

Jahrgang 23

Nummer 8/2001

Imatinib (UP. Masche und J. Passweg) 29

Ein Tyrosinkinasehemmer, mit dem bei chronisch-myeloischer Leukämie häufig eine Remission erreicht werden kann. Noch liegen aber keine Daten zur Überlebenszeit und Lebensqualität unter Imatinib vor.

Kein Glück mit Crevetten (E. Gysling) 31

Synopsis

Imatinib

UP. Masche und J. Passweg

Imatinib (STI-571, Glivec®) wird zur Behandlung der chronisch-myeloischen Leukämie empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Die chronisch-myeloische Leukämie (CML) stellt mit einer jährlichen Inzidenz von 1 bis 2 pro 100'000 ungefähr 15% der Leukämien beim Erwachsenen und tritt am häufigsten zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auf. Sie beginnt mit einer *chronischen Phase*, die meist von wenig Symptomen begleitet ist und mehrere Jahre dauert, und endet im *Blastenschub*, der wie eine aggressive Form einer akuten Leukämie betrachtet werden kann. Dem Blastenschub geht oft eine sogenannte *akzelerierte Phase* voran, die unterschiedlich lange dauert und bedeutet, dass die Krankheit mit Medikamenten nur mehr schlecht kontrolliert werden kann. Bei Personen mit CML lässt sich das Philadelphia-Chromosom (Ph-Chromosom) nachweisen, das aus einer reziproken Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 entsteht. Diese Translokation führt zu einem Onkogen bzw. -protein – mit dem Kürzel «BCR-ABL» bezeichnet – und ist damit die direkte Ursache der Leukämie. Das BCR-ABL-Fusionsprotein fungiert als zyttoplasmatische *Tyrosinkinase*; diese phosphoryliert verschiedene Substrate, wodurch die Steuerung von Zellwachstum und -differenzierung gestört und eine maligne Entartung induziert wird.

Imatinib besetzt die ABL-Untereinheit der BCR-ABL-Tyrosinkinase und hemmt dieses Enzym, das für das Überleben der malignen Zellen essentiell ist. Imatinib bindet sich noch an weitere Enzyme, die als Tyrosinasen an der Wachstumsregulation beteiligt sind, z.B. an den Stammzellfaktor-Rezeptor (c-Kit) und den «Platelet-derived-growth-factor»-Rezeptor (PDGF-R).

Das Ziel bei der Behandlung einer CML ist es, die klonale Evolution zu unterbinden und damit eine möglichst hohe Remissionsrate zu erreichen sowie die Entwicklung des Blastenschubs hinauszuzögern; bei der Remission unterscheidet man zwischen einer

hämatologischen Remission (Senkung der Leukozyten-, Thrombozyten- und Blastenzahl) und einer *zytogenetischen* bzw. molekularen Remission (Unterdrückung des malignen Zellklons, gemessen an der Abnahme der Ph-Chromosom-positiven Zellen). Bis zur Einführung von Imatinib standen bei der CML folgende Therapiemöglichkeiten im Vordergrund: einerseits die Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation – einziges Verfahren, das eine Chance auf Heilung eröffnet –, andererseits eine medikamentöse Behandlung mit Interferon alfa (Intron A®, Roferon®-A), bis anhin die wirksamste Substanz, oder mit Zytostatika wie z.B. Hydroxycarbamid (Litalir®), Busulfan (Myleran®) oder Cytarabin (Cytosar®). Während mit allen diesen Medikamenten ein hämatologisches Ansprechen erreicht werden kann, sind zytogenetische Remissionen einzig bei Interferon alfa beobachtet worden.¹⁻³

Pharmakokinetik

Maximale Plasmaspiegel von Imatinib werden 2 bis 4 Stunden nach oraler Einnahme erreicht. Die biologische Verfügbarkeit beträgt 98%. Imatinib wird grossenteils in der Leber über Zytochrome abgebaut, in erster Linie durch das Isoenzym CYP3A4, in geringem Mass auch durch CYP1A2, CYP2C9/19 und CYP2D6. Der Hauptmetabolit entsteht durch eine Demethylierung und ist pharmakologisch aktiv. Die Ausscheidung findet – zu 25% als unveränderte Substanz – via Stuhl und Urin statt. Die Plasmahalbwertszeit von Imatinib liegt bei 18 Stunden, diejenige des Hauptmetaboliten bei 40 Stunden. Die Pharmakokinetik bei Leber- oder Niereninsuffizienz ist noch nicht untersucht.⁴

Klinische Studien

Die bisher bekannten Studien mit Imatinib sind alle offen und ohne Kontrollgruppen durchgeführt worden. In der chronischen Phase der CML wurde das Medikament nur eingesetzt, wenn Interferon alfa versagte oder ganz schlecht vertragen wurde. Von zwei kleineren Studien sind umfangreichere Zwischenanalysen publiziert worden:

In einer Studie wurde in erster Linie die Verträglichkeit verschiedener Dosen geprüft. 83 Personen in der *chronischen Phase der CML* erhielten Imatinib-Tagesdosen zwischen 25 und 1000 mg. Bei fast allen Personen, die mehr als 300 mg pro Tag erhielten, kam es zu einer kompletten hämatologischen Remission (Normalisierung von Leukozyten- und Thrombozytenzahl). Bei gut der Hälfte der Personen, bei denen eine kom-

plette hämatologische Remission erzielt wurde, liess sich auch eine zytogenetische Remission nachweisen.⁵

In einer Pilotstudie wurden 58 Kranke, bei denen sich die CML zum *Blastenschub* entwickelt hatte (n=48) oder die an einer Ph-Chromosom-positiven *akuten lymphatischen Leukämie* (n=10) litten, mit Imatinib-Tagesdosen zwischen 300 und 1000 mg behandelt. 35 Personen sprachen auf die Therapie an: bei 27 erreichte man eine Abnahme der Blasten im Knochenmark auf weniger als 15%, bei 8 eine komplette hämatologische Remission (Abnahme der Blasten im Knochenmark unter 5%, Normalisierung des Blutbildes). Nach einer medianen Zeitdauer von zwei bis drei Monaten erlitten 21 der 35 erfolgreich Behandelten einen Rückfall.⁶

Grössere Studien sind bisher erst in Kurzform veröffentlicht worden: 532 Kranke in der *chronischen Phase einer CML* erhielten 400 mg Imatinib täglich. 88% erreichten eine vollständige hämatologische Remission. Die Zeit bis zum Ansprechen betrug etwa 3 Wochen. Innerhalb von etwa 3 Monaten wurde zudem bei 49% eine klinisch bedeutsame zytogenetische Remission erreicht. Es lässt sich eine etwa 90%ige Chance errechnen, dass unter dieser Therapie innerhalb von 9 Monaten keine Progression der Krankheit in das akzelerierte oder Blasten-Stadium erfolgt.⁷

In einer Studie bei 235 Kranken in der *akzelerierten Phase einer CML* ergab sich unter 400 bis 600 mg Imatinib täglich bei 63% der Behandelten eine hämatologische Remission von wenigstens 4 Wochen Dauer. Klinisch relevante zytogenetische Remissionen wurden bei 21% beobachtet.⁷

Von 260 Personen im *Blastenschub*, die ebenfalls 400 oder 600 mg Imatinib täglich erhielten, liess sich bei 26% eine hämatologische Remission von wenigstens 4 Wochen Dauer erreichen. Die mediane Überlebenszeit betrug etwa ein halbes Jahr.⁷

Möglicherweise hilft Imatinib auch bei anderen, soliden Tumoren, bei denen veränderte Tyrosinkinase eine Rolle spielen. In einer ersten Studie hemmte Imatinib das Tumorwachstum bei 32 von 36 Kranken mit einem metastasierenden gastrointestinalen Stromatumor.⁸ Dabei handelt es sich um einen Sarkomtyp, der mit einer Mutation des Stammzellfaktor-Rezeptors assoziiert ist.

Unerwünschte Wirkungen

Fast alle Personen, die mit Imatinib behandelt werden, leiden unter Nebenwirkungen. Am häufigsten sind Übelkeit und Erbrechen, Ödeme, Durchfall, Kopfschmerzen, Muskelkrämpfe und -schmerzen, Arthralgien sowie Hautausschläge.^{4,7} In einem Fallbericht wird eine akute generalisierte exanthematöse Pustulose erwähnt.⁹ Imatinib führt häufig zu einer Flüssigkeitsretention; bis zu 5% der Behandelten sind von schweren Formen (Pleura- oder Perikardergüsse, Lungenödem, Aszites, rasche Gewichtszunahme) betroffen. Auch Zytopenien kommen vor, namentlich eine Neutropenie und Thrombozytopenie. Bei bis zu 5% der Behandelten beobachtet man einen Anstieg von Leberwerten (Transaminasen, alkalische Phosphatase, Bilirubin) auf das Drei- bis Zehnfache. Je nach Schweregrad einer Nebenwirkung sollte die Dosis reduziert oder die Therapie mit Imatinib unterbrochen werden.⁴

Interaktionen

Die Plasmaspiegel von Imatinib können durch CYP3A4-Hemmer (z.B. Makrolide) erhöht und durch Medikamente, die CYP3A4 induzieren (z.B. Antiepileptika), gesenkt werden. In vitro erwies sich Imatinib als ein potenter Hemmer von CYP3A4, CYP2D6 und CYP2C9/19; Beispiele für potentiell

gefährliche Interaktionen, die sich daraus ergeben, sind die Kombination von Imatinib mit Simvastatin (Zocor[®]) oder mit oralen Antikoagulantien.^{4,7} Unter einer Behandlung mit Imatinib soll ferner kein Paracetamol eingenommen werden.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Imatinib (Glivec[®]) wird als Kapseln zu 100 mg angeboten und ist kassenzulässig. Indikation ist einerseits eine CML in einer chronischen Phase, die auf Interferon alfa nicht anspricht, andererseits eine CML in einem fortgeschrittenen Stadium (akzelerierte Phase, Blastenschub). Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 400 mg/Tag (chronische Phase) bzw. 600 mg/Tag (fortgeschrittenes Stadium). Abhängig von Ansprechen und Nebenwirkungen kann die Tagesdosis auf 600 bzw. 800 mg/Tag erhöht werden. Tagesdosen bis zu 600 mg werden in einer Gabe verabreicht, höhere Dosen auf 2 Gaben verteilt. Bei Leber- oder Niereninsuffizienz ist bei der Dosierung Vorsicht geboten. Wegen der Gefahr einer Flüssigkeitsretention muss die Behandlung bei Kranken mit Herzinsuffizienz sorgfältig überwacht werden. Im Tierversuch hat Imatinib Missbildungen hervorgerufen und sich in der Muttermilch nachweisen lassen. Deshalb soll Imatinib möglichst nicht während der Schwangerschaft eingesetzt werden und Frauen, die Imatinib erhalten, sollten nicht stillen.

Mit einer Tagesdosis von 400 bis 800 mg kostet Imatinib um die 4000 bis 8000 Franken pro Monat. Was die reinen Medikamentenkosten betrifft, ist Imatinib das teuerste Medikament zur CML-Therapie; gegenüber Interferon alfa ist der Unterschied relativ gering, gegenüber den billigen Standard-Zytostatika (Hydroxycarbamid) immens.

Kommentar

Die Hoffnung ist berechtigt, dass Imatinib einen Fortschritt in der Behandlung der chronisch-myeloischen Leukämie bedeutet, weil es als erstes Medikament in den Mechanismus eingreift, der mit dem genetischen Defekt der Tumorzelle verbunden ist. Dennoch wirkt der Enthusiasmus, wie er auch in den Laienmedien vermittelt wird, etwas verfrüht. Bis anhin ist einzig dokumentiert, dass Imatinib in einem grossen Prozentsatz zu hämatologischen Remissionen führt und zytogenetische Remissionen häufiger zu sein scheinen als unter Interferon, der besten bisher zur Verfügung stehenden Therapie. Remissionsraten sind indes- sen Surrogatmarker, die nur bedingt mit der Überlebenswahrscheinlichkeit korrelieren. Ein möglicher Vorteil von Imatinib gegenüber den herkömmlichen Mitteln ist, dass man weniger schwerwiegende oder störende Nebenwirkungen beobachtet. Bevor man die Anwendung ausserhalb von klinischen Studien propagieren kann, muss mit kontrollierten Vergleichsstudien gezeigt werden, dass Imatinib die Lebenszeit bei guter Lebensqualität verlängert; solche Vergleichsstudien sind momentan im Gange. Ferner muss durch zusätzliche Daten sichergestellt werden, dass Imatinib keine nennenswerte Langzeittoxizität besitzt.

Literatur

- 1 Sawyers CL. N Engl J Med 1999; 340: 1330-40
- 2 Kalidas M et al. JAMA 2001; 286: 895-8
- 3 Silver RT et al. Blood 1999; 94: 1517-36
- 4 <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2001/213351bl.pdf>
- 5 Druker BJ et al. N Engl J Med 2001; 344: 1031-7
- 6 Druker BJ et al. N Engl J Med 2001; 344: 1038-42
- 7 Lyseng-Williamson K, Jarvis B. Drugs 2001; 61: 1765-74
- 8 van Oosterom AT et al. Lancet 2001; 358: 1421-3
- 9 Brouard MC et al. Dermatology 2001; 203: 57-9

Kein Glück mit Crevetten

Es ist eine heikle Sache, die eigene Krankengeschichte in aller Öffentlichkeit darzustellen, setzt man sich doch damit leicht dem Risiko aus, eingebildet oder weinerlich auszusehen. Wenn ich es dennoch tue, dann nur deshalb, weil mir das zu schildernde Erlebnis eine Problematik zum Bewusstsein gebracht hat, die wir meistens übersehen.

Vor einigen Wochen bin ich wenige Tage, nachdem ich eine kleine Menge Crevetten gegessen hatte, an einem generalisierten Exanthem erkrankt. Das Ganze glich in sehr hohem Ausmass einem multiformen Exanthem, ähnlich zum Beispiel den Ausschlägen, die ich vor Jahren bei einzelnen Patientinnen und Patienten nach der Einnahme von Cotrimoxazol (z.B. Bactrim®) gesehen hatte. Nur: ich hatte seit längerer Zeit keine Medikamente eingenommen. Oder etwa doch?

So kam ich darauf, die Crevetten zu verdächtigen. Allergien auf Crevetten haben zwar in der Regel den Charakter einer IgE-vermittelten Reaktion mit Urtikaria, gastrointestinalen oder auch respiratorischen Symptomen.^{1,2} Eine rasche Suche nach Zusammenhängen zwischen Crevetten und Medikamenten deckte dann schnell auf, dass es sich hier um ein echtes Problem handelt. Dieses Problem ist von einer derart grossen allgemeinen Bedeutung, dass es völlig belanglos ist, ob meine persönliche Erkrankung tatsächlich mit den Crevetten zusammenhing oder nicht.

Das Risiko, dass man sich mit Crevetten auch *Antibiotika* zuführt, ist nämlich sehr beträchtlich. Der grösste Teil der Crevetten (Shrimps, Garnelen), die in Europa und Nordamerika verspeist werden, stammt aus sogenannten Aquakulturen. Aquakulturen, wie sie sich in Asien (z.B. in Thailand) oder auch in Südamerika finden, weisen eine so hohe Tierdichte auf, dass es auch zu einer sehr reichlichen Besiedelung mit den verschiedensten Bakterien kommt. Oft sind diese Bakterien – Salmonellen, Shigellen, Vibrio cholerae, Listerien – auch für den Menschen pathogen. Entsprechend ist es auch schon zu Massenerkrankungen nach dem Verzehr von Crevetten und anderen Meeresfrüchten gekommen.³

Aquakulturen werden deshalb, aber noch aus anderen Gründen, mit Antibiotika versetzt. Sie sollen nicht nur der Prophylaxe und Behandlung von Crevettenerkrankungen dienen, sondern gelten zudem als «wachstumsfördernd». Auch gewissen Hormonen, die dem Wasser der Aquakulturen beigegeben werden, werden wachstumsfördernde Eigenschaften zugeschrieben. Daneben gelangen Pestizide in grossen Mengen zur Anwendung. Die Liste der hier eingesetzten antimikrobiellen Substanzen ist lang und beschränkt sich keineswegs auf Wirkstoffe, die sich nur für den Veteri-

närbereich eignen würden. Sulfonamide, Trimethoprim, Tetracykline, Chinolone, Chloramphenicol und weitere werden angewandt. Über die Quantität kann man nur spekulieren – es gibt offenbar in vielen Ländern keine adäquate Kontrolle.⁴ Andererseits entspricht die Aquakultur von Crevetten in einzelnen asiatischen Ländern einem milliarden-schweren Exportgut; allein in den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts soll sich der Crevettenkonsum in Europa, Nordamerika und Japan verdreifacht haben.⁵

Es ist somit durchaus plausibel, dass sich nach dem Essen von Crevetten eine *Arzneimittelallergie* manifestieren kann. Gemäss einer britischen Studie fanden sich in annähernd einem Viertel untersuchter Proben von gekochten Crevetten Trimethoprim (Bestandteil von Bactrim® u.a., Monopräparat: Monotrim®) oder Gentamicin (Garamycin®).⁶ In den Crevetten, die Trimethoprim enthielten, konnten aber zudem Bakterien mit hoher Trimethoprim-Resistenz nachgewiesen werden. Darin liegt auch das wahrscheinlich weit schlimmere Problem der Antibiotikaverfütterung an Crevetten: *die Zucht antibiotikaresistenter Erreger*.

In den letzten Jahren war die Menge Antibiotika, die in der einen oder anderen Form Tieren verfüttert wurde, ebenso gross wie diejenige, die den Menschen – ebenfalls nicht immer wirklich indiziert – verabreicht wurde.⁷ So ist es unvermeidlich, dass mehr und mehr Krankheitserreger gegen viele Antibiotika resistent werden.

Der Gebrauch von Antibiotika als «*Wachstumsförderer*» beschränkt sich keineswegs auf Crevetten. Bis vor wenigen Jahren wurden weltweit antimikrobielle Substanzen fast routinemässig dem Tierfutter beigemischt. Seitens der Industrie wurde als Argument vorgebracht, diese Beimischung verbessere die Verdaulichkeit des Jungviehfutters.⁸ Bereits 1996 haben holländische Mikrobiologen festgehalten, es sei von ausserordentlicher Wichtigkeit, keinerlei Substanzen mit antimikrobiellen Eigenschaften den Tieren als Wachstumsförderer zu verfüttern.⁹ In der Schweiz ist diese Anwendung erst seit 1999 offiziell verboten. Dass es fast unmöglich ist, den Antibiotikagehalt importierter Ware systematisch zu prüfen, ist klar. Stichproben, wie sie heute durchgeführt werden, lassen grosse Lücken offen. Bei Stichproben kann ja definitionsgemäss nur ein Bruchteil der Importe überprüft werden.

So ist der Bericht, dass das schweizerische Bundesamt für Veterinärwesen im September 2001 in einer Probe von Crevetten «zu hohe» *Chloramphenicol-Werte* nachgewiesen hat, schwierig zu interpretieren. Wie häufig erfolgen Kontrollen? Weshalb ist man überhaupt dazu gekommen, für ein Problem-Antibiotikum wie Chloramphenicol einen «für den Konsum geeigneten Grenzwert» festzulegen? In der EU wurde zum Beispiel darauf verzichtet, Höchstgrenzen für Chloramphenicol-Rückstände in Esswaren zu bestimmen. Mit anderen Worten: Lebensmittel dürfen überhaupt *kein* Chloramphenicol enthalten. (In der ganzen EU ist es verboten, Nutztieren Chloramphenicol zu verabreichen.)⁴ Natürlich lässt sich argumentieren, Chloramphenicol sei heute in der Humanmedizin von geringer Bedeutung; die ausgeprägte Chloramphenicol-Resistenz von hu-

manpathogenen Erregern sei deshalb belanglos. Chloramphenicol ist aber nur ein Beispiel für die vielen Substanzen, die Crevetten und anderen Tieren verfüttert werden.

Eine kürzlich publizierte Studie zu *Krankheitserregern in Hackfleisch* zeigt das alarmierende Ausmass von Antibiotikaresistenz, wie sie heute wohl weltweit nachgewiesen werden könnte: Von 200 Hackfleischproben, die in der Region von Washington in Supermärkten eingekauft worden waren, fanden sich 41 (20%), die *Salmonellen* enthielten. Am häufigsten waren Salmonellen in Hühner- und Truthahnfleisch (in 35 bzw. 24% der untersuchten Proben), seltener in Schweinefleisch (16%) und Rindfleisch (6%). Mehr als die Hälfte der isolierten Salmonellen (insgesamt 13 verschiedene Serotypen) waren gegenüber mindestens drei Antibiotika resistent; nur für 16% der Isolate konnte mit den verwendeten Tests gar keine Antibiotikaresistenz nachgewiesen werden. Besonders häufig waren Resistenzen gegen Tetracycline, Streptomycin und Sulfamethoxazol (Bestandteil z.B. von Bactrim®). 16% der Isolate waren aber auch gegen Ceftriaxon (Rocephin®), das auch bei schweren Salmonelleninfekten eingesetzt wird, resistent!¹⁰

Mittels Bakteriophagentypisierung konnte in dieser Studie unter anderem ein Serotyp von *S. enterica* (typhimurium DT104), der für *klinisch bedeutsame Erkrankungen* verantwortlich ist, identifiziert werden. Dieser Serotyp findet sich häufig in verschiedenen Fleischsorten und unpasteurisierten Milchprodukten. Die Antibiotikaresistenz solcher Erreger beruht auf bestimmten Genen, die mittels sogenannten Integronen (mobilen DNA-Anteilen) auf andere Bakterienarten übertragen werden können. Integrone sind von besonderer Bedeutung, weil Antibiotika einen starken Selektionsdruck ausüben und so zu einer Mobilisierung und schliesslich zur Verbreitung von verwandten Erregern mit Mehrfachresistenzen führen können. Die Schlussfolgerungen aus dieser Studie lauten jedenfalls dahin, dass bei Nutztieren sehr viel vorsichtiger mit Antibiotika umgegangen werden sollte.¹⁰

Welche Konsequenzen sollten *wir* ziehen?

Aus *ärztlicher Perspektive* ist unbedingt zu fordern, dass dem massiven Antibiotika-Missbrauch bei Tieren ein Ende gesetzt wird. Dabei ist das Augenmerk auch auf sogenannte therapeutische Anwendungen zu richten – Infektionskrankheiten bei Tieren werden ja oft durch die Massenhaltung konditioniert und liessen sich besser durch eine vernünftigeren Tierhaltung als durch Antibiotika vermeiden. Die Kapazität der Industrie, innovative Antibiotika zu schaffen, ist beschränkt. Viele «neuen» Antibiotika sind tatsächlich Derivate längst bekannter Substanzen und unterscheiden sich bezüglich der Resistenzen oft nur marginal vom Bisherigen. Wenn wir Infektionskrankheiten beim Menschen auch in Zukunft erfolgreich behandeln wollen, dann ist eine strikte Beschränkung bei Tieren unerlässlich. Dementsprechend sollten wesentlich häufigere Kontrollen erfolgen und fragwürdige Grenzwerte abgeschafft werden.

Aus *individueller Sicht* drängt sich zweifellos die Frage auf, ob man sich – wenn man Fleisch essen will – nicht besser auf Fleisch aus kontrollierten biologisch geführten Betrie-

ben beschränken soll. Ich bin zur Überzeugung gelangt, dass Crevetten als «unsafe» zu betrachten sind. Auch aus ökologischer Sicht rät übrigens Greenpeace dazu, keine Crevetten (aber auch keinen Thon) zu essen, da es bisher keine ökologisch verträgliche Nutzung dieser Tiere gibt.¹¹

Etzel Gysling

- 1 Schmid MH, Wüthrich B. Hautarzt 1997; 48: 541-6
- 2 Goetz DW, Whisman BA. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 85: 431-
- 3 Chefteil E et al. Santé 1997; 7: 295-9
- 4 http://www.greenpeace.de/GP_DOK_3P/HINTERGR/C10HI89.PDF
- 5 <http://www.heureka.clara.net/gaia/shrimps.htm>
- 6 Willis C et al. Commun Dis Public Health 1999; 2: 210-4
- 7 Teuber M. Curr Opin Microbiol 2001; 4: 493-9
- 8 Mudd AJ. Lancet 1996; 348: 1454-5
- 9 van den Bogaard AE, Stobberingh EE. Lancet 1996; 348: 619
- 10 White DG et al. N Engl J Med 2001; 345: 1147-54
- 11 http://www.greenpeace.ch/journal/journal_2_01/forderungen.html

Externer Mitarbeiter dieser Ausgabe:

PD Dr. J. Passweg, Abt. für Hämatologie, Departement Innere Medizin, Kantonsspital, CH-4031 Basel

Diese Nummer wurde am 12. November 2001 redaktionell abgeschlossen.

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877
e-mail: infomed@infomed.org

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

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

Abonnementspreis für den Jahrgang 23 (2001, 20 Ausgaben): Fr. 96.-
Infomed-Verlags-AG, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: infomed@infomed.org
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
© 2001 Infomed Wil. All rights reserved.