

Jahrgang 26

Nummer 3/2004

**Imiquimod** (E. Gysling) ..... 9

Imiquimod ist ein lokal anwendbarer Immunmodulator, der bisher zur Behandlung von Warzen im anogenitalen Bereich zugelassen ist. Die Substanz besitzt zudem ein therapeutisches Potential bei Basaliomen und aktinischen Hautschäden sowie möglicherweise bei anderen Hautkrankheiten.

**Überlebenskurven** (E. Gysling) ..... 11

So genannte Überlebenskurven spielen in klinischen Studien eine grosse Rolle. Sie erlauben es, die Wahrscheinlichkeit genauer zu bestimmen, dass eine Versuchsperson einen bestimmten einmaligen Endpunkt nicht erlebt.

## Synopsis

### Imiquimod

E. Gysling

Imiquimod (Aldara®) ist ein lokal wirksamer Immunmodulator, der bei verschiedenen Hautkrankheiten eingesetzt werden kann.

#### Chemie/Pharmakologie

Imiquimod, ein heterozyklisches Amin, stimuliert die Produktion von Zytokinen durch Makrophagen und andere immunkompetente Zellen. Dabei wird in erster Linie die Bildung von *Interferon α*, aber auch von Tumor-Nekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und von Interleukin-12 (IL-12) angeregt. Ausserdem fördert Imiquimod die Umwandlung von naiven T-Helferzellen in Th1-Effektorzellen. Letztere produzieren Interferon  $\gamma$ . Aus diesen verschiedenen Effekten ergibt sich eine (im Tierversuch nachgewiesene) *antivirale und Antitumor-Aktivität*.<sup>1</sup> Eine direkte antivirale Wirkung hat Imiquimod nicht. Beim Menschen wurde das antivirale Potential zuerst gegen die Warzen im Genital- und Perianalbereich geprüft.

#### Pharmakokinetik

Bei der Applikation auf der Haut erzeugt Imiquimod keine mit den aktuell verfügbaren Methoden messbaren Wirkstoffkonzentrationen im Blut. Auch bei wiederholter Anwendung konnten weniger als 0,9% der applizierten Imiquimod-Dosis im Urin nachgewiesen werden.

Nach oraler oder subkutaner Gabe wird das Medikament rasch resorbiert, erreicht nach 2-3 Stunden maximale Plasmaspiegel und wird mit einer Halbwertszeit von knapp 3 Stunden ausgeschieden. Mindestens zwei Metaboliten werden gebildet; über die Aktivität dieser Metaboliten ist nichts bekannt.<sup>2</sup>

#### Klinische Studien

Offiziell zugelassen ist Imiquimod bisher nur zur lokalen Behandlung von *Warzen im genitalen und perianalen Bereich* (spitze Kondylome, Condylomata acuminata, Feigwarzen). Die für diese Warzen verantwortlichen Viren gehören in der Regel zum Genotyp 6 oder 11 des humanen Papillomavirus (HPV).<sup>3</sup> Diese beiden Genotypen besitzen nur eine geringe onkogene Potenz. Die Indikation «spitze Kondylome» wurde in mehreren Doppelblindstudien untersucht.

Die grösste dieser Studien, die dem *Vergleich* einer 5%igen und einer 1%igen Imiquimod-Crème mit der *Crèmegrundlage* diente, umfasste 311 Erwachsene mit mindestens zwei anogenitalen Warzen. Die Crèmes wurden dreimal wöchentlich über Nacht aufgetragen; die Behandlung wurde bis zur vollständigen Besserung oder längstens während 16 Wochen durchgeführt. Die 5%ige Crème war signifikant wirksamer als das Placebo (d.h. die Crèmegrundlage): Unter der aktiven Therapie wurde bei 83 von 109 Personen (76%) eine Verkleinerung der Warzenfläche um mindestens 50% erreicht, unter Placebo nur bei 28 von 100 Personen. Die 1%ige Crème war nur wenig wirksamer als das Placebo.<sup>4</sup>

Gemäss einer systematischen Übersicht lässt sich mit einer 8 bis 16 Wochen dauernden Therapie mit der 5%igen Imiquimod-Crème bei 37% der Behandelten ein *vollständiges Verschwinden der Warzen* ohne Rückfall (während einer Beobachtungszeit von 10 bis 12 Wochen) erreichen. Die entsprechende «Number Needed to Treat» beträgt 3. Frauen sprechen viel besser auf die Behandlung an als Männer: ein vollständiges Verschwinden der Warzen ist bei etwa 70% der Frauen, aber nur bei etwa halb so vielen Männern zu beobachten.<sup>5</sup> In mehreren Studien ergab sich, dass die tägliche Imiquimod-Applikation die Warzen nicht besser beeinflusst als eine dreimal-wöchentliche Anwendung.

Grundsätzlich ist damit zu rechnen, dass die virale Infektion trotz erfolgreicher Behandlung latent bestehen bleibt, Rückfälle also möglich sind.

Feigwarzen bei HIV-Infizierten lassen sich mit Imiquimod weniger gut als bei immunkompetenten Personen zum Verschwinden bringen.<sup>6</sup>

Direkte Vergleiche mit anderen Warzen-Therapien – z.B. Podophyllotoxin (Condylina<sup>®</sup>, Warix<sup>®</sup>) – sind offenbar bisher nicht durchgeführt worden. In amerikanischen Richtlinien werden Imiquimod und Podophyllotoxin als für die Anwendung durch die Patientin oder den Patienten ähnlich geeignet bezeichnet.<sup>7</sup>

Ausserdem liegen heute Studienresultate zur Anwendung bei aktinischen Keratosen und bei oberflächlichen oder nodulären Basaliomen vor.

In einer Doppelblindstudie wurde die 5%ige Imiquimod-Crème während 3 Wochen dreimal wöchentlich auf Hautbezirke aufgetragen, die *aktinische Keratosen* aufwiesen. Bei ungenügender Wirkung konnte diese Behandlung nach weiteren 4 Wochen wiederholt werden. Bei 21 von 29 aktiv Behandelten verschwanden mehr als 75% der aktinischen Veränderungen, während dies nur bei 3 von 10 mit der Crèmegrundlage Behandelten der Fall war.<sup>8</sup> In einer ähnlichen Studie kam es innerhalb eines Jahres nur bei 10% der erfolgreich Behandelten zu neuen aktinischen Läsionen.<sup>9</sup>

Bei 128 Personen, die ein *oberflächliches Basaliom* hatten, wurden verschiedene Frequenzen der Anwendung von Imiquimod doppelblind gegen die Crèmegrundlage getestet. Die Therapiedauer betrug 12 Wochen; 6 Wochen später wurde das betroffene Areal exzidiert und histologisch untersucht. Bei allen 10 Personen, die die 5%-Crème zweimal täglich angewandt hatten, konnte kein Tumor mehr nachgewiesen werden. Gute Ergebnisse fanden sich auch, wenn Imiquimod täglich oder an 5 Tagen pro Woche appliziert worden war (87 bzw. 81% Heilungen). Bei den Personen, die nur die Crèmegrundlage erhalten hatten, war bei 6 von 32 (19%) kein Tumor nachweisbar.<sup>10</sup>

Imiquimod ist auch bei *nodulären Basaliomen* doppelblind geprüft worden; bei täglicher Applikation ergab eine 12-wöchige Behandlung eine Heilung in 76%.<sup>11</sup>

Es ist möglich, dass Imiquimod noch bei *verschiedenen anderen* viralen oder neoplastischen Krankheiten wirksam ist. So finden sich in der Literatur Berichte zu günstigen Imiquimod-Wirkungen bei gewöhnlichen Warzen, Lentigo maligna, Molluscum contagiosum, Bowen'scher Krankheit, extramammärer Paget'scher Krankheit, Xeroderma pigmentosum, kutanem T-Zell-Lymphom, Keloiden, Hämangiomen bei Kleinkindern, squamösen Nasenpapillomen, vaginalen Karzinomen und Dysplasien der Cervix uteri. Auch Fälle von metastasierendem Melanom sollen von Imiquimod vorteilhaft beeinflusst worden sein. Zu allen diesen Erkrankungen liegen jedoch bisher keine kontrollierten Studien vor. Herpes genitalis soll sich nach einzelnen Berichten mit Imiquimod behandeln lassen; die einzige Doppelblindstudie bei Herpes genitalis hat aber ein negatives Resultat ergeben.<sup>12</sup>

### **Unerwünschte Wirkungen**

Imiquimod verursacht oft *entzündliche Hautreaktionen* (Rötung, Brennen, Juckreiz, Erosionen, Schuppung, Schwellung, Verschorfung, Induration), die umso ausgeprägter sind, je häufiger das Präparat appliziert wird. In der oben erwähnten Studie bei Personen mit anogenitalen Warzen hatten etwa 40% mittlere bis starke Symptome und 27% leichte Symptome. Allerdings brachen deswegen nur 2% der Behandelten die Studie vorzeitig ab.<sup>4</sup> Es ist jedoch keineswegs ungewöhnlich, dass die Behandlung temporär unterbrochen werden muss. Norma-

lerweise klingen die Hautsymptome dann innerhalb von etwa zwei Wochen ab, worauf die Behandlung grundsätzlich weitergeführt werden kann. Wenn die Imiquimod-Crème versehentlich an andere Körperstellen gelangt, so können auch dort Hautreaktionen auftreten. Nach Angaben der Herstellerfirma kann es bei Behandlung von Warzen im Bereich der Vorhaut zu einer entzündlichen Phimose kommen; bei entsprechenden Symptomen soll die Behandlung sofort abgebrochen werden. Unter Imiquimod tritt vereinzelt eine (nicht immer reversible) Hell- oder Dunkelfärbung der Haut auf. Im Gegensatz zu chirurgischen Therapien hinterlässt die Imiquimod-Behandlung jedoch in der Regel keine Narben. Die Imiquimod-Crème scheint nicht häufiger zu systemischen Symptomen zu führen als die Crèmegrundlage.

### *Interaktionen*

Es sind keine Interaktionen mit systemisch angewandten Medikamenten bekannt.

### **Dosierung, Verabreichung, Kosten**

Imiquimod (Aldara<sup>®</sup>) ist, in der Schweiz kassenzulässig, als 5%ige Crème erhältlich. Eine Originalpackung enthält 12 Beutel zur einmaligen Verwendung mit je 12,5 mg Imiquimod in 250 mg Crèmegrundlage. Das Medikament ist bisher offiziell nur zur Behandlung von Warzen im genitalen und perianalen Bereich zugelassen. Für diese Indikation wird empfohlen, das Präparat dreimal wöchentlich über Nacht (für 6 bis 10 Stunden) auf die Warzen aufzutragen, bis sie alle verschwunden sind. Länger als für 16 Wochen soll nicht behandelt werden. Am Morgen (oder vor Geschlechtsverkehr) soll die Crème mit Wasser und Seife abgewaschen werden.

Auf Grund der vorhandenen Studien kann bei aktinischen Keratosen eine ähnliche Behandlungsfrequenz, primär auf 3 Wochen beschränkt, empfohlen werden. Zur Behandlung von Basaliomen ist wahrscheinlich eine höhere Behandlungsfrequenz (mindestens fünfmal wöchentlich) indiziert.

Da die Ungefährlichkeit von Imiquimod weder in der Schwangerschaft noch in der Stillzeit gesichert ist, sollten schwangere und stillende Frauen kein Imiquimod verwenden. Das Medikament ist bisher bei Kindern nicht genügend dokumentiert.

Eine Behandlung, wie sie für anogenitale Warzen empfohlen wird, kostet je nach Dauer 286 bis 572 Franken. Die für dieselbe Indikation erhältlichen Podophyllotoxin-Präparate sind deutlich billiger, jedoch nicht kassenzulässig.

### **Kommentar**

*Ein Wundermittel ist Imiquimod nicht. Besonders bei Männern ist die bei spitzen Kondylomen erreichbare Erfolgsrate kaum sehr eindrucksvoll – etwa 4 Männer müssen behandelt werden, damit die Warzen bei einem Patienten zum Verschwinden gebracht werden können. Der als Immunmodulator bezeichnete Wirkstoff ist dennoch bemerkenswert. Es ist vorderhand nicht die Vielfalt der möglichen dermatologischen (und anderen) Indikationen, die beeindruckt. Für die meisten dieser Indikationen liegen ja noch keine überzeugenden Daten vor. Aber die mit randomisierten Studien belegte Tatsache, dass Basaliome und Präkanzerosen aktinischer Ursache gewissermassen «wegesalbt» werden können, könnte doch sehr bedeutsame Konsequenzen haben. Da sich das Bewusstsein, intensive Sonnenbestrahlung sei zu vermeiden, noch nicht sehr lange durchgesetzt hat, ist in den nächsten Jahren bis Jahrzehnten nach wie*

vor mit sehr vielen «Sonnenbrandgeschädigten» zu rechnen. Für alle diese zukünftigen Patientinnen und Patienten eröffnet sich mit Imiquimod eine nicht-chirurgische Alternative, die nach heutigem Wissen wirksam und verträglich erscheint.

#### Literatur

- 1 Perry CM, Lamb HM. Drugs 1999; 58: 375-90
- 2 <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/aldara/117698en6.pdf>
- 3 Streit M, Braathen LR. Schweiz Med Forum 2001; 1: 814-9
- 4 Edwards L et al. Arch Dermatol 1998; 134: 25-30
- 5 Moore RA et al. BMC Infect Dis 2001; 1: 3
- 6 Cusini M et al. Int J STD AIDS 2004; 15: 17-20
- 7 [http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc\\_id=3240&nbr=2466](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=3240&nbr=2466)
- 8 Chen K et al. Australas J Dermatol 2003; 44: 250-5
- 9 Stockfleth E et al. Arch Dermatol 2002; 138: 1498-502
- 10 Geisse JK et al. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 390-8
- 11 Shumack S et al. Arch Dermatol 2002; 138: 1165-71
- 12 Schacker TW et al. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3243-8

---

## Biostatistik

---

### Überlebenskurven

E. Gysling

*«Alle Zeit-Ereignis-Variablen («time-to-event variables») wurden nach dem Logrank-Test analysiert und entsprechend der Behandlung auf Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Wir schätzten die Gefährdungsraten («hazard ratios») und das 95%-Vertrauensintervall, indem wir die Behandlungen, nach Studie stratifiziert, mit einem stratifizierten Logrank-Test verglichen. Ausserdem passten wir ein Kovariaten-korrigiertes Cox-Regressionsmodell mit den vorausdefinierten Basis-Kovariaten an, um die Gefährdungsrate in Bezug auf andere Faktoren, die die Prognose beeinflussen könnten, zu korrigieren.»*

Wer diesen Abschnitt, der im kürzlich veröffentlichten Bericht über die CHARM-Studien unter dem Titel «statistical methods» steht,<sup>1</sup> ohne weiteres verstanden hat, braucht hier nicht weiterzulesen. (Über die Resultate der CHARM-Studien haben wir andernorts mehr berichtet.)<sup>2,3</sup>

Heutige Medizinstudentinnen und -studenten lernen an der Universität Biostatistik und sollten eigentlich alles verstanden haben. Ich selbst gehöre zu einer Generation, die in den drei zitierten Sätzen fast nur «Bahnhof» versteht. Ich könnte mir denken, dass es doch einigen Leserinnen und Lesern auch so ergeht.

Es handelt sich bei den beschriebenen statistischen Methoden aber keineswegs um Einzelheiten, die für medizinisch-praktisch tätige Berufsleute belanglos wären. Um beurteilen zu können, ob die Schlussfolgerungen der Studienverantwortlichen richtig sind und ob eine Studie für meine Praxis bedeutsam ist, sollte ich auch verstehen, wie die Statistik durchgeführt wurde. Glücklicherweise ist es auch nicht so, dass man hoffnungslos verloren wäre und keine Chance hätte, eigenartige Begriffe wie «hazard ratio» oder «time-to-event variable» zu verstehen.

Ich habe mich deshalb entschlossen, im Internet sozusagen Nachhilfestunden zu nehmen und mindestens die wichtigsten Punkte zu klären. Heute präsentiere ich Ihnen ein erstes Kapitel zum Thema «Überlebenskurven».

Kaplan-Meier-Kurven sind nämlich Überlebenskurven. Dass diese Kurven Überlebenskurven heissen, beruht natürlich darauf, dass in vielen klinischen Studien untersucht wird, wie sich eine bestimmte Behandlung auf das Überleben der Kranken auswirkt. In diesen Kurven ist aufgezeichnet, in welchem zeitlichen Abstand ein einmaliges Ereignis – der Tod – in Relation zum individuellen Studienstart eintritt. Die Kurve startet bei 100% Überleben (alle leben noch) und bei der Zeit 0. Jedes Mal, wenn jemand stirbt, sinkt sie um eine Stufe. So ergibt sich eine Kurve, die mit der Zeit in (ungleichen) Stufen allmählich absteigt. Die Stufen können ungleich sein, weil einmal zwei oder mehr Personen zur gleichen Zeit sterben können. Auf andere Gründe für ein unregelmässiges Absteigen gehe ich weiter unten ein. Es ist zu beachten, dass die Kurve nicht zu einem bestimmten Kalenderdatum beginnt, sondern dass sie den Verlauf so wiedergibt, dass der Studienstart für alle Teilnehmenden auf die Zeit 0 fällt (unabhängig davon, wann sie in die Studie eingetreten sind). Überlebenskurven werden auch angelegt, wenn es gar nicht um das tatsächliche Überleben geht, sondern um ein anderes einmaliges Ereignis, z.B. die erste Schwangerschaft nach einer Fertilitätsbehandlung, das erste Infarktrezidiv nach einem Herzinfarkt usw. (Für die Erfassung wiederholter Ereignisse ist diese Methode nicht geeignet.)

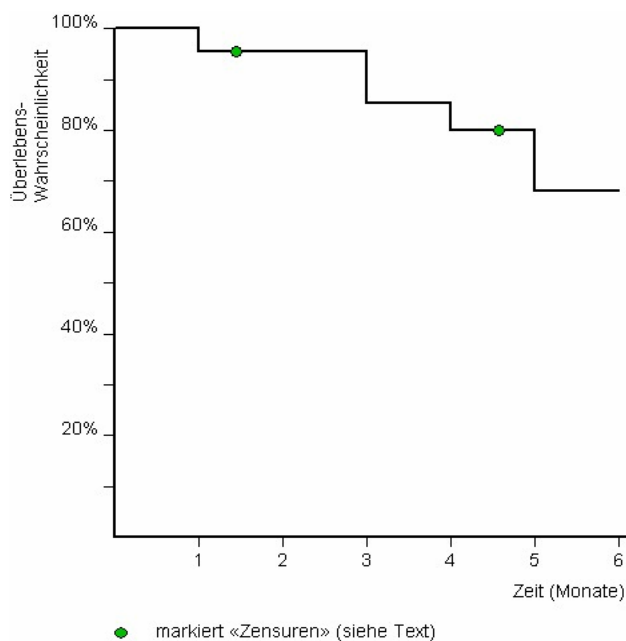
Überlebenskurven sind jedoch keine so einfache Angelegenheit. Sie müssen korrigiert werden – man spricht von «Zensieren» («censoring»).

Erstens ist kaum je zu erwarten, dass beim Abschluss einer Studie alle Teilnehmenden gestorben sind (bzw. einen anderen einmaligen Endpunkt erlebt haben). Für diejenigen, die am Schluss der Studie «überleben», können wir nichts über ihr weiteres Schicksal wissen. Dazu kommt, dass am Ende der Studie nicht alle «Überlebenden» gleich lang beobachtet worden sind. Ein Beispiel: Die CHARM-Studien waren von März 1999 an auf eine Gesamtdauer von 4 Jahren angelegt gewesen. Patientinnen und Patienten wurden bis März 2001 in die Studie aufgenommen. Wenn nun die Studie im März 2003 abgeschlossen wurde, so ergibt sich, dass bis dann einzelne Personen 4 Jahre teilgenommen haben, die meisten aber weniger lange, zum Teil nur gerade 2 Jahre. Von den Überlebenden, die nur 2 Jahre in der Studie waren, können wir nur sagen, sie hätten zwei Jahre überlebt. Dies muss bei der Analyse der Resultate berücksichtigt werden.

Zweitens kommt es auch in den allerbesten Studien vor, dass einzelne Personen vorzeitig die Studie verlassen, so dass ihre Daten von einem gewissen Zeitpunkt an fehlen. Dies kann vorkommen, wenn jemand wegzieht oder ganz einfach nicht mehr zu den Kontrollen erscheint. Auch in diesen Fällen ist eine zuverlässige Aussage über das Überleben der betreffenden Person nur solange möglich, als ihr Schicksal den Studienverantwortlichen noch bekannt war.

Der Zeitpunkt, bis zu welchem eine Person in der Studie beobachtet wurde, kann in der Überlebenskurve mit einem «Zensurpunkt» versehen werden. Es ist offensichtlich, dass Überlebenskurven grosser Studien wie z.B. diejenigen des CHARM-Programms voll von solchen «Zensurpunkten» sind. Das «Zensieren» beruht nun im Wesentlichen darauf, dass die Studiendaten von jedem «Zensurpunkt» an neu berechnet wer-

Abbildung 1: Beispiel einer Überlebenskurve



den, um das Ausscheiden der betreffenden Person zu berücksichtigen.

Das Kaplan-Meier-Verfahren dient der Schätzung der Überlebens-Wahrscheinlichkeit in einem bestimmten Zeitintervall. Die Frage lautet: Wieviele Personen, die zu Beginn dieses Zeitintervalls leben, werden bis zum Ende des Zeitintervalls überleben? Dabei werden die «zensierten» Zahlen verwendet, d.h. Teilnehmende, über die wir nichts Sicheres mehr wissen, werden nicht berücksichtigt. Die Abbildung 1 zeigt ein fiktives Beispiel: In einer Studie konnten 22 Personen mit spitzen Kondylomen erfolgreich behandelt werden, d.h. die Kondylome sind verschwunden. Diese 22 Personen stellen nun die in der Abbildung berücksichtigte Gruppe dar, deren «Überleben ohne Kondylome» während 6 Monaten beobachtet werden soll. Tritt erneut ein spitzes Kondylom auf, so hat die betreffende Person gewissermassen nicht «überlebt». Überprüft wird die Haut einmal pro Monat. Da nach dem ersten Monat eine Person erneut spitze Kondylome aufweist, nimmt die Kurve um eine Stufe von 4,54% (1 von 22) ab. Eine Person erscheint nach dem ersten Monat nicht mehr zu den Kontrollen; deshalb wird ein Zensurpunkt gesetzt. Bei der Kontrolle nach drei Monaten werden bei zwei weiteren Personen spitze Kondylome festgestellt, die Kurve senkt sich jetzt um eine Stufe von 10% (2 von 20). Nach vier Monaten werden wiederum bei einem Patienten Kondylome beobachtet, die Kurve senkt sich um eine Stufe von 5,55% (1 von 18). Nach dem vierten Monat kommt nochmals eine Person nicht mehr zu den Kontrollen. Bei der Kontrolle nach 5 Monaten werden bei zwei Personen Kondylome festgestellt, die Kurve sinkt um 12,5% (2 von 16). Bis zum Abschluss der Studie nach 6 Monaten ergeben sich keine weiteren Ereignisse mehr. Der Einfachheit halber wird angenommen, dass alle Teilnehmenden – soweit sie nicht «verloren» gingen – für sechs Monate nachkontrolliert werden konnten. Die Kaplan-Meier-Kurve ist in diesem Beispiel während des sechsmonatigen Zeitraums um 32,6% gesunken. Damit zeigt sie ein «genaueres» Bild, als wenn lediglich die Zahl der erneut Erkrankten erfasst würde. (Soweit bekannt, sind nur bei 27,3%

(6 von 22) der Probandinnen und Probanden neu wieder Kondylome aufgetreten.) Die Kaplan-Meier-Methode ist eigentlich nur unter bestimmten Voraussetzungen gültig.<sup>4</sup> Dabei spielt z.B. eine Rolle, dass sich die Überlebenschancen während der Zeitspanne, in der Patientinnen und Patienten aufgenommen werden, nicht verändern. So ist es theoretisch möglich, dass sich für die Teilnehmenden des CHARM-Programms die Prognose zwischen 1999 und 2001 aus anderen, von der Studie unabhängigen, Gründen geändert hätte. (Dies ist nicht der Fall, könnte aber unter anderen Voraussetzungen von Bedeutung sein.) Mit Computerprogrammen können für Überlebenskurven auch Vertrauensintervalle berechnet werden, die es ermöglichen, die Studienresultate besser bezüglich Allgemeingültigkeit zu prüfen.

Mit einer Überlebenskurve wird also die Wahrscheinlichkeit erfasst, dass jemand überlebt oder ein bestimmtes einmaliges Ereignis (einen ersten Schlaganfall, eine erste Schwangerschaft usw.) *nicht* erlebt. In klinischen Studien werden in der Regel verschiedene Behandlung miteinander verglichen, die je zu «behandlungsspezifischen» Überlebenskurven führen. Der Vergleich der Überlebenskurven mittels Logrank-Test oder Cox-Regressionsanalyse ergibt dann die oben erwähnte Gefährdungsrate («hazard ratio»). Diese Verfahren sollen in einem zukünftigen Biostatistik-Text erläutert werden.

#### Literatur

- 1 Pfeffer MA et al. Lancet 2003; 362: 759-66
- 2 Buser P. pharma-kritik 2003; 25: 59
- 3 infomed-screen 2004; 8: 5-6
- 4 Bland JM, Altman DG. Br Med J 1998; 317: 1572

Diese Nummer wurde am 6. April 2004 redaktionell abgeschlossen.

#### Haben Sie Ihr Abonnement schon bezahlt?

Noch sind viele Abonnemente dieses Jahres nicht bezahlt. Bitte: Helfen Sie uns Mahnkosten sparen und sehen Sie nach, ob Ihr Abonnement schon bezahlt ist. Vielen Dank!

## 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  
 Layout und Sekretariat: Verena Gysling  
 Abonnementspreis für den Jahrgang 26 (2004): 98 Franken  
 Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil  
 Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: [infomed@infomed.org](mailto:infomed@infomed.org)  
 Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil  
 © 2004 Infomed Wil. All rights reserved.