

HbA_{1c}-Verlauf unter Rosiglitazon

Ein Praxiserfahrungsbericht über die einjährige Therapie von 640 Typ-2-Diabetikern

URS KIENTSCH, MEINRAD GOOD

Systematische Untersuchungen zur medikamentösen Therapie in der täglichen Praxis sind eine wertvolle Ergänzung zu den in klinisch kontrollierten Studien gewonnenen Erkenntnissen. Im folgenden Bericht werden Praxiserfahrungen mit dem Thiazolidindion Rosiglitazon bei 640 Typ-2-Diabetikern vorgestellt. Der Beobachtungszeitraum betrug zwölf Monate. Insbesondere konnte im Rahmen der Erhebung erstmals die in der Praxis vollzogene Anwendung von Rosiglitazon mit anderen oralen Antidiabetika systematisch erfasst werden.

Einleitung

Die Zahl der an Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankten wurde im Jahr 1995 auf weltweit 135 Millionen (4%) geschätzt (1). Bis zum Jahr 2025 wird sich die Zahl laut Prognose auf 300 Millionen (5,4%) erhöhen (1). Die Forschung hat gezeigt, dass nebst Fehlernährung und mangelnder Bewegung auch genetische Faktoren eine bedeutende Rolle bei der Entstehung des Typ-2-Diabetes spielen (2). Beispielsweise zeigen Indianer oder Bewohner von Pazifikinseln bei westlicher Ernährungsweise eine Inzidenz an Typ-2-Diabetes von 30 bis 40 Prozent, was rund ein Faktor 10 über der Häufigkeit in der europäischen Bevölkerung liegt (2). Meistens weist der Typ-2-Diabetiker ein metabolisches Syndrom auf, eine Kombination von Adipositas, Hyperlipidämie und Hypertonie. Das auffallendste Merkmal des metabolischen Syndroms, die Adipositas, gilt denn auch als eigentliche Ursache der weltweiten Erkrankung an Typ-2-Diabetes. Folgeerkrankungen spielen eine wesentliche Rolle bei Diabetikern, insbesondere koronare Erkrankungen und Nierenfunktionsstörungen. Das Risiko für eine koronare Herzkrankheit erhöht sich bei diesen Patienten um das Zwei- bis Vierfache und verursacht eine dreifach erhöhte Mortalität bei Männern, unabhängig von Alter, Cholesterinwert, Nikotinabusus und arterieller Hypertonie (3, 4). Auch wurde ein Zusammenhang zwischen dem glykosylierten Hämoglobin HbA_{1c} und dem KHK-Risiko nachgewiesen: Bei einem Anstieg des HbA_{1c}-Wertes um 1 Prozent nimmt das KHK-Risiko um 10 bis 11 Prozent zu (3). Die komplexen biochemischen Stoffwechselstörungen, die dem Typ-2-Diabetes zu Grunde liegen, werden auf eine reduzierte oder fehlende Wirkung des Insulins

Praxiserfahrung mit Rosiglitazon

Die wichtigsten Ergebnisse

- Durch die Therapie mit dem Insulinsensitizer Rosiglitazon konnte das HbA_{1c} nachhaltig gesenkt werden. Unter der Rosiglitazon-Monotherapie reduzierte sich der HbA_{1c}-Wert um 0,7%, in Kombination mit Metformin um 1,0%, mit Sulfonylharnstoff um 1,1% und mit Metformin plus Sulfonylharnstoff um 1,0%. Die Reduktion des HbA_{1c} war abhängig vom Ausgangswert: Patienten mit einem HbA_{1c} > 8,0% reduzierten den Wert um 1,5%, bei einem HbA_{1c} zwischen 7 und 8% um -0,5% und bei HbA_{1c} ≤ 7,0 um 0,2%. Übergewichtige Patienten reduzierten das HbA_{1c} ebenso: Bei einem BMI > 27 um 1,1% und bei einem BMI ≤ 27 um 0,6%.
- Während der Praxisbeobachtung wurden keine klinisch signifikant erhöhten Werte beim Leberenzym Alaninaminotransferase (ALT) diagnostiziert. Dies unterstützt die in klinischen Studien gewonnenen Erkenntnisse bei über 4500 Patienten: Zwischen allfällig erhöhten ALT-Werten und der Therapie mit Rosiglitazon besteht kein Zusammenhang.
- Bei insgesamt 4486 Visiten wurden bei 12,5% (80/640) der Patienten 94 Spontanmeldungen zu unerwünschten Wirkungen registriert. Am häufigsten wurden gemeldet: Ödeme (1,7%), Gewichtszunahme (1,4%), Kopfschmerzen (1,4%), Hypoglykämie (0,9%) und Nausea (0,8%).

auf die Muskel-, Fett- und Leberzellen zurückgeführt, die so genannte Insulinresistenz (2). Es wird vermutet, dass die im Blut vorhandenen freien Fettsäuren, die übermäßig im Bauchfett vorhanden sind,

HbA_{1c}-Verlauf unter Rosiglitazon

die an der Vermittlung der Insulinwirkung beteiligten intrazellulären Proteine beeinflussen, was eine Insulinresistenz zur Folge hat. Das verminderte Ansprechen der Muskel-, Fett- und Leberzellen kann während einer bestimmten Zeit mit einer gesteigerten Insulinproduktion kompensiert werden. Der dadurch entstehende Hyperinsulinismus ist möglicherweise für die Entstehung der Hypertonie mitverantwortlich. Mit der Zeit können die insulin-

produzierenden Betazellen den immer grösseren Insulinbedarf nicht mehr kompensieren, und die Glukosekonzentration im Blut erhöht sich.

Zur gezielten medikamentösen Therapie der Insulinresistenz wurden in den letzten Jahren mehrere innovative Medikamente entwickelt. Dazu gehört Rosiglitazon (Avandia®), der erste Vertreter der Klasse der Thiazolidindione (5), der in der Schweiz zur Behandlung des Typ-2-Diabe-

tes zugelassen worden ist. Rosiglitazon kann sowohl als Monotherapie (6, 7, 8, 9, 10) als auch in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (11) oder Metformin (12) eingenommen werden. Die Kombinationstherapie von Rosiglitazon ist sinnvoll für Patienten, die auf eine Monotherapie nicht ausreichend ansprechen. Rosiglitazon verbessert die Blutzuckerkontrolle durch eine Erhöhung der Insulinsensitivität an den Schlüsselstellen der Insulinresistenz, nämlich dem Fettgewebe, der Skelettmuskulatur und der Leber (5, 13). Der glukosesenkende Effekt unter Rosiglitazon tritt allmählich ein und ist nicht mit einer Hypoglykämie verbunden. Es kommt zu einer anhaltenden Reduktion des Blutzuckerspiegels und des glykosylierten Hämoglobins HbA_{1c} (14).

Zwischen Dezember 1999 und März 2002 wurde bei 325 niedergelassenen Ärzten in der Schweiz die Wirksamkeit und Sicherheit von Rosiglitazon erstmals in der täglichen Praxis während eines Patientenjahres bei Typ-2-Diabetikern untersucht. Dazu wurden als Kriterien der zeitliche Verlauf des HbA_{1c}-Wertes und die Aktivität des Leberenzym ALT bestimmt.

Methoden

An dieser Praxisbeobachtung nahmen erwachsene Patientinnen und Patienten (im Folgenden «Patienten» genannt) mit Typ-2-Diabetes teil, die entweder zum ersten Mal mit einem oralen Antidiabetikum (OAD) behandelt wurden oder zu ihrer bisherigen Therapie ein weiteres Antidiabetikum erhielten. Behandlungsschemata und Visitenintervalle lagen im Ermessen des Arztes. Ziel war es, Daten während eines Patientenjahres zu sammeln. Das Zeitintervall zur Datenanalyse wurde auf 60 Tage definiert. Bei Patienten, die innerhalb eines entsprechenden Zeitfensters zwei oder mehrere Datensätze beziehungsweise Visiten aufwiesen, wurde derjenige Datensatz verwendet, der näher beim Mittelwert des entsprechenden Zeitfensters lag. Nebst der deskriptiven Analyse wurden Unterschiede in der HbA_{1c}-Reduktion bei verschiedenen Patientengruppen mittels ANOVA analysiert, die jedoch als explorative Datenanalyse zu verstehen ist.

Tabelle 1: **Demografie und Anamnese (n = 640)**

Geschlecht (%-Patienten)	
Männlich	54,5%
Weiblich	45,5%
Alter (Jahre)	
Mean ± SD	63,8 ± 11,1
Min. – Max.	33 – 90
BMI (kg/m ²)	
Mean ± SD	30,4 ± 5,4
Min. – Max.	15,6 – 58,2
HbA _{1c} (%)	
Mean ± SD	8,3 ± 1,7
Min. – Max.	4,8 – 16,4
Dauer Diabetes (Jahre)	
Mean ± SD	8,0 ± 6,4
Min. – Max.	0 – 45
Bisherige Antidiabetika-Therapie (%-Patienten)	
Metformin-Monotherapie	15,5%
Sulfonylharnstoff-Monotherapie	24,5%
Metformin plus Sulfonylharnstoff	34,4%
Andere Kombinationstherapien (inkl. 7% mit Insulin)	13,8%
Keine Antidiabetika-Therapie	11,8%
Nichtmedikamentöse Therapie (%-Patienten)	
Diät und Bewegung	56,9%
Behandlungsdauer mit oralen Antidiabetika (Jahre)	
Mean ± SD	6,6 ± 5,7
Min. – Max.	0 – 40
Begleitmedikation (%-Patienten, Mehrfachnennungen)	
Andere	42,7%
ACE-Hemmer	40,6%
Lipidsenker	24,1%
Diuretika	24,1%
Betablocker	17,8%
Östrogene	3,4%

HbA_{1c}-Verlauf unter Rosiglitazon

Tabelle 2: HbA_{1c}-Werte bei Beginn (T₀) und nach 330 Tagen (T₆)

	HbA _{1c} Basiswerte T ₀ (n = 570) (%-mean)	HbA _{1c} Schlusswerte T ₆ (n = 315) (%-mean)	HbA _{1c} Differenz T ₆ -T ₀ (n = 285)* (%-mean)	HbA _{1c} ≥ 0,7% am Schluss T ₆ (n = 285) (%-Patienten)
Total	8,3	7,3	-0,9	53%
Therapiegruppe (%-Patienten)				
RSG (22%)	8,1	7,1	-0,7	40%
RSG + MET (18%)	8,1	7,2	-1,0	36%
RSG + SU (26%)	8,4	7,4	-1,1	65%
RSG + MET + SU (29%)	8,5	7,3	-1,0	60%
RSG + andere (5%)	8,4	7,4	-0,6	50%
HbA_{1c}-Gruppe				
HbA _{1c} ≤ 7 (24%)	6,3	6,1	-0,2	21%
7 < HbA _{1c} ≤ 8 (25%)	7,5	7,0	-0,5	49%
HbA _{1c} > 8 (51%)	9,6	8,0	-1,5	72%
BMI-Gruppe				
BMI > 27 (71%)	8,3	7,2	-1,1	57%
BMI ≤ 27 (29%)	8,3	7,3	-0,6	43%

*nur Patienten berücksichtigt, die sowohl einen Basis- als auch Schlusswert aufweisen, d.h. gepaarte Werte.

(Die Werte entsprechen somit nicht der Differenz der vorangehenden zwei Spalten.)

RSG: Rosiglitazon; MET: Metformin; SU: Sulfonylharnstoff

Resultate

Patienten und Therapieverlauf

Die demografischen Eigenschaften sowie die Basiswerte der an der Praxisbeobachtung teilnehmenden 640 Patienten sind in der *Tabelle 1* zusammengefasst. Der Ausgangswert des HbA_{1c} lag mit 8,3 Prozent deutlich oberhalb des von der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED) empfohlenen Behandlungsrichtwertes zwischen 5,0 bis 7,0 Prozent (Arbeitsgruppe SGED/SDG, 2000).

Im Durchschnitt konsultierten die Patienten alle 56 Tage den Arzt. Während der Beobachtungszeit von einem Patientenjahr blieben das vom Arzt gewählte Therapieprinzip und die Dosierung mit den OAD relativ konstant: 22 Prozent der Patienten erhielten eine Monotherapie mit Rosiglitazon, 18 Prozent Rosiglitazon plus

Metformin, 26 Prozent Rosiglitazon plus Sulfonylharnstoff, 29 Prozent Rosiglitazon plus Metformin plus Sulfonylharnstoff und 5 Prozent Rosiglitazon plus andere Antidiabetika, inklusive Insulin. Der Anteil der Patienten, bei denen die Dosierung von Rosiglitazon auf 8 mg erhöht wurde, betrug 30 Prozent.

Verlauf des HbA_{1c}

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht zu den HbA_{1c}-Werten bei Beginn und nach einer Behandlungszeit mit Rosiglitazon von 330 Tagen, die *Abbildung* den entsprechenden zeitlichen Verlauf. Da eine Praxisbeobachtung in der Regel ein heterogenes Patientenkollektiv widerspiegelt, wurden Subgruppenanalysen bezüglich der OAD-Therapie, des HbA_{1c}-Ausgangswertes und des BMI-Index durchgeführt. Mit der Monotherapie von Rosiglitazon reduzierte sich der HbA_{1c}-Wert um 0,7 Prozent, in

Kombination mit Metformin um 1,0 Prozent, mit Sulfonylharnstoff um 1,1 Prozent und mit Metformin plus Sulfonylharnstoff um 1,0 Prozent. Die Abnahme dieser HbA_{1c}-Werte war mindestens so hoch, wie sie in klinisch kontrollierten Prüfungen gefunden wurden (9, 11, 12). Bedeutend grösser waren die Unterschiede in der HbA_{1c}-Reduktion in Abhängigkeit vom HbA_{1c}-Ausgangswert: Von der Rosiglitazon-Therapie profitieren diejenigen Patienten am meisten, die einen HbA_{1c}-Ausgangswert von über 8,0 Prozent aufweisen. Bei diesen Patienten sank das HbA_{1c} (1,5%) statistisch signifikant stärker ($p < 0,0001$) als bei denjenigen mit einem HbA_{1c}-Ausgangswert unterhalb von 8,0 Prozent (HbA_{1c}: 0,5% bzw. 0,2%, *Tabelle 2*, *Abbildung*). Werden die Patienten auf Grund des BMI klassifiziert, so zeigt sich, dass bei einem BMI über 27 die Reduktion des HbA_{1c} besser ist als bei einem BMI

HbA_{1c}-Verlauf unter Rosiglitazon

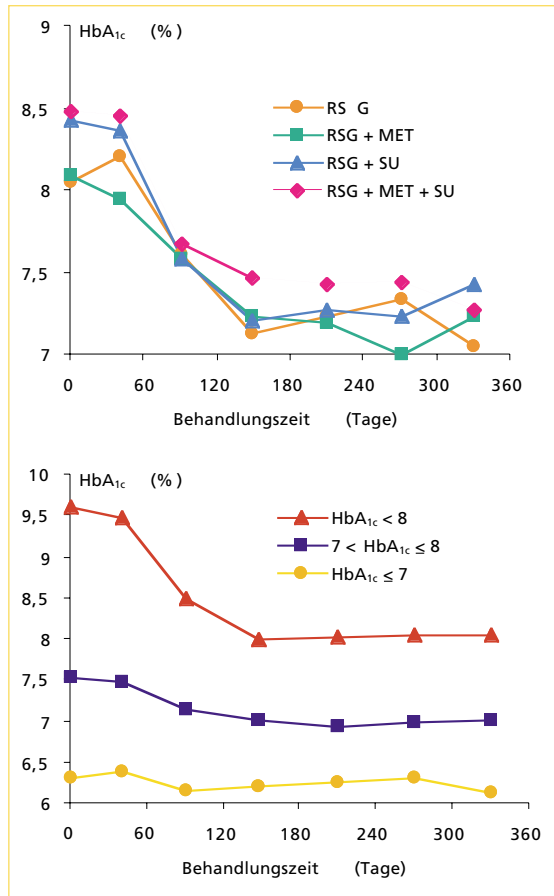


Abbildung: Verlauf des HbA_{1c} nach Therapiegruppen (oben) und HbA_{1c}-Ausgangswert (unten). (RSG: Rosiglitazon; MET: Metformin; SU: Sulfonylharnstoff)

unter 27 (1,1% bzw. 0,6%, $p = 0,01$). Die relative Anzahl an Patienten, bei denen sich das HbA_{1c} nach einer Therapiezeit von 330 Tagen um mindestens 0,7 Prozent reduzierte, ist in der *Tabelle 2* zusammengefasst.

Sicherheit und unerwünschte Wirkungen

Während der Praxisbeobachtung wurde die Aktivität des Leberenzym Alaninaminotransferase (ALT) regelmässig bestimmt. Bei keinem der Patienten, die bei Beginn normale ALT-Werte aufwiesen, erhöhten sich diese während eines Patientenjahres klinisch signifikant ($ALT > 3$ -facher Referenzwert, *Tabelle 3*). Bemerkenswert ist der Einfluss von Rosiglitazon auf Patienten mit bereits vor der Therapie erhöhten ALT-Werten: Von 9 Patienten, die bereits vor der Therapie mit Rosiglitazon

klinisch signifikant erhöhte ALT-Werte aufwiesen, blieben bei 2 die ALT-Werte unverändert, bei einem Patienten sanken die ALT-Wert, auf den Normalwert, und bei 6 reduzierten sie sich auf den klinisch nichtsignifikanten Bereich, der zwischen dem 1- bis 3fachen Referenzwert (ULRR) liegt. Von 171 Patienten, die bei Beginn bis 3fach erhöhte ALT-Werte aufwiesen, blieben die Werte bei 78 erhalten, bei 91 reduzierten sich diese auf den Normalwert, und bei 2 Patienten erhöhten sich die ALT-Werte klinisch signifikant.

Während der einjährigen Beobachtungszeit traten also bei denjenigen Patienten, die bei Beginn normale ALT-Werte aufwiesen, keine klinisch signifikant erhöhten ALT-Werte auf. Dieses Ergebnis aus der Praxis entspricht den in klinischen Studien gefundenen Erkenntnissen bei über 4500 Patienten: Zwischen allfällig erhöhten ALT-Werten und der Therapie mit Rosiglitazon be-

steht offenbar kein Zusammenhang (15). Aus Studien ist weiter bekannt, dass durch die Behandlung mit Rosiglitazon das Hämoglobin und der Hämatokrit leicht erniedrigt werden können. Dies zeigte sich auch in der vorliegenden Untersuchung: Das Hämoglobin reduzierte sich im Durchschnitt um 7 g/l, von 143 g/l auf 136 g/l, ebenso der Hämatokrit von 0,43 auf 0,41. Hingegen erhöhte sich das Plasmaprotein Albumin um 2 g/l – von 41 auf 43 g/l. Die Zunahme des Körpergewichtes unter der Therapie mit OAD ist ebenso bekannt. In der vorliegenden Untersuchung erhöhte sich der BMI nach einer Therapiezeit von 330 Tagen um 0,7 kg/m², was einer Zunahme des Körpergewichtes um 2 kg entspricht – ein Wert der auf Grund von klinischen Prüfungen mit Rosiglitazon zu erwarten war (15).

Bei 12,5 Prozent (80/640) der Patienten

erfolgten während der insgesamt 4486 Visiten 94 Spontanmeldungen zu unerwünschten Wirkungen (UAW, *Tabelle 4*). Am häufigsten wurden Ödeme (1,7%), Gewichtszunahme (1,4%), Kopfschmerzen (1,4%), Hypoglykämie (0,9%) und Nausea gemeldet (0,8%). 32 Patienten (5%) haben infolge einer UAW die Therapie mit Rosiglitazon abgebrochen.

Diskussion

Ziel von Praxiserfahrungsberichten ist es, Daten über die therapeutisch übliche Anwendung eines Medikamentes im Rahmen der täglichen Praxis zu sammeln. Sie unterscheiden sich grundsätzlich von klinischen Studien, bei der die Anwendung eines Medikamentes durch einen Prüfplan bestimmt ist. Der Einsatz eines Medikamentes erfolgt bei Praxiserfahrungsberichten jedoch nach den in der Fachinformation beschriebenen Empfehlungen. Praxiserfahrungsberichte dienen dazu, die Alltagstauglichkeit der in klinischen Studien gewonnenen Erkenntnisse zu überprüfen, indem sie die im Praxisalltag gesammelten Erfahrungen widerspiegeln. Die vorliegenden Daten der bei Schweizer Diabetologen und Endokrinologen durchgeführten Erhebung zur Wirksamkeit und Sicherheit von Rosiglitazon sind überzeugend, da sie die in kontrollierten klinischen Studien gewonnenen Erkenntnisse bestätigen. Insbesondere diese Resultate zeigen, dass bei Patienten, die trotz der bisherigen oralen Antidiabetika-Therapie erhöhte HbA_{1c}-Werte aufweisen, der HbA_{1c}-Wert durch die Therapie mit Rosiglitazon signifikant gesenkt wird. Dieses Ziel wurde sowohl in der Mono- als auch der Kombinationstherapie mit anderen OAD erreicht.

1. King H. et al.: *Global Burden of Diabetes 1995–2000. Prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care (1998), 21 (9): 1414–1431.*

2. Löffler G. & Petrides P.: *Biochemie und Pathobiochemie, 6. Auflage (1997), 806–809.*

HbA_{1c}-Verlauf unter Rosiglitazon

Tabelle 3: **Anzahl Patienten mit erhöhten ALT-Werten bei Beginn und am Schluss der Praxisbeobachtung**

	Beginn		Ende	
	> 3 x ULRR	1-3 ULRR	< ULRR	
> 3 x ULRR	9	2	6	1
1-3 ULRR	171	2	78	91
< ULRR	41*	0	9	32

ULRR: upper limit reference range

> 3 x ULRR: 3fach über dem Referenzwert (klinisch signifikant)

1-3 ULRR: zwischen 1- bis 3fachem Referenzwert (klinisch nicht signifikant)

< ULRR: unterhalb des Referenzwertes (Normalwert)

*41 Patienten mit erhöhten ALT-Werten während der Praxisbeobachtung, die bei Beginn aber Normalwerte aufwiesen.

Tabelle 4: **Anzahl spontan gemeldeter unerwünschter Arzneimittelwirkungen (n = 640)**

Unerwünschte Wirkungen	Anzahl	Häufigkeit
Ödem	11	1,7%
Gewichtszunahme	9	1,4%
Kopfschmerzen	9	1,4%
Hypoglykämie	6	0,9%
Nausea	5	0,8%
Schwindel	5	0,8%
Diarrhö	4	0,6%
Andere*	45	7,0%
Total	94	14,7%

*je 2 Fälle (0,3%: Dyspnoe, Erbrechen, Fraktur, Harnwegsinfekt, Magenschmerzen).

*je 1 Fall: Akne, Amnesie, Angina pectoris, AV Block III. Grades, Bauchschmerzen, Bypass, Dekomp DM, Depression, erektile Funktionsstörung, Exanthem, Gedächtnisstörungen, Gelenkschmerzen, Herpes zoster, Herzinsuffizienz, Herzklopfen, Hüftschmerz, Inkontinenz, Krämpfe, Lymphom, Meteorismus, Müdigkeit, Mundgeruch, Myokardinfarkt, Nackenschmerzen, Nervosität, Perinealabszess, Prostatakarzinom, Rückenschmerzen, Streifung, Thrombozytopenie, Tinnitus, Toxikodermie, Trauma, Urosepsis, Wadenkrämpfe.

3. Brändle M. et al.: *Epidemiologie, Diagnostik und Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit beim Diabetes mellitus Typ 2. Schweiz Med Forum (2001), 21: 545-549.*

4. Henzen Ch. et al.: *Prävalenz und Therapie von Gefässrisikofaktoren bei hospitalisierten Typ-2-Diabetikern. Schweiz Med Wochenschr (2000), 130: 1979-1983.*

5. Wagstaff A.J. & Goa K.L.: *Rosiglitazone*

in Typ 2 Diabetes Mellitus. Drugs (2002), 62 (12): 1805-1837.

6. Lebovitz H.E. et al.: *Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with typ 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab (2001), 86: 280-288.*

7. Nolan J.J. et al.: *Rosiglitazone taken once daily provides effective glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. Diabetic Medicine (2000), 17: 287-294.*

8. Patel J. et al.: *Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study. Diabetes Obesity and Metabolism (1999), 1: 165-172.*

9. Phillips L.S. et al.: *Once and twice daily dosing with rosiglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care (2001), 24 (2): 308-315.*

10. Raskin P. et al.: *Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post prandial glucose in patients with Type II diabetes. Diabetologia (2000), 43: 278-284.*

11. Wolfenbuttel B.H.R. et al.: *Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. Diabetic Medicine (2000), 17: 40-47.*

12. Fonesca V. et al.: *Effects of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with typ 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA (2000), 283: 1695-1702.*

13. Sidhu J.S. & Kaski J.C.: *peroxisome proliferator activated receptor g: a potential therapeutic target in the management of ischemic heart disease. Heart (2001), 86: 255-258.*

14. Goldstein B.J.: *Differentiating members of the thiazolidinedione class: a focus on efficacy. Diabetes Metab Res Rev (2002), 18: 16-22.*

15. Lebovitz H.E.: *Differentiating members of the thiazolidinedione class: a focus on safety. Diabetes Metab Res Rev (2002), 18: 23-29.*

Autorenadressen:

Urs Kientsch
GSK GlaxoSmithKline AG,
Talstrasse 3-5
3053 Münchenbuchsee

Meinrad Good
Target BioScience AG (formerly BPP)
Weingartenstrasse 11
8803 Rüslikon

Interessenlage: Die Praxiserhebung wurde von GlaxoSmithKline finanziert.