

Jahrgang 27

Nummer 6/2005

Neuraminidasehemmer (E. Gysling) 21

Dass Oseltamivir und Zanamivir die Dauer einer Influenza-Erkrankung um etwa einen Tag verkürzen, gilt als gut dokumentiert. Ob diese Medikamente aber bei alten Leuten und Personen mit chronischen Krankheiten Pneumonien und Todesfälle verhindern, ist nach wie vor unklar.

Influenza A (H5N1) (E. Gysling) 23

In Südostasien sind bei über 100 Menschen durch das aviäre Influenza-A-(H5N1)-Virus verursachte Erkrankungen aufgetreten. Im aktuellen Plan zur Eindämmung einer allfälligen (H5N1)-Pandemie spielt Oseltamivir eine wichtige Rolle; sichere Fakten zu dieser Strategie fehlen aber.

Update

Neuraminidasehemmer

E. Gysling

Seit mit der Verbreitung von hochpathogenen aviären Influenza-A(H5N1)-Viren die Gefahr einer Influenza-Pandemie zugenommen hat, sind Neuraminidasehemmer in den Vordergrund des Interesses gerückt.

Neuraminidasehemmer wirken folgendermassen: Um in eine Zelle eindringen zu können, müssen sich Influenzaviren an die Sialinsäure, einen Bestandteil der Zelloberfläche, binden. In der Zelle neu gebildete Viruspartikel können sich jedoch nicht von der Zelle lösen, solange sie noch an Sialinsäure-haltige Rezeptoren der Zelloberfläche gebunden sind. Diese Bindung wird dann von der viralen *Neuraminidase* gespalten, worauf sich die Viruspartikel weiter ausbreiten können. Neuraminidasehemmer sind in ihrer Struktur von der Sialinsäure abgeleitet und binden sich an die Neuraminidase, so dass die Influenzaviren an die Zelloberfläche gebunden bleiben und sich deshalb nicht weiter ausbreiten können. Da die Neuraminidase möglicherweise zudem die Ausbreitung der Viren in den oberen Luftwegen erleichtert, können sich Hemmer hier zusätzlich vorteilhaft auswirken.

Im vorliegenden Text soll zusammengefasst werden, was seit der Publikation unserer Texte über Oseltamivir (Tamiflu®)¹ und Zanamivir (Relenza®)² an neuem Wissen hinzugekommen ist.

Therapeutische Anwendung von Oseltamivir

In den letzten Jahren sind nur wenige neue Studien zur Wirksamkeit von Oseltamivir in der Behandlung von Influenza publiziert worden. Eine chinesische Doppelblindstudie wurde bei 451 Erwachsenen innerhalb von 36 Stunden nach dem Beginn

grippaler Symptome begonnen. Während 5 Tagen wurde Oseltamivir (zweimal 75 mg/Tag) oder *Placebo* verabreicht. Bei 273 Behandelten konnte eine Influenza-Infektion nachgewiesen werden und in dieser Population dauerte die Erkrankung unter Oseltamivir 91,6 Stunden und unter *Placebo* nur wenig länger, nämlich 95 Stunden (Medianwerte). Unter Berücksichtigung der Symptome konnte jedoch ein Score berechnet werden, der von Oseltamivir statistisch signifikant günstiger beeinflusst wurde.³

In der offenen IMPACT-Studie wurde untersucht, ob innerhalb des Intervalls von 48 Stunden nach den ersten Grippe-symptomen ein besonders *früher Behandlungsbeginn* zu einem günstigeren Resultat als eine spätere Behandlung führt. Bei etwa zwei Dritteln (n=958) der Behandelten konnte eine Influenza-Infektion nachgewiesen werden. Bei diesen wurde im Vergleich mit der spätesten Behandlung (nach 48 Stunden) die Krankheitsdauer um rund 3 Tage verkürzt, wenn die Behandlung schon in den ersten 12 Stunden erfolgte.⁴

Eine pädiatrische Doppelblindstudie umfasste 695 *Kinder* im Alter zwischen 1 und 12 Jahren mit grippalen Symptomen, die noch nicht länger als 48 Stunden andauerten. Oseltamivir (zweimal täglich 2 mg/kg) wurde wiederum mit *Placebo* verglichen. Bei den 452 Kindern mit *nachgewiesener* Influenza-Infektion fanden sich folgende Resultate: Die mediane Dauer der Erkrankung betrug unter Oseltamivir 101 Stunden, unter *Placebo* dagegen 137 Stunden, war also (signifikant) um 36 Stunden verkürzt. In der Oseltamivir-Gruppe wurden seltener Antibiotika verschrieben und es traten weniger Fälle von Otitis media auf.⁵

In einer randomisierten Studie bei 179 *Kindern mit Asthma bronchiale* (im Alter von 6 bis 12 Jahren) konnte in Bezug auf den primären Studienendpunkt – die Krankheitsdauer – *kein* signifikanter Unterschied zwischen Oseltamivir- und *Placebo*-Behandelten nachgewiesen werden.⁶

Eine nachträgliche Analyse von 10 Doppelblindstudien mit Oseltamivir lässt annehmen, dass eine Oseltamivir-Behandlung die *Notwendigkeit einer antibiotischen Behandlung* einer Bronchitis oder Pneumonie reduziert: von den Personen mit nachgewiesener Influenza-Infektion wurden gemäss dieser Zusammenstellung in den Oseltamivir-Gruppen nur

14%, in den Placebogruppen jedoch 19% mit Antibiotika behandelt.⁷

Prophylaxe mit Oseltamivir

In einer Doppelblindstudie wurden *Kontaktpersonen* innerhalb von 48 Stunden, nachdem jemand im gleichen Haushalt an Grippe erkrankt war («Indexfall»), während 7 Tagen mit Oseltamivir (75 mg/Tag) oder *Placebo* behandelt. Die Grippekranken selbst erhielten kein Oseltamivir. Bei 163 Indexfällen mit 415 Personen im gleichen Haushalt konnte eine Influenza-Infektion nachgewiesen werden. Von den letzteren erkrankten in der Oseltamivir-Gruppe 3 von 209, in der Placebo-Gruppe 26 von 206 Personen an einer Influenza mit virologischem Nachweis.⁸

Eine Doppelblindstudie zur Prophylaxe wurde bei 548 *alten Leuten*, die zu mehr als 80% gegen Grippe geimpft waren, durchgeführt. Diese erhielten während 6 Wochen entweder Oseltamivir (75 mg/Tag) oder *Placebo*. In der Oseltamivir-Gruppe erkrankte nur 1 Person (von 276) an einer nachgewiesenen Influenza-Infektion, in der Placebo-Gruppe waren es dagegen 12 (von 272).⁹

Anmerkungen zu Oseltamivir

Gegen Oseltamivir *resistente* Influenza-A(H3N2)-Viren konnten bei 9 von 50 Kindern nachgewiesen werden, die mit dem Medikament behandelt wurden.¹⁰ Es ist allerdings nicht bekannt, ob diese Viren die gleiche Virulenz und Übertragbarkeit aufweisen wie die «normalen» Erreger.

Seit 2004 ist Oseltamivir auch als Pulver zur Herstellung einer Suspension erhältlich und kann in dieser Form Kindern im Alter von mindestens 1 Jahr verabreicht werden.

Gemäss einer Mitteilung der Herstellerfirma ist jedoch bei *Kindern bis zum Alter von 1 Jahr* nicht auszuschliessen, dass es im Gehirn zu stark überhöhten Oseltamivirspiegeln kommen kann.¹¹ Das Medikament ist deshalb auch bei schwangeren und stillenden Frauen als kontraindiziert anzusehen. Bei Personen mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance unter 30 ml/min) soll die Oseltamivir-Dosis halbiert werden; liegt die Kreatinin-clearance unter 10 ml/min, soll auf Oseltamivir verzichtet werden.

Therapeutische Anwendung von Zanamivir

Die in den letzten Jahren veröffentlichten Studien bestätigen im Wesentlichen, dass oral inhaliertes Zanamivir die Dauer einer Influenzaerkrankung bei Kindern und Erwachsenen signifikant verkürzen kann. Die beobachtete Verkürzung der Krankheit liegt je nach Studie median zwischen 8 Stunden¹² und 2½ Tagen.¹³

Prophylaxe mit Zanamivir

In einer Doppelblindstudie wurden alle *Kontaktpersonen* über 5 Jahren in Familien, in denen jemand an einer Grippe erkrankt war («Indexfall»), 10 Tage lang mit Zanamivir (täglich 10 mg) oder *Placebo* behandelt. Die 487 Indexfälle wurden nicht virologisch behandelt. Nur in 4% der Haushalte mit Zanamivir-Therapie erkrankte mindestens eine Kontaktperson an einer virologisch nachgewiesenen Influenza (A oder B); in den Haushalten mit Placebo-Therapie waren es dagegen 19%.¹⁴

In einer anderen Studie mit 321 Grippekranken erfolgte dieselbe Behandlung der Kontaktpersonen, ebenfalls doppelblind. Die Indexfälle wurden jedoch auch mit Zanamivir (zweimal 10 mg täglich, für 5 Tage) oder *Placebo* behandelt. Das Resultat war identisch mit demjenigen der Studie ohne Behandlung der Indexfälle.¹⁵

Anmerkungen zu Zanamivir

Bisher sind keine klinischen Berichte zu Resistenzen gegenüber Zanamivir bekannt geworden.

Beurteilung der Neuraminidasehemmer

Unter der Voraussetzung, dass sie innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Grippesymptome verabreicht werden, verkürzen Neuraminidasehemmer bei Erwachsenen und Kindern die Krankheitsdauer um etwa einen Tag (Medianwert). Diese Medikamente sind auch prophylaktisch wirksam; insbesondere ermöglichen sie es, nach einem Kontakt mit Grippekranken eine Influenzaerkrankung in 70 bis 90% der Fälle zu verhindern.¹⁶

Kommentar

Wenn auch an der Wirksamkeit der Neuraminidasehemmer nicht zu zweifeln ist, bleiben bedeutsame Fragen unbeantwortet. So ist bisher nicht überzeugend nachgewiesen, dass diese Medikamente bei Personen, die besonders für Komplikationen anfällig sind (alte Leute, Personen mit chronischen Atemwegserkrankungen), Komplikationen (Pneumonien) und Todesfälle verhindern. Damit beschränkt sich der dokumentierte Nutzen weitgehend auf eine mehr oder weniger starke Verkürzung der Krankheitsdauer.

Wie rasch es bei häufigem Einsatz von Neuraminidasehemmern zur Entwicklung klinisch relevanter Resistenzen kommt, ist unklar. Besonders bei Oseltamivir, das systemisch viel besser als Zanamivir verfügbar ist, muss unbedingt mit dieser Möglichkeit gerechnet werden.

Solange ferner kein verlässlicher Schnelldiagnostest für die Praxis zur Verfügung steht, ist anzunehmen, dass bei routinemässigem Einsatz von Neuraminidasehemmern wohl die Hälfte aller Grippekranken überflüssigerweise behandelt wird, da diese gar keine Influenza-Infektion haben.

Im Kampf gegen die Influenza kommt der Impfung nach wie vor der wichtigste Platz zu.

Literatur

- 1 Ritzmann P. *pharma-kritik* 2000; 22: 21-2
- 2 Gysling E. *pharma-kritik* 1999; 21: 5-6
- 3 Li L et al. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 44-8
- 4 Aoki FY et al. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 123-9
- 5 Whitley RJ et al. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127-33
- 6 Johnston SL et al. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 225-32
- 7 Kaiser L et al. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1667-72
- 8 Welliver R et al. *JAMA* 2001; 285: 748-54
- 9 Peters PH et al. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1025-31
- 10 Kiso M et al. *Lancet* 2004; 364: 759-65
- 11 <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/safety03.htm#tamiflu>
- 12 Puhakka T et al. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 52-8
- 13 Makela MJ et al. *J Infect* 2000; 40: 42-8
- 14 Monto AS et al. *J Infect Dis* 2002; 186: 1582-8
- 15 Hayden FG et al. *N Engl J Med* 2000; 343: 1282-9
- 16 Moscona A. *N Engl J Med* 2005; 353: 1363-73

Influenza A (H5N1)

E. Gysling

Das aviäre Influenza-A-(H5N1)-Virus hat in mehreren asiatischen Ländern zu Influenza-Erkrankungen beim Menschen geführt und wird deshalb als eine mögliche Ursache einer Pandemie angesehen. Die *aviäre Influenza* («Vogelgrippe», «klassische Geflügelpest») ist keine neue Krankheit; erst in den letzten Jahren ist es jedoch zur Ausbreitung des hochpathogenen Virus A (H5N1) gekommen.

Grundlagen

Die aviäre Influenza wurde erstmals vor über 100 Jahren beschrieben; 15 bei Vögeln infektiöse Virus-Subtypen sind bekannt. Alle Vögel können erkranken, wobei je nach Virus ein gutartiger oder ein rasch letaler Verlauf möglich ist.¹ Zugvögel gelten als natürliches Reservoir für aviäre Influenzaviren; Hühner und Truten sollen für Epidemien mit hoher Mortalität besonders anfällig sein. Auch Schweine können von aviären Influenza-Viren infiziert werden.

Influenzaviren sind genetisch labil, was immer wieder zu Änderungen ihrer Antigeneigenschaften führt («antigenic drift»). Influenzaviren können zudem genetisches Material untereinander austauschen, was zu einem neuen Viren-Subtyp führt («antigenic shift»). Dieser Austausch erfolgt in erster Linie in Lebewesen, die von verschiedenen Influenzaviren infiziert werden können. Dies ist z.B. für Schweine der Fall; einzelne Subtypen der Influenzaviren können sich jedoch auch beim Menschen «mischen». So kann aus verschiedenen Influenza-A-Subtypen ein neuer Subtyp entstehen, der besonders deshalb zu Epidemien führen kann, weil gegen diesen Subtyp keine Immunität vorhanden ist.¹

In den letzten Jahren sind in *Südostasien grosse Vogelepide-mien* mit dem Influenza-A-(H5N1)-Virus aufgetreten. Bisher sind Erkrankungen bei Menschen fast nur bei Personen aufgetreten, die direkten Kontakt mit erkrankten Vögeln hatten.² Einige Fälle sollen auf der Übertragung zwischen Menschen der gleichen Familie oder auf dem Verzehr ungenügend gekochten Geflügelfleisches beruhen. Gemäss den Daten der WHO sind in Vietnam, Thailand, Kambodscha und Indonesien bis zum 24. Oktober 2005 beim Menschen 121 (H5N1)-Infektionen mit 62 Todesfällen beobachtet worden.³ Die grosse Mehrzahl der Fälle trat in Vietnam auf. In Thailand hat das Virus im Jahr 2004 zu mehr als 2500 nachgewiesenen Fällen von Influenza bei Hühnern und Enten geführt; über 60 Millionen Vögel wurden getötet. Im gleichen Jahr wurden in Thailand 17 Menschen infiziert und 12 sind daran gestorben.⁴ Auch Katzen können angesteckt werden.

Da das Influenza-A-(H5N1)-Virus *auch ausserhalb lebender Organismen* überlebt, ist es theoretisch möglich, dass man z.B. beim Schwimmen in kontaminiertem Wasser oder nach manuellem Kontakt mit unbelebten Infektionsträgern angesteckt werden kann.²

Klinik

Es ist nicht bekannt, wie häufig leichte oder subklinische Formen einer Influenza-A-(H5N1)-Infektion vorkommen. Zum Nachweis des Virus eignen sich in erster Linie *Rachenabstriche* (während bei gewöhnlicher menschlicher Influenza Nasenabstriche die zuverlässigeren Resultate ergeben). Das Resultat von Antigen-Schnelltests ist nicht verlässlich. Das Virus kann im Einzelfall für mehr als zwei Wochen nachweisbar bleiben. Virale DNA lässt sich oft auch in Stuhlproben nachweisen.²

Unsere Kenntnisse zur Klinik beschränken sich auf Personen, die mit hohem Fieber und Symptomen seitens der unteren Atemwege *hospitalisiert* werden mussten. Wässriger Durchfall kann den anderen Symptomen vorausgehen. Auch Erbrechen, Bauchschmerzen und Blutungen aus der Nasen- oder Mundschleimhaut wurden beobachtet.² Nach einer Woche fand sich fast bei allen diesen Kranken eine *Pneumonie* mit variablen Lungeninfiltraten. Im ungünstigen Fall kommt es weiter zur Ausbildung eines Atemnotsyndroms und zu multiplem Organversagen. Säuglinge und Kinder scheinen besonders gefährdet zu sein.

Vorgehen bei Personen mit Verdacht auf (H5N1)-Infekt

Bei Verdacht auf eine Infektion mit dem Influenza-A-(H5N1)-Virus empfiehlt die von der WHO beauftragte Arbeitsgruppe das folgende Vorgehen: Die erkrankte Person soll möglichst isoliert hospitalisiert werden und nach Bedarf zusätzlichen Sauerstoff und eine assistierte Ventilation zur Verfügung haben. Besondere Vorsicht ist geboten, um eine nosokomiale Verbreitung von mit der Luft verbreiteten Erregern zu verhindern.²

Möglichst rasch soll eine *Behandlung mit einem Neuraminidasehemmer* begonnen werden – die beste Dosierung und die notwendige Verabreichungsdauer sind jedoch nicht bekannt. Tierversuche lassen vermuten, dass eine (H5N1)-Infektion mit höheren Dosen von Oseltamivir (Tamiflu[®]) und länger als eine gewöhnliche menschliche Influenza-Infektion behandelt werden sollte.² Dabei ist zu beachten, dass in Vietnam bereits ein partiell gegen Oseltamivir resistentes (H5N1)-Virus beobachtet worden ist.⁵

Gegen Amantadin (Symmetrel[®]) und das verwandte, in der Schweiz nicht erhältliche Rimantadin sind die (H5N1)-Viren resistent. Ob andere antivirale Medikamente oder Immunmodulatoren (z.B. Kortikosteroide) einen Nutzen erbringen, ist unklar.

Vorbeugende Massnahmen

In Tabelle 1 ist eine Auswahl der von der WHO-Arbeitsgruppe erarbeiteten Empfehlungen zur Prävention zusammengestellt. Für *Kontaktpersonen* von Kranken mit einer (H5N1)-Infektion ist es primär von Bedeutung, elementare Hygieneprinzipien (Händewaschen, separate Verwendung von Besteck und Geräten) zu beachten und eventuell Schutzmasken zu tragen. Während einer Woche nach dem letzten Kontakt mit dem oder der Kranken sollten Kontaktpersonen zweimal täglich ihre Körpertemperatur messen und besonders auch auf Symptome achten. Eine prophylaktische Behandlung mit Oseltamivir (einmal täglich 75 mg, für 7 bis 10 Tage) wird ebenfalls empfohlen; verdichtet sich der Verdacht auf eine Ansteckung, so wird eine empirische Behandlung (zweimal täglich 75 mg) empfohlen.²

Tabelle 1: Prophylaxe der Influenza-A-(H5N1) gemäss einer WHO-Arbeitsgruppe²

Im Spital

- (H5N1)-infizierte Kranke isolieren!
- Alle Kontaktpersonen müssen einen wirksamen Gesichtsschutz (inkl. Augenschutz), langärmelige Schutzmäntel mit geschlossenen Manschetten und Handschuhe tragen

Ärztliches und pflegendes Personal

- Alle, die mit (H5N1)-Infizierten zu tun haben, müssen zweimal täglich ihre Temperatur messen. Wer sich nicht wohl fühlt, sollte nicht bei solchen Kranken eingesetzt werden. Bei Auftreten von unerklärtem Fieber: sogleich mit Oseltamivir behandeln
- Personen, die aus Unachtsamkeit infektiösem Material ausgesetzt waren (z.B. Aerosole, Sekrete) sollen prophylaktisch mit Oseltamivir (75 mg/Tag) behandelt werden
- Personen, die einem erhöhten Ansteckungsrisiko ausgesetzt sind (mit Aufgaben, bei denen Aerosole entstehen), sollten sich eine präexpositionelle Prophylaxe überlegen

Kontaktpersonen in der Familie oder nahen Bekanntschaft

- Handhygiene, keine gemeinsame Verwendung von Besteck oder Geräten, kein direkter Hautkontakt, eventuell Gesichtsschutz tragen
- Zweimal täglich Temperatur messen und auf Influenzasymptome achten
- Postexpositionelle Prophylaxe mit Oseltamivir (75 mg/Tag) in Betracht ziehen
- Bei Auftreten von Fieber, Husten, Atembeschwerden, Durchfall oder anderen systemischen Symptomen mit Oseltamivir behandeln

Reisende in Länder mit aviärer Influenza

- Spätestens 2 Wochen vor der Abreise Impfung mit dem gewöhnlichen Influenza-Impfstoff
- Direkten Kontakt mit Geflügel und Ausscheidungen von Geflügel vermeiden. Dies betrifft auch landwirtschaftliche Betriebe und Märkte, in denen lebende Vögel vorkommen
- Hände waschen!
- Ungenügend gekochte Speisen mit Geflügel- oder Eierbestandteilen vermeiden
- Bei Auftreten von Fieber oder Atemwegssymptomen innerhalb von 10 Tagen nach der Rückkehr ärztliche Hilfe aufsuchen

Kommentar

Die Schätzungen, wieviele Opfer eine Pandemie mit dem (H5N1)-Virus fordern würde, gehen weit auseinander. Auch ist trotz der neuerdings beobachteten Fälle bei Vögeln in Europa eine Pandemie nicht imminenz. Dennoch ist es richtig, dass die WHO und die nationalen Gesundheitsbehörden Strategien ausgearbeitet haben, die einer allfälligen Pandemie mit Influenza-A-(H5N1)-Viren entgegenwirken. Die weitaus beste denkbare Massnahme wäre zweifellos eine spezifische Impfung gegen dieses Virus. Wann ein entsprechender Impfstoff bereit sein wird, ist jedoch zur Zeit noch unklar.

So beruht nun ein grosser Teil der geplanten Massnahmen auf Oseltamivir (Tamiflu®), ohne dass wir uns dabei auf harte Fakten stützen könnten. Es handelt sich vielmehr um eine Hoffnung, mit Oseltamivir etwas erreichen zu können, weil dieses Medikament über einen Wirkungsmechanismus verfügt, der es

gegenüber allen Influenza-Viren als wirksam erscheinen lässt. Tatsächlich konnte in Tierversuchen auch eine Aktivität gegenüber (H5N1)-Viren gezeigt werden.⁶ Andererseits hat bisher nicht nachgewiesen werden können, dass Oseltamivir bei Risikopersonen gefährliche Komplikationen einer gewöhnlichen Influenza verhindert. In welchem Ausmass allenfalls mit gegen Oseltamivir resistenten (H5N1)-Viren gerechnet werden müsste, ist völlig unklar. Ob die aktuell gehorteten Oseltamivir-Mengen genügen würden, wenn höhere Dosen benötigt würden, ist ebenfalls unklar. In diesem Zusammenhang muss man sich auch fragen, weshalb die Option einer Kombination mit Probenecid (früher in der Schweiz: Benemid®) bisher nie untersucht wurde. (Mit Probenecid lässt sich die renale Ausscheidung von Oseltamivir stark reduzieren, was zu höheren Spiegel des antiviralen Mittels führt.) Zusammenfassend lässt sich deshalb nur hoffen, dass Oseltamivir nicht benötigt wird.

Literatur

- 1 http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/
- 2 Beigel JH et al. N Engl J Med 2005 ; 353 : 1374-85
- 3 http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/en/index.html
- 4 Tiensin T et al. Emerg Infect Dis 2005; 11: 1664-72
- 5 http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/5N1IntercountryAssessment.pdf
- 6 Govorkova EA et al. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2723-32

Pro memoria

Unter dem Titel «Pro memoria» finden Sie in den pharma-kritik-Nummern dieses Jahrgangs jeweils ein Zitat aus dem Buch «100 wichtige Medikamente (2005)». Das Zitat soll zum Lesen des entsprechenden Buchkapitels anregen.

Der Stellenwert von Aciclovir bezüglich der postherpetischen Neuralgie ist auch heute noch unsicher. Noch weniger klar ist die Situation bei den Varizellen: soll man Kinder, Erwachsene behandeln?

Aus dem Kapitel «Aciclovir», Seite 23.

Diese Nummer wurde am 25. Oktober 2005 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

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

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Layout und Sekretariat: Verena Gysling
Abonnementspreis für den Jahrgang 27 (2005, 20 Nummern): 98 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
© 2005 Infomed Wil. All rights reserved.