

Jahrgang 23

Nummer 6/2001

Medikamente und Nahrungsmittel (A. de Luca) 21

Die Resorption von Medikamenten wird nicht selten vermindert oder vermehrt, wenn man in kurzem Abstand von der Medikamenteneinnahme isst. Nur bei verhältnismässig wenig Wirkstoffen – hier zusammengestellt – ist mit praktisch bedeutsamen Folgen zu rechnen.

Übersicht

Medikamente und Nahrungsmittel

Interaktionen mit der Resorption

A. de Luca

Manuskript durchgesehen von J. Biollaz, B. Holzer und S. Krähenbühl

Es ist nicht selten, dass die Kinetik von Medikamenten durch Nahrungsmittel oder durch Getränke beeinflusst wird, wenn die Arzneimitteleneinnahme gleichzeitig oder in kurzem Abstand vom Essen und Trinken erfolgt. Die grosse Mehrheit solcher Interaktionen ist von geringer Bedeutung; in vielen Fällen ist es zum Beispiel unwichtig, ob Plasmaspitzenpiegel etwas früher oder später erreicht werden. Nahrungsmittelbedingte Störungen der Kinetik sind aber nicht immer belanglos, in bestimmten Fällen führen sie zu einem bedeutsamen Wirkungsverlust oder zu unerwünschten Wirkungen. Im vorliegenden Text wird dargestellt, wie Nahrungsmittel die *Aufnahme* (Resorption) von Medikamenten beeinflussen können und wie sich dies auf die systemische Verfügbarkeit auswirkt. Die *Resorption* im engeren Sinn ist als Aufnahme des Medikamentes in die Darmwand definiert. Wenn keine nennenswerte präsystemische Metabolisierung («first pass») erfolgt, ist das Ausmass der Resorption für die Bioverfügbarkeit massgeblich. Nahrungsmittel können die Geschwindigkeit und das Ausmass der Resorption beeinflussen. Praktisch werden diese Effekte mittels des Spitzenspiegels (C_{max}) und der Zeit bis zum Erreichen der Spitzenspiegel (t_{max}) gemessen. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve («area under the curve», AUC) gilt als Mass für die systemische Verfügbarkeit. Interaktionen mit Nahrungsmitteln können die Resorption bis zum Verlust der therapeutischen Wirkung vermindern oder bis in den Bereich der Toxizität erhöhen. Substanzen, die im Magen-Darm-Trakt vermehrt hydrolysiert oder komplexiert werden, können entsprechend nur in geringerem Mass resorbiert werden. Entleert sich der Magen verzögert, so tritt in der Regel

auch die Resorption verzögert ein, was sich auf den Beginn der Wirkung auswirkt. Andererseits kann die Resorption von Medikamenten, die allgemein in den Magensekreten wenig löslich sind, erhöht oder beschleunigt werden. Dies hat Konsequenzen bei Medikamenten, die eine geringe Bioverfügbarkeit aufweisen, bei solchen mit geringer therapeutischer Breite und bei solchen mit einer steilen Dosis-Wirkungsbeziehung. Es handelt sich meistens um Substanzen, bei denen eine ausgeprägte inter- und intraindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik oder -dynamik beobachtet wird.

Interaktionsmechanismen

Nahrungsmittel-Interaktionen sind wesentlich von den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Medikamente – auch von der galenischen Formulierung – abhängig. Seitens der Behandelten spielen Alter und Gesundheitszustand eine Rolle. Die Löslichkeit oder die Permeabilität ist vom Ionisierungsgrad und der Polarität abhängig. So lassen sich vier Gruppen bilden:

1. *Ionisierbare apolare Substanzen* werden problemlos resorbiert. Zu diesen gehören kleine hydrophile Moleküle, schwache Säuren wie Paracetamol und schwache Basen wie Verapamil (z.B. Isoptin® u.a.) oder die nicht-steroidalen Entzündungshemmer. Die Magenentleerungsrate wirkt sich direkt auf die Resorptionsrate solcher Medikamente aus.
2. *Nicht-ionisierte apolare Substanzen*: hier kommt der Löslichkeit Bedeutung zu. Fettreiche Speisen begünstigen ihre Auflösung, indem sie die Magenentleerung verlangsamen und die Säuresekretion fördern. Beispiele für solche Medikamente sind Ciclosporin (Sandimmun®) und Carbamazepin (z.B. Tegretol®).
3. Bei *ionisierbaren polaren Substanzen* fällt die Resorption unter die Kontrolle der Permeabilität. Die Permeabilität ist oft auf spezifische Teile des Darm-Traktes (besonders das Duodenum) beschränkt. Folge davon ist, dass eine gleichzeitige Mahlzeit – unabhängig vom Fettgehalt – die Resorption von Medikamenten wie Furosemid (Lasix® u.a.) vermindert.
4. *Nicht-ionisierte polare Substanzen* weisen eine geringe Löslichkeit und Permeabilität auf. Eine gleichzeitige Mahlzeit hat nur wenig Auswirkung auf diese Medikamente.

Die beschriebene Einteilung ist theoretisch. In der Praxis fällt es schwer, die klinische Manifestation einer Interaktion einem bestimmten Mechanismus zuzuschreiben. Physikalisch-chemische Interaktionen (z.B. pH-Effekte) und physiologische Auswirkungen der Nahrung (z.B. Magenentleerungsrate) sind miteinander

verknüpft. Physikalisch-chemische Interaktionen wirken sich hauptsächlich auf die Geschwindigkeit der Auflösung eines Medikamentes aus.

Physikalisch-chemische Interaktionen

pH-Effekte: Der pH-Wert wirkt sich hauptsächlich auf die Löslichkeit ionisierbarer Medikamente aus. Steigt der pH-Wert infolge der neutralisierenden Wirkung einer Mahlzeit an, so werden schwache Basen wie Indinavir (Crixivan[®]) ausgefällt, schwache Säuren wie Saquinavir (Fortovase[®], Invirase[®]) gelöst.^{1,2} Gleichzeitiges Essen hat keinen Einfluss auf die Resorption von Ritonavir (Norvir[®]). Der pH-Wert wirkt sich auch auf die Stabilität von ionisierbaren Substanzen aus. Instabile Säuren wie Penicillamin (Mercaptyl[®]) oder Erythromycin (z.B. Erythrocin[®]) sind besonders empfindlich auf pH-Schwankungen und können nach einer Mahlzeit bis zu 50% an Bioverfügbarkeit verlieren.^{3,4}

Chelate: Die Bildung von unlöslichen Chelaten zwischen Metall-Kationen wie Eisen, Kalzium oder Magnesium und vielen Tetrazyklinen und Fluorochinolonen ist gut dokumentiert.^{5,6} Doxycyclin (z.B. Vibramycin[®]) und Minocyclin (z.B. Minocin[®]), die heute in der Praxis wichtig sind, weisen aber keine klinisch bedeutsamen Interaktionen mit der Nahrung auf. Nimmt man dagegen Ciprofloxacin (Ciproxin[®]) oder Norfloxacin (Noroxin[®] u.a.) zusammen mit Milch oder Milchprodukten, so sinkt die Bioverfügbarkeit um 33% bzw. um 50%.^{5,6} Bei den Bisphosphonaten Alendronat (Fosamax[®]) und Risedronat (Actonel[®]) ist die Bioverfügbarkeit morgens nüchtern optimal, beträgt jedoch weniger als 1% der Dosis. Die Resorption dieser Medikamente wird von divalenten Kationen sehr stark beeinträchtigt: wenn sie mit Orangensaft oder Kaffee statt mit Wasser geschluckt werden, so ist ihre Bioverfügbarkeit nochmals um 60% bzw. um etwa 85% geringer. Je länger nach der Bisphosphonat-Einnahme mit dem Frühstück gewartet wird, desto mehr Medikament wird resorbiert.⁹ Wenn Haloperidol (Haldol[®]) mit Kaffee oder Tee zusammen genommen wird, bilden sich möglicherweise unlösliche Komplexe; dies ist jedoch nicht sehr gut dokumentiert.

Andere chemische Bindungen: Die Bindung an fette Bestandteile der Nahrung ist für zahlreiche Interaktionen von klinischer Bedeutung verantwortlich. Die Einnahme von Indinavir (Crixivan[®]) unmittelbar nach einer vollständigen Mahlzeit vermindert die Resorption und reduziert die biologische Verfügbarkeit um 56% im Vergleich zum Nüchternzustand.¹ Ganz anders ist es bei Saquinavir (Fortovase[®], Invirase[®]), wo die systemische Verfügbarkeit um das 1,5- bis 2fache ansteigt, wenn Saquinavir beim Frühstück eingenommen wird.² Die Bioverfügbarkeit von Albendazol (Zentel[®]) steigt nach einer fettreichen Mahlzeit um das 4fache, was aus Verträglichkeitsgründen in der Regel nicht wünschenswert ist (ausser wenn hohe systemische Spiegel zur Behandlung einer Echinokokkose erforderlich sind). Auch die Resorption verschiedener Malariamittel – Atovaquon (in Malaron[®]), Artemether/Lumefantrin (Riamet[®]) – wird durch die Einnahme mit fettreichen Speisen erhöht. Frühere Formen von Ciclosporin (Sandimmun[®]) ergaben teilweise stark variable Plasmaspiegel, da die Resorption (und die Clearance) von fettreichen Mahlzeiten beeinflusst wurde. Dies trifft jedoch für die heute verfügbaren oralen Formen (Sandimmun[®] Neoral) kaum mehr zu. Auch das Antimykotikum Itraconazol (Sporanox[®]) wird viel besser resorbiert – bis zu einer Verdoppelung der Bioverfügbar-

keit – nach einer fettreichen Mahlzeit und dem entsprechend längeren Aufenthalt im Magen.⁷

Adsorption an unverdauliche Fasern, wie man sie therapeutisch in der Diabetesbehandlung ausnutzt (Guar, Leiguar[®]), verzögert die Resorption von Digoxin über die ersten 6 Stunden nach der Einnahme und vermindert die Bioverfügbarkeit von Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V) um 28%.⁸ Pektin und Haferkleie hemmen die Resorption des Lipidsenkers Lovastatin (in der Schweiz nicht erhältlich) dermassen, dass die lipidsenkende Wirkung verlorengeht. Bei Personen, die an Hypothyreose leiden und eine faserreiche Diät bevorzugen, muss Thyroxin höher dosiert werden, da das Schilddrüsenhormon an Fasern adsorbiert wird.

Weitere Mechanismen: Praktisch alle klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Koffein und Medikamenten betreffen nicht die Resorption, sondern die Biotransformation via das Zytochrom CYP1A2, und werden deswegen in dieser Übersicht nicht besprochen. In bezug auf einen möglichen Einfluss von Alkohol spezifisch auf die Resorption von Medikamenten ist wenig publiziert worden. Ein übermässiger Alkoholkonsum schädigt die Schleimhaut im Magen und Duodenum. Getränke mit einem hohen Alkoholgehalt verlangsamen die Magenentleerung, was die Effizienz der hepatischen Extraktion verstärken kann.

Aus der Tatsache, dass viele Medikamente bereits in der Darmwand metabolisiert werden (insbesondere durch das Zytochrom CYP3A4), ergibt sich ein beträchtliches Interaktionspotential. Ein Zusammenhang zwischen solchen Interaktionen und klinischen Wirkungen auf Substrate von CYP3A4 ist für Grapefruitsaft belegt worden. Einen Artikel zu diesem Thema findet man in einer früheren Nummer von pharma-kritik.⁹

Physiologische Effekte der Nahrung

Magen-Darm-Motilität: Die Magen-Darm-Motilität wird von der Menge und der Zusammensetzung der Nahrung beeinflusst: Volumen, Kaloriendichte, Temperatur und Viskosität des Mageninhaltes bestimmen die Magenentleerungsrate. Diese Rate steht in umgekehrtem Verhältnis zum Volumen und dem Energiegehalt der Nahrung. Die Resorption eines hydrophilen Moleküls wie Koffein wird verzögert, wenn der Kaffee gezuckert ist. Fette Bestandteile verzögern die Entleerung mehr als Kohlenhydrate und Eiweisse, wobei isokalorische Mengen von Fetten, Eiweissen oder Kohlenhydraten den Magen mit der gleichen Geschwindigkeit verlassen. Wenn die Resorption im Magen wichtig ist, so wird sie offensichtlich von einer verzögerten Magenentleerungsrate begünstigt. So fördert eine längere Verweildauer im Magen, d.h. im sauren Bereich, die Resorption von Montelukast (Singulair[®]): Nach einem Standardfrühstück wird eine 2,5mal höhere Bioverfügbarkeit gemessen.¹⁰ Die Resorption von Cefetamet-Pivoxil (Globocef[®]) und Cefuroxim-Axetil (Zinat[®]) wird verzögert, wenn man gleichzeitig Nahrung zu sich nimmt.¹¹ Im Vergleich zum Nüchternzustand nimmt ferner die Bioverfügbarkeit um 41 bis 78% zu. Dieser Effekt wird auf einen längeren Kontakt mit den Esterasen der Magenwand zurückgeführt.

Säuresekretion: Nahrungsmittel im Magen stimulieren die Sekretion von Magensäure und Enzymen. Itraconazol (Sporanox[®]) und Ketoconazol (Nizoral[®]), deren Resorption säureabhängig ist, werden deshalb unmittelbar nach einer Mahlzeit besser resorbiert.

Tabelle 1: Auswahl praktisch wichtiger Nahrungsmittel-Interaktionen

Substanz	Interaktionsmechanismus	Ausmass der Wirkung	Empfehlungen
Albendazol (Zentel®)	Erhöhte Resorption durch Einnahme von fetten Speisen	Auf das 4fache erhöhte Bioverfügbarkeit (nüchtern: <5%)	Fettreiche Nahrung vermeiden (Toxizität möglich)
Alendronat (Fosamax®)	Chelatbildung	Bioverfügbarkeit durch Mahlzeit um 85 bis 90% reduziert (nüchtern: 0,7%)	Nüchtern, mindestens eine halbe Std. vor dem Frühstück mit gewöhnlichem Wasser einnehmen
Artemether/Lumefantrin (Riamet®)	Erhöhte Resorption durch Einnahme von fetten Speisen	Bioverfügbarkeit beider Medikamente mindestens verdoppelt	Gleichzeitig mit einer Mahlzeit einnehmen
Atovaquon (Wellvone®, in Malarone®)	Erhöhte Resorption durch Einnahme von fetten Speisen	Um das 2,5fache erhöhte biologische Verfügbarkeit nach einem Standardfrühstück	Gleichzeitig mit einer Mahlzeit einnehmen
Cefetamet-Pivoxil (Globocef®), Cefuroxim-Axetil (Zinat®)	Mahlzeiteninduzierte Verlangsamung der Magenentleerung → längere Wirkung der gastrischen Esterasen	C _{max} um 31-37%, Bioverfügbarkeit um 41-78% erhöht (nüchtern: 30-40%)	Unmittelbar nach der Mahlzeit einnehmen
Ciprofloxacin (Ciproxin®)	Chelatbildung durch das in Milchprodukten enthaltene Kalzium	Verminderte biologische Verfügbarkeit um 30% (auf nüchternen Magen: 70 bis 80%)	1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach Einnahme von Milchprodukten einnehmen
Didanosin (Videx®)	Durch das Essen erhöhte Säuresekretion und längere Transitzeit im Magen → Hydrolyse	C _{max} um 54%, Bioverfügbarkeit um 47% vermindert (auf nüchternen Magen: 60%)	1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit einnehmen
Erythromycin (Erythrocin® u.a.)	Inaktivierung durch die Magensäure (je nach Präparat unterschiedlich)	C _{max} und Bioverfügbarkeit eventuell bis auf die Hälfte vermindert	1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit mit gewöhnlichem Wasser einnehmen
Ganciclovir (Cymevene®)	Erhöhte Resorption durch Einnahme von fetten Speisen	Bioverfügbarkeit um 20% erhöht (auf nüchternen Magen: 2 bis 8%)	Kurz nach einer Mahlzeit einnehmen
Halofantrin (Halfan®)	Erhöhte Löslichkeit durch Mizelbildung mit Gallensäuren	12mal höhere Bioverfügbarkeit	Fettreiche Mahlzeit während 24 Stunden vermeiden! (hohe Spiegel toxisch)
Indinavir (Crixivan®)	Erhöhter pH-Wert im Magen → Fällung	C _{max} um 46-74% vermindert (auf nüchternen Magen: Bioverfügbarkeit 65%)	Mit kalorien- und fettarmer Mahlzeit einnehmen
Itraconazol (Sporanox®)	Fettreiche Mahlzeit → längerer Aufenthalt im Magen	Doppelt so hohe Bioverfügbarkeit	Unmittelbar nach einer vollständigen Mahlzeit einnehmen
Isoniazid (Rimifon®)	Kohlenhydratreiche Mahlzeiten reduzieren Geschwindigkeit und Ausmass der Resorption	C _{max} um 20%, Bioverfügbarkeit um 19% vermindert	Mindestens eine halbe Stunde vor dem Essen oder 2 Stunden darnach einnehmen
Levodopa (in Madopar®, Sinemet®)	Magen-pH, -Entleerungsrate, Eiweissgehalt der Nahrung u.a. beeinflussen Resorption	Höherer pH-Wert oder verlangsamte Magenentleerung → Resorption erhöht	Während den Mahlzeiten oder mit reichlich Flüssigkeit einnehmen
Mefloquin (Lariam®, Mephaquin®)	Mahlzeiten erhöhen Geschwindigkeit und Ausmass der Resorption	C _{max} um etwa 50%, Bioverfügbarkeit um 30% erhöht	Unmittelbar nach einer Mahlzeit einnehmen
Norfloxacin (Noroxin® u.a.)	Chelatbildung durch das in Milchprodukten enthaltene Kalzium	C _{max} um 50% vermindert (normale Resorption: 30 bis 40%)	Mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Essen oder der Einnahme von Milch
Penicillamin (Mercaptyl®)	Chelatbildung	Bioverfügbarkeit durch Mahlzeit etwa 50% reduziert	1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit einnehmen
Risedronat (Actonel®)	Chelatbildung	Bioverfügbarkeit durch Mahlzeit um mehr als die Hälfte reduziert (nüchtern: <1%)	Auf nüchternem Magen, mindestens eine halbe Stunde vor dem Frühstück mit gewöhnlichem Wasser einnehmen
Saquinavir	Längerer Aufenthalt im	Erhöhte Bioverfügbarkeit	Innerhalb von 2 Stunden nach
Theophyllin (Retardpräparate)	Veränderte Freisetzung des Wirkstoffs	Unterschiedliche Effekte	Immer zur selben Zeit (eventuell nüchtern) einnehmen

Gallensäuren: Gallensäuren bilden mit Halofantrin (Halfan[®]) Mizellen, was zu einer erhöhten Löslichkeit führt.¹² Mit einer fettreichen Mahlzeit wird eine 12fach höhere Bioverfügbarkeit und eine entsprechend erhöhte Toxizität erreicht. Dieses nur noch in Einzelfällen indizierte Malariamittel darf deshalb *keinesfalls* mit fetthaltigen Speisen verabreicht werden, da es zu lebensbedrohlichen Arrhythmien (QT-Verlängerung) führen kann.

Aktivtransport an den Schleimhäuten: Arzneimittel und Nahrungsmittel können mit intestinalen Transportsystemen für Arzneimittel in Konkurrenz treten. Sättigungseffekte mit eiweissreichen Speisen werden bei hohen Dosierungen von Gabapentin (Neurontin[®]) beobachtet.

Razemate: Viele Arzneimittel stehen als Razemate zur Verfügung. Für Medikamente mit hohem präsystemischem Metabolismus ist das Verhältnis von R- und S-Enantiomeren, die in den systemischen Kreislauf gelangen, auch eine Funktion der hepatischen Extraktion und deren Modulation durch die Nahrung. Nahrungsmittel scheinen die Resorption des aktiven Enantiomers bei Retardformen von Verapamil (z.B. Isoptin[®] retard) zu begünstigen, während niedrigere Plasmaspiegel des aktiven Enantiomers von Ibuprofen (z.B. Brufen[®]) beobachtet werden.^{13,14}

Zeitliche Zusammenhänge und Dosis

Es fällt auf, dass es je nach Medikament einen kritischen Zeitabstand zwischen der Medikamenteneinnahme und dem Essen gibt. Dies trifft zum Beispiel auf die beiden Bisphosphonate Alendronat und Risedronat zu (siehe oben).

Interaktionen sind auch eine Frage der Arzneimitteldosis bzw. der Nahrungsmenge. Je nach Interaktionsmechanismus ist es möglich, dass eine Interaktion bei einer höheren Dosis eventuell belanglos wird. Die Resorption von Rifampicin (Rimactan[®] u.a.) wird z.B. bei einer Dosis über 700 mg nicht mehr von der Nahrung beeinflusst.¹⁵

Retardpräparate und Generika

Der Vorteil von Retardpräparaten beruht auf der verzögerten Arzneimittelfreisetzung. Der zeitliche Ablauf wird durch die physikalische Umgebung (pH, Motilität) beeinflusst, wobei die freigesetzte Menge eher von der galenischen Formulierung (Härte, Hilfsstoffe) abhängt.

Interaktionen mit Nahrungsmitteln, welche zu einer plötzlichen Freisetzung des Wirkstoffs aus Retardpräparaten führen («dose-dumping»-Effekte), können die Plasmaspiegel in kurzer Zeit auf toxische Höhen anheben. Dies wurde z.B. mit 24-Stunden-Retardpräparaten von Theophyllin beobachtet. Je nach Präparat und Mahlzeitenzusammensetzung verändert das Essen die Resorption von Theophyllin in sehr unterschiedlichem Ausmass.¹⁶ In einer Mehrfachdosierungsstudie bei Kindern mit Asthma bronchiale sank die Bioverfügbarkeit von Theophyllin um etwa 70%, wenn das Medikament 10 Minuten vor oder gerade nach dem Frühstück eingenommen wurde.¹⁷

Zu beachten sind auch kinetische Unterschiede zwischen Originalpräparaten und verschiedenen Generika. So kann die postprandiale Verabreichung von einzelnen Verapamil-Retardformen aufgrund einer im Vergleich mit dem Original (Isoptin[®]) schnelleren Resorption zu höheren Plasmaspitzenpegeln und einem entsprechend verlängerten atrioventrikulären Intervall führen.¹³ Umgekehrt kann bei anderen Generika, z.B. von Mefloquin, eine gegenüber dem Original (Lariam[®]) reduzierte Bioverfügbarkeit beobachtet werden.

Getränke

Leicht saure Getränke (z.B. Kolagetränke) verbessern bei Personen mit Hypochlorhydrie die relativ geringe Resorption von Itraconazol (Sporanox[®]) und von Ketoconazol (Nizoral[®]). Die im *Schwarztee* enthaltenen Gerbsäuren verhindern die Resorption von Eisen, was jedoch nur für Personen von Bedeutung ist, die viel Tee trinken und sich eisenarm ernähren.

Interaktionen von klinischer Bedeutung

Die meisten Daten zu Interaktionen zwischen Nahrungsmitteln und Medikamenten stammen aus Kinetikstudien bei gesunden Probanden und Probandinnen. Dabei wird das Medikament in der Regel mit und ohne Essen verabreicht und C_{max} , t_{max} und AUC gemessen. Mit Ausnahme der Antiinfektiva erlauben solche Studienergebnisse keine definitiven Schlussfolgerungen für die medizinische Praxis, solange nicht auch klinische Studien bei kranken Menschen durchgeführt worden sind. In der Tabelle 1 (Seite 23) wurden Medikamente zusammengestellt, bei denen Änderungen der erwähnten kinetischen Parameter mit Änderungen der Wirksamkeit korrelieren.

Literatur

- 1 Yeh KC et al. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 332-8
- 2 Muirhead GJ et al. Br J Clin Pharmacol 1992; 34: 170P
- 3 Digenis GA et al. J Clin Pharmacol 1990; 30: 621-31
- 4 Osman MA et al. Clin Pharmacol Ther 1983; 33: 465-70
- 5 Neuvonen PJ et al. Clin Pharmacol Ther 1991; 50: 498-502
- 6 Lomaestro BM, Bailie GR. Drug Saf 1995; 12: 314-33
- 7 Zimmermann T et al. Eur J Clin Pharmacol 1994; 46: 147-50
- 8 Huupponen R et al. J Clin Pharmacol 1984; 26: 279-81
- 9 Staub B. pharma-kritik 1996; 18: 25-7
- 10 Schoors DF et al. Br J Clin Pharmacol 1995; 40: 277-80
- 11 Lode H et al. Drugs 1994; 47: 10-20
- 12 Humberstone AJ, Morganroth J. J Pharm Sci 1996; 85: 525-9
- 13 Waldman SA et al. J Clin Pharmacol 1995; 35: 163-9
- 14 Siemon D et al. Eur J Med Res 1997; 28: 215-9
- 15 Yamreudeewong W et al. J Fam Pract 1995; 40: 376-84
- 16 Jonkman JH. Clin Pharmacokinet 1989; 16: 162-79
- 17 Birkett DJ et al. Clin Pharmacol Ther 1989; 45: 305-11

Reviewer dieser Nummer:

Prof. Dr. J. Biollaz, Division de pharmacologie clinique, Département de médecine interne, CHUV, CH-1011 Lausanne
Dr. R.B. Holzer, Mittlere Str. 3, CH-3600 Thun
Prof. Dr. S. Krähenbühl, Abteilung für Klinische Pharmakologie, Bereich Innere Medizin, Kantonsspital, CH-4031 Basel

Diese Nummer wurde am 3. Oktober 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), Urs Peter 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.