

Jahrgang 23

Nummer 3/2001

Arzneimittelinteraktionen mit Alkohol (A. de Luca, E. Gysling) 9

Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Alkohol sind wahrscheinlich sehr häufig, vereinzelt gefährlich und beruhen auf recht verschiedenartigen Mechanismen.

Reboxetin (UP. Masche) 11

Reboxetin ist ein Antidepressivum, dessen Wirkung auf einer Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme beruht. Es ist ähnlich wirksam wie andere Antidepressiva und kommt besonders dann in Betracht, wenn besser dokumentierte Antidepressiva ungenügend wirken oder schlecht vertragen werden.

Update

Arzneimittelinteraktionen mit Alkohol

A. de Luca und E. Gysling

Alkoholische Getränke gehören bei Jung und Alt in so hohem Masse zur Alltagsrealität, dass eine gleichzeitige Einwirkung von Arzneimitteln und Alkohol wohl sehr häufig ist. Diese Interaktion hat erstaunlich selten offensichtliche negative Folgen, ist jedoch keineswegs allgemein belanglos. Besonders Personen, die mehrere Krankheiten haben und zahlreiche Medikamente einnehmen müssen, sind auch hinsichtlich Alkohol-Interaktionen gefährdet. Wichtig ist zudem die Erkenntnis, dass metabolische Auswirkungen teilweise davon abhängen, ob eine Person nur gelegentlich oder regelmässig Alkohol konsumiert. Hier folgt eine Beschreibung der bekannten Interaktionsmechanismen und eine kleine Übersichtstabelle.

Mechanismen

Zentralnervöse Dämpfung

Die Wirkung von Alkohol wird durch Medikamente mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem verstärkt. Bei Personen, die Sedativa/Anxiolytika, Schlafmittel, sedative Antidepressiva oder Antihistaminika, Neuroleptika, Antiepileptika oder Opioide eingenommen haben, sind alkoholische Getränke mit einem erheblichen Risiko einer zentralnervösen Depression und entsprechenden Gefahren nicht nur anlässlich von Vergiftungen, sondern auch bei scheinbar moderaten Dosen (z.B. im Strassenverkehr) verbunden.

Magenschleimhautläsionen

Sowohl Alkohol als auch die *Acetylsalicylsäure* und andere nicht-steroidale Entzündungshemmer können im Magen

Schleimhautläsionen verursachen. Obwohl die entsprechende Interaktion wenig dokumentiert ist, muss grundsätzlich mit einer additiven Wirkung von Alkohol und Entzündungshemmern gerechnet werden. Ob COX-2-Hemmer wie Celecoxib (Celebrex[®]) und Rofecoxib (Vioxx[®]) in dieser Hinsicht Ausnahmen darstellen, ist nicht gesichert.

Magenmotilität

Aus dem Magen wird Alkohol nur initial rasch resorbiert, später erfolgt die Resorption auch dann relativ langsam, wenn die Alkoholkonzentration im Magen noch hoch ist. Im Dünndarm wird Alkohol dagegen allgemein sehr rasch resorbiert. Die Geschwindigkeit der Magenentleerung beeinflusst deshalb den Blutalkoholspiegel. Medikamente wie *Cisaprid* (Prepulsid[®]), *Metoclopramid* (z.B. Paspertin) und *Erythromycin* (z.B. Erythrocin[®]), die zu einem Anstieg der Magenmotilität führen, können so den Alkoholspiegel ansteigen lassen.¹ Das Rauchen von Zigaretten verlangsamt dagegen die Magenentleerung und damit auch die Alkoholresorption.² Die Bedeutung medikamentöser Einflüsse auf die Magenentleerung wird durch die Tatsache relativiert, dass eine beträchtliche inter- und intraindividuelle Variabilität der Alkoholresorption zu beobachten ist.

Gastrischer «First-Pass»-Stoffwechsel

Alkohol wird vorwiegend in der Leber, zu einem geringen Teil aber bereits in der Magenschleimhaut metabolisiert. Die Biotransformation erfolgt dort durch die Alkoholdehydrogenase. Dieser gastrische «First-Pass»-Metabolismus kann besonders dann von Bedeutung sein, wenn kleinere Mengen Alkohol längere Zeit im Magen verweilen (d.h. bei vollem Magen). Die Bedeutung dieses Phänomens ist jedoch umstritten.^{3,4} Entsprechend wird einer Interaktion mit Medikamenten, die die Alkoholdehydrogenase hemmen – H₂-Blocker wie *Ranitidin* (Zantic[®] u.a.) und *Acetylsalicylsäure* – eine untergeordnete Bedeutung zugesprochen. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass diese Medikamente im Rahmen eines «social drinking» (wiederholte kleine Alkoholmengen) dennoch zu höheren Alkoholspiegeln führen, die von praktischer Bedeutung sind (Fahrtüchtigkeit!). Der vorsichtige Ratschlag lautet deshalb,

Tabelle 1: Einige wichtige Interaktionen mit Alkohol

Medikamente	Mechanismen (Einzelheiten siehe Text)
Acetylsalicylsäure	Magenschleimhautläsionen, Magenmotilität und -durchblutung
Cefamandol und einige andere Cephalosporine, Metronidazol	Antabusreaktion
Cisaprid und ähnliche prokinetisch wirkende Medikamente	Magenmotilität
Halothan und andere Inhalationsanästhetika	Hepatischer Stoffwechsel
Methotrexat	Hepatischer Stoffwechsel
Paracetamol	Hepatischer Stoffwechsel
Ranitidin und andere H ₂ -Rezeptorantagonisten	Gastrischer «First-Pass»-Stoffwechsel
Sedativa und andere Medikamente mit sedativer Wirkung	Zentralnervöse Dämpfung

keinen oder sehr mässig Alkohol zu trinken, wenn man einen H₂-Blocker oder Acetylsalicylsäure einnimmt. Es ist im übrigen nicht klar, ob eine reduzierte Alkoholdehydrogenase-Aktivität, wie sie bei Personen mit einer Helicobacter-Infektion beobachtet wird, Auswirkungen auf den Stoffwechsel hat.

Gastrointestinale Durchblutung

Einzelne Interaktionen sind nur von Bedeutung, wenn Alkohol nicht auf den leeren Magen getrunken wird. So erhöht die Acetylsalicylsäure die biologische Verfügbarkeit von Alkohol um 26% unter der Bedingung, dass sowohl Alkohol als auch das Medikament nach dem Essen eingenommen werden.⁵ (Die Bioverfügbarkeit von Alkohol auf nüchternen Magen ist so hoch, dass kein zusätzlicher Effekt infolge Acetylsalicylsäure gemessen werden kann.) Es wird angenommen, die höhere Resorption beruhe auf der vermehrten Magendurchblutung in der Verdauungsphase. Es ist nicht ausgeschlossen, dass ein Teil des erwähnten «First-Pass»-Effektes durch die vermehrte Durchblutung zu erklären ist.

Hepatischer Stoffwechsel

In der Leberzelle stehen drei verschiedene Enzymsysteme zum Alkoholabbau zur Verfügung. Es handelt sich um die hepatische Alkoholdehydrogenase im Zytosol der Zelle, das «microsomal ethanol oxidizing system» (MEOS) und, von geringerer Bedeutung, die Katalase in den Peroxisomen.^{3,6} Die Alkoholdehydrogenase ist in der Regel das für den Alkoholmetabolismus wichtigste Enzym. Es existieren verschiedene Isoenzyme mit unterschiedlicher Affinität für Alkohol. Die Alkoholdehydrogenase wird durch Alkohol nicht induziert. Das MEOS umfasst verschiedene Komponenten. Von Bedeutung ist insbesondere das Zytochrom-Isozym CYP2E1, das

auch für den Metabolismus verschiedener Medikamente eine Rolle spielt. Inhalationsanästhetika wie Halothan, Enfluran (Ethrane[®]) u.ä., Isoniazid (Rimifon[®]) und Paracetamol (z.B. Treuphadol[®]) werden teilweise via CYP2E1 metabolisiert. Dieses Zytochrom wird durch regelmässigen Alkoholkonsum induziert; in diesem Fall erfolgt der Alkoholabbau rascher. Beschleunigt wird aber auch der Metabolismus der Medikamente, die Substrat von CYP2E1 sind und zwar dann besonders ausgeprägt, wenn das induzierte Enzym bei vorübergehender Alkoholabstinenz nicht für den Alkoholabbau «benötigt» wird. So sind toxische Auswirkungen von Paracetamol bei Personen mit chronischen Alkoholmissbrauch besonders dann beobachtet worden, wenn sie vorübergehend abstinent waren. CYP2E1 hat allgemein die ungewöhnliche Eigenschaft, reaktive Sauerstoff-Intermediärprodukte mit toxischen Eigenschaften zu erzeugen und kann z.B. industrielle Lösungsmittel in toxische Metaboliten umwandeln. Auch die hepatozelluläre Toxizität von Methotrexat wird wahrscheinlich durch eine alkoholinduzierte Zunahme der CYP2E1-Aktivität verstärkt.

Antabus-Reaktion

Das primäre Produkt der Biotransformation von Alkohol, Acetaldehyd, ist ebenfalls hochtoxisch und wird normalerweise rasch durch die mitochondriale Aldehyddehydrogenase weiter umgewandelt. Dieses Enzym fehlt in Asien bei 25 bis 50% der Bevölkerung. Bei diesen Personen können schon kleine Alkoholmengen Flush, Tachykardie, Kopfschmerzen und Brechreiz auslösen. Die Aldehyddehydrogenase-Aktivität ist auch bei Personen mit chronischem Alkoholmissbrauch reduziert, was einen Teil der chronischen Alkoholtoxizität zu erklären vermag. Die Hemmung des Enzyms durch Disulfiram (Antabus[®]) wird bekanntlich adjuvant bei Alkoholkranken eingesetzt. Die Antabus-Reaktion umfasst die oben erwähnten Symptome; in Einzelfällen kann es jedoch zu einer schweren Hypotonie mit lebensbedrohlichen Folgen kommen. Chlorpropamid (Bestandteil von Diabiformin[®]) und verschiedene Antibiotika wie Cefamandol (Mandokef[®]), Cefotaxim (Claforan[®]) und Metronidazol (z.B. Flagyl[®]) können ebenfalls Antabus-Reaktionen auslösen.⁷

Weitere metabolische Interaktionen

Bei Frauen, die nach der Menopause mit Estradiol (z.B. Estrofem[®]) behandelt wurden, führte ein alkoholhaltiges Mischgetränk (0,7 g Alkohol pro kg Körpergewicht) zu einem starken Anstieg des Estradiol-Plasmaspiegels. Der Mechanismus dieser Interaktion ist nicht bekannt.⁸

Aufgrund von Tierversuchen muss angenommen werden, dass Alkohol bei gleichzeitiger Verabreichung von Metformin (Glucophage[®] u.a.) das Laktat/Pyruvat-Verhältnis ungünstig verändert und so das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

Literatur

- 1 Bedford TA, Rowbotham DJ. Drug Saf 1996; 15: 167-75
- 2 Johnson RD et al. Br Med J 1991; 302: 20-3
- 3 Lieber CS. Clin Liver Dis 1998; 2: 673-702
- 4 Gugler R. Drug Saf 1994; 10: 271-80
- 5 Roine R et al. JAMA 1990; 264: 2406-8
- 6 Oneta CM. Ther Umsch 2000; 57: 220-6
- 7 Kitson TM. Alcohol 1987; 4: 143-8
- 8 Ginsburg ES et al. JAMA 1996; 276: 1747-51

Reboxetin

UP. Masche

Reboxetin (Edronax[®]) wird als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI) zur Behandlung von Depressionen empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Reboxetin ist ein α -Ariloxymethyl-Derivat von Morpholin und unterscheidet sich nur durch eine zusätzliche Phenylgruppe von Viloxazin (Vivalan[®]), einem Antidepressivum, das schon seit vielen Jahren z.B. in Deutschland erhältlich ist. Reboxetin ist ein Razemat; beide Enantiomere sind pharmakologisch aktiv, wobei die S-Form potenter ist als die R-Form. Die antidepressive Wirkung von Reboxetin wird wahrscheinlich über eine Modulation der noradrenergen Übertragung vermittelt. Reboxetin hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin im synaptischen Spalt, was zu einer Downregulation von α_2 - und β -Rezeptoren sowie zu einer erhöhten Empfindlichkeit von postsynaptischen α_1 -Rezeptoren führt. Die Wiederaufnahme von Serotonin wird durch Reboxetin ebenfalls schwach gehemmt; der Dopaminstoffwechsel und cholinerge oder histaminerge Rezeptoren werden dagegen nicht beeinflusst. Andere Antidepressiva, bei denen die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung eine wichtige Rolle spielt, sind das schon erwähnte Viloxazin, ferner das Trizyklikum Desipramin (Pertofran[®], in der Schweiz nicht mehr erhältlich) und die tetrazyklische Substanz Maprotilin (Ludiomil[®]).^{1,2}

Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme von Reboxetin werden innerhalb von 2 bis 4 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht. Die biologische Verfügbarkeit wird mit 94% angegeben. Im Plasma ist Reboxetin zu über 97% an Eiweisse gekoppelt, und zwar hauptsächlich an das saure α_1 -Glykoprotein. Der grösste Teil von Reboxetin wird in der Leber über das Zytochrom CYP3A4 abgebaut. Der Hauptmetabolit ist pharmakologisch nicht aktiv. Die endgültige Ausscheidung erfolgt grösstenteils über die Nieren, zu 78% in Form von Metaboliten, zu 9% als unveränderte Substanz. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 12 bis 13 Stunden. Die Kinetik der beiden Reboxetin-Enantiomere ist nicht identisch: die Plasmakonzentrationen der weniger potenten R-Form sind ungefähr doppelt so hoch wie diejenigen der S-Form, was mit unterschiedlicher Eiweissbindung erklärt wird. Sowohl bei Leber- und Niereninsuffizienz als auch im Alter ist die Clearance von Reboxetin reduziert.¹⁻³

Klinische Studien

Reboxetin ist in den klinischen Studien mit Placebo und mit anderen Antidepressiva verglichen worden. Die Wirkung wurde mit der «Hamilton Rating Scale for Depression» (HAM-D) sowie zum Teil mit weiteren Skalen wie der «Clinical Global Impression Scale» (CGI) oder «Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale» (MADRS) gemessen. Als ein *Ansprechen*

auf die Therapie war definiert, wenn die HAM-D-Punktzahl mindestens um 50% abnahm, als eine *Remission*, wenn auf der HAM-D-Skala weniger als 11 Punkte erreicht wurden. Die meisten Studien befassten sich mit Personen, die zwischen 18 und 65 Jahre alt waren, an einer schwerwiegenden depressiven Erkrankung («major depressive disorder») litten und mindestens 22 Punkte auf der HAM-D-Skala aufwiesen. Bei allen Untersuchungen, die im Folgenden angeführt sind, handelte es sich um Doppelblindstudien.

Die antidepressive Wirksamkeit von Reboxetin (10 mg/Tag) wurde in einer kleinen sechswöchigen Studie im Vergleich mit *Placebo* dokumentiert. Signifikante Unterschiede zwischen Reboxetin und *Placebo* waren ab dem 10. bis 14. Behandlungstag zu verzeichnen.⁴

In drei Studien ist Reboxetin mit einem *trizyklischen Antidepressivum* verglichen worden: In einer sechswöchigen Studie wurde Reboxetin (8 bis 10 mg/Tag) oder *Imipramin* (Tofranil[®], 150 bis 200 mg/Tag) verabreicht. Von 256 Behandelten brachen in beiden Gruppen rund ein Viertel die Studie vorzeitig ab. Unter Reboxetin fiel die durchschnittliche Punktzahl auf der HAM-D-Skala von 29 auf 10, unter Imipramin von 28 auf 10. Mit Reboxetin erzielte man eine Ansprechrates von 69% und eine Remissionsrate von 52%; mit Imipramin waren es 56% und 46%. Diese Unterschiede sind nicht signifikant, und auch in Bezug auf andere Parameter wirkten beide Mittel gleich gut.⁵ 347 Personen im Alter über 65 mit der Diagnose einer Depression oder einer Dysthymie wurden während acht Wochen ebenfalls mit Reboxetin (4 bis 6 mg/Tag) oder *Imipramin* (50 bis 100 mg/Tag) behandelt. Gesamthaft wirkten beide Medikamente gleich gut; bei den Personen mit Dysthymie erwies sich Imipramin allerdings als leicht überlegen.⁶ In der dritten Studie, in der *Desipramin* (100 bis 200 mg/Tag) als Vergleichssubstanz diente, zeichnete sich Reboxetin (4 bis 8 mg/Tag) durch eine etwas schnellere und bessere Wirkung aus.⁷

In zwei Studien ist Reboxetin mit dem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer *Fluoxetin* (Fluctine[®] u.a.) verglichen worden: 128 Personen verordnete man während acht Wochen Reboxetin (8 bis 10 mg/Tag) oder Fluoxetin (20 bis 40 mg/Tag). Unter Reboxetin besserten sich die depressiven Symptome auf der HAM-D-Skala um 19,2, unter Fluoxetin um 16,8 Punkte; dieser Unterschied ist nicht signifikant. Auch Ansprech- und Remissionsraten waren in beiden Gruppen gleich.⁸ In einer anderen, placebokontrollierten Studie mit 381 Personen waren Reboxetin (8 bis 10 mg/Tag) und Fluoxetin (20 bis 40 mg/Tag) ebenfalls praktisch gleichwertig.⁹ In den beiden Vergleichen mit Fluoxetin wurde auch eine Messskala eingesetzt, die in Zusammenarbeit mit der Reboxetin-Herstellerfirma entwickelt worden ist: mit der «Social Adaptation Self-evaluation Scale» (SASS) sollen die Betroffenen selbst einschätzen, wie es sich zum Beispiel mit ihren Beziehungen und Interessen innerhalb der Familie oder bei der Arbeit verhält oder wie stark das Selbstbild beeinträchtigt ist. Während in der ersten Studie auch auf der SASS-Skala kein signifikanter Unterschied zu beobachten war,⁸ senkte Reboxetin in der zweiten die SASS-Punktzahl deutlich mehr als Fluoxetin.⁹ Allerdings ist dieses Ergebnis zurückhaltend zu bewerten, da die SASS-Skala noch wenig validiert ist.

In einer *Langzeitstudie* wurde Reboxetin ein Jahr lang eingesetzt. Nach einer sechswöchigen Behandlung mit Reboxetin

(8 mg/Tag) erhielten 283 Personen über 46 Wochen doppelblind Reboxetin in derselben Dosierung oder Placebo. 139 Personen beendeten die Studie vorzeitig. Unter Reboxetin erlebten 22% einen Rückfall, unter Placebo 56%.¹⁰

Unerwünschte Wirkungen

Bei 20 bis 30% der Behandelten traten unter Reboxetin Mundtrockenheit auf, in 15 bis 20% Obstipation, in 10 bis 15% Schwitzen, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Hypotonie. Auch über Impotenz, Tachykardie, Schwindel, Parästhesien, verschwommenes Sehen und Kopfweh wurde berichtet.¹¹ Bei einem Mann traten unter Reboxetin täglich zwei bis drei Spontanejakulationen auf.¹² Auch ein SIADH mit Hyponatriämie ist vorgekommen.¹³

Verglichen mit anderen Antidepressiva treten Nebenwirkungen ungefähr gleich häufig auf; lediglich das Spektrum ist etwas anders: so führt Reboxetin häufiger als andere Antidepressiva zu Harnretention, und zwar bei 4 bis 12% der Behandelten (besonders bei Männern). Gegenüber Trizyklika verursacht es seltener Mundtrockenheit, orthostatische Hypotonie, Tremor und Somnolenz, gegenüber Serotonin-Wiederaufnahmehemmern seltener Übelkeit, Diarrhoe und Somnolenz. In den Studien haben rund 10% der Teilnehmenden die Behandlung mit Reboxetin wegen Nebenwirkungen abgebrochen – etwas weniger als bei Trizyklika, etwas mehr als bei Fluoxetin.

Knapp 20 Fälle von *Überdosierungen* sind bislang bekannt; die höchste eingenommene Dosis betrug 224 mg. Die Überdosierungen manifestierten sich in Form von Tachykardie, Hypertonie, Schwitzen und Übelkeit. Todesfälle traten nicht auf.

Interaktionen

Wird Reboxetin zusammen mit CYP3A4-Hemmern verabreicht, kann sich die Clearance deutlich reduzieren, was sich in Kombination mit Ketoconazol (Nizoral[®]) zeigen liess. In vitro ist Reboxetin selbst ein schwacher Hemmer von CYP3A4 und CYP2D6, was indessen keine wesentliche klinische Bedeutung zu haben scheint.³

Wegen möglicher pharmakodynamischer Wechselwirkungen sollte Reboxetin nicht mit MAO-Hemmern kombiniert werden.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Reboxetin (Edronax[®]) wird als teilbare Tabletten zu 4 mg angeboten und ist kassenzulässig. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 8 mg/Tag, auf zwei Dosen verteilt. Bei zu geringer Wirkung kann auf 10 mg/Tag erhöht werden. Bei älteren Leuten sowie bei Personen mit Leber- oder Niereninsuffizienz soll die übliche Dosis halbiert werden (4 bis 6 mg/Tag). Da entsprechende Daten fehlen, soll Reboxetin nicht bei schwangeren und stillenden Frauen eingesetzt werden. Auch der Einsatz bei Kindern und Jugendlichen ist nicht geprüft. Es wird darauf hingewiesen, dass Reboxetin bei Personen mit Harnentleerungsstörungen, Krampfanfällen in der Anamnese, Neigung zu orthostatischer Hypotonie oder anderen kardiovaskulären Krankheiten nur mit Vorsicht verwendet werden sollte. Zur Kombination von Reboxetin mit anderen Antidepressiva (z.B. Trizyklika, Serotonin-Wiederaufnahmehemmern) sind praktisch keine Erfahrungen vorhanden.

In der Dosis von 8 mg/Tag kostet Reboxetin 74 Franken pro Monat, gleich viel wie z.B. das Originalpräparat von Fluoxetin (Fluctine[®]) in einer Dosis von 20 mg/Tag. Fluoxetin-Generika kosten 50 bis 60 Franken und ältere Antidepressiva (in einer Dosis von 150 mg/Tag) zwischen 30 und 50 Franken monatlich.

Kommentar

Reboxetin wird als erster selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer angepriesen. Das tönt innovativer, als es in Wirklichkeit ist. Mitte der 60er Jahre synthetisiert, stellt es eigentlich eine ziemlich alte Substanz dar. Auch das Wirkprinzip ist nichts Neues: Viloxazin, das sich von Reboxetin chemisch nur marginal unterscheidet und über denselben Mechanismus wirken dürfte, ist andernorts seit Jahren im Handel und hat keine grosse Wellen geworfen. Reboxetin ist ähnlich wirksam wie andere Antidepressiva. Man begegnet einem unterschiedlichen Nebenwirkungsspektrum; grundsätzlich wird Reboxetin aber nicht besser vertragen als andere Substanzen. So ist Reboxetin im Augenblick im Wesentlichen als Alternativsubstanz zu sehen, wenn ein besser dokumentiertes Antidepressivum ungenügend wirkt oder wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden muss.

Literatur

- 1 Scates AC, Doraiswamy PM. Ann Pharmacother 2000; 34: 1302-12
- 2 Kent JM. Lancet 2000; 355: 911-8
- 3 Fleishaker JC. Clin Pharmacokinet 2000; 39: 413-27
- 4 Versiani M et al. J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 28-34
- 5 Berzewski H et al. Eur Neuropsychopharmacol 1997; 7 (Suppl 1): S37-47
- 6 Katona C et al. J Affect Disord 1999; 55: 203-13
- 7 Ban TA et al. Hum Psychopharmacol 1998; 13 (Suppl 1): S29-39
- 8 Massana J et al. Int Clin Psychopharmacol 1999; 14: 73-80
- 9 Dubini A et al. J Psychopharmacol 1997; 11 (4 Suppl): S17-23
- 10 Versiani M et al. J Clin Psychiatry 1999; 60: 400-6
- 11 Baldwin DS et al. Rev Contemp Pharmacother 2000; 11: 321-30
- 12 O'Flynn R, Michael A. Br J Psychiatry 2000; 177: 567-8
- 13 Ranieri P et al. N Engl J Med 2000; 342: 215-6

Diese Nummer wurde am 14. Juli 2001 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

Abonnementspreis für den Jahrgang 23 (2001, 20 Ausgaben): Fr. 96.-
Infomed-Verlags-AG, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: infomed@infomed.org
© 2001 Infomed Wil. All rights reserved.