

Jahrgang 13

Nr. 2

28. Januar 1991

Cefuroxim-Axetil (H. Gammeter)	5
Ein neues orales Cephalosporin mit zuverlässiger Aktivität gegen Betalaktamase-bildende Erreger. Dennoch ist das Medikament kaum je die erste Wahl.	
Citalopram (M. Beutler)	7
Ein Antidepressivum mit selektiver Wirkung auf den neuronalen Serotonin-Stoffwechsel. Im Vergleich mit neueren tetrazyklischen Antidepressiva weist es keine offensichtlichen Vorteile auf.	

Synopsis

Cefuroxim-Axetil

H. Gammeter

Cefuroxim-Axetil (Zinat®), ein neues orales Cephalosporin, wird vor allem zur Behandlung von Infekten im ORL-Bereich und im Respirationstrakt empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Cefuroxim-Axetil gehört als Cephalosporin zu den Betalaktam-Antibiotika, die sich an spezielle Rezeptoren der Bakterienmembran binden und dort die Mukopeptidsynthese der Zellwand verhindern. Die Grundsubstanz Cefuroxim wird schon seit mehreren Jahren als parenteral verabreichbares Cephalosporin der zweiten Generation (Zinacef®) verwendet. Durch Veresterung mit einem Acetoxyäthyl-Molekül konnte ein enteral resorbierbares «Prodrug» geschaffen werden. Unspezifische Esterasen der Darmmukosa spalten beim Resorptionsvorgang die aktive Substanz ab.

Antibakterielles Wirkungsspektrum

Cefuroxim ist als Cephalosporin der zweiten Generation annähernd so wirksam wie Penicillin G gegen *Streptokokken* der Gruppen A und B, gegen *Streptococcus viridans* und gegen Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*). Gegen *Staphylokokken* ist es ähnlich wirksam wie andere orale Cephalosporine. Methicillin-resistente *Staphylokokken* und viele Enterokokken sind gegen Cefuroxim resistent. Unter den *gram-negativen Keimen* sind die meisten (auch Betalaktamase-bildende) Stämme von *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* und *Branhamella catarrhalis* auf Cefuroxim empfindlich. Cefuroxim ist im allgemeinen resistenter gegen die von gram-negati-

ven Keimen gebildete Betalaktamase als Cefaclor (Ceclor®) oder Cefalexin (Ceporex®, Keflex®). Das Medikament besitzt auch eine gute Aktivität gegen viele Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* u.a.). Dagegen sind *Pseudomonas*, *Acinetobacter* und *Campylobacter* resistent. Von den *Anaerobiern* sind z.B. *Peptococcus* und *Fusobacterium* empfindlich, *Bacteroides fragilis* und viele Clostridien jedoch meistens resistent.

Pharmakokinetik

Die galenische Zubereitung der Cefuroxim-Axetil-Tabletten ist mehrfach geändert worden; frühere Kinetik-Studien sind deshalb für die heute verwendete Form nicht repräsentativ. Die folgenden Angaben beziehen sich auf die heute verfügbaren Filmtabletten. Im Gegensatz zu anderen Cephalosporinen wird Cefuroxim-Axetil *besser* biologisch verfügbar, wenn es mit oder nach dem Essen eingenommen wird. So kann eine systemische Verfügbarkeit zwischen 40 und 60% erreicht werden.¹ Die Wirkstoffspiegel variieren stark, Maxima sind 2 bis 3 Stunden nach der Einnahme festzustellen. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 1,2 Stunden. Cefuroxim wird unverändert durch die Nieren ausgeschieden. Die Substanz kann in der Muttermilch nachgewiesen werden.

Klinische Studien

Cefuroxim-Axetil hat sich bei Pharyngotonsillitis, Otitis media, Bronchitis, Haut- und Weichteilinfekten, Harnwegsinfekten sowie bei der Gonorrhoe als wirksam gezeigt.² Das Medikament wurde in verschiedenen Studien mit anderen Antibiotika verglichen.

Cefuroxim-Axetil wird wegen seiner Aktivität gegen Betalaktamase-bildende Keime als besonders geeignet für die Behandlung von Sinusitis und Otitis bezeichnet. Gemäss neueren Untersuchungen bilden allerdings in der Schweiz immer noch weniger als 10% der *Haemophilus-influenzae*-Stämme Betalaktamasen. Auch die Resistenzquoten gegen Tetrazykline und Cotrimoxazol (Bactrim® u.a.) liegen in der Schweiz

deutlich unter 10%. Die untersuchten Branhamella-carrhalis-Stämme waren alle auf Erythromycin und Tetracycline empfindlich.³

In einer Studie bei 128 Patienten im Alter zwischen 12 und 70 Jahren mit *Sinusitis*, *Otitis* oder *Pharyngitis* wurden Cefuroxim-Axetil (2mal 250 mg/Tag) und Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentin® 625, ebenfalls nur 2mal/Tag) verglichen. Die beiden während 7 bis 10 Tagen verabreichten Medikamente ergaben klinisch vergleichbare Ergebnisse (Heilungsraten um 90%). Die Patienten mit Sinusitis wurden unter Cefuroxim-Axetil um einen Tag schneller schmerzfrei.⁴ Ähnlich gute Resultate ergaben sich in einer anderen Studie bei Patienten mit Infekten der oberen Luftwege: eine nur 5 Tage dauernde Therapie mit Cefuroxim-Axetil oder Amoxicillin/Clavulansäure führte in mehr als 90% zur klinischen Heilung.⁵

In einer Studie bei 93 Kindern mit Streptokokken-Pharyngitis war Cefuroxim-Axetil (2mal 125 mg/Tag) klinisch und bakteriologisch ebenso gut wirksam wie Penicillin V (3mal 250 mg/Tag).⁶ 115 Kinder mit *Otitis media* erhielten Cefuroxim-Axetil oder Cefaclor; mit Cefuroxim-Axetil wurden klinisch bessere Resultate erreicht.⁷ In zwei grossen, zusammen über 1000 Kinder mit *Otitis media* umfassenden Studien erwies sich Cefuroxim-Axetil im Vergleich mit Cefaclor, Amoxicillin (Clamoxyl® u.a.) oder Amoxicillin/Clavulansäure als mindestens ebenbürtig.^{8,9} Diese Studien sind aber mit einer Cefuroxim-Axetil-Suspension durchgeführt worden, die in der Schweiz nicht verfügbar ist.

In der Behandlung Erwachsener mit *Bronchitis* oder *Pneumonie* war Cefuroxim-Axetil ungefähr gleich wirksam wie Amoxicillin oder Cefaclor.^{10,11} In einer offenen Studie bei 51 Personen mit Exazerbationen einer chronischen Bronchitis war das Behandlungsergebnis allerdings trotz hoher Dosis (2mal 1 g/Tag) nur bei 60% gut.¹²

Bei unkomplizierter urogenitaler oder rektaler *Gonorrhoe* hat sich Cefuroxim-Axetil in einer Einmaldosis von 1,0 bis 1,5 g (eventuell zusammen mit 1 g Probenecid) als ebenso wirksam wie Amoxicillin/Clavulansäure oder Amoxicillin + Probenecid erwiesen.^{13,14}

Unerwünschte Wirkungen

Unter den unerwünschten Wirkungen stehen gastrointestinale Symptome im Vordergrund; bei rund 4% der Behandelten tritt Durchfall auf, Brechreiz/Erbrechen sowie Magenbeschwerden sind seltener. In Einzelfällen ist eine pseudomembranöse Enterokolitis beobachtet worden. Bei 5 bis 10% der Penicillin-Allergiker besteht eine Kreuzallergie auf Cephalosporine. Unter Cefuroxim-Axetil können die Transaminasen und die Thrombozytenzahl ansteigen. Eine *Resistenzentwicklung* ist möglich: in Grossbritannien waren 1989 bereits 19% der untersuchten gram-negativen Keime auf Cefuroxim-Axetil resistent.¹⁵

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Cefuroxim-Axetil (Zinat®) wird als Filmtabletten zu 125, 250 und 500 mg angeboten. Das Medikament ist in der Schweiz kassenzulässig. Die Standarddosierung für Perso-

nen ab 12 Jahren beträgt zweimal täglich 250 mg; bei schweren Infekten kann diese Dosis verdoppelt werden. Die Tabletten sind nach den Mahlzeiten einzunehmen. Für Kinder zwischen 5 und 12 Jahren wird eine Standarddosis von zweimal 125 mg/Tag angegeben. Bei *Otitis media* soll auch im Kindesalter mit zweimal 250 mg behandelt werden. Ein Sirup, der sich zur Verabreichung im Kindesalter eignen würde, ist zurzeit nicht erhältlich. Da das Medikament einen sehr bitteren Geschmack hat, sollen die Tabletten weder zerkaut noch zerkleinert werden.

Cefuroxim gehört zur Schwangerschaftskategorie B. Da das Medikament in die Muttermilch ausgeschieden wird, sollte während einer Cefuroxim-Therapie nicht gestillt werden. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz wird empfohlen, die Tagesdosis auf die Hälfte zu reduzieren. Eine Originalpackung Zinat® (Filmtabletten zu 250 mg) kostet Fr. 47.30, reicht aber nur für 7 Tage Standardtherapie (2mal 250 mg/Tag). Soll 10 Tage lang behandelt werden (wie z.B. bei *Otitis media* üblich), so verdoppeln sich die Kosten. Unterschiedliche Dosierungsempfehlungen und Packungsgrößen erschweren den Kostenvergleich mit anderen Antibiotika. Mit Cotrimoxazol und Penicillin V kann jedoch zweifellos billiger behandelt werden.

Kommentar

Cefuroxim-Axetil interessiert zunächst wegen seiner zuverlässigen Aktivität gegen Betalaktamase-bildende Erreger (z.B. Haemophilus influenzae). Solche Keime sind allerdings in der Schweiz immer noch selten. Infekte im ORL-Bereich können in den meisten Fällen erfolgreich mit Amoxicillin oder Cotrimoxazol behandelt werden. Bei Streptokokken-Angina ist das bewährte Penicillin vorzuziehen. Für die Behandlung der Otitis media sollte eine kindergerechte Darreichungsform zur Verfügung stehen, was für Cefuroxim-Axetil zurzeit nicht der Fall ist. Der Stellenwert des neuen oralen Cephalosporins in der Therapie von Infekten der unteren Luftwege und der Harnwege ist mit den vorliegenden Studien noch ungenügend bestimmt. Als weiterer Vorteil von Cefuroxim-Axetil wird hervorgehoben, dass das Medikament nur zweimal täglich eingenommen werden muss. In dieser Hinsicht stellt Cefuroxim-Axetil jedoch kaum eine Innovation dar; da mehrere orale Antibiotika (auch Aminopenicilline) ebenfalls im 12-Stunden-Rhythmus verabreicht werden können.

Beim heutigen Wissensstand kann Cefuroxim-Axetil wie andere orale Cephalosporine lediglich als Reserve-Antibiotikum bezeichnet werden.

Literatur

- 1 Finn AL et al. Biopharm Drug Dispos 1987; 8: 519-26
- 2 Marx MA, Fant WK. Drug Intell Clin Pharm 1988; 22:651-8
- 3 Kayser FH, Bille J. Schweiz Rundsch Med (Praxis) 1990; 79: 1383-6
- 4 Roge J et al. J Franç Oto Rhino Laryng 1989; 38: 138-43
- 5 Hebblethwaite EM et al. Drugs Exper Clin Res 1987; 13: 91-4
- 6 Pichichero ME et al. Clin Pediatr 1987; 26: 453-8
- 7 McLinn SE et al. Curr Ther Res 1987; 43: 1-11
- 8 Pichichero M et al. South Med J 1990; 83: 1174-7
- 9 Brodie DP et al. J Int Med Res 1990; 18: 235-9
- 10 Cooper TJ et al. J Antimicrob Chemother 1985; 16: 373-8
- 11 Schleupner CJ et al. Arch Intern Med 1988; 148: 343-8
- 12 Davies BI et al. Infection 1987; 15: 253-6
- 13 Reichman RC et al. Sex Transm Dis 1985; 12: 184-7
- 14 Schiff R et al. Genitourin Med 1986; 62: 313-7
- 15 Drug Ther Bull 1989; 27: 5-6

Citalopram

M. Beutler

Citalopram (Seropram®) ist ein Medikament mit selektiver Wirkung auf den Serotoninstoffwechsel im Zentralnervensystem; es wird zur Behandlung depressiver Erkrankungen empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Citalopram, ein bicyklisches Phthalanderivat, unterscheidet sich strukturell von den bisher bekannten Antidepressiva. Es hemmt die Wiederaufnahme von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) aus dem synaptischen Spalt ins Neuron. Es ist allerdings weder für Citalopram noch für andere Antidepressiva genau bekannt, worauf ihre antidepressive Wirkung beruht. Möglicherweise führen die Antidepressiva langfristig zu einer Veränderung der Zahl oder der Sensibilität der Monoamin-Rezeptoren.

Die trizyklischen Antidepressiva hemmen in unterschiedlichem Ausmass die Wiederaufnahme von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin in das präsynaptische Neuron. Citalopram beeinflusst dagegen praktisch *nur* die Wiederaufnahme von Serotonin. Die Aufnahme von Noradrenalin, Dopamin und γ -Aminobuttersäure (GABA) wird kaum beeinflusst.

Im Vergleich mit trizyklischen Antidepressiva besitzt Citalopram *in vitro* eine minimale Affinität zu anderen (adrenergen, dopaminergen, histaminergen und cholinergen) Rezeptoren des Neurotransmittersystems. Im Tierversuch hat Citalopram auch weniger anticholinerge und kardiovaskuläre Nebenwirkungen. Das Medikament hat keinen Einfluss auf die Monoaminoxidase (MAO).

Pharmakokinetik

Zwei bis vier Stunden nach oraler Verabreichung von Citalopram finden sich maximale Plasmaspiegel.¹ Nach Angaben der Herstellerfirma beeinflusst gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Resorption nicht. Die biologische Verfügbarkeit beträgt 70 bis 100%.¹ Bei jungen Personen findet sich eine Plasmahalbwertszeit von durchschnittlich 33 Stunden. Bei älteren Patienten kann dieser Wert auf das Doppelte verlängert sein.² Wie bei anderen Antidepressiva unterliegen die Plasmaspiegel von Citalopram einer ausgeprägten interindividuellen Variabilität. Ein Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und therapeutischer Wirkung konnte bisher nicht nachgewiesen werden.³ Citalopram wird zu einem grossen Teil in der Leber metabolisiert; nur 13% einer Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden.¹ Vier verschiedene Metaboliten sind nachgewiesen worden; zwei davon sind pharmakologisch aktiv. Diese schwächer wirksamen Metaboliten sollen im Zentralnervensystem in zu geringen Mengen vorhanden sein, als dass sie nennenswert zur klinischen Wirksamkeit beitragen könnten.⁴

Klinische Studien

In klinischen Studien wurden bisher nach Angaben der Herstellerfirma mindestens 2000 Personen mit Citalopram behandelt. Die Studien wurden *grösstenteils bei hospitalisierten Patienten* durchgeführt. Den Schweregrad der Depression und die therapeutische Wirkung der Medikamente beurteilte man mit Hilfe von Bewertungssystemen (z.B. Hamilton-Skala, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale).

Die antidepressive Wirkung von Citalopram ist kaum mit derjenigen eines *Placebos* verglichen worden; jedenfalls liegen keine entsprechenden Publikationen vor.

In einer doppelblinden Multizenterstudie verglich man bei 102 Patienten, von denen die Mehrzahl an einer endogenen Depression litt, während 5 Wochen die Wirkung von Citalopram (40 mg/Tag) mit *Clomipramin* (Anafranil®, 150 mg/Tag). Clomipramin ergab allgemein und besonders bei endogener Depression eine deutlich bessere Wirkung als Citalopram. Im gesamten wurde die Wirkung von Clomipramin bei 60% der Patienten als sehr gut beurteilt, währenddem dies mit Citalopram nur bei 30% der Behandelten der Fall war. Auffällig war die signifikant bessere Beeinflussung von Schlafstörungen bei endogenen Depressiven durch Clomipramin.⁵

Zwei Doppelblindstudien dienten dem Vergleich von Citalopram mit *Amitriptylin* (z.B. Laroxyl®). Insgesamt erhielten 87 Patienten variable Dosen von Citalopram (30 bis 60 mg) oder Amitriptylin (112,5 bis 225 mg). Die eine Studie dauerte drei Wochen und umfasste Patienten mit vorwiegend endogener Depression, die andere dauerte sechs Wochen und unterschied nicht nach verschiedenen Depressionsformen. Mit beiden Substanzen erreichte man eine vergleichbare Verbesserung des depressiven Zustandes. Citalopram schnitt jedoch bezüglich der sedierenden Wirkung bei Schlaflosigkeit schlechter ab.^{6,7}

Von besonderem Interesse erscheinen *Vergleiche mit neueren Antidepressiva*: Citalopram erwies sich bei endogener Depression als ebenso gut wirksam wie *Mianserin* (Tolvon®). Dies zeigte eine sechswöchige Doppelblindstudie mit 60 Patienten.⁸ Bei Patienten mit nicht-endogener Depression erzielte Mianserin hingegen in einer vierwöchigen Therapie deutlich bessere Resultate als Citalopram.⁹ Im Vergleich mit *Maprotilin* (Ludiomil®) war Citalopram bei endogenen und anderen Depressionsformen gleich wirksam. Dies geht aus einer sechswöchigen Doppelblindstudie mit 96 Patienten hervor. Die verabreichten Dosen lagen bei Citalopram zwischen 40 und 60 mg, bei Maprotilin zwischen 75 und 150 mg. Am Studienende fanden sich 75% der Patienten, die gut bis sehr gut auf die Therapie angesprochen hatten.¹⁰ Eine kleinere Studie (mit 29 Patienten) bestätigte die Vergleichbarkeit der beiden Medikamente, konnte aber gesamthaft einen kleineren therapeutischen Erfolg zeigen: bei rund 50% der Patienten war nur eine mässige bis gute Verbesserung des Zustandes zu beobachten.¹¹

Bezüglich des Wirkungsbeginns ist Citalopram mit den übrigen Antidepressiva vergleichbar: eine Aufhellung der Depression erfolgte jeweils nach ein bis zwei Wochen.

Über eine längerfristige Behandlung mit Citalopram liegen noch keine publizierten Daten vor.

Von Interesse erscheint noch eine Doppelblindstudie bei (nicht-depressiven) Männern, die ihren *Alkoholkonsum* reduzieren wollten. Unter Citalopram in einer Dosis von 40 mg/Tag wurde im Durchschnitt weniger Alkohol konsumiert; es fanden sich aber grosse individuelle Unterschiede.¹²

Unerwünschte Wirkungen

Trotz seiner serotoninspezifischen Wirkung hat auch Citalopram unerwünschte Wirkungen, die sonst als charakteristisch für trizyklische Antidepressiva gelten. So wird gemäss Firmenangaben bei 12% der Patienten ein verminderter Speichelfluss beobachtet. In den Vergleichen mit Amitriptylin und Clomipramin verursachte Citalopram jedoch signifikant weniger anticholinerge Nebenwirkungen. Dagegen ergaben sich *keine grossen Unterschiede zu Maprotilin und Mianserin*. Citalopram scheint verhältnismässig häufig zu Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen sowie Schlafstörungen zu führen. Innere Unruhe, Agitation und Angst wurden bisher vor allem in den ersten zwei Behandlungswochen beobachtet, verdienen aber besondere Aufmerksamkeit. (Fluoxetin, ein ähnlich wirkendes Antidepressivum, hat in den USA teilweise zu gefährlichen Erregungszuständen geführt.¹³)

Andere unerwünschte Wirkungen umfassen Verstopfung, Tremor, Schwitzen, Schwindel, Sedation. Starke Gewichtszunahme wurde nicht beobachtet. Bisher manifestierten sich keine kardiovaskulären Probleme, ausgenommen möglicherweise die Verstärkung einer Sinus-Bradykardie. Die kardiale Verträglichkeit bei Herzkranken bedarf jedoch weiterer Abklärung. Die Erfahrungen mit Überdosierungen sind noch begrenzt. Bisher sind (mit Dosen bis zu 2000 mg) keine kardiovaskulären Abnormitäten und keine Todesfälle vorgekommen. Während der Therapie beobachtete Krampfanfälle schienen nicht im Zusammenhang mit Citalopram zu stehen. Trotzdem sollte das Medikament vorläufig nicht bei Epileptikern verwendet werden.

Interaktionen: Wegen der Gefahr einer hypertensiven Krise sollen Citalopram und MAO-Hemmer nicht gleichzeitig verabreicht werden. Bei Wechsel von MAO-Hemmern auf Citalopram soll ein therapiefreies Intervall von 14 Tagen eingehalten werden.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Citalopram (Seropram®) ist als teilbare Filmtabletten zu 20 mg erhältlich. Das Medikament ist zurzeit nicht kassenzulässig. Citalopram wird einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen. Die Tagesdosis soll zu Beginn 20 mg betragen und kann nach zwei Wochen auf 40 mg, später maximal auf 60 mg gesteigert werden. Personen über 65 Jahre sowie Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sollen anfänglich nur 10 mg/Tag erhalten und Dosissteigerungen dürfen nur mit grosser Vorsicht durchgeführt werden.

Citalopram gehört zur Schwangerschaftskategorie B; im Tierversuch gelangt das Medikament über die Plazenta in den Fetus. Da das Medikament in geringer Menge mit der Muttermilch sezerniert wird, sollen stillende Mütter auf die Einnahme verzichten.

Bei einer Dosierung von 40 mg/Tag kostet eine Citalopram-Behandlung im Monat etwa 215 Franken. Zum Vergleich: Maprotilin (Ludiomil®, 75 mg/Tag) kostet etwa 32 Franken, Mianserin (Tolvon®, 60 mg/Tag) etwa 52 Franken pro Monat. Trizyklische Antidepressiva sind im allgemeinen billiger.

Kommentar

Wie Fluvoxamin (Floxyfrat®) und das vor einigen Jahren wegen neurologischen Nebenwirkungen zurückgezogene Zimelidin (Normud®) gilt Citalopram als selektiver Hemmstoff der neuronalen Serotonin-Wiederaufnahme. Das neue Medikament ist bisher vorwiegend bei endogener Depression geprüft worden. Seine antidepressive Aktivität scheint grosso modo derjenigen der bekannten tri- und tetrazyklischen Medikamente zu entsprechen. Im Vergleich mit Maprotilin (Ludiomil®) und Mianserin (Tolvon®) weist es auch ungefähr gleich viel unerwünschte Wirkungen auf. Unerwünschte kardiovaskuläre Auswirkungen sind bisher nicht beobachtet worden. Eine Reihe von Fragen (Risiko für Patienten mit bestehenden Herz/Kreislaufkrankungen, Nutzen bzw. Gefährdung bei Langzeittherapie, Risikopotential der erregenden Wirkung) bedürfen noch der weiteren Klärung. Vorerhand fällt es schwer, eine Patientengruppe zu definieren, für die dieses ungewöhnlich teure Medikament einen therapeutischen Fortschritt darstellen würde.

Literatur

- 1 Kragh-Sørensen P et al. Acta Pharmacol Toxicol 1981; 48: 53-60
- 2 Fredricson Overø K et al. Psychopharmacology 1985; 86: 253-7
- 3 Bjerkenstedt L et al. Eur J Clin Pharmacol 1985; 28: 553-7
- 4 Fredricson Overø K in: Montgomery SA, ed, Citalopram – The New Antidepressant from Lundbeck Research. Amsterdam: Excerpta Medica, 1989: 22-30
- 5 Danish University Antidepressant Group. Psychopharmacology 1986; 90: 131-8
- 6 Gravem A et al. Acta Psychiatr Scand 1987; 75: 478-86
- 7 Shaw DM et al. Br J Psychiatr 1986; 149: 515-7
- 8 De Wilde J et al. Acta Psychiatr Scand 1985; 72: 89-96
- 9 Ahlfors UG et al. Nord Psykiatr Tidsskr 1988; 42: 201-10
- 10 Bouchard JM et al. Acta Psychiatr Scand 1987; 76: 583-92
- 11 Timmerman L et al. Int Clin Psychopharmacol 1987; 2: 239-53
- 12 Naranjo CA et al. Clin Pharmacol Ther 1987; 41: 266-74
- 13 Gibaldi M. Perspect Clin Pharm 1990; 8: 86-7

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Hans Gammeter, Peter Ritzmann
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen,
Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 82.- (Studenten Fr. 41.-),
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
© 1991 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.