

# ARS MEDICI

**Beruf, Praxis,  
Politik, Gesellschaft**

**FMP: Et voilà les pierres d'achoppement  
en détails !**

**Medizin**

**Osteoporose und Frakturrisiko**

**Ukrain beim fortgeschrittenen  
Pankreaskarzinom**

**Die postpartale Depression**

**Moderne Aspekte der Fibromyalgie**

**Der ideale Laufschuh**

**Folsäuremangel mit Folgen**

Offizielles Organ der  
Ärzte mit Patientenapotheke (APA)

Offizielles Organ / Organe officiel  
Foederatio Medicorum Practicorum/  
Foederatio Medicorum Practicorum (FMP)

Schweizer Zeitschrift für Hausarztmedizin ■ Revue suisse de médecine de premier recours ■ Rivista Svizzera della Medicina di Famiglia

# Ukrain beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

Viel versprechende Ergebnisse einer randomisierten und kontrollierten Phase-II-Studie

F. GANSAUGE, M. RAMADANI,  
HANS G. BEGER

Das Pankreaskarzinom ist ein sehr aggressiver Tumor, der selten kurabel ist. Die Therapie ist oft rein palliativ. Mit dem Chelidoninderivat Ukrain sollen hierbei erstaunliche Erfolge möglich sein, doch mangelt es bislang an zuverlässigen Daten. In der nachfolgend vorgestellten Studie an der Universitätsklinik Ulm wurde Ukrain erstmals unter kontrollierten Bedingungen getestet. Die Ergebnisse

erschienen in *Journal of Clinical Oncology*

## Hintergrund

Das humane Pankreaskarzinom gehört immer noch zu den Tumorerkrankungen mit einer der schlechtesten Prognosen. Trotz verbesserter diagnostischer Strategien konnte die Anzahl an Krebserkrankungen der Bauchspeicheldrüse, die im Frühstadium entdeckt werden, bisher nur

minimal erhöht werden. Die chirurgische Entfernung des Tumors stellt immer noch die einzige potenziell kurative Behandlung dar. Jedoch wird nur bei lediglich 5 bis 22 Prozent der Patienten die Erkrankung in einem Stadium diagnostiziert, in dem eine operative Entfernung des Tumors durchgeführt werden kann (1–4). Dies liegt vor allem an unspezifischen Symptomen, die im Frühstadium der Erkrankung auftreten. Doch selbst bei den Patienten, bei denen der Tumor vollkommen entfernt werden konnte, kommt es in der überwiegenden Mehrzahl zu einem Wiederauftreten des Tumors in Form eines Lokalrezidivs und/oder Lebermetastasen. Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten, bei denen der Tumor mit kurativem Ziel reseziert wurde, beträgt selten mehr als 2,5 Jahre und die 5-Jahres-Überlebensrate im Gesamtkollektiv aller Erkrankten liegt unter 5 Prozent (1; 5–7).

Patienten, die aufgrund eines ausgedehnten Lokalbefundes oder des Vorhandenseins von Metastasen nicht von einer operativen Therapie profitieren, sind auf eine adäquate palliative Therapie angewiesen. Ziele einer solchen Therapie sind neben der Verbesserung der Prognose vor allem der Erhalt der Lebensqualität und die Linderung tumorbedingter Beschwerden wie Schmerzen, Verdauungsstörungen, Kräfteverfall sowie die Behandlung der Gelbsucht und eine adäquate Blutzuckereinstellung. In den Vereinigten Staaten beschränkt sich derzeit die Therapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom auf eine supportive Therapie im Sinne einer ausreichenden Analgesie und Linderung akuter Beschwerden (best supportive care). In Europa hat sich die palliative Chemotherapie mit Gemcitabine als «Quasi-standardtherapie» durchgesetzt, da sie bei geringen Nebenwirkungen zu einer

## Merksätze

Zur palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms wird in Europa zumeist Gemcitabine eingesetzt, mit dem sich die Lebensqualität verbessern lässt, kaum dagegen die Lebenserwartung.

Ukrain ist ein bislang schlecht untersuchtes halbsynthetisches Chelidoninderivat, dessen zytostatische Wirkung auf Tumorzellen inzwischen charakterisiert werden konnte.

Im Rahmen einer randomisierten Studie wurden 90 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom an der Tagesklinik der Chirurgischen Universitätsklinik Ulm behandelt. Sie erhielten entweder eine Monotherapie mit Gemcitabine und Ukrain oder eine Kombination beider Medikamente.

Ergebnisse: Nach 6 Monaten lebten unter Gemcitabine nur noch 26 Prozent der Patienten, unter Ukrain noch 65 Prozent und unter der Kombinationstherapie noch 74 Prozent. Nach 12 Monaten war kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mehr erkennbar. Die mittlere Überlebenszeit betrug unter Gemcitabine 5,2 Monate, unter Ukrain 7,9 Monate und unter der Kombinationstherapie 10,4 Monate.

Ukrain erwies sich als relativ gut verträglich. Hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen sowie leichter Blutdruckabfall sind am ehesten zu erwarten.

Die Studienautoren halten eine weitere Evaluierung von Ukrain für gerechtfertigt, zumal die Patienten auch ihre Lebensqualität verbessert sahen.

## Ukrain beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

Tabelle 1: **Patientencharakteristika**

	Arm A Gemcitabine	Arm B NSC-631570	Arm C NSC-631570/Gemcitabine
Anzahl randomisierter Patienten	30	30	30
Medianes Alter (von – bis)	63,8 (53–79)	60,6 (40–80)	58,2 (22–74)
Geschlecht			
Weiblich	8	14	11
Männlich	22	16	19
UICC-Stadium			
Stadium 3	1	0	1
Stadium 4a	12	13	7
Stadium 4b	17	17	22
Rezidiv	5	7	6
Metastasen	60% (18/30)	63,3% (19/30)	73,3% (22/30)
Lebermetastasen	11	9	9
Peritonealkarzinose	5	5	5
Lebermetastasen + Peritonealkarzinose	1	5	8
Lungenmetastasen	1	0	0
Vorangegangene Therapien			
Chemotherapie	1	1	3
Radiochemotherapie	1	4	2
Drop-outs	2	2	2

Im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten, monozentrischen Phase-II-Studie wurden insgesamt 90 Patienten behandelt. Bei allen 90 Patienten handelte es sich um Patienten mit einem histologisch gesicherten und weit fortgeschrittenen Pankreaskarzinom.

Verbesserung der Lebensqualität führt, den Verbrauch an Analgetika reduzieren und zu einer marginalen Verbesserung der mittleren Überlebenszeit von knapp über 4 Monaten auf knapp über 5 Monate führen kann (8). Dieses Therapie-schemata kann ambulant durchgeführt werden und vermeidet unerwünschte Hospitalisierung der Patienten zur Therapie. Durch aggressivere Chemotherapie-Regime konnte in mehreren Studien zwar eine etwas ausgeprägtere Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden, jedoch verlangen diese Therapieschemata eine längere Klinikverweildauer für die Patienten und bringen teilweise erheblich stärkere Nebenwirkungen mit sich, was wiederum zu einer erhöhten Rate von unerwünschten Klinikaufhalten führt (9–11). Eine ambulant durchführbare und gut verträgliche Therapie für das humane Pankreaskarzinom, die zu einer deutlichen Verlängerung der medianen Überlebens-

zeit unter Erhalt der Lebensqualität ohne unnötige zusätzliche Klinikaufhalte führt, würde deshalb einen grossen medizinischen Fortschritt bedeuten und die Perspektive von Patienten mit dieser sehr aggressiven Erkrankung wenigstens etwas verbessern.

#### Konzeption der Ukrain-Studie

Im Rahmen eines dreijährigen Forschungsprojektes, dass sich mit dem molekularen Wirkungsmechanismus des halbsynthetischen Chelidoninderivats Ukrain auf Bauchspeicheldrüsenkrebszellen beschäftigte, konnten Forscher der Abteilung Allgemein-chirurgie der Universität Ulm die Wirkung von Ukrain auf verschiedenste Tumorzellarten im Labor genau charakterisieren und zeigen, dass es sich bei Ukrain um eine zytostatisch wirkende Substanz handelt, die Tumorzellen direkt schädigt und zu deren Absterben führt (12). Auf-

grund der erlangten Erkenntnisse wurde nach Zustimmung der Ethikkommission und Registrierung bei den entsprechenden öffentlichen Stellen eine klinische Studie zum Einsatz von Ukrain beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom initiiert. Im Rahmen dieser randomisierten Studie wurden insgesamt 90 Patienten ambulant in der Tagesklinik der Chirurgischen Universitätsklinik Ulm behandelt. 30 Patienten wurden nach dem Standardprotokoll mit 1000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Gemcitabine pro Woche, 30 Patienten wurden mit einer Absolutdosis von 20 mg Ukrain pro Woche und 30 Patienten mit einer Kombination aus Gemcitabine und Ukrain behandelt (Dosis jeweils analog der Monotherapieprotokolle). Bei allen 90 Patienten handelte es sich um Patienten mit einem histologisch gesicherten und weit fortgeschrittenen Pankreaskarzinom (Tabelle 1). Patienten mit einem gesicherten Lokalrezidiv oder Progression unter anderen

## Ukrain beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Nebenwirkungsgrad nach WHO	Gemcitabine Arm A			Ukrain Arm B			Ukrain/Gemcitabine Arm C		
	WHO I	WHO II	WHO III	WHO I	WHO II	WHO III	WHO I	WHO II	WHO III
Hämatologisch	46%	13%	12%	25%	7%	11%	43%	32%	10%
Obstipation	0%	27%	0%	3%	3%	2%	3%	3%	1%
Nausea	9%	33%	11%	16%	3%	3%	18%	6%	3%
Diarrhö	18%	9%	2%	14%	10%	1%	16%	5%	0%
Fieber	13%	9%	0%	22%	20%	0%	18%	16%	0%
Tumorblutung		0%			7%			7%	

In allen drei Behandlungsarmen wurde die Therapie gut vertragen. Angegeben ist die prozentuale Häufigkeit der jeweiligen Nebenwirkungen bezogen auf die Gesamtanzahl der Anwendungen.

Chemotherapie-Regimen oder Radiochemotherapie konnten ebenfalls randomisiert werden. In allen drei Behandlungsarmen waren bei mehr als 60 Prozent der Patienten bereits Metastasen vorhanden.

### Verträglichkeit der Therapie und Lebensqualität

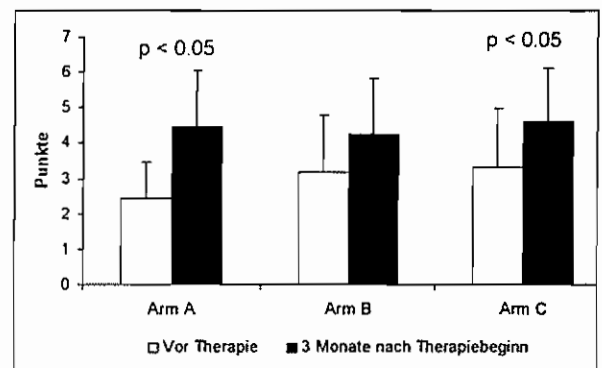
In allen drei Behandlungsarmen war das Nebenwirkungsspektrum moderat und die Therapie wurde gut vertragen. In einem kleinen Prozentsatz zeigten sich jedoch in allen drei Behandlungsarmen auch Nebenwirkungen nach WHO-Grad III, die behandlungsbedürftig waren (Tabelle 2). Das Nebenwirkungsspektrum lag unter Gemcitabine-Monotherapie im Rahmen der Nebenwirkungen, die auch in anderen publizierten Studien auftraten. Unter Ukrain-Monotherapie wurden vor allem hämatologische Nebenwirkungen (meist leicht- bis mittelgradige Thrombozytopenien, selten Leukopenien), gastrointestinalen Nebenwirkungen (Nausea, Obstipation und Diarrhö), leichter Blutdruckabfall nach Applikation und leichte Temperaturerhöhung beobachtet. Interessanterweise war unter der Kombinationstherapie keine Addition der Nebenwirkungen zu beobachten. Der Anteil an behandlungsbedürftigen Nebenwirkungen lag vielmehr im Bereich der Monotherapie-Behandlungsarme. Deutlich hervorzuheben ist

jedoch, dass sich bei jeweils 7 Prozent (2 Patienten) in beiden Behandlungsarmen, in denen Ukrain verwendet wurde, Tumorblutungen zeigten, die interventionell gestillt werden mussten. In jedem der drei Therapiearme haben sich weiter jeweils 2 Patienten entschieden, die Therapie nicht zu beenden, und sind vorzeitig aus der Studie ausgeschieden.

Da der Erhalt der Lebensqualität in der palliativen Tumorthherapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms ein primäres Therapieziel darstellt, wurde im Rahmen der Studie zu jedem Therapiezyklus die Selbsteinschätzung der Lebensqualität nach dem Evaluationsbogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC-QLQ-C30) erfasst. Wie bereits in früheren Studien dokumentiert, zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Lebensqualität der Patienten 3 Monate nach Beginn der Therapie mit Gemcitabine (Abbildung 1). Doch auch unter Monotherapie mit Ukrain (statistisch nicht signifikant) und unter Kombinationstherapie (statistisch signifikant) zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Lebensqualität 3 Monate nach Therapiebeginn.

### Ansprechen der Therapie und Überlebenszeiten

Zur Therapiekontrolle wurden alle 3 Monate Röntgenaufnahmen des Thorax, kontrastmittelverstärkte Computertomographien der Oberbauchorgane und Ultraschalluntersuchungen des Abdomens durchgeführt. Tumormarker wurden bei jedem Therapiezyklus bestimmt. Die Tumormarkerbestimmungen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den drei Behandlungsarmen im Verlauf der Therapie (Tabelle 3). Die Grössenbestimmung des Primärtumors sowie vorhandener Metastasen wurde im kontrastmittelverstärkten Computertomogramm vorgenommen. Dabei zeigte sich nach 3 Monaten unter Thera-



Selbsteinschätzung der Lebensqualität 3 Monate nach Therapiebeginn. (Frage 29 des EORTC-QLQ-C30-Erhebungsbogens)

## Ukrain beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

Tabelle 3: **Ansprechen der Therapie**

	Arm A Gemcitabine	Arm B Ukrain	Arm C Ukrain/Gemcitabine
<b>Tumormarker (CA19-9)</b>			
Complete Response (CR)	1/15	0/15	1/20
Partial Response (PR)	5/15	4/15	7/20
No Change (NC)	5/15	5/15	9/20
Progressive Disease (PD)	4/15	5/15	3/20
<b>Computertomographie nach 3 Monaten</b>			
Complete Response (CR)	0/28	0/20	0/28
Partial Response (PR)	1/28	2/20	6/28
No Change (NC)	8/28	13/20	17/28
Progressive Disease (PD)	19/28	5/20	5/28
CR+PR+NC vs. PD	9/19	15/5**	23/5***
<b>Überlebensraten</b>			
Nach 6 Monaten	26%	65%*	74%**
Nach 9 Monaten	13%	40%	56%**
Nach 12 Monaten	13%	29%	32%
<b>Mediane Überlebenszeit in Monaten</b>			
	5,2	7,9**	10,4**

\*:  $p < 0,05$  im Vergleich zur Gemcitabine-Monotherapie (Arm A)

\*\* :  $p < 0,01$  im Vergleich zur Gemcitabine-Monotherapie (Arm A)

\*\*\*:  $p < 0,001$  im Vergleich zur Gemcitabine-Monotherapie (Arm A)

Ansprechraten (Tumormarker und kontrastmittelverstärkte Computertomographie), sowie Überlebensdaten in den drei Behandlungsarmen.

pie mit Gemcitabine bei 1 von 28 Patienten eine Teilremission, bei 8 von 28 Patienten zeigte sich keine Veränderung und bei 19 der 28 Patienten fand sich eine Progression. Unter Ukrain-Monotherapie fand sich zum gleichen Zeitpunkt bei 2 der bis zum Auswertungszeitpunkt erhobenen 20 Patienten eine Teilremission, bei 13 der 20 Patienten zeigte die Computertomographie einen unveränderten Zustand und bei nur 5 der 20 Patienten waren der Tumor oder die Metastasen grössenprogredient. In der Kombinationstherapie zeigte sich bei 6 der 28 Patienten eine Teilremission, bei weiteren 17 von 28 war der Befund unverändert und nur bei 5 von 28 war der Befund grössenprogredient. Im Vergleich der Anzahl von Patienten mit einer Progression der Erkrankung und den

Patienten mit einer stabilen Tumorlast oder Grössenreduktion des Befundes zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Behandlungsarme B (Ukrain-Monotherapie) und C (Kombinationstherapie) gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabine (Arm A). Im Bezug auf die Überlebensraten nach 6,9 und 12 Monaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Behandlungsarme B und C im Vergleich zum Therapiearm A: Während nach 6 Monaten unter Gemcitabine-Monotherapie nur noch 26 Prozent der Patienten lebten, waren in den beiden anderen Therapiearmen noch 65 (Arm B) beziehungsweise 74 Prozent (Arm C) der Patienten am Leben. Nach 9 Monaten lebten unter der Kombinationstherapie noch signifikant mehr Patienten als in den beiden anderen Thera-

piearmen. Nach 12 Monaten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den verschiedenen Behandlungsarmen. Die mediane Überlebenszeit betrug unter Gemcitabine-Monotherapie 5,2 Monate, unter Ukrainmonotherapie 7,9 Monate, und Patienten, die die Kombinationstherapie erhielten, lebten im Median 10,4 Monate.

### Fazit: Eine weitere Evaluation von Ukrain ist erforderlich

Da das Pankreaskarzinom durch eine sehr schlechte Prognose gekennzeichnet ist und leider nur ein kleiner Teil der Patienten überhaupt einer chirurgischen Resektion und somit einer potenziell kurativen Therapie zugeführt werden kann, ist der Bedarf nach einer gut verträglichen palliativen Therapie mit dem Ziel der Linderung tumorbedingter Beschwerden, Erhaltung der Lebensqualität und Verbesserung der Prognose gegeben. Mit Gemcitabine steht heute ein Medikament zu Verfügung, das zumindest teilweise diese Ansprüche erfüllt. Die Ulmer Studie bestätigt andere Untersuchungen, nach denen sich die Lebensqualität der Patienten unter Therapie mit Gemcitabine verbessert. Ebenfalls hat die Therapie einen, wenn auch marginalen, Einfluss auf die Überlebensprognose. Das in dieser Studie ermittelte mediane Überleben deckt sich mit den Studienergebnissen anderer Gruppen. Ukrain wurde seit mehr als 20 Jahren vor allem in osteuropäischen Kliniken eingesetzt. In der Literatur findet sich weiter eine grosse Anzahl an Einzelfallbeschreibungen, in denen teilweise erstaunliche Behandlungsergebnisse beschrieben werden. Dennoch ist das Präparat aufgrund der unbefriedigenden Datenlage und der teils widersprüchlichen Erhebungen zum Wirkungsmechanismus des Präparates umstritten. Mit der vorgelegten universitären Studie zur Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms wurde ein wichtiger Grundstein zur wissenschaftlichen Evaluierung des Präparates gelegt. Ukrain zeigte in der monozentrischen Studie beim Pankreaskarzinom, als Monotherapie sowie – ausgeprägter – in

## Ukrain beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

Kombination mit Gemcitabine, einen deutlichen Effekt auf den Verlauf der Erkrankung im untersuchten Patientenkollektiv. Die Autoren halten deshalb eine weitere wissenschaftliche Evaluierung der Substanz für gerechtfertigt. Die vorgestellte klinische Studie wurde publiziert in: *Langenbecks Archives of Surgery*, Volume 386, Ausgabe 8, 2002 (13).

1. Beger H.G., Buchler M.W., Friess H.: *Surgical results and indications for adjuvant measures in pancreatic cancer. Chirurg* 1994; 65: 246–252.

2. Beger H.G., Gansauge F., Buchler M.W., Link K.H.: *Intraarterial adjuvant chemotherapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. World J Surg.* 1999; 23: 946–949.

3. Gall F.P., Kessler H.: [Early cancer of the exocrine pancreas: diagnosis and prognosis]. *Chirurg* 1987; 58: 78–83.

4. Warshaw A.L.: *Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. Am J Surg.* 1991; 161: 26–29.

5. Gudjonsson B.: *Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. Cancer* 1987; 60: 2284–2303.

6. Gudjonsson B.: *Survival statistics gone awry: pancreatic cancer, a case in point. J Clin Gastroenterol.* 2002; 35: 180–184.

7. Nitecki S.S., Sarr M.G., Colby T.V., van Heerden J.A.: *Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? Ann Surg.* 1995; 221: 59–66.

8. Burris H.A., III, Moore M.J., Andersen J., Green M.R., Rothenberg M.L., Modiano M.R. et al.: *Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. J Clin Oncol.* 1997; 15: 2403–2413.

9. Kornek G.V., Potter R., Selzer E., Schratzter A., Ulrich-Pur H., Rogy M. et al.: *Combined radiochemotherapy of locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma with mitomycin C plus 24-hour continuous infusional gemcitabine. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 49: 665–671.

10. Kurtz J.E., Kohser F., Negrier S., Trillet-Lenoir V., Walter S., Limacher J.M. et al.:

*Gemcitabine and protracted 5-FU for advanced pancreatic cancer. A phase II study. Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1450–1453.

11. Oettle H., Arning M., Pelzer U., Arnold D., Stroszczyński C., Langrehr J. et al.: *A phase II trial of gemcitabine in combination with 5-fluorouracil (24-hour) and folinic acid in patients with chemonaive advanced pancreatic cancer. Ann Oncol.* 2000; 11: 1267–1272.

12. Ramadani, M., Gansauge, S., Braumüller, H., Schlosser, S., Beger, H. G., und Gansauge, F.: *Selektive Apoptoseinduktion in Pankreaskarzinomzelllinien durch NSC-631570. Langenbecks Arch Surg. Suppl. I (Forumband 2000):* 79–83.

13. Gansauge F., Ramadani M., Pressmar J., Gansauge S., Muehling B., Stecker K. et al.: *NSC-631570 (Ukrain) in the palliative treatment of pancreatic cancer. Re-*

*sults of a phase II trial. Langenbecks Arch Surg.* 2002; 386: 570–574. ●

Prof. em. Dr. med. Hans G. Beger  
Forschungsgruppe Pankreaskarzinom  
Universität Ulm  
Steinhövelstr.9,  
D-89075 Ulm  
Tel. 0049 731-500 267 80  
Fax 0049 731-500 267 86  
E-Mail: hans.beger@medizin.uni-ulm.de

Interessenlage: Die Phase-II-Studie wurde mit Forschungsmitteln der Universität Ulm finanziert. Die Studienmedikation wurde teilweise vom Hersteller zur Verfügung gestellt. Es fand ein neutrales externes Studienmonitoring statt, die statistische Auswertung führte die Abteilung Biometrie der Universität Ulm durch.



## decision making

von der theorie zur praxis

Die Expertengruppe des Projekts zur medizinischen Fortbildung «Decision making», das in Zusammenarbeit mit Sanofi-Synthelabo (Schweiz) AG entwickelt wurde, lädt Sie ein zum Vortragsnachmittag

### «Medizinische Unsicherheit – wie damit umgehen?»

am 14. November 2002 von 13.30 bis 17.30 Uhr  
im Hotel Schweizerhof in Bern

An dieser Veranstaltung mit einem wissenschaftlichen und pädagogischen Inhalt wird Ihnen das Projekt «Decision making: von der Theorie zur Praxis» als didaktisch innovatives Konzept präsentiert.

Hochkarätige Referenten werden an diesem Anlass u.a. folgende Kernfragen erläutern:

- Unsicherheit bei der Entscheidungsfindung
- Information, kritische Annäherung und Gewissheit
- Risikokommunikation und medizinischer Entscheid

Weitere Informationen sowie das Programm und das Anmeldeformular finden Sie unter [www.sanofi-synthelabo.ch](http://www.sanofi-synthelabo.ch).

Anmeldung bis 8. November 2002.

11, rue de Veyrot, CH-1217 Meyrin 1/Genf