

Jahrgang 21

Nummer 6/1999

Neues zur Malaria (B. Holzer) 21

Für Reisen in Gebieten mit multiresistenten Falciparum-Stämmen wird heute empfohlen, eine der neuen Medikamentenkombinationen Atovaquon/Proguanil oder Artemether/Lumefantrin als Notfalltherapie mitzunehmen. Je nach Region wird Reisenden in andere tropische Länder zu einer Malariaphylaxe mit Mefloquin oder mit Chloroquin/Proguanil geraten oder lediglich eine Notfalltherapie mitgegeben. Halofantrin und Sulfadoxin/Pyrimethamin haben nur noch geringe Bedeutung.

Update

Neues zur Malaria

B. Holzer

Manuskript durchgesehen von Ch. Hatz, R.Lunderhausen,
D. Stürchler und R. Steffen

Trotz grosser Anstrengungen zur Entwicklung neuer Medikamente ist die Malaria eine der wichtigsten Ursachen für die erhebliche Morbidität und Mortalität der in tropischen und subtropischen Regionen lebenden Menschen geblieben. Weltweit erkranken jährlich 300 bis 500 Millionen Menschen an Malaria und 1,5 bis 2,5 Millionen sterben daran. Obwohl immer mehr Personen in malariaverseuchte Länder reisen (aus der Schweiz mehr als 900'000 Reisen/Jahr), ist in der Schweiz die Zahl der vorwiegend aus Afrika eingeschleppten Malariafälle wahrscheinlich dank der guten Prophylaxestrategie mit etwa jährlich 300 bis 400 gemeldeten Fällen (davon 2 bis 3 Fälle mit tödlichem Verlauf) stabil geblieben. Ein wichtiges Problem ist die Zunahme der *Resistenzen* gegen die Malaria-medikamente, ein anderes die *Compliance*. Obwohl Impfstoffe gegen alle Plasmodienstadien in Entwicklung sind, konnten bisher noch keine durchschlagenden Erfolge erzielt werden. Kommerziell werden Impfstoffe gegen Malaria in den nächsten Jahren wohl kaum erhältlich werden.

Neue Malariamedikamente

Atovaquon/Proguanil (Malarone®)

Chemie/Pharmakologie

Atovaquon, ein Hydroxynaphthochinon-Derivat, ist wirksam gegen verschiedene Protozoen. Das Mittel wurde bisher zur Behandlung von Pneumocystis-carinii- und Toxoplasma-Infektionen bei AIDS-Kranken eingesetzt. Zur Prophylaxe und

Therapie der Malaria muss Atovaquon mit Proguanil kombiniert werden. Nur so können die sich rasch bildenden Resistenzen und die häufig vorkommenden Rekrudeszenzen verhindert werden.

Atovaquon wirkt auf die Schizonten im Blut, indem es im Parasiten die Biosynthese von Pyrimidin sowie die Replikation der Nukleinsäuren hemmt. Proguanil ist ein «Prodrug», dessen Metabolit Cycloguanil pharmakologisch aktiv ist und über eine Hemmung der Dihydrofolsäure-Reduktase auf Blut- und Gewebeformen des Parasiten wirkt.

Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit von *Atovaquon* ist dosisabhängig. Die Resorption im Darm ist wegen der geringen Wasserlöslichkeit gering, kann aber mit einer gleichzeitig eingenommenen fetthaltigen Mahlzeit erheblich verbessert werden. 99% der Substanz sind an Plasmaproteine gebunden. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 5 bis 6 Stunden erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2 bis 3 Tage (bei Kindern 1 bis 2 Tage). Die Elimination erfolgt grösstenteils unverändert mit dem Stuhl.¹

Proguanil wird rasch resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit wird auf 60% geschätzt. Das Mittel wird in Erythrozyten angereichert. Proguanil wird in der Leber über das Zytochrom-System zu Cycloguanil metabolisiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Erwachsenen und Kindern 12 bis 15 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt über die Nieren.

Klinische Erfahrungen

Prophylaxe

Drei randomisierte Placebo-kontrollierte Studien wurden bei 677 semi-immunen Personen in Afrika durchgeführt. In einer Studie in *Gabun* wurden bei 25 von 134 Kindern, die Placebo erhielten, Malariaparasiten nachgewiesen, hingegen bei keinem der 113 Kinder mit Atovaquon/Proguanil-Prophylaxe.² In einer 10 Wochen dauernden Studie aus *Kenia* blieben alle der 108 Erwachsenen unter einer Atovaquon/Proguanil-Prophylaxe malariafrei, während dies

in der Placebo-Gruppe nur auf 28 von 54 Personen zutraf.³ In *Sambia* erkrankten 2 von 102 Personen unter einer Atovaquon/Proguanil-Prophylaxe, unter Placebo hingegen 41 von 111.⁴

Therapie

Atovaquon/Proguanil wurde in 10 offenen randomisierten Studien bei etwa 1200 Personen (die meisten mit einer *Falciparum*-Infektion) geprüft und mit den gebräuchlichen Malaria-mitteln verglichen. In *Brasilien* (Mato Grosso) wurde bei 154 Personen mit unkomplizierter *Falciparum*-Malaria Atovaquon/Proguanil mit der Standardtherapie Chinin/Tetracyclin verglichen. Mit Atovaquon/Proguanil konnten 99%, mit Chinin/Tetracyclin 100% der Kranken geheilt werden.⁵ Atovaquon/Proguanil wurde in *Gabun* bei 142 Personen mit unkomplizierter *Falciparum*-Malaria mit Amodiaquin verglichen. Mit Atovaquon/Proguanil wurden 87% der Erkrankten geheilt, mit Amodiaquin signifikant weniger (72%).⁶

Die Erfahrungen mit Atovaquon/Proguanil bei der Behandlung *multiresistenter Falciparum-Infektionen* sind noch gering.^{7,8} Noch ungenügend dokumentiert ist, ob das Mittel anderen Medikamenten (z.B. Mefloquin, Artemether) überlegen ist.

Unerwünschte Wirkungen

Unter Atovaquon können Bauchbeschwerden (17%), Kopfschmerzen (12%), Übelkeit (12%), Erbrechen (bis 12%), Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit und Durchfälle auftreten. Unter Proguanil werden Mundulzerationen, Haarausfall, urtikarielle Hautreaktionen und ganz selten eine Thrombozytopenie beobachtet.

Interaktionen

Verschiedene Medikamente können zu einer Reduktion der Plasmakonzentration von Atovaquon führen. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Tetrazyklinen oder Rifampicin wurde eine um 40 bis 50% niedrigere Plasmakonzentration von Atovaquon gemessen. Die klinische Relevanz dieser Interaktionen ist jedoch nicht klar.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Malarone[®]-Tabletten enthalten 250 mg Atovaquon und 100 mg Proguanil. Das Mittel ist in der Schweiz von der IKS *nur zur Therapie*, nicht zur Prophylaxe der Malaria registriert. Die Kassenzulässigkeit ist limitiert (resistente *Falciparum*-Infektion, Mefloquinunverträglichkeit).

Erwachsene und Kinder mit einem Körpergewicht von über 40 kg erhalten während 3 Tagen täglich 4 Tabletten (entsprechend 1000 mg Atovaquon + 400 mg Proguanil) in einer einmaligen Tagesdosis (Kinder: 31 bis 40 kg: 3 Tabletten täglich, 21 bis 30 kg: 2 Tabletten täglich, 11 bis 20 kg: 1 Tablette täglich, jeweils an 3 Tagen). Um die Resorption zu verbessern, muss das Mittel mit oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Malarone[®] soll wegen fehlender Daten nicht während der Schwangerschaft oder der Stillperiode eingenommen werden. Die für eine Behandlung notwendigen 12 Tabletten Malarone[®] kosten CHF 72.90, eine Behandlung mit 6 Tabletten Mefloquin kostet nur etwa die Hälfte.

Kommentar

Atovaquon/Proguanil eignet sich zur Behandlung einer unkomplizierten *Falciparum*-Malaria. Die Wirksamkeit gegen Infektionen mit anderen Malariaerregern (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*) ist noch ungenügend dokumentiert,⁹ ebenso der Stellenwert bei der Therapie multiresistenter *Falciparum*-Malaria.^{7,8} Problematisch ist besonders die schlechte Bioverfügbarkeit, welche durch eine fettreiche Mahlzeit verbessert werden muss. Atovaquon/Proguanil zur Prophylaxe einer Malaria ist bisher nur bei semi-immunen Personen in Afrika untersucht worden. Die bisherigen Erfahrungen – auch aus unkontrollierten Studien – zeigen, dass das Mittel durchaus wirksam sein kann. In Dänemark ist es heute auch zur Prophylaxe zugelassen, andere Länder dürften folgen. Der hohe Preis und die eher bescheidene Dokumentation schränken die Indikation auf wenige Spezialfälle ein (z.B. Mefloquinunverträglichkeit, Epileptiker). Mehr zu denken gibt die Gefahr von Resistenzbildungen bei unkontrollierter und unregelmässiger Einnahme, da die Halbwertszeiten der beiden Komponenten recht unterschiedlich sind.

Artemether/Lumefantrin (Riamet[®])

Chemie/Pharmakologie

Artemether, ein lipophiles Artemisinderivat, wird aus der Pflanze *Artemisia annua*, einer Beifuss-Art, gewonnen. Das Mittel schädigt den Parasiten durch Bildung von toxischen Metaboliten. Es weist eine gute und rasch einsetzende blutschizontozide Wirkung auch gegen multiresistente *Falciparum*-Parasiten auf. *Lumefantrin* (Benflumetol), ein Fluorenderivat, interferiert mit dem Polymerisationsprozess in der Nahrungsvakuole des Parasiten. Dadurch wird die Umwandlung des für den Parasiten toxischen Haemins in atoxisches Malariapigment verhindert. Auch Lumefantrin weist eine blutschizontozide Wirkung auf.

Pharmakokinetik

Artemether wird besonders bei gleichzeitiger Einnahme einer fettreichen Mahlzeit rasch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird nach 2 Stunden erreicht. Die Plasmakonzentration kann verdoppelt werden, indem der präsystemische Metabolismus in der Darmwand durch einen CYP3A4-Hemmer (z.B. Grapefruitsaft) gehemmt wird. *Artemether* wird in der Leber zum aktiven Metaboliten Dihydroartemisin demethyliert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden. Die Elimination und Ausscheidung beim Menschen ist nicht dokumentiert.¹⁰

Die Resorption von *Lumefantrin*, die ebenfalls durch fettreiche Nahrung wesentlich verbessert werden kann, beginnt nach einer Latenzzeit von etwa 2 Stunden. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 6 bis 8 Stunden erreicht. *Lumefantrin* wird in der Leber metabolisiert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt bei gesunden Versuchspersonen 2 bis 3 Tage, bei Patienten mit einer *Falciparum*-Malaria 4 bis 6 Tage. Daten über Elimination und Ausscheidung von *Lumefantrin* beim Menschen sind keine vorhanden.¹⁰

Klinische Erfahrungen

Artemether/Lumefantrin wurde in 15 kontrollierten Studien bei über 3000 Personen geprüft, die vorwiegend an einer unkomplizierten *Falciparum*-Malaria erkrankt waren. Die Erfah-

rungen bei nicht-immunen Personen aus Gebieten ohne Malariaübertragung sind gering.

In einer randomisierten nicht-doppelblinden Studie wurden 260 *tansanische Kinder* mit *Falciparum-Malaria* behandelt. Nach 7 Tagen waren 109 von 130 (83%) mit Artemether/Lumefantrin, jedoch nur 34 von 130 (26%) mit Chloroquin behandelte Kinder klinisch und parasitologisch geheilt.¹¹

In einer Doppelblindstudie in *Gambia* wurden 287 Kinder behandelt. Nach 15 Tagen waren 93% der mit Artemether/Lumefantrin und 97% der mit Pyrimethamin/Sulfadoxin behandelten Kinder parasitenfrei.¹²

Bei 103 (teilweise nicht-immunen) *Tropenrückkehrern* wurde Artemether/Lumefantrin mit Halofantrin verglichen. Mit beiden Mitteln wurden ausgezeichnete Heilungsraten erzielt. Unter Artemether/Lumefantrin verschwanden die Parasiten rascher aus dem Blut, nach 28 Tagen betrug die Heilungsrate jedoch nur 82%, unter Halofantrin jedoch 100%.¹³

359 Kranke mit *multiresistenter Falciparum-Malaria* wurden in *Thailand* mit Artemether/Lumefantrin behandelt. Mit dem 3-Tage-Schema wurden mehr als 95% der Patienten geheilt.¹⁴

Unerwünschte Wirkungen

Unter Artemether/Lumefantrin treten recht häufig Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Bauchbeschwerden, Schwindel und Schlafstörungen auf. Artemether und Lumefantrin sind Substrate von CYP3A4. Mit CYP3A4-Hemmern (z.B. Chinin!) zusammen könnten deshalb Interaktionen entstehen. Die Arzneimittelkombination hat zu QT-Verlängerungen geführt und soll deshalb nicht mit Chinin oder Halofantrin zusammen verabreicht werden.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Riamet®-Tabletten enthalten 20 mg Artemether und 120 mg Lumefantrin. Das Medikament ist limitiert kassenzulässig. Erwachsene ohne Teilimmunität erhalten zur Therapie sofort und nach 8 Stunden je 4 Tabletten, anschliessend am zweiten und dritten Tag 2mal täglich 4 Tabletten (total 24 Tabletten). Nach dem gleichen Schema während 3 Tagen erhalten Kinder mit einem Gewicht von 10 bis <15 kg täglich 2mal 1 Tablette (total 6 Tabletten), 15 bis <25 kg 2mal 2 Tabletten (total 12 Tabletten) und 25 bis <35 kg 2 mal 3 Tabletten (total 18 Tabletten).

Wegen fehlender Daten soll Artemether/Lumefantrin während der Schwangerschaft und der Stillperiode nicht verabreicht werden.

Ein Therapiezyklus für eine erwachsene Person (24 Tabletten) kostet CHF 73.30.

Kommentar

Artemether/Lumefantrin ist ein rasch wirksames Mittel zur Behandlung einer unkomplizierten Malaria, insbesondere wenn Verdacht auf eine Infektion mit einem multiresistenten Stamm von *P. falciparum* besteht. Nach den bisherigen Erfahrungen sind unerwünschte Wirkungen eher selten.

Es ist anzunehmen, dass sich Artemether/Lumefantrin – neben Atovaquon/Proguanil – als Notfall-Selbstmedikation für Gebiete mit multiresistenten *Falciparum*-Stämmen durchsetzen wird. Die Kombination von zwei ver-

schiedenen Mitteln verhindert die Bildung von resistenten Stämmen, vorausgesetzt, das Mittel wird nicht unterdosiert eingenommen.

Probleme mit Malariamitteln

Mefloquin

Obwohl Mefloquin bisher über 14 Millionen Reisenden verschrieben wurde, liegen nur gerade 10 kontrollierte Studien vor.¹⁵ Die beiden Mefloquinpräparate (Lariam® und Mephaquin®) sind nicht bioäquivalent.¹⁶ Mephaquin® ist weniger gut wasserlöslich und weist bis zu einem Drittel geringere und zeitlich verzögerte maximale Plasmakonzentrationen auf. Ob sich daraus klinische und epidemiologische Konsequenzen (Prophylaxe- und Therapieversagen, Resistenzbildung) ergeben, ist unklar.

Die vielfältigen *neuropsychologischen Nebenwirkungen* von Mefloquin sind vor allem in England in den Medien breit diskutiert worden. Bei einer von 215 mit Mefloquin behandelten Personen wurden schwere neuropsychologische Reaktionen beobachtet. Bei prophylaktischer Anwendung ist mit einer Häufigkeit von 1:10'000 bis 1:13'000 zu rechnen. Bei 8 bis 12% der Reisenden treten unter Mefloquin-Prophylaxe auch leichtere, jedoch das allgemeine Wohlbefinden durchaus störende neuropsychologische Effekte wie Schwindel, Verstimmung, Alpträume auf.¹⁷

Halofantrin

Obwohl Halofantrin (Halfan®) besser toleriert wird als Mefloquin, soll es als Notfallmedikament zur Selbstbehandlung nicht mehr eingesetzt werden. Die Bioverfügbarkeit ist gering und variabel. Halofantrin kann lebensbedrohliche, zum Teil letal verlaufende *Herzrhythmusstörungen* verursachen. Das Mittel darf nicht zusammen mit Mefloquin verabreicht werden und ist auch bei vorheriger Einnahme von Mefloquin (bis zu 4 Wochen) kontraindiziert.¹⁸

Doxycyclin

Infolge der Kontroverse um Mefloquin wird vermehrt Doxycyclin (z.B. Vibramycin®) zur Prophylaxe verschrieben, obwohl die bisherigen Erfahrungen nur auf einigen wenigen kleineren Studien basieren.¹⁹ Bei 5 bis 10% der Reisenden treten Photodermatosen auf (teilweise trotz Applikation von Sonnenschutzmitteln); auch vaginale Candida-Infekte sind häufig.

Sulfadoxin/Pyrimethamin (Fansidar®)

Das recht häufig durch Sulfadoxin/Pyrimethamin verursachte Stevens-Johnson-Syndrom tritt vor allem bei wiederholter Einnahme, jedoch kaum einmal nach einer therapeutischen Dosis auf.²⁰ Diese Kombination sollte nur noch als Therapie für spezielle Fälle verwendet werden (Mefloquinunverträglichkeit, Epileptiker).

Die Kombination von Sulfadoxin/Pyrimethamin mit Mefloquin (Fansimef®) gilt wegen völlig verschiedener Halbwertszeiten und des mit 750 mg wahrscheinlich zu gering dosierten Mefloquinanteils als obsolet.

Empfehlungen zur Malariaphylaxe

Die Malariaphylaxe bleibt ein kontroverses und komplexes Problem. Bei weitgehend fehlender Evidenz hängen die verschiedenen Prophylaxeempfehlungen mehr von der Erfahrung und Gewohnheit ab, sowie davon, welche Medikamente in einem bestimmten Land erhältlich sind. Die Empfehlungen für die Prophylaxe der Malaria für Kurzzeitaufenthalter bis 3 Monate werden regelmässig durch die Schweizerische Arbeitsgruppe für reisemedizinische Beratung in Zusammenarbeit mit dem Bundesamt für Gesundheit publiziert.²¹

Die Wirksamkeit einer Expositionsprophylaxe mit Repellentien und eventuell zusätzlich mit Pyrethroid-imprägnierten Bettnetzen ist gut dokumentiert.

Eine *ständige Prophylaxe* mit wöchentlich 250 mg Mefloquin muss in *Afrika südlich der Sahara und im Südwestpazifik* (Papua Neu Guinea, Irian Jaya, Solomonen, Vanuatu) eingenommen werden. Für den indischen Subkontinent wird zur Zeit die Einnahme von Chloroquin kombiniert mit Proguanil (2 mal 100 mg/Tag) empfohlen. Beide Mittel werden demnächst als Kombination unter dem Namen Savarine[®] auch in der Schweiz erhältlich sein, so dass nur noch eine Tablette täglich eingenommen werden muss. Eine Prophylaxe mit Chloroquin/Proguanil eignet sich auch für Langzeitaufenthalter, Schwangere und bei Mefloquinunverträglichkeit.

In *Südamerika und dem Fernen Osten* genügt mit einigen Ausnahmen das Mitführen einer *Notfalltherapie* (Mefloquin, evtl. Riamet[®] oder Malarone[®]), die bei Fieber über 38°C und Unerreichbarkeit eines Arztes eingenommen wird.

In *Hochrisikogebieten* mit Mefloquin-Resistenzen, z.B. in Thailand (Provinzen Trat und Tak), Kambodscha, Vietnam und Burma soll eine *ständige Prophylaxe* mit täglich 100 mg Doxycyclin durchgeführt und als *Notfalltherapie* Riamet[®] oder Malarone[®] mitgenommen werden.

In *Zentralamerika, in Haiti und der Dominikanischen Republik sowie im Nahen und Mittleren Osten* genügt eine Chloroquin-Notfalltherapie (Chlorochin[®]). Bei Mefloquinunverträglichkeit kann je nach Reiseziel Atovaquon/Proguanil (Malarone[®]), Artemether/Lumefantrin (Riamet[®]) oder Sulfadoxin/Pyrimethamin (Fansidar[®]) diskutiert werden.

Einige Einschränkungen der Anwendung von Mefloquin zur Prophylaxe und Therapie sind von der IKS gelockert worden. Die ständige Einnahme von Mefloquin ist zeitlich nicht mehr auf 3 Monate limitiert, das Medikament kann auch Kindern ab dem Alter von 3 Monaten und bei einem Körpergewicht ab 5 kg verabreicht werden. Kontraindiziert ist das Mittel während der Schwangerschaft nur noch im 1. Trimenon. Eine Kontrazeption ist nur noch während der Einnahme von Mefloquin empfohlen und nicht noch 3 Monate darüber hinaus.

Interaktionen mit Betablockern, Chinolonen und Digitalis haben sich als klinisch nicht relevant erwiesen, nicht jedoch diejenige mit Halofantrin. Eine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen ist nicht notwendig. Tauchgänge können unter einer Mefloquin-Prophylaxe durchgeführt werden, vorausgesetzt es liegen keine unerwünschten Wirkungen

vor. Personen, die unmittelbar vor der Abreise stehen, können eine «Ladedosis» Mefloquin einnehmen, indem sie an drei aufeinanderfolgenden Tagen unmittelbar vor oder bei der Abreise je eine Tablette zu 250 mg Mefloquin einnehmen und anschliessend mit der üblichen wöchentlichen Einnahme weiterfahren. Bei übergewichtigen Personen, welche Mefloquin längere Zeit zur Prophylaxe einnehmen, soll die Dosierung nach Gewicht erfolgen (4 bis 5 mg/kg Körpergewicht/Woche).

Literatur

- 1 Beerahee M. J Travel Med 1999; 6 (Suppl 1): S13-7
- 2 Lell B et al. Lancet 1998; 351: 709-13
- 3 Shanks GD et al. Clin Infect Dis 1998; 27: 494-9
- 4 Sukwa TY et al. Am J Trop Med Hyg 1999; 60: 521-5
- 5 de Alencar FE et al. J Infect Dis 1997; 175: 1544-7
- 6 Radloff PD et al. Lancet 1996; 347: 1511-4
- 7 Blanchard TJ et al. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994; 88: 693
- 8 Sabchareon A et al. Trans R Soc Med Trop Hyg 1998; 92: 201-6
- 9 Radloff PD et al. Trans R Soc Trop Med Hyg 1996; 90: 682
- 10 White NJ et al. Clin Pharmacokin 1999; 37: 105-25
- 11 Hatz C et al. Trop Med Int Health 1998; 3: 498-504
- 12 Seidlein L et al. Am J Trop Med Hyg 1998; 58: 638-44
- 13 van Agtmael M et al. Int J Antimicrob Agents 1999; 12: 159-69
- 14 van Vugt M et al. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 135-9
- 15 Croft A et al. Br Med J 1997; 315: 1412-6
- 16 Weidekamm E et al. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 615-9
- 17 Schlagenhauf P et al. Trop Med Int Health 1996; 1: 485-94
- 18 Nosten F et al. Lancet 1993; 341: 1054-6
- 19 Ohrt C et al. Ann Intern Med 1997; 126: 963-72
- 20 Stürchler D et al. Drug Saf 1993; 8: 160-8
- 21 Schweizerische Arbeitsgruppe für Reisemedizinische Beratung. Bull BAG 1999 (29. November); 902-4

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. B. Holzer, Mittlere Strasse 3, CH-3600 Thun

Dr. Ch. Hatz, Schweizerisches Tropeninstitut, Socinstr. 57, CH-4002 Basel
PD Dr. R. Lundershausen, Thälmannstr. 25, D-99085 Erfurt
Prof. Dr. R. Steffen, Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität, Sumatrastr. 30, CH-8006 Zürich
Prof. Dr. D. Stürchler, Bundesamt für Gesundheit, Hessestr. 27E, CH-3097 Liebefeld

Diese Nummer wurde am 27. Januar 2000 redaktionell abgeschlossen.

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: Ariane de Luca, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 98.- (Studierende Fr. 49.-)
Zweijahresabonnement Fr. 182.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org
© 2000 Infomed Wil. All rights reserved.