

Jahrgang 11

Nr. 2

28. Januar 1989

Omeprazol (B. Widmer).....	5
Protonenpumpe - Magensäuresekretion - Refluxösophagitis - Duodenalulzera - Magenulzera - Zollinger-Ellison-Syndrom - Ranitidin - Cimetidin	
Buspiron (UP. Masche).....	7
Angstzustände - Anxiolytika - Benzodiazepine - Diazepam - Alprazolam - Lorazepam	

Synopsis

Omeprazol

B. Widmer

Omeprazol (Antra®) wird zur Behandlung der Refluxösophagitis, von Magen- und Duodenalulzera sowie des Zollinger-Ellison-Syndroms empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Omeprazol, eine schwache Base, ist ein substituiertes Benzimidazol. Das Medikament gelangt über die Blutbahn in die Belegzellen des Magens und bindet sich dort in seiner aktiven Form - dem Omeprazol-Sulfenamid - an ein Enzym, das praktisch nur in diesen Zellen vorkommt. Dieses Enzym, die H^+/K^+ -ATPase, ist dafür verantwortlich, dass Protonen (H^+) im Austausch gegen Kaliumionen (K^+) ins Magenlumen gepumpt werden («Protonenpumpe»). Die Bindung von Omeprazol-Sulfenamid an die H^+/K^+ -ATPase bewirkt, dass keine Säure mehr produziert wird.¹ Die säurehemmende Wirkung von Omeprazol ist unabhängig von den Rezeptoren für Gastrin, Histamin und Acetylcholin.

Die Wirkung einer Omeprazol-Einzeldosis von 20 mg dauert (unabhängig von der relativ kurzen Plasmahalbwertszeit) *mindestens 24 Stunden* an. Die lange Wirkungsdauer beruht möglicherweise darauf, dass die H^+/K^+ -ATPase irreversibel gebunden wird und eine Säureproduktion erst nach Neusynthese des Enzyms wieder in Gang kommt. In einer Studie wurden wiederholt während eines ganzen Tages stündliche PH-Messungen im Magensaft vorgenommen. Nach 7 Tagen Behandlung mit Omeprazol (30 mg/Tag) fand sich eine Abnahme des 24-Stunden-Säuregehaltes von 97% gegenüber dem Ausgangswert; eine Woche *nach* einer zweiwöchigen Behandlung mit der gleichen Dosis war der Säurewert immer noch

um 26% reduziert.² Omeprazol *hemmt sowohl die basale als auch die* durch Nahrungsaufnahme oder durch Insulin, Pentagastrin oder Pepton *stimulierte Säuresekretion*. Das Magensaftvolumen wird leicht vermindert, die Pepsinsekretion möglicherweise etwas reduziert, die Magenentleerrate bleibt aber unverändert. Unter Omeprazol steigen die basalen und postprandialen *Plasmagastrinspiegel* stark an; eine längerdauernde Behandlung mit höheren Omeprazoldosen führt zu Gastrinspiegeln, die das Dreibis Vierfache der Norm betragen und somit deutlich stärker erhöht sind als unter einer Behandlung mit H_2 -Blockern (siehe auch unten).³

Pharmakokinetik

Omeprazol wird in magensaftresistenten Kapseln angeboten, da die Substanz in sauren wässrigen Lösungen instabil ist. Die Resorption im Dünndarm erfolgt individuell verschieden rasch; zum Teil werden erst 5 Stunden nach der Verabreichung maximale Plasmaspiegel erreicht. Die biologische Verfügbarkeit einer Einzeldosis beträgt etwa 35%, da ein Grossteil der Dosis bei der ersten Leberpassage metabolisiert wird. Bei wiederholter Verabreichung steigt die Verfügbarkeit innerhalb einiger Tage auf etwa 60%, möglicherweise infolge Sättigung eines hepatischen Enzyms. Die Plasmahalbwertszeit beträgt knapp 1 Stunde. Da die säurehemmende Wirkung viel länger andauert (siehe oben), kann sie mit der Plasmakonzentration nicht in Zusammenhang gebracht werden. Omeprazol wird durch die Leber eliminiert; die bisher identifizierten Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv. Etwa 20% der Metaboliten finden sich im Stuhl, 80% im Urin. Nach Angaben der Herstellerfirma ist weder bei Nieren- noch bei Leberinsuffizienz eine Dosisanpassung notwendig.

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Omeprazol ist in Vergleichsstudien mit Placebo und den H_2 -Blockern Cimetidin (Tagamet®) und Ranitidin (Zantic®) dokumentiert worden. Die bisher

veröffentlichten Studien, die meistens eine Dauer von vier bis acht Wochen hatten, umfassen etwa 3000 Patienten. In einer Doppelblindstudie mit endoskopischer Kontrolle wurden 162 Patienten mit *Refluxösophagitis* während 4 bis 12 Wochen entweder mit Omeprazol (40 mg/Tag) oder mit *Ranitidin* (2mal 150 mg/Tag) behandelt. Bei Patienten, die subjektiv und objektiv symptomfrei waren, wurde die Medikation nach 4 oder 8 Wochen beendet. Omeprazol war signifikant rascher und besser wirksam: So erreichten 32 von 46 Patienten mit einer erosiv-ulzerösen Ösophagitis unter Omeprazol schon innerhalb von 4 Wochen die Symptombefreiung, während sich nur bei 11 von 42 Patienten der entsprechenden Ranitidingruppe eine gleichwertige Besserung ergab. Auch die kumulative Heilungsrate nach 12 Wochen war unter Omeprazol höher (95%) als unter Ranitidin (70%).⁴

Eine weitere Studie, in der 178 Patienten mit einer Refluxösophagitis ebenfalls Omeprazol (40 mg/Tag) oder Ranitidin (2mal 150 mg/Tag) erhielten, wurde bei den meisten Probanden nach 3 Wochen beendet. Dabei ergab sich für Omeprazol-behandelte Patienten zwar eine bessere Heilungstendenz, in bezug auf die Symptombefreiung fand sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen? Mit einer Tagesdosis von 60 mg Omeprazol wurde dagegen in einer anderen Studie innerhalb von 4 bis 8 Wochen eine Besserung erreicht, die derjenigen unter Ranitidin (2mal 150 mg/Tag) signifikant überlegen war.⁶ Studien, die zeigen, dass auch eine kleinere Tagesdosis (20 mg Omeprazol) wirksamer als Ranitidin sein kann, sind bisher erst in Kurzform veröffentlicht.^{7,8}

Unter der Wirkung von Omeprazol in Tagesdosen von 20 mg (oder mehr) heilen *Duodenalulzera* rascher ab als unter H₂-Blockern. Dies ist in zahlreichen Doppelblindstudien nachgewiesen. So erhielten z.B. 334 Patienten mit endoskopisch nachgewiesenem *Ulcus duodeni* täglich 20 mg Omeprazol oder 2mal 150 mg *Ranitidin*. Nach 2 Wochen waren die Ulzera in der Omeprazolgruppe bei 72%, in der Ranitidingruppe aber erst bei 59% abgeheilt. Nach 4 Wochen Behandlung fand sich mit Heilungsraten von 96% bzw. 92% kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mehr.⁹ In einer anderen Studie waren Patienten unter 20 mg Omeprazol täglich schon nach 2 Tagen, unter Ranitidin (2mal 150 mg/Tag) erst nach 7 Tagen beschwerdefrei.¹⁰ Auch im Vergleich mit *Cimetidin* (800 bis 1000 mg/Tag) erbrachte Omeprazol subjektiv und objektiv eine raschere Heilung von *Duodenalulzera*.^{11,12}

Während eine frühe Studie bei *Magenulzera* keinen Unterschied zwischen Omeprazol (20 mg/Tag) und Ranitidin (2mal 150 mg/Tag) zeigen konnte,¹³ hat sich in einer neuen, 602 Patienten umfassenden Studie eine raschere Wirkung von Omeprazol nachweisen lassen. Eine Ulkushheilung konnte nach 4 Wochen Behandlung mit täglich 40 mg Omeprazol bei 80%, mit täglich 20 mg Omeprazol bei 69% und mit Ranitidin (2mal 150 mg/Tag) bei 59% der Patienten festgestellt werden. Nach 8 Wochen war der Unterschied zwischen der Gruppe mit der kleineren Omeprazoldosis (20 mg/Tag) und der Ranitidingruppe nicht mehr signifikant.¹⁴

Achtzig Patienten mit *Zollinger-Ellison-Syndrom*, bei denen H₂-Blocker ungenügend wirkten, konnten mit Omeprazol (meistens 60 bis 70 mg/Tag) erfolgreich behandelt werden. Das Medikament wurde zum Teil während mehreren Jahren verabreicht und wird als geeignete Alternative zu einer totalen Gastrektomie bezeichnet?

Noch in einer anderen Studie ist *Omeprazol während längerer Zeit* verabreicht worden: 83 Patienten mit ulzeröser Ösophagitis oder Magen- oder Duodenalulkus, die erfolglos mit hohen Ranitidin-Dosen behandelt worden waren, erhielten täglich 40 mg Omeprazol als Dauermedikation (bisher wurden 59 Patienten während 1 bis 4 Jahren so behandelt). Die meisten Patienten erreichten eine bleibende, endoskopisch dokumentierte Heilung.³

Nur in wenigen Studien sind die Patienten *nach dem Absetzen* von Omeprazol konsequent weiter beobachtet worden. Nach den vorhandenen Daten sind *Rezidive* nach Omeprazolbehandlung kaum seltener oder häufiger als nach anderen Therapien.^{10,12,14} Etwa die Hälfte der Ulkus-Patienten erleiden innerhalb von 6 Monaten ein Rezidiv; bei Refluxösophagitis ist die Rezidivquote höher.

Unerwünschte Wirkungen

Nach den bisherigen, weitgehend auf eine kurzfristige Verabreichung beschränkten Erfahrungen verursacht Omeprazol ähnlich selten unerwünschte Wirkungen wie z.B. Ranitidin. In einzelnen Fällen sind Durchfall, Brechreiz, kolikartige Bauchschmerzen, Asthenie, Schwindel, Kopfschmerzen oder Exantheme sowie ein vorübergehender Anstieg der Alanin-Aminotransferase (SGPT) beobachtet worden. Omeprazol hemmt wahrscheinlich die hepatischen Cytochrom-P-450-Monooxygenasen. Die klinische Bedeutung des damit verbundenen *Interaktionspotentials* ist noch nicht klar definiert; die Halbwertszeit von gleichzeitig verabreichtem Diazepam (Valium®) wird stark verlängert.¹⁶ Omeprazol kann aber – langfristig und in hohen Dosen verabreicht – bei Ratten zu *karzinoiden Magentumoren* führen. Diese sind offenbar durch die von Omeprazol ausgelöste Hypergastrinämie verursacht. Auch bei anderen Tierarten können unter Omeprazol-Dauermedikation Hyperplasien der argyrophilen Zellen im Bereich der säurebildenden Magenschleimhaut entstehen. Beim Menschen ist bisher unter hohen, langfristig verabreichten Omeprazoldosen lediglich eine nicht-signifikante Zunahme der Volumendichte dieser Zellen beobachtet worden; diese Feststellung bezieht sich aber auf eine kleine Patientenzahl (n = 36).¹⁷

Dosierung, Verabreichung und Kosten

Omeprazol (Antra®) ist als magensaftresistente Kapseln zu 20 mg und als Trockenampullen zu 40 mg (mit 10 ml Lösungsmittel, zur langsamen intravenösen Injektion, innerhalb von mindestens zweieinhalb Minuten) erhältlich. Die Kapseln sind vom 15. März 1989 an kassenzulässig. Die Herstellerfirma empfiehlt, peptische Ulzera oder eine Refluxösophagitis mit 1 Kapsel täglich (vor dem Frühstück) zu behandeln; Patienten, bei denen eine andere Therapie erfolglos geblieben ist, sollen die doppelte Dosis

erhalten. Ausser bei Zollinger-Ellison-Syndrom wird eine chronische Verabreichung «nicht empfohlen». Dreissig Kapseln Antra® kosten gleich viel wie sechzig 150 mg-Tabletten Zantic®, nämlich Fr. 168.10.

Kommentar

Omeprazol, das sich durch ein völlig neuartiges Wirkungsprinzip («Protonenpumpenhemmung») auszeichnet, ist bei Ösophagitis und peptischen Ulzera rascher wirksam als die H₂-Blocker und vermag offensichtlich auch in einzelnen sonst therapierefraktären Fällen eine «Heilung» herbeizuführen. Da die Ulkuserkrankung und noch mehr die Refluxösophagitis zu Rezidiven neigen, ist - wie bei den H₂-Blockern - eine chronische Verabreichung «vorprogrammiert». Unsere Kenntnisse über mögliche Risiken einer langfristigen Einnahme von Omeprazol sind aber noch ungenügend. Die Befürchtung, dieses Medikament könnte beim Menschen karzinogen wirken, ist nicht restlos beseitigt. Die Frage bleibt deshalb offen, ob es richtig ist, Omeprazol ausserhalb von kontrollierten Studien einzusetzen.

Literatur

- 1 K.F. Sewing: Internist 23: 680, 1983
- 2 R.E. Pounder et al.: in K.O. Borg et al. (Herausgeber), The First International Symposium on Omeprazole, p. 108, AB Hässle/Astra Mölndal, 1986
- 3 G. Brunner et al.: Digestion 39: 80, 1988
- 4 T. Havelund et al.: Br. Med. J. 296: 89, 1988
- 5 H.G. Dammann et al.: Dtsch. Med. Wschr. 111: 123, 1986
- 6 E.C. Klinkenberg-Knol et al.: Lancet 1: 349, 1987
- 7 L. Lundell et al.: Gut 28: A1315 (Abstract), 1987
- 8 P. Zeitoun et al.: Lancet 2: 621, 1987
- 9 M. Classen et al.: Dtsch. Med. Wschr. 110: 310, 1985
- 10 K.D. Bardhan et al.: J. Clin. Gastroenterol. 8: 408, 1986
- 11 M.A. Bigard et al.: Gastroenterol. Clin. Biol. 11: 753, 1987
- 12 K. Lauritsen et al.: N. Engl. J. Med. 312: 958, 1985
- 13 M. Classen et al.: Dtsch. Med. Wschr. 110: 628, 1985
- 14 A. Walan et al.: N. Engl. J. Med. 320: 69, 1989
- 15 K.A. Lloyd-Davies et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 2: 13, 1988
- 16 R. Gugler und J.C. Jensen: Lancet 1: 969, 1984
- 17 R. Lamberts et al.: Digestion 39: 126, 1988

Synopsis

Buspiron

UP. Masche

Buspiron (Buspar®) wird zur Behandlung von Angstzuständen und damit verbundenen somatischen Beschwerden empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Buspiron gehört zu einer neuen Gruppe von Anxiolytika, den Azaspirodecanedionen, die sich strukturell von den Benzodiazepinen unterscheiden. Die Wirkungsweise ist noch nicht völlig geklärt. Buspiron bindet sich wahrscheinlich im zentralen Nervensystem an serotoninerge, dopaminerge und noradrenerge Rezeptoren; der Stoffwechsel

des Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA) wird weniger beeinflusst. Buspiron wirkt wie die Benzodiazepine anxiolytisch, besitzt jedoch keine bedeutenden antikonvulsiven, muskelrelaxierenden oder sedativ-hypnotischen Eigenschaften und wird deshalb auch als «anxiotaktive» Substanz bezeichnet.¹ Nach einer kleinen Studie soll Buspiron auch neuroendokrine Wirkungen haben, indem es den Wachstumshormon- und Prolaktin-Spiegel erhöht,² was sich aber in einer anderen Studie nicht bestätigte.³ Bei 12 Personen wurde gezeigt, dass Buspiron Gleichgewichtssinn, Reaktionsvermögen und Augenmotorik kaum beeinflusst und die Wirkung von Alkohol (1 g/kg) nicht nennenswert verstärkt.⁴

Pharmakokinetik

Mit den verfügbaren Analysemethoden können nur rund 25% einer verabreichten Buspiron-Dosis und einige der Metaboliten im Plasma erfasst werden;⁵ die restlichen Metaboliten sind nicht identifiziert. Die pharmakokinetischen Daten sind deshalb einstweilen mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Insbesondere bleibt die Rolle möglicher aktiver Metaboliten offen.

Etwa 1 Stunde nach einer oralen Buspiron-Dosis werden maximale Plasmakonzentrationen erreicht. Bei der ersten Leberpassage wird der Hauptteil der Substanz metabolisiert; die biologische Verfügbarkeit beträgt nur 4%. Gleichzeitig eingenommene Nahrungsmittel können den hepatischen Abbau von Buspiron hemmen und damit die biologische Verfügbarkeit erhöhen. Diverse Studien lieferten recht unterschiedliche mittlere Plasmahalbwertszeiten (zwischen 2 und 11 Stunden).⁶ Die Halbwertszeit eines pharmakologisch schwach aktiven Metaboliten beträgt 6 Stunden. Im Urin findet sich praktisch kein unverändertes Buspiron. Bei eingeschränkter Leberfunktion wird zu einer Dosisreduktion geraten.⁷ Gemäss einer kürzlich veröffentlichten Studie ist bei Niereninsuffizienz eine Korrektur erst im dialysepflichtigen Stadium nötig?

Klinische Studien

Buspiron ist in mehreren Doppelblindstudien, die alle vier Wochen dauerten und insgesamt über 1'000 Patienten umfassten, Benzodiazepinen gegenübergestellt worden; für den Vergleich wurde in der Regel das Ergebnis bei Studienteilnehmenden berücksichtigt. 56 Patienten, alle mit dem Leitsymptom Angst, erhielten entweder Buspiron (im Mittel 19,6 mg/Tag), **Diazepam** (z.B. Valium®, im Mittel 18,7 mg/Tag) oder Placebo. Der Zustand der Patienten wurde wöchentlich mit verschiedenen Skalen («Hamilton Anxiety Scale», «Hamilton Depression Scale» u.a.) bewertet. Zwischen Buspiron und Diazepam fand man keinen Unterschied, und beide Mittel wirkten nach Ablauf der vier Wochen deutlich besser als Placebo.⁷ In einer anderen Studie, die 82 Patienten mit Angstsymptomen zählte, zeigten Buspiron (durchschnittlich 16,0 mg/Tag) und Diazepam (durchschnittlich 16,5 mg/Tag) ebenfalls einen gleichwertigen Effekt, ausser dass mit Diazepam somatische Symptome stärker vermindert wurden? In einem doppelblinden Vergleich mit **Alprazolam** (Xanax®) und

Lorazepam (Temesta®) reduzierte Buspiron die Angstsymptome ebenfalls in gleichem Umfang wie die beiden Benzodiazepine.⁹

Zwei Doppelblindstudien, in denen der Therapieerfolg wöchentlich beurteilt wurde, zeigten in den ersten zwei Behandlungswochen eine zum Teil signifikant bessere anxiolytische Wirkung von Diazepam.^{10,11}

Buspiron scheint bei Personen, die regelmässig Benzodiazepine verwendet und sich an diese Substanzen gewöhnt haben, eine ungeeignete Alternative zu sein: In einer gekreuzten placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 24 Patienten - fast alle hatten früher bereits Benzodiazepine oder Betablocker eingenommen - ergab sich mit Diazepam ein signifikant stärkerer anxiolytischer Effekt als mit Buspiron, das kaum besser wirkte als Placebo.¹² Buspiron vermag vor allem die Benzodiazepin-Entzugssymptome nicht zu unterdrücken.^{13,14}

Erfahrungen mit Patienten, die Buspiron über längere Zeit bekommen haben, sind erst in offenen Studien gewonnen worden. 700 Patienten mit Angstsymptomen wurden in eine Multizenterstudie aufgenommen, die ein Jahr dauern sollte. Zwar bewirkte Buspiron bei vielen Patienten eine signifikante Zustandsverbesserung, doch nach drei Monaten umfasste die Studie nur noch 349 Patienten (50% der ursprünglichen Patientenzahl) und nach zwölf Monaten 106 Patienten (15%). Bei den restlichen wurde Buspiron abgesetzt, weil es ungenügend gewirkt hatte oder nicht vertragen worden war.¹⁵

Unerwünschte Wirkungen

Unter Buspiron wurden Nervosität und Aufgeregtheit, Durchfall, Parästhesien, Schwindel sowie Kopfschmerzen beobachtet? Im Vergleich zu Benzodiazepinen ist die Gesamtrate unerwünschter Wirkungen unter Buspiron geringer (nicht signifikant); bei Buspiron muss man mit weniger zentralnervösen, dagegen mit mehr gastrointestinalen Nebenwirkungen rechnen. Bei einer Frau trat unter Buspiron ein Myoklonus auf;¹⁷ zwei Fälle von extrapyramidalen Nebenwirkungen (Akathisie und orale Dyskinesie) sind beschrieben worden.^{18,19} Einige Patienten, die zusätzlich Alprazolam einnahmen, beklagten sich über Agitiertheit, Unruhezustände und Gedankenjagen.^{20,21}

Das *Abhängigkeitspotential* von Buspiron wird aufgrund einer Vergleichsstudie mit Diazepam, die bei Alkoholikern durchgeführt wurde, als wesentlich geringer als dasjenige der Benzodiazepine eingeschätzt?

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Buspiron (Buspar®) ist bislang nicht kassenzulässig; es wird als Tabletten zu 5 und 10 mg angeboten. Die durchschnittliche Tagesdosis beträgt 15 bis 30 mg und kann nach Angaben der Firma bis auf 60 mg gesteigert werden. Schwangerschaft und Stillperiode gelten als relative Kontraindikationen, bei Kindern ist Buspiron noch nicht geprüft worden. Mit einer Dosis von 15 mg/Tag beträgt der Preis für Buspiron Fr. 108.- pro Monat. Buspiron ist somit erheblich teurer als Benzodiazepine: Diazepam (15 mg/Tag) kostet monatlich Fr. 13.95 (Paceum®) bis

Fr. 23.70 (Valium®), Alprazolam (Xanax®, 1,5 mg/Tag) Fr. 25.90 und Lorazepam (Temesta®, 3 mg/Tag) Fr. 31.70.

Kommentar

Mit Buspiron steht eine neuartige Substanz zur Verfügung, deren anxiolytische Wirkung - zumindest bei einer mehrere Wochen dauernden Therapie - mit derjenigen der Benzodiazepine vergleichbar ist und die gegenüber den Benzodiazepinen einige mögliche Vorteile aufweist. Andererseits werden Benzodiazepine zum Teil gerade wegen ihrer «Nebenwirkungen» (z.B. wegen der rasch einsetzenden Sedation) geschätzt. Ob die unerwünschten Wirkungen (speziell das Suchtpotential) von Buspiron wirklich so gering sind, wie es heute scheint, wird die weitere Erfahrung zeigen. Nach vorläufigem Ermessen kommt Buspiron nur für Patienten in Frage, die noch nicht über längere Zeit mit Benzodiazepinen behandelt worden sind oder bei denen Benzodiazepine wegen einer Suchtproblematik ausser Betracht fallen. Weil zudem der Effekt von Buspiron langsam einsetzt, ist es bei Patienten, die einer schnell wirksamen medikamentösen Hilfe bedürfen, unbrauchbar.

Literatur

- 1 M.W. Jann: *Pharmacotherapy* 8: 100, 1988
- 2 H.Y. Meltzer et al.: *Arch. Gen. Psychiatry* 40: 1099, 1983
- 3 J.B. Cohn et al.: *Am. J. Med.* 80 (Suppl. 3B): 36, 1986
- 4 T. Seppätä et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 32: 201, 1982
- 5 R.E. Gammans et al.: *Am. J. Med.* 80 (Suppl. 3B): 41, 1986
- 6 S. Caccia et al.: *Clin. Pharmacokinet.* 14: 171, 1988
- 7 H.L. Godberg und R.J. Finnerty: *Am. J. Psychiatry* 136: 1184, 1979
- 8 L.F. Fabre: *Curr. Ther. Res.* 41: 751, 1987
- 9 J.B. Cohn und C.S. Wilcox: *J. Clin. Psychiatry* -17: 409, 1986
- 10 A.F. Jacobson et al.: *Pharmacotherapy* 5: 290, 1985
- 11 J.C. Pecknotd et al.: *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 9: 639, 1985
- 12 D. Otajide und M. Lader: *J. Clin. Psychopharmacol.* 7: 148, 1987
- 13 M. Lader und D. Otajide: *J. Clin. Psychopharmacol.* 7: 11, 1987
- 14 E. Schweizer et al.: *N. Engl. J. Med.* 314: 719, 1986
- 15 J.P. Feighner: *J. Clin. Psychiatry* 48 (12. Suppl.): 3, 1987
- 16 R.E. Newton et al.: *Am. J. Med.* 80 (Suppl. 3B): 17, 1986
- 17 E.C. Ritchie et al.: *J. Clin. Psychiatry* 49: 242, 1988
- 18 J.F. Yatterson: *J. Clin. Psychopharmacol.* 8: 296, 1988
- 19 A. Strauss: *J. Clin. Psychiatry* 49: 322, 1988
- 20 N.E. Liegghio et al.: *J. Clin. Psychiatry* 49: 165, 1988
- 21 N.E. Liegghio und V.K. Yeragani: *J. Clin. Psychopharmacol.* 8: 226, 1988
- 22 J.D. Griffith et al.: *Am. J. Med.* 80 (Suppl. 3B): 30, 1986

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. B. Widmer, Wilbrunnenstrasse 43, CH-6314 Unterägeri

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzet Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Gateazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)
Redaktionsassistent: Urspeter Masche (Wit)
Verlagsmitarbeiter: Remo De Toffol, Susanne Schibnegg
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),
Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG
© 1989 Etzet Gysling Wit. All rights reserved.