

Der rasche Fortschritt der medizinischen Wissenschaft und Technik eröffnet enorme Möglichkeiten für die Diagnose, Therapie und Prävention von Erkrankungen; er hat das Potenzial, die globale Gesundheitssituation zu verbessern und merklich zu wirtschaftlicher Stabilität beizutragen.

In der Praxis jedoch sind die Mechanismen zur Umsetzung von Innovationen im Gesundheitswesen kaum in globalen Regierungsstrukturen verankert. Das riesige Potenzial des medizinischen Fortschritts ist bei Weitem noch nicht ausreichend ausgeschöpft. Die Herausforderung des 21. Jahrhunderts wird darin liegen, sowohl klare Ziele und Verantwortlichkeiten zu definieren als auch die Investitionen für die Entwicklung und Nutzung neuer Technologien und medizinischer Innovationen zu sichern.

Das Deutsche Ärzteblatt ist Medienpartner

Stabile „public private partnerships“ und ein erneuertes politisches Engagement werden die Grundlage für die Innovationskraft und den wissenschaftlichen Fortschritt sein; sie sind von entscheidender Bedeutung, um neue Erkenntnisse zum Wohl der globalen Gesundheit umzusetzen. Es ist an der Zeit, in diesem Prozess eine Führungsrolle zu übernehmen: Der Berliner World Health Summit ist bereit, diesen Schritt tun.

Das Deutsche Ärzteblatt und The Lancet sind die Medienpartner des Gipfeltreffens. Dieser Artikel erscheint zeitgleich in beiden Journalen (6). ■

Dr. med. Mazda Adli, Charité

Dr. med. Sabine Kleinert, The Lancet

Prof. Dr. med. Karl M. Einhäupl, Charité

Prof. Dr. Axel Kahn, Université Paris Descartes

Prof. Dr. med. Detlev Ganten, Charité

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Mazda Adli
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
E-Mail: mazda.adli@charite.de



Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit0809

GEBÄRMUTTERHALSKREBS

Wie wirksam ist die HPV-Impfung?

Im November 2008 forderten 13 Wissenschaftler eine Neubewertung der HPV-Impfung wegen eines unzureichenden Wirksamkeitsnachweises. Das Deutsche Ärzteblatt dokumentiert diese Kritik ebenso wie die Position der Zulassungsbehörde im folgenden Heft.

Gebärmutterhalskrebs ist in Deutschland heute eine vergleichsweise seltene Erkrankung. Von jeweils 1 000 im Jahr 2005 verstorbenen Frauen starben circa 40 an Brustkrebs, 26 an Lungenkrebs und vier an Gebärmutterhalskrebs (1). Obwohl die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten deutlich abgenommen hat, ist Gebärmutterhalskrebs weiterhin ein ernst zu nehmendes Gesundheitsproblem. Die Krankheit ist eng mit Infektionen durch humane Papillomviren (HPV) assoziiert. Mindestens 13 HPV-Typen gelten als sogenannte Hochrisikotypen, die zelluläre Veränderungen am Gebärmutterhals bis hin zum Gebärmutterhalskrebs induzieren können (2).



Zwei Impfstoffe (Gardasil® und Cervarix®) richten sich gegen die beiden onkogenen HPV-Typen HPV 16 und 18, die mit den meisten Krebsfällen assoziiert werden. „Das ist eine gute Nachricht“, so Charlotte Haug in einem Editorial des „New England Journal of Medicine“ (NEJM) vom August 2008. „Die schlechte Nachricht ist, dass wir die Wirksamkeit der Impfung auf Gebärmutterhalskrebs nicht kennen.“ (3) Die Zeitschrift hatte im Mai 2007 die beiden wichtigsten Zulassungsstudien zum Impfstoff Gardasil – FUTURE I und II (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) – veröffentlicht. Bereits damals stufte ein begleitendes Editorial die Wirksamkeit lediglich als „modest“ (mäßig) ein und

wies auf fehlende Daten hin (4). Die nationale schwedische Agentur zur Bewertung von Gesundheitstechnologien stellte die Aussagekraft der meisten internationalen Kosten-Effektivitäts-Studien infrage, da diese regelmäßig eine zu optimistische Wirksamkeit der HPV-Impfung von etwa 70 Prozent angenommen hätten, ohne diesen Wert in Sensitivitätsanalysen zu variieren (5).

Wirksamkeit: zentrale Frage, unklare Antworten

Im Zentrum der Nutzen-Schaden-Abwägung steht die Frage der wissenschaftlich belegten Wirksamkeit. Daten aus publizierten Studien sind einerseits entscheidend hinsichtlich der Einführung einer Impfung im Rahmen des Gesundheitssystems, andererseits unterstützen sie die ärztliche Beratung und die informierte Entscheidung für oder gegen die Impfung auf individueller Ebene.

Ist die Grundlage für eine informierte Entscheidung bei der HPV-Impfung gegeben? In Deutschland ist für die Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses und dessen Kommunikation die Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut (STIKO) zuständig, an deren Zahlen sich Ärztinnen und Ärzte, potenziell zu impfende Mädchen sowie deren Eltern orientieren.

Die STIKO hat im März 2007 die Impfung für Mädchen im Alter von zwölf bis 17 Jahren empfohlen. Sie begründete ihre Entscheidung mit der „Verminderung der Krankheitslast durch Gebärmutterhalskrebs“. Bei der Frage der Wirksamkeit nahm die STIKO eine „lebenslange

TABELLE

Studiendaten zur Wirksamkeit von Gardasil®

Nummer	Referenz	Studie(n)	Population Definition	Endpunkt	Wirksamkeit 95 %-KI
Gesamte Population der 15- bis 26-Jährigen – Wirksamkeit gegen Krebsvorstufen durch alle HPV-Typen					
Z 1	(10)	FUTURE II	ITT: alle eingeschlossenen 15- bis 26-Jährigen, Protokollverletzungen möglich	alle CIN2+	17 % (1–31)
Z 2	(12)	FUTURE I	ITT: alle eingeschlossenen 16- bis 24-Jährigen, Protokollverletzungen möglich	alle CIN2+	7,8 % (< 0–27,2)
Z 3	(9)	FUTURE I	ITT: alle eingeschlossenen 16- bis 24-Jährigen, Protokollverletzungen möglich	alle CIN1+	20 % (8–31)
Gesamte Population der 15- bis 26-Jährigen – Wirksamkeit nur gegen Krebsvorstufen, die mit HPV-Typen 16 und/oder 18 assoziiert sind					
Z 4	(10)	FUTURE II	ITT: alle eingeschlossenen 15- bis 26-Jährigen, Protokollverletzungen möglich	nur 16 und 18 assoziierte CIN2+	44 % (26–58)
Frauen ohne Infektion mit HPV 6, 11, 16 und/oder 18 – Wirksamkeit gegen Krebsvorstufen durch alle HPV-Typen					
Z 5	(10)	FUTURE II	PPP: 16 und 18 negativ bis 7 Monate, keine Protokollverletzungen	alle CIN2+	K. A.
Z 6	(10)	FUTURE II	USP: zu Beginn der Studie 16 und 18 negativ, Protokollverletzungen möglich	alle CIN2+	27 % (4–44)
Z 7	(11)	FUTURE I und FUTURE II und Phase-II-Studie	PPP: 6 und 11 und 16 und 18 negativ bis 7 Monate, keine Protokollverletzungen	alle CIN2+	16,9 % (< 0–39,8)
Z 8	(13)	FUTURE I und FUTURE II	RMITT-2*: zu Beginn der Studie 6 und 11 und 16 und 18 negativ und unauffälliger Pap-Test	alle CIN2+	37,9 % (K. A.) absolute Zahlen fehlen
Frauen ohne Infektion mit HPV 6, 11, 16 und/oder 18 – Wirksamkeit nur gegen Krebsvorstufen, die mit HPV-Typen 16 und/oder 18 assoziiert sind					
Z 9	(10)	FUTURE II	PPP: 16 und 18 negativ bis 7 Monate, keine Protokollverletzungen	nur 16 und 18 assoziierte CIN2+	98 % (86–100)
Z 10	(10)	FUTURE II	USP: zu Beginn der Studie 16 und 18 negativ, Protokollverletzungen möglich	nur 16 und 18 assoziierte CIN2+	95 % (85–99)
Retrospektive Subgruppenanalysen					
Z 11	(12)	FUTURE I und FUTURE II und Studien	RMITT-2*: zu Beginn der Studie 6 und 11 und 16 und 18 negativ und unauffälliger Pap-Test. Negativ für zehn weitere onkogene HP-Viren	Alle CIN2+	46,1 %
Zahlen ohne nähere Angaben					
Z 12	(6)	K. A.	K. A.	K. A.	92,5 %

KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to treat-Population; PPP: Per-protocol susceptible population; USP: Unrestricted susceptible population; K. A.: Keine Angabe; CIN: zervikale intraepitheliale Neoplasie
 *Hinweis: Die Population RMITT-2 wird in den Publikationen der EMEA von 2006 beziehungsweise 2008 jeweils unterschiedlich definiert.

Impfeffektivität“ von 92,5 Prozent an (Z 12) (zu den Zahlen *Tabelle*) und errechnete daraus, dass 98 Mädchen geimpft werden müssen, um einen Krebsfall zu verhindern (6). Auf Grundlage dieser Empfehlung entschied der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Juli 2007, dass die HPV-Impfung als Kassenleistung erstattet wird (7).

Wir sind der Frage nach der Wirksamkeit ebenfalls nachgegangen und haben die publizierten Studiendaten sowie die Zahlen der US-

amerikanischen (FDA) und europäischen Arzneimittelzulassungsbehörden (EMA) ausgewertet.

Methodische Kompromisse

Auswahl des Endpunkts: Das primäre Ziel des Impfstoffs ist die Senkung der Krankheitslast an Gebärmutterhalskrebs. Diese Tumor-entität entwickelt sich über viele Jahre und ist relativ selten. Daher haben die Zulassungsbehörden die Untersuchung der Wirksamkeit auf die potenziellen Krebsvorstufen

CIN2 (CIN: zervikale intraepitheliale Neoplasien), CIN3 sowie das Carcinoma in situ (zusammengefasst: CIN2+) als Surrogatparameter akzeptiert.

Auswahl der Studienteilnehmerinnen: Die HPV-Impfung richtet sich primär an Mädchen, die noch keine sexuellen Kontakte hatten. Daher wären idealerweise Mädchen vor dem ersten Geschlechtsverkehr, zum Beispiel im Alter von elf bis zwölf Jahren, einzuschließen gewesen. Da dies eine längere Nachbeob-

achtungszeit erfordert hätte, wurden stattdessen Mädchen und Frauen im Alter von 15 bis 26 Jahren in die Studie einbezogen.

Welche Studien gibt es?

Die Zulassung von Cervarix basiert wesentlich auf einer Phase-III-Studie, für die nach wie vor lediglich Daten einer Zwischenauswertung nach 15-monatiger Nachbeobachtung veröffentlicht wurden (8). Für eine sinnvolle Beurteilung des klinischen Nutzens reicht das nicht aus.

Bei der Zulassung von Gardasil wurden vier Studien berücksichtigt, darunter neben zwei Phase-II-Studien die beiden Phase-III-Studien FUTURE I und II (9, 10). Alle Studien sind randomisiert und kontrolliert. In der Publikation der Studie FUTURE I wurden für den Ergebnisparameter CIN1+ auch die wenig aussagekräftigen zervikalen intraepithelialen Neoplasien der Stufe CIN1 einbezogen, sodass sich Ergebnisse für CIN2+ nicht ablesen lassen. Daher betrachten wir im Wesentlichen die Studie FUTURE II.

Was weiß man über die Wirksamkeit gegen Vorstufen?

In die Studie FUTURE II (zu Gardasil) wurden 12 167 Mädchen und Frauen im Alter von 15 bis 26 Jahren eingeschlossen. Sie durften bis zum Studienbeginn höchstens vier verschiedene Geschlechtspartner gehabt haben (im Durchschnitt waren es zwei), sieben Prozent gaben bei Studieneinschluss an, noch keinen Geschlechtsverkehr gehabt zu haben. In den Tabellen der Publikation werden Auswertungen für drei vorab festgelegte Populationen präsentiert.

Population I (Per-Protocol Susceptible Population [PPP]): Die primäre Analyse bezieht sich nur auf die Mädchen und Frauen, bei denen zu Studienbeginn und bis einen Monat nach Erhalt der dritten Dosis keine Infektion mit den im Impfstoff enthaltenen onkogenen HPV-Typen 16 oder 18 nachweisbar war. Dadurch soll eine Gruppe von Mädchen ohne vorherige sexuelle Kontakte simuliert werden. Außerdem durften sie nicht gegen das Studienprotokoll verstoßen haben.

Der primäre Endpunkt war die Wirksamkeit nur gegen diejenigen Krebsvorstufen (CIN2+), die mit den im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen 16 oder 18 assoziiert sind. Sie betrug nach dreijährigem Follow-up 98 Prozent (Z 9).

Population II (Unrestricted Susceptible Population [USP]): In dieser Gruppe wurden Frauen und Mädchen zusammengefasst, bei denen zu Studienbeginn keine Infektion mit den im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen 16 oder 18 nachgewiesen wurde. Protokollverstöße, die auch in der Realität vorkommen können (wie zum Beispiel das Auslassen einer Impfung), waren erlaubt. In dieser Gruppe betrug die Reduktion der mit HPV 16 beziehungsweise 18 assoziierten Krebsvorstufen 95 Prozent (Z 10).

Population III (Intention-to-treat-population [ITT]): Diese Gruppe schließt alle randomisierten Teilnehmerinnen ein, unabhängig vom HPV-Status zu Studienbeginn und von eventuellen Protokollverletzungen. In dieser Gruppe werden die Krebsvorstufen CIN2+, die mit den im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen 16 beziehungsweise 18 assoziiert sind, um 44 Prozent (Z 4) reduziert.

Entscheidend für die potenziell zu impfenden Mädchen und Frauen aller drei Populationen ist aber, wie sich die Impfung auf die Gesamtrate der Krebsvorstufen und Krebserkrankungen unabhängig vom HPV-Typ auswirkt: Erstaunlicherweise fehlen genau diese Daten für die Population I (PPP) und die Population II (USP) in den umfangreichen Tabellen der FUTURE-Studien.

● In der Population I (PPP) fehlen diese Daten auch im Textteil (Z 5). Während des Zulassungsverfahrens hatte die FDA diese Zahlen angefordert und sie als gepoolte Auswertung der beiden FUTURE-Studien und einer der Phase-II-Studien veröffentlicht: Nach zweijähriger Nachbeobachtung gibt es bei den Mädchen und Frauen der PPP lediglich eine nicht signifikante Reduktion der Krebsvorstufen um 16,9 Prozent (Z 7) (11). Neuere Daten sind bisher nicht veröffentlicht.

● Für die Population II (USP) wird die Zahl im Text immerhin er-

wähnt: Krebsvorstufen werden um 27 Prozent verringert (Z 6).

● Für die Population III (ITT) sinkt die Gesamtrate der Krebsvorstufen (CIN2+) um 17 Prozent (Z 1). In FUTURE I betrug die Wirksamkeit 7,8 Prozent (Z 2) (12). Der in der Publikation von FUTURE I angegebene Wert von 20 Prozent (Z 3) führt in die Irre, da hier als Endpunkt CIN1+ gewählt wurde.

Wieso weichen die Ergebnisse von den Erwartungen ab?

Die bisher vorliegenden Studienergebnisse fallen also schlechter aus als erwartet. Ein möglicher Grund ist, dass andere onkogene HPV-Typen den Platz von HPV 16 und 18 einnehmen (sogenanntes Replacement). Ein weiterer möglicher Grund sind Mehrfachinfektionen. In der Zulassungsstudie zu Cervarix wurden in 14 der 23 CIN2+-Krebsvorstufen Infektionen mit 16 oder 18 sowie mindestens einem weiteren onkogenen HPV-Typ gefunden (8).

Welche anderen Zahlen werden genannt?

Die EMEA gibt in ihrem Bericht 2006 für die Population RMITT-2 (Restricted modified intend to treat population) eine Wirksamkeit von 37,9 Prozent (Z 8) an (13). Die Teilnehmerinnen der Population RMITT-2 sind zu Beginn der Studien negativ für die Virentypen 6, 11, 16 und 18 und haben einen unauffälligen Pap-Test. Jedoch enthält der Bericht keine Angaben zu absoluten Zahlen; daher ist die Angabe von 37,9 Prozent nicht einzuordnen.

In dem Bericht von 2008 gibt die EMEA Zahlen für eine weitere Population an, in der nachträglich diejenigen Mädchen und Frauen ausgeschlossen wurden, die zu Studienbeginn mit den HPV-Typen 16, 18 oder einem von zehn weiteren onkogenen HPV-Typen infiziert waren. Auch diese Population wird RMITT-2 genannt, obwohl sie anders definiert ist als die gleichnamige Population im Bericht von 2006. Die berechnete Wirksamkeit betrug hier 46,1 Prozent (Z 11) (12). Als retrospektive Subgruppenanalyse ist dieses Ergebnis jedoch rein explorativ. Auch blieb durch die Selektion

nur noch etwa die Hälfte der Frauen in der ausgewerteten Studienbevölkerung.

Welcher Nutzen ist für Zwölf- bis 17-Jährige zu erwarten?

Wirksamkeit gegen Krebsvorstufen: Für die eine Hälfte der von der STIKO empfohlenen Altersgruppe (15- bis 17-Jährige) ist nach derzeitigem Kenntnisstand von einer Verringerung von Krebsvorstufen (CIN2+) zwischen 7,8 Prozent (Z 2) und 17 Prozent (Z 1) auszugehen.

Für die andere Hälfte der von der STIKO empfohlenen Altersgruppe der Zwölf- bis 14-Jährigen liegen keine direkten Studienergebnisse zur Wirksamkeit vor. Bestanden vor der Immunisierung noch keine sexuellen Kontakte, stellt eine Verminderung um 16,9 Prozent (Z 7) beziehungsweise 27 Prozent (Z 6) derzeit die beste Näherung dar. Diese Werte lassen sich auch auf 15- bis 17-Jährige anwenden, die noch keine sexuellen Kontakte hatten.

Die Zahl 46,1 Prozent (Z 11) kann als retrospektive Subgruppenanalyse nicht berücksichtigt werden. Warum aber ausgerechnet diese Zahl, dazu ohne Hinweis auf den explorativen Charakter der zugrunde liegenden Auswertung, in der deutschsprachigen Fachinformation erscheint, ist wissenschaftlich nicht zu erklären.

Wirksamkeit gegen Gebärmutterhalskrebs: In der Öffentlichkeit wird meist die folgende Rechnung dargelegt: 70 Prozent der Krebserkrankungen sind mit den HPV-Typen 16 und 18 assoziiert, daher sei eine Abnahme der Krebsfälle um 70 Prozent zu erwarten, wenn die Infektion mit den HPV-Typen 16 und 18 verhindert würde. Die hier vorgestellten Studienergebnisse belegen diese Annahme aber nicht.

Der Hersteller proklamiert nun, dass die Wirksamkeit gegen Gebärmutterhalskrebs höher sei als gegen die Krebsvorstufen: Er beruft sich auf Querschnittstudien (14), die zeigten, dass die HPV-Typen 16 und 18 etwa 25 Prozent aller CIN1 und 52 Prozent aller CIN2/3, aber 70 Prozent des Gebärmutterhalskrebses verursachen würden. Die empirischen Daten sehen allerdings auch in diesem Fall an-

ders aus. In FUTURE I nahm die Wirksamkeit in der ITT-Population mit Zunahme des Schweregrads tendenziell ab. In FUTURE II ist kein Trend zu erkennen.

Wie lassen sich die Unterschiede erklären?

In Diskussionsbeiträgen bleibt häufig unklar, ob sich eine Zahl nur auf die mit HPV 16/18 assoziierten Krebsvorstufen oder auf Vorstufen unabhängig vom HPV-Typ bezieht. Oft wird von Fachexperten der Wirksamkeit von 17 Prozent (Z 1) in der Gruppe der 15- bis 26-Jährigen eine Wirksamkeit von 98 Prozent (Z 9) in der Gruppe der noch nicht sexuell aktiven Mädchen und Frauen gegenübergestellt (15). Dabei wird übersehen, dass es sich nicht nur um eine andere Population, sondern auch um einen anderen Endpunkt handelt. Da zwischen den Zahlen fast immer gleich mehrere Parameter variieren (*Tabelle*), ist ein direkter Vergleich oft gar nicht möglich – er erfolgt aber trotzdem.

Hinzu kommt, dass an einigen Stellen entscheidende Zahlen fehlen. Das für den Vertrieb in Deutschland zuständige Unternehmen Sanofi-Pasteur-MSD verwies auf Anfrage darauf, dass die Zahlen nur „der Zentrale in den USA“ zugänglich seien (16). In mindestens zwei Fällen gab Sanofi-Pasteur-MSD andere Zahlen heraus als die erfragten – zum Teil, ohne dies kenntlich zu machen (17, 18).

Suggestive und irreführende Informationen

In einer Pressemitteilung schreibt Sanofi-Pasteur-MSD seinem Impfstoff einen „bis zu 100-prozentigen Schutz vor Gebärmutterhalskrebs“ zu (19). In dem Flyer der Bayerischen Krebsgesellschaft und einer Krankenkasse ist zu lesen, dass die Impfung das Risiko einer Erkrankung an Gebärmutterhalskrebs um 70 Prozent verringere (20). Die Verbreitung des Flyers, so erfährt man erst auf der Webseite, wird von Sanofi-Pasteur-MSD unterstützt. Bemühungen, die Diskussion datengestützt zu versachlichen, wird entgegengehalten, dass man bei einer verzögerten Einführung der HPV-Impfung „Tausende von Toten auf dem Gewissen“ gehabt hätte (21).

Neubewertung

Bei der Entscheidung für oder gegen eine Impfung ist die Frage der Wirksamkeit ein zentraler Baustein. Im wissenschaftlichen Diskurs werden die immer noch bestehenden Unsicherheiten in der Datenlage nicht ausreichend differenziert behandelt. Auch die öffentliche Darstellung der HPV-Impfung spiegelt den gegenwärtigen Stand des Wissens nicht wider. Bestimmte Daten, die für eine transparente Bewertung der Wirksamkeit erforderlich sind, fehlen immer noch.

Daher forderten 13 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Fachrichtungen Allgemeinmedizin, Epidemiologie, Evidenzbasierte Medizin, Frauengesundheit, Gynäkologie, Hygiene, Innere Medizin, Onkologie und Public Health im November 2008 eine Neubewertung der HPV-Impfung und ein Ende der irreführenden Informationen (22). Im Dezember 2008 nahm der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) diese Stellungnahme zum Anlass, die STIKO zu einer Neubewertung der HPV-Impfung nach evidenzbasierten Kriterien aufzufordern (23). Einer solchen Bewertung sollte explizit zu entnehmen sein, welche Wirksamkeit die STIKO von der Impfung erwartet und auf welchen Annahmen und Daten diese Erwartungen beruhen. Sie bietet die Chance einer Gesamtschau von Wirksamkeit, unerwünschten Wirkungen und Kosten. Nur so wird eine umfassende Abwägung zwischen Nutzen und Schaden der HPV-Impfung im Vergleich zu alternativen Strategien möglich.

Dr. med. Ansgar Gerhardus M. A., MPH

Mitautoren: Prof. Dr. med. Martina Dören, Dr. med. Ansgar Gerhardus, Prof. Dr. med. Ferdinand M. Gerlach, Prof. Dr. Gerd Glaeske, Prof. Dr. med. Claudia Hornberg, Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, Prof. Dr. Petra Kolip, Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, Prof. Dr. med. Ingrid Mühlhauser, Prof. Dr. med. Oliver Razum, Prof. Dr. Rolf Rosenbrock, Corinna Schach (Ärztin), Stefanie Schenk (Ärztin), Prof. Dr. med. Norbert Schmacke, Prof. Dr. med. Jürgen Windeler

Anschrift für die Autoren

Dr. med. Ansgar Gerhardus M. A., MPH
AG Epidemiologie & International Public Health
Fakultät für Gesundheitswissenschaften
Universität Bielefeld
Postfach: 10 01 31, 33 501 Bielefeld
E-Mail: ansgar.gerhardus@uni-bielefeld.de



Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit0809