität oder koronare Ereignisse signifikant reduzieren. Bemerkenswert ist jedoch, dass die Autoren dieser Arbeit die Qualität

der vorhandenen Daten für so gering einschätzen, dass der tatsächliche Nutzen stark von der aktuellen Beurteilung abweichen könnte – d.h. deutlich grösser (oder auch kleiner) sein könnte.<sup>2</sup>

Für weniger umstritten wird zur Zeit der Nutzen der Betablocker bei der Herzinsuffizienz angesehen. Dabei handelt es sich allerdings um eine Indikation, die nur für eine relativ kleine Zahl Betablocker dokumentiert ist. Zur Frage der klinischen Bedeutung bei der Herzinsuffizienz schweigt die Cochrane Library. Aktuell ist zwar eine Übersicht zur Herzinsuffizienz bei Kindern verfügbar; diese kommt aber zum Schluss, es seien nicht genug Daten zu den Betablockern vorhanden.<sup>3</sup> Was die Herzinsuffizienz allgemein (also auch bei Erwachsenen) anbelangt, gibt es zwar seit 2009 ein Cochrane-Protokoll, aber keine Arbeit.

Betablocker werden seit den 1960-er Jahren in Klinik und Praxis verwendet. Da sollte man doch meinen, wir wüssten heute ordentlich gut Bescheid zu diesen Mitteln. Dass dies nicht der Fall ist, zeigt einen schwerwiegenden Mangel der medizinischen Forschung auf. Sobald nämlich das Patent für ein Präparat abgelaufen ist, verliert die pharmazeutische Industrie jedes Interesse an klinischen Studien mit dieser Substanz. Im besten Fall dient ein solches Mittel dann noch als Vergleichssubstanz in Studien, in denen die Überlegenheit neuer Präparate demonstriert werden kann. Solche Studien können ja tatsächlich so angelegt werden, dass das ältere (nicht mehr patentierte) Arzneimittel statistisch weniger wirksam oder allenfalls weniger gut verträglich erscheint. Viele ältere Substanzen verschwinden jedoch einfach aus den klinischen Studien, was zur Folge hat, dass für diese Mittel dann Studien fehlen, die nach neueren Gesichtspunkten oder Standards durchgeführt sind. Warum werden keine öffentlich finanzierten Studien mit wichtigen Medikamenten durchgeführt? Das Argument, solche Studien seien finanziell nur für die Industrie verkraftbar, ist nichtig. Wären im Laufe der Jahre von jeder Betablocker-Grosspackung auch nur 5 Rappen in eine öffentlich verwaltete Kasse zu Gunsten von klinischen Studien geflossen, so wäre reichlich Geld zur Verfügung gestanden, um diejenigen Studien durchzuführen, die uns jetzt fehlen.

#### *Beispiel Statine*

Wie gut ist die Evidenz, auf der unser Verschreibeverhalten beruht? Warum wählen wir nun z.B. gerade Rosuvastatin (Cre-

stor<sup>®</sup>) und nicht Atorvastatin (Sortis<sup>®</sup> u.a.)? Oder umgekehrt? Zwar hat uns die ausgeprägte Senkung des LDL-Cholesterins mit Statinen zumindest in der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Krankheiten einen klinisch bedeutsamen Nutzen gebracht. Entsprechend werden heute Statine sehr «grosszügig» verordnet. Wie bei anderen häufig verwendeten Medikamenten gilt aber auch für die Gruppe der Statine, dass der Stellenwert der einzelnen Substanzen trotz jahre- oder jahrzehntelangem Gebrauch schwierig einzuschätzen ist. Weshalb? Es gibt praktisch keine Studien, in denen verschiedene Statine *direkt* bezüglich klinisch «harter» Endpunkte verglichen worden wären. Der Stellenwert eines Medikamentes ergibt sich ja aus der «klinischen Schlussbilanz», die sich nicht an Surrogatendpunkten – Cholesterinwerten – ablesen lässt, sondern schergewichtig auf klinischen Ereignissen beruht. Natürlich müssen daneben auch weniger zuverlässig «messbare», aber ebenfalls bedeutsame Auswirkungen – z.B. Interaktionen – mit in Rechnung gestellt werden. Fehlen aber gute Daten zu den klinisch relevanten Endpunkten, so ist keine zuverlässige Beurteilung, kein adäquater Vergleich und somit eigentlich auch keine rationale Wahl eines Mittels möglich.

#### *Beispiel Antidiabetika*

Die oralen Antidiabetika sind ein besonders krasses Beispiel dafür, wie wir während Jahren mit Surrogat-Daten – lies: glykosyliertes Hämoglobin, Nüchternblutzuckerwerte usw. – dazu veranlasst werden, neue Mittel zu verschreiben. Ein Teil der «neuen» Antidiabetika ist seit mehr als 10 Jahren auf dem Markt; seither sind Millionen von Diabeteskranken mit Gliniden und Glitazonen behandelt worden. Abgesehen von der Tatsache, dass Rosiglitazon (Avandia<sup>®</sup>) bereits verbannt wurde und somit bereits einen eindeutigen (nämlich negativen) Stellenwert hat, besteht nach wie vor keine Klarheit zur Frage nach dem tatsächlichen Nutzen dieser Medikamente. (Dies gilt natürlich ebenfalls für Medikamente wie die Gliptine, die «erst» vor fünf oder sechs Jahren eingeführt wurden.) Gerade das Beispiel von Rosiglitazon, aber auch dasjenige von Rimona-bant (Acomplia<sup>®</sup>) – das übergewichtigen Diabeteskranken nicht selten «off label» verschrieben wurde – zeigt, wie wichtig es ist, eine genaue Gesamtbeurteilung vornehmen zu können.

#### *Beispiel Oseltamivir*

Mit dem Winter kommt die Grippezeit und damit die behördliche Empfehlung, bei gefährdeten Personen möglichst früh Oseltamivir (Tamiflu<sup>®</sup>) einzusetzen. Was nützt aber Oseltamivir tatsächlich? Diese Frage ist offensichtlich nicht ganz so einfach zu beantworten. Obwohl das Medikament «zur Therapie und Prophylaxe der Influenza A und B bei Erwachsenen und Kindern» zugelassen ist und von den verschiedensten Stellen als wirksam propagiert wird, lautet die Beurteilung in der entsprechenden Cochrane-Analyse sehr zurückhaltend. Schon im Jahr 2009 kamen die für diese Analyse Verantwortlichen zum Schluss, die verfügbaren Daten genügten nicht, um eine prophylaktische Wirkung bezüglich respiratorischer Komplikationen anzunehmen. Als wesentliches Problem wurde bezeichnet, dass die Daten von zahlreichen Studien nur in summarischer Form zur Verfügung standen.<sup>4</sup> Im Dezember 2009 erklärte sich dann die Herstellerfirma (Roche) bereit, unabhängigen Fachleuten die vollständigen Daten zu den Oseltamivir-Studien freizugeben. Dies ist nun allerdings auch heute (Januar 2013) noch nicht geschehen!<sup>5</sup> In der neuesten Cochrane-Analyse zu den

Neuraminidasehemmern schreiben die Autoren, diese Medikamente verkürzten die Dauer einer Influenza-Erkrankung um rund 21 Stunden, hätten jedoch keinen Einfluss auf die Übertragung des Virus oder auf respiratorische Komplikationen.<sup>6</sup> Wenn die bisher nicht offengelegten Resultate aber tatsächlich auf eine bessere Wirksamkeit schliessen lassen, so würde man denken, die Herstellerfirma hätte alles Interesse, dies auch von unabhängigen Experten bestätigen zu lassen. So drängt sich aber die Folgerung auf, an den Daten sei doch etwas faul. (Es ist mir bewusst, dass Roche heute wie alle namhaften Firmen Studienresultate im Internet publiziert – ich werde weiter unten auf die digitalen Studienregister eingehen.)

#### *Beispiel Schmerzmittel*

Dass heute in der Schweiz Metamizol (Novalgin<sup>®</sup>) und verschiedene Opioide ohne genügende Evidenzbasis sowie Paracetamol (Dafalgan<sup>®</sup> u.a.) in viel zu hohen Dosen verschrieben werden, habe ich schon wiederholt erwähnt. Das in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit dargestellte Ausmass der irrationalen Schmerzmitteltherapie hat mich dennoch überrascht.<sup>7</sup> Wenn man bedenkt, dass z.B. Metamizol in weiten Teilen der Welt gänzlich verboten ist und dass in den letzten Jahren ebenfalls weltweit vor zu hohen Paracetamol-Dosen gewarnt wird,<sup>8</sup> so fällt es schwer, noch an einen internationalen Konsens in Therapiefragen zu glauben.

#### *Beispiel Antidemenz-Medikamente*

Der erfreulichen Tatsache, dass die Menschen in vielen Ländern immer älter werden, steht die deprimierende Realität einer zunehmenden Demenzepidemie gegenüber. Alle nur einigermaßen kritischen Fachleute sind sich einig darüber, dass uns zur Zeit – hoffentlich nicht mehr für lange – keine gute medikamentöse Prophylaxe oder Therapie der Alzheimer-Demenz zur Verfügung steht. Zum Stellenwert der vorhandenen Medikamente (Cholinesterasehemmer, Memantin) gehen die Meinungen weit auseinander. Das hängt zum Teil damit zusammen, dass die Wertung der Qualität dieser Mittel (Symptomskalen, subjektive Beurteilung durch die Betreuenden u.ä.) umstritten ist. Wenn bei jemandem eine Wirkung erreicht wird, handelt es sich um eine aufschiebende oder rein symptomatische Wirkung.

Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2008, die 59 Studien mit Antidemenz-Medikamenten umfasst, ist zum Schluss gekommen, dass sich mit diesen Mitteln zwar statistisch signifikante Effekte, aber klinisch kaum nennenswerte Verbesserungen erreichen liessen.<sup>9</sup> So kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, die (keineswegs nebenwirkungsfreie) Behandlung mit Antidemenz-Medikamenten erfolge meistens, «ut aliquid fieri videatur».

#### *Beispiel Antidepressiva*

Antidepressiva geben immer wieder zu Kontroversen Anlass. Ich erinnere an die Frage nach dem Nutzen/Risiko-Verhältnis dieser Medikamente bei Kindern und jungen Leuten. Obwohl in der Fachinformation heute konsequent darauf hingewiesen wird, dass mindestens Personen unter 18 keine Antidepressiva erhalten sollten, werden diese Mittel immer wieder «off label» verschrieben. Auch in diesem Fall beruht der Glaube an die Wirksamkeit auf dem Unwissen über die Tatsache, dass Studien mit negativen Resultaten gar nicht veröffentlicht wurden.

Jedenfalls wird auch in der neuesten Cochrane-Analyse festgestellt, es bestehe eine grosse Unsicherheit in Bezug auf den Nutzen der Antidepressiva bei jungen Leuten und das Suizidrisiko unter Behandlung dürfe nicht vernachlässigt werden.<sup>10</sup>

Auch bei den Erwachsenen wird der Nutzen dieser Medikamente oft überschätzt. Das britische National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) rät, chronisch-unterschwellige oder leichte depressive Symptome primär nicht mit Antidepressiva zu behandeln,<sup>11</sup> obwohl auch in diesem Fall wohl oft zur chemischen Therapie gegriffen wird. Irritierend ist dabei, dass sich der medikamentöse Übereifer keineswegs auf die Allgemeinpraxis beschränkt, sondern mindestens so sehr auch in der fachärztlichen Praxis vorherrscht. Das anfangs zitierte Buch von David Healy enthält zahlreiche Beispiele, wie die Industrie gerade auf dem Gebiet der Psychiatrie mit Hilfe von Fachexperten Pseudo-Indikationen propagiert. Dieses Phänomen beschränkt sich allerdings nicht auf die Psychiatrie.

### Manipulierte Evidenz

Was Healy in seinem Buch sehr gut darstellt, ist die Tatsache, dass die Industrie mit geeigneten Studienprotokollen die Evidenz so zur Geltung bringen kann, dass immer das neuere, teurere Präparat besser abschneidet. Auf diese Weise wird der ursprüngliche Sinn der «evidence based medicine», die eigentlich dem kritischen Hinterfragen der Daten dienen sollte, pervertiert. Der grosse Glaube an die sogenannte Evidenz hat dann zur Folge, dass Pseudofortschritte z.B. im Bereich der Neuroleptika von führenden Expertinnen und Experten auf dem entsprechenden Fachgebiet als echte Fortschritte propagiert und entsprechend an Fortbildungsveranstaltungen verbreitet werden. Das grosse Tamtam um die «atypischen» Neuroleptika hat ja sehr wirksam dazu geführt, dass massenweise Medikamente wie Olanzapin (Zyprexa® u.a.) – nicht selten auch «off label» – verschrieben und die Nachteile dieser Medikamente (Gewichtszunahme, Diabetes) lange vernachlässigt wurden. Erst neuerdings wird man sich bewusst, dass die sogen. Zweitgenerations-Neuroleptika gegenüber älteren Neuroleptika keine sicheren Vorteile aufweisen.<sup>12</sup>

Die starke Einflussnahme der interessierten Kreise auf das, was wir heute unter «evidence based medicine» verstehen, hat zur Folge, dass andere Aspekte – ältere Medikamente, nicht-medikamentöse Massnahmen – an Bedeutung verlieren oder ganz einfach zu wenig untersucht werden. Natürlich versuchen wir, in unseren Zeitschriften diesem Trend Gegensteuer zu geben und Industrie-unabhängige Evidenz in den Vordergrund zu rücken. Konsultiert man aber die Cochrane Library, so findet man bei der Frage nach nicht-medikamentösen Massnahmen nur allzu häufig die Schlussfolgerung «zu wenig Studien, zu wenig aussagekräftig, zu heterogene Resultate».

### Die wichtigsten Probleme

Die wichtigsten Probleme, die zum Defizit unseres Wissens führen, lassen sich recht gut identifizieren. Wenigstens ein Teil davon würde sich ohne grosse Schwierigkeiten beheben lassen:

- *Transparenz verbessern:* Die Daten zu den klinischen Studien müssen in geeigneter Form frei zugänglich gemacht werden. Aktuell gibt es eine ganze Reihe von Studienregistern, deren Qualität jedoch zu wünschen übriglässt.<sup>13</sup> Sehr häufig fehlen insbesondere die Resultate oder dann sind diese so dargestellt, dass sie kaum

interpretierbar sind. Die Veröffentlichung sollte einerseits die tatsächlichen Resultate vollständig und unverändert (d.h. ohne statistische Manipulation) wiedergeben, andererseits in einer Kurzzusammenfassung wesentliche Aspekte festhalten (z.B. ob die vorgegebenen Studienziele erreicht worden sind). Damit vermieden wird, dass einzelne Studien unberücksichtigt bleiben oder doppelt gezählt werden, ist es notwendig, sämtliche Studien an *einer* zentralen Adresse zu registrieren – beispielsweise bei der WHO (WHO ICTRP).

- *Studienmethodologie verbessern:* Damit klinische Studien tatsächlich zu praxisrelevanten Resultaten gelangen können, müssen in vielen Bereichen die Beurteilungsskalen revidiert oder vollständig neu geschaffen werden. Ich denke hier z.B. an die wenig aussagekräftige Hamilton-Skala zur Beurteilung von Antidepressiva, aber auch an andere neuropsychiatrische, rheumatologische und noch weitere Skalen.
- *Unerwünschte Wirkungen besser dokumentieren und publik machen:* Viele Probleme liessen sich vermeiden, wenn die Nebenwirkungen eines neuen Mittels mindestens in den ersten Jahren nach der Markteinführung intensiv gesucht, erfasst und bekannt gemacht würden. Es ist absurd anzunehmen, nur «statistisch signifikante» Probleme seien von Belang. Je besser sogenannte Signale beachtet werden, desto früher kann auch vor möglichen Nebenwirkungen gewarnt werden. Das britische System, in dem «zu überwachende» Mittel durch ein schwarzes Dreieck bezeichnet werden, ist einfach und wirkungsvoll.
- *Studien zu generisch erhältlichen Medikamenten durchführen:* Es würde uns in der Praxis sehr viel nützen, wenn wir auch zu älteren Medikamenten über gute Daten aus vergleichenden Studien verfügten. So könnte z.B. auch das Dilemma behoben werden, ob es denn nun wirklich sinnvoll ist, Metamizol zu verschreiben. Wahrscheinlich müssten solche Studien unabhängig von der Industrie durchgeführt werden; eine indirekte Finanzierung via einen Finanzpool aus umsatzabhängigen Pflichtbeiträgen ist denkbar.

Etzel Gysling

### Literatur

- 1 Ritzmann P. *pharma-kritik* 2008; 30: 17-20
- 2 Wiysonge CS et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD002003
- 3 Frobel AK et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD007037
- 4 Jefferson T et al. *BMJ* 2009; 339: b5106
- 5 [www.bmj.com/tamiflu](http://www.bmj.com/tamiflu)
- 6 Jefferson T et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD008965
- 7 Theiler R, Wyrsh B. *Schweiz Med Forum* 2012; 12: 645-51
- 8 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239821.htm>
- 9 Raina P et al. *Ann Intern Med* 2008; 148: 379-97
- 10 Hetrick SE et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD004851
- 11 <http://publications.nice.org.uk/depression-in-adults-cg90>
- 12 Härtling L et al. *Ann Intern Med* 2012; 157: 498-511
- 13 Viergever RF, Ghersi D. *PloS One* 2011; 6: e14701

## ***Hinweis: bitte lesen!***

---

### **pharma-kritik im Jahr 2013**

Im Jahr 2013 sind es 18 Jahre her, seit wir begonnen haben, unsere Texte im Internet zu publizieren. Heute sind wir so weit, dass andere Zeitschriften teilweise *nur* noch via Internet erhältlich sind. Wir wünschen uns keine so radikale Änderung, haben uns aber doch entschlossen, *jährlich nur noch zwölf Nummern als «Print»* per Post zu verschicken. Seit längerer Zeit machen wir bekanntlich kurze Texte (insbesondere die «Bad Drug News») nur im Internet, dafür jedoch jedermann zugänglich.

Von jetzt an wird auch ein Teil der pharma-kritik-Texte, die unseren Abonentinnen und Abonnenten vorbehalten sind, nur im Internet veröffentlicht. Damit Sie nicht nachsehen müssen, ob ein Text erschienen ist, können Sie die folgenden Verfahren benutzen:

- Sie abonnieren den Infomed-Newsfeed. Wenn Ihnen der Begriff «Newsfeed» fremd ist, lesen Sie bitte den entsprechenden Text in infomed-screen (frei zugänglich, <http://screen-feed.notlong.com>). Sie können unseren Feed abonnieren, indem Sie auf das entsprechende Symbol («News abonnieren») auf unserer Homepage klicken.
- Sie bestellen die nicht per Post versandten Texte als PDF via e-mail. Diese neue Möglichkeit wird nächstens auf unserer Homepage angeboten. Wenn Sie diese Dienstleistung beanspruchen möchten, bitten wir Sie, sich dafür einzuschreiben (analog den «Fulltexts in the Internet»).

Der *Newsfeed* hat verschiedene Vorteile: Der Feed weist auf sämtliche neuen Infomed-Texte hin und vermittelt auch alle Kurztex-te. So müssen Sie z.B. die «Bad Drug News» nicht mehr auf unserer Homepage aufsuchen, sondern erhalten sie mit dem Feed gleich mitgeliefert. Noch besser: Sie können den Feed auf verschiedenen Geräten (also z.B. auf einem Smartphone, auf einem Tablet und dazu auch auf Ihrem Computerbildschirm) ansehen. Das bedeutet, dass Sie unsere Kurznachrichten auch unterwegs verfügbar haben.

Für den Fall, dass Sie tatsächlich keinen Internet-Zugang haben oder gar dem Computer abgeschworen haben, gibt es schliesslich die Möglichkeit, die im Internet publizierten und im Abo inbegriffenen Texte doch auf Papier zu erhalten. Sie würden dabei allerdings in Kauf nehmen, diese Texte nur gelegentlich (als «Sammelsendung») zu erhalten. Wenn Sie sich für diese Lösung entscheiden, bitten wir Sie, mit unserem Sekretariat Kontakt aufzunehmen.

Vielen Dank für Ihr Verständnis.

### **Dank**

Mit grosser Dankbarkeit nennen wir hier die Namen der Personen, die uns bei diesem Jahrgang als Autorinnen oder Autoren oder bei der Durchsicht der Texte geholfen haben:

Stefan Aebi, Luzern  
Peter Bauerfeind, Zürich  
Barbara Bertisch, St. Gallen  
Regula Brodbeck, Aarau  
Monica Castiglione, Genève  
Elena Dalrio, Nussbaumen bei Baden  
Thomas Erb, Basel  
Thomas Fabian, Siebnen  
Martin Fey, Bern  
Ludwig Heuss, Zollikerberg  
Benedikt Holzer, Thun  
Udo B. Hoyme, Erfurt  
Margaret Hüsler, Zürich  
Stephan Lautenschlager, Zürich  
Darius Moradpour, Lausanne  
Beat Müllhaupt, Zürich  
Carl M. Oneta, Winterthur  
Christoph Rochlitz, Basel  
Thomas Schnider, St. Gallen  
David Semela, St. Gallen  
Nasser Semmo, Bern  
Urs Strebel, Männedorf  
Beat Thürlimann, St. Gallen  
Irene Vogel Kahmann, Schaffhausen

---

## **pharma-kritik**

---

[www.pharma-kritik.ch](http://www.pharma-kritik.ch)

e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto: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 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](http://www.infomed.org) – e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2012 Infomed Wil. All rights reserved.