

Jahrgang 25

Nummer 10/2003

Zytochrome in der Praxis (E. Gysling) 37

Anhand von Fragen aus der täglichen Praxis kann die Bedeutung der P450-Zytochrome für den Metabolismus und viele Interaktionen von Medikamenten gezeigt werden. Je besser unser Verständnis für diese Zusammenhänge, desto wirksamer und verträglicher ist unsere Pharmakotherapie.

Fragen & Antworten

Zytochrome in der Praxis

E. Gysling

In den letzten Jahren haben sich unsere Kenntnisse zum Metabolismus der Arzneimittel beträchtlich erweitert. Dabei spielen die Zytochrome (P450-Cytochrome, CYP) eine grosse Rolle. Schon im Jahr 2000 haben wir erstmals eine Broschüre herausgegeben, in der dazu Einzelheiten erläutert und Substrate, Hemmer und Induktoren von CYP zusammengestellt sind. Wie die Erfahrungen unseres Auskunftsdienstes zeigen, lassen sich zahlreiche Fragen zur Arzneimitteltherapie beantworten, wenn man die Bedeutung der Zytochrome kennt. Ich habe deshalb in dieser Nummer einmal solche Fragen und Antworten zusammengestellt. Dabei handelt es sich grösstenteils um Fragen, die uns im Laufe der letzten zwei Jahre gestellt wurden. Ergänzend wurden einige Fragen eingefügt, die publizierten Fällen von Arzneimittel-Interaktionen entsprechen. Neben Fragen, deren Antworten sich klar aus einem Zusammenhang mit Zytochromen ergeben, habe ich bewusst auch solche gewählt, bei denen Zytochrome nur einen Teilaspekt der Lösung darstellen.

Antimykotika und orale Antikoagulantien

Bei einem mit Phenprocoumon (Marcoumar®) antikoagulierten Patienten soll eine Zehennagelmykose behandelt werden. Welches der verfügbaren Antimykotika beeinflusst die Antikoagulation am wenigsten?

In der Schweiz sind Itraconazol (Sporanox®) und Terbinafin (Lamisil®) offiziell zur Behandlung von Nagelmykosen zugelassen. Fluconazol (Diflucan®) ist für diese Indikation nicht anerkannt und auch weniger gut dokumentiert. Da Terbinafin keines der für Phenprocoumon wichtigen Zytochrome (CYP2A6, CYP2C9 und CYP3A4) beeinflusst – es hemmt CYP2D6 –, sollte es die orale Antikoagulation kaum verändern.¹ Itraconazol wäre weniger geeignet, da es CYP3A4 hemmt, und Fluconazol würde

gar mehrere relevante Zytochrome hemmen. Griseofulvin, das früher unter dem Namen Fulcin® zur systemischen Behandlung von Nagelmykosen zur Verfügung stand, wäre als Induktor von CYP3A4 ebenfalls problematisch.

Ungenügende Wirkung von Antidepressiva

Wenn bei einem Patienten mit Citalopram (Seropram® u.a.) keine genügende antidepressive Wirkung zu erreichen ist, ist es sinnvoll und zulässig, zusätzlich mit einem zweiten selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) – z.B. Fluoxetin (Fluctine® u.a.) oder Paroxetin (Deroxat®) – zu behandeln?

Citalopram ist Substrat von mindestens drei Zytochrom-Isoenzymen (CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4). CYP2D6 wird polymorph vererbt – am häufigsten ist die «normale» Aktivität des Zytochroms; man spricht in diesen Fällen von «extensive metabolizers». Fügt man einen weiteren SSRI hinzu, der CYP2D6 hemmt, so kommt es zu einem Anstieg der Citalopram-Plasmaspiegel. Damit werden höhere Plasmaspiegel erreicht, ein Zustand wie er natürlicherweise bei etwa 5 bis 10% der europäischen Bevölkerung besteht: diese Personen haben eine reduzierte oder fehlende CYP2D6-Aktivität und sind daher «poor metabolizers». Der Wandel von normaler zu reduzierter CYP2D6-Aktivität lässt sich mit einer relativ kleinen Dosis von Fluoxetin oder Paroxetin erreichen. Diese Methode wird beispielsweise als «fluoxetine augmentation» bezeichnet.² (In ähnlicher Weise kann übrigens auch die Wirkung von trizyklischen Antidepressiva verstärkt werden.)

Bei Personen, die ungenügend auf übliche SSRI-Dosen ansprechen, werden diese Medikamente gelegentlich auch in sehr hohen Dosen verordnet. Da es einzelne Personen mit ungewöhnlich hoher CYP2D6-Aktivität gibt («ultrarapid metabolizers»), könnte vermutet werden, dass diese speziell wenig auf eine SSRI-Behandlung ansprechen. Bei solchen Personen wäre zu erwarten, dass sich erst mit sehr hohen Dosen übliche Plasmaspiegel erreichen liessen. Die mit Citalopram-Megadosen behandelten Personen scheinen jedoch nicht notwendigerweise solchen mit besonders hoher CYP2D6-Aktivität zu entsprechen. Jedenfalls haben Plasmaspiegel-Bestimmungen unter sehr hohen Citalopram-Dosen Werte ergeben, die weitgehend linear mit der verabreichten Dosis ansteigen.³

Ecstasy und Ritonavir

Ein 32-jähriger Patient wurde wegen AIDS mit Zidovudin (Retrovir AZT[®], 3mal 200 mg täglich) und Lamivudin (3TC[®], Zeffix[®], 2mal 150 mg täglich) behandelt. Dann wurde Ritonavir (Norvir[®], 2mal 600 mg täglich) zur Therapie hinzugefügt. Rund zwei Wochen später nahm er an einer Party, wie früher auch schon, Ecstasy-Tabletten (Methylenedioxyamphetamin, MDMA, geschätzte Menge: 180 mg). In der Folge fühlte er sich unwohl, hatte Schweißausbrüche, wurde tachypnoisch und tachykard. Etwas später hatte er einen tonisch-klonischen Krampfanfall. Schliesslich kam es zum Herz-Kreislaufstillstand; Wiederbelebungsanstrengungen blieben erfolglos. Wie lässt sich dieser unerwartete Todesfall erklären?

Letale Ecstasy-Dosen liegen meistens über 500 mg. Bei diesem Patienten fand sich jedoch nach einer Dosis, die nicht als exzessiv bezeichnet werden kann, ein relativ hoher MDMA-Spiegel von 4,56 mg/l (fast zehnmal höher als nach einer 180-mg-Dosis erwartet). MDMA ist Substrat verschiedener Zytochrome (CYP1A2, 2D6 und 3A4); Ritonavir hemmt insbesondere CYP2D6 und CYP3A4 sehr stark. Es muss deshalb angenommen werden, dass es zu einer Ecstasy-Vergiftung kam, weil neu Ritonavir zur Anti-HIV-Therapie hinzugefügt worden war.⁴

Ritonavir kann als CYP-Hemmer auch nützliche Dienste leisten, da zahlreiche der in einer antiretroviralen Therapie eingesetzten Substanzen Substrate von CYP3A4 sind. So kann es zu einem «augmentation»-Effekt führen, der es ermöglicht, eine kleinere Zahl Tabletten zu verordnen. Ein Beispiel eines Präparates, in dem Ritonavir nicht als Proteasehemmer, sondern als CYP-Hemmer eingesetzt wird, ist Kaletra[®]. Hier wird Lopinavir (133,3 mg pro Tablette) mit einer relativ kleinen Dosis Ritonavir (33,3 mg pro Tablette) kombiniert.

Grapefruitsaft als CYP3A4-Hemmer

Eine Patientin, die gelegentlich Triazolam (Halcion[®]) als Schlafmittel einnimmt, beobachtet eine verstärkte Wirkung von Triazolam, seit sie regelmässig Grapefruitsaft trinkt. Besteht tatsächlich ein Zusammenhang?

Grapefruitsaft enthält Bioflavonoide, die CYP3A4 sowie möglicherweise noch andere Zytochrome hemmen können. Von Bedeutung ist wahrscheinlich insbesondere Naringin, das der Frucht den charakteristischen Geschmack verleiht und im Saft in sehr unterschiedlichem Ausmass vorhanden ist. Triazolam ist eines der Benzodiazepine, dessen Metabolismus via CYP3A4 erfolgt.⁵ Ein Zusammenhang von vermehrter Schläfrigkeit nach Triazolam mit dem Genuss von Grapefruitsaft ist deshalb sehr wohl möglich, wenn auch die praktische Bedeutung im Einzelfall schwierig vorauszusehen ist.

Codein und Tramadol als Analgetika unwirksam

Eine Patientin erhielt im Rahmen einer analgetischen Stufentherapie zuerst Paracetamol (Treuphadol[®] u.a.). Als Paracetamol nicht mehr genügte, wurde zuerst Codein, dann Tramadol (Tramal[®] u.a.) hinzugefügt. Während Codein zu gar keiner Verbesserung der analgetischen Wirkung führte, war die Wir-

kung von Tramadol auffällig gering. Lässt es sich erklären, dass im Einzelfall gerade diese beiden Wirkstoffe keinen oder einen geringen Effekt zeigen?

Hinsichtlich Analgesie sind Codein und Tramadol sogenannte «Prodrugs» – sie müssen im Körper zuerst metabolisch aktiviert werden. (Im Fall von Tramadol existieren allerdings noch andere analgetische Mechanismen, die nicht von der Aktivierung abhängig sind.) Unter der Einwirkung von CYP2D6 entsteht aus Codein das wirksame Morphin. Tramadol wird durch CYP2D6 demethyliert und der entsprechende Metabolit hat Opioid-Aktivität. Der Polymorphismus von CYP2D6 bewirkt, dass diese Medikamente bei einzelnen Personen nicht oder nur ungenügend aktiviert werden.^{6,7}

Blutungsgefahr infolge Cotrimoxazol + Antikoagulantien

Eine Patientin erhält nach einem orthopädischen Eingriff Phenprocoumon (Marcoumar[®]). Wegen eines Harnwegsinfekts wird ihr zusätzlich Cotrimoxazol (Bactrim[®] u.a.) verschrieben. Weshalb ist es wichtig, jetzt die orale Antikoagulation engmaschig zu überprüfen?

Für den Abbau von Phenprocoumon sind verschiedene Zytochrome (CYP2A6, CYP2C9 und CYP3A4) verantwortlich. Dies ist der Grund, weshalb dieses orale Antikoagulans immer wieder in gefährliche Interaktionen verwickelt ist.⁸ Da Cotrimoxazol CYP2C9 hemmt, wäre die Harnwegsinfektion wohl besser mit einem anderen Medikament behandelt worden. Das Blutungsrisiko kann jedoch reduziert werden, indem während der Cotrimoxazol-Behandlung die Antikoagulation sehr häufig kontrolliert wird.

Clopidogrel durch Statin inaktiviert?

Clopidogrel (Plavix[®]) wird häufig Personen verabreicht, die wegen ihrer koronaren Herzkrankheit auch ein Statin erhalten. Stimmt es, dass Atorvastatin (Sortis[®]) der plättchenhemmenden Wirkung von Clopidogrel entgegenwirkt und wie wäre diese Interaktion zu erklären?

Clopidogrel erlangt im Körper seine plättchenhemmende Wirkung erst, nachdem es in einen Thiolmetaboliten umgewandelt worden ist. Für diesen metabolischen Schritt sind Zytochrome verantwortlich – in erster Linie CYP3A4, aber wahrscheinlich noch andere. Atorvastatin und Simvastatin (Zocor[®]) werden ebenfalls über Zytochrome metabolisiert, können aber CYP3A4 auch hemmen. Eine entsprechende Interaktion zwischen Atorvastatin und Clopidogrel wurde in vitro nachgewiesen.⁹ Klinische Studien, in denen nur gerade diese Interaktion genauer untersucht worden wäre, liegen nicht vor. Zur häufig angewandten Kombination von Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und Statin sind Untersuchungen mit kontroversen Resultaten veröffentlicht worden. Während in einer Studie mit Atorvastatin eine signifikant geringere Plättchenhemmung beobachtet wurde,¹⁰ fand sich in einer anderen nur ein nicht-signifikanter Unterschied bezüglich klinisch relevanter Endpunkte.¹¹ Praktisch ist durchaus denkbar, dass sich aus der komplexeren Interaktion (mit Acetylsalicylsäure zusammen) bezüglich Plättchenhemmung keine nennenswerte Beeinträch-

tigung ergibt. Wird CYP3A4 gehemmt, so könnten für die Aktivierung von Clopidogrel andere Zytochrome wirksam werden, insbesondere auch das von der Acetylsalicylsäure induzierte CYP2C19.¹²

Blutdrucksenkung durch Celecoxib?

Ein 65jähriger Patient erhielt wegen einer Herzinsuffizienz unter anderem den Betablocker Metoprolol (Beloc® u.a.). Da es unter dieser Behandlung zu einer starken Senkung des Blutdrucks kam, konnte die Metoprolol-Dosis nur auf 25 mg täglich gesteigert werden. Wegen einer Gonarthrose wurde er vorübergehend mit Rofecoxib (Vioxx®) behandelt und vertrug diese Behandlung ohne nennenswerte Nebenwirkungen. Später wurde erneut eine entzündungshemmende Behandlung notwendig; diesmal erhielt der Patient aber Celecoxib (Celebrex®, 2mal 100 mg täglich). In der Folge fühlte sich der Patient ausgesprochen matt, und es wurde ein Blutdruck von 105/65 mm Hg festgestellt. Weshalb hat dieser Patient Rofecoxib vertragen, Celecoxib aber nicht?

Metoprolol ist einer der Betablocker, die individuell in unterschiedlichem Ausmass schon präsystemisch metabolisiert werden. Dabei ist CYP2D6 von Bedeutung. Die Tatsache, dass dieser Patient keine hohen Metoprolol-Dosen vertragen hat, lässt auf eine geringe CYP2D6-Aktivität schliessen. Rofecoxib ist weder ein Substrat von Zytochromen, noch beeinflusst es diese. Celecoxib ist dagegen wie die meisten Entzündungshemmer Substrat von CYP2C9; zudem hat es aber die Eigenschaft, CYP2D6 zu hemmen.¹³ So ist in diesem Fall wahrscheinlich, dass eine zusätzliche Hemmung der CYP2D6-Aktivität zu höheren Metoprolol-Spiegeln und entsprechend verstärkter blutdrucksenkender Wirkung geführt hat.

Johanniskraut stört orale Antikoagulation

Eine 72jährige Patientin wird wegen eines Vorhofflimmerns mit Phenprocoumon (Marcoumar®), Bisoprolol (Concor®) und Digoxin behandelt. Da sie schlecht schläft, beginnt sie von sich aus, zusätzlich ein Johanniskraut-Präparat (z.B. Jarsin®) einzunehmen. Bei der nächsten Kontrolle der Antikoagulation fällt auf, dass ihr INR-Wert – der zuvor über viele Monate weitgehend konstant war – deutlich abgesunken ist. Die Phenprocoumon-Dosis muss deshalb erhöht werden. Besteht ein Zusammenhang mit dem Johanniskraut-Präparat?

Es handelt sich um eine charakteristische Johanniskraut-Interaktion: Hypericum enthält Wirkstoffe, die sowohl die Synthese von P-Glykoprotein als auch verschiedener Zytochrome (CYP1A2, 2C9 und 3A4) induzieren.^{14,15} Da Phenprocoumon unter anderem via CYP3A4 metabolisiert wird, ist im vorliegenden Fall der Antikoagulationsspiegel und damit auch der INR-Wert abgesunken. Das Johanniskraut hat die Antikoagulation weniger wirksam gemacht. Auch der Digoxin-Metabolismus wird beschleunigt. Bisoprolol wird teilweise hepatisch (via CYP2D6 und 3A4), teilweise renal eliminiert. Weil die Frequenzkontrolle wohl stärker von Bisoprolol als von Digoxin beeinflusst wird, hat das Johanniskraut-Präparat hier wahrscheinlich keinen starken Einfluss auf die Herzfrequenz.

Bedeutung von CYP2B6 bei Raucherinnen?

Bupropion (Amfebutamon, Zyban®) hat als Unterstützung bei der Raucherentwöhnung unterschiedlichen Erfolg. Die Unterschiede sollen mit dem Polymorphismus eines bestimmten Zytochroms zusammenhängen. Ist dies tatsächlich von praktischer Bedeutung?

Sowohl bei Bupropion als auch bei Nikotin spielt CYP2B6 eine wichtige Rolle im Metabolismus. CYP2B6 ist ein ausgesprochen polymorph vererbtes Zytochrom, das unter anderem auch am Metabolismus von Cyclophosphamid (Endoxan®), Efavirenz (Stocrin®) und Tramadol (Tramal® u.a.) beteiligt ist und auch eine Rolle in der Aktivierung von Toxinen und Karzinogenen spielen soll. In einer randomisierten Studie erhielten 426 Personen entweder Bupropion oder Placebo. Raucherinnen und Raucher, die eine reduzierte CYP2B6-Aktivität hatten, verspürten stärkere Entzugserscheinungen und hatten häufiger Rückfälle als solche mit «normaler» CYP2B6-Aktivität. Bei Bupropion-behandelten Frauen war dieser Unterschied jedoch weniger stark ausgeprägt.¹⁶ Es sind sicher weitere Studien notwendig, um die Zusammenhänge zwischen CYP2B6, Rauchen und Bupropion zu klären.

Norfloxacin schuldig an Versagen von Kontrazeptiva?

In der Laienpresse wird darauf hingewiesen, dass das bei Harnwegsinfektionen verwendete Norfloxacin (Noroxin® u.a.) – wie andere Antibiotika – die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva beeinträchtigen kann. Trifft dies zu und besteht auch hier ein Zusammenhang mit den Zytochromen?

Die Aussage, Antibiotika könnten die Wirkung oraler Kontrazeptiva reduzieren, findet sich auch heute noch ohne weitere Begründung in einzelnen Standardwerken. Tatsächlich ist nur die Interaktion mit den heute selten verwendeten Zytochrom-Induktoren Rifabutin (Mycobutin®) und Rifampicin (Rimactan® u.a.) dokumentiert. In diesen Fällen kommt es, ähnlich wie z.B. mit einigen Antiepileptika, infolge der CYP3A4-Induktion zu reduzierten Östrogen- und Gestagenspiegeln, was die kontrazeptive Wirkung vermindern kann. Für Norfloxacin im Besonderen können keine Untersuchungen oder Fallberichte gefunden werden, die eine negative Auswirkung auf die kontrazeptive Wirkung kombinierter Östrogen/Gestagen-Präparate vermuten liessen. Im Gegenteil: Norfloxacin ist ein Hemmer von CYP3A4 und dürfte demzufolge eher zu erhöhten Plasmaspiegeln der Hormone führen.¹⁷

Rauchen und Theophyllin-Metabolismus

Wenn ich einem Patienten Theophyllin (z.B. Unifyl Continus®) verschreibe, muss ich dann darauf achten, ob er Raucher oder Nichtraucher ist?

Die Tatsache, dass Raucher höhere Theophyllindosen benötigen als Nichtraucher, ist schon sehr lange bekannt. Heute weiss man Genaueres: Teer-Bestandteile des Rauches induzieren CYP1A2 (und auch CYP3A4). Für den Metabolismus von Theophyllin (wie auch von Coffein) spielt CYP1A2 eine wichtige Rolle.¹⁸ Bei Raucherinnen und Rauchern ist die Halbwerts-

zeit und damit auch die Wirksamkeit von Theophyllin stark reduziert. CYP1A2 ist auch für den Abbau von Clozapin (Leponex®) und Olanzapin (Zyprexa®) wichtig. So können z.B. bei Personen, die das Rauchen von Tabak oder Cannabis aufgeben, die Plasmaspiegel dieser Neuroleptika stark ansteigen und entsprechende Nebenwirkungen auftreten.¹⁹

Cisaprid: riskante Kombination mit CYP3A4-Hemmern

Cisaprid (Prepulsid®) ist in vielen Ländern wegen der mit diesem Medikament verbundenen Gefahr von kardialen Arrhythmien aus dem Handel gezogen worden. In der Schweiz ist Cisaprid nach wie vor erhältlich; im Arzneimittelkompendium sind einige CYP3A4-Hemmer genannt, die nicht gleichzeitig verabreicht werden sollen. Beschränkt sich die Gefahr auf diese Arzneimittel?

Zu dieser Frage sind zwei Überlegungen wichtig: Einerseits kann es bei der Interaktion von Cisaprid und CYP3A4-Hemmern zu einer lebensbedrohlichen Komplikation kommen – die sogenannten «torsades de pointes» infolge einer QT-Verlängerung. Allein in den USA sind rund 80 Personen an einer Cisapridbedingten Arrhythmie gestorben.²⁰ Andererseits sind CYP3A4-Hemmer sehr zahlreich. Neben den im Kompendium erwähnten Substanzen kommen viele andere Arzneimittel (auch «unauffällige» wie einzelne Kalziumantagonisten, Chinolone, Hormone) sowie Grapefruitsaft als Interaktionspartner in Frage. Der Entscheid vieler Arzneimittelbehörden, Cisaprid aus dem Handel zu nehmen, ist zweifellos richtig.

Antidiabetika und Antidepressiva

Bei einem 65jährigen Patienten, dessen Diabetes mellitus mit Glibenclamid (Daonil® u.a.) und Metformin (Glucophage® u.a.) gut eingestellt ist, soll eine antidepressive Behandlung begonnen werden. Gibt es Antidepressiva, die hier ein Interaktionsrisiko darstellen?

Metformin wird unverändert über die Nieren ausgeschieden; es sollte deshalb von gleichzeitig verabreichten Medikamenten, die Zytochrome hemmen oder induzieren, nicht beeinflusst werden. Praktisch alle anderen oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glitazone) werden mindestens teilweise über CYP2C9 metabolisiert. Die Hemmung dieses Isoenzym könnte daher das Hypoglykämierisiko verstärken. Mehrere selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer sind CYP2C9-Hemmer. Dies ist insbesondere für Fluoxetin (Fluctine® u.a.), Fluvoxamin (Floxyfral® u.a.) und Sertralin (Gladem®, Zolof®) der Fall. Citalopram (Seropram® u.a.) sowie Paroxetin (Deroxat®) scheinen CYP2C9 nicht zu hemmen. Trizyklische Antidepressiva haben ebenfalls keine bekannte Hemmwirkung auf CYP2C9. Zu erwähnen ist noch, dass Johanniskraut-Präparate CYP2C9 induzieren und deshalb ebenfalls problematisch sein könnten.

Literatur

- 1 Venkatakrishnan K et al. Clin Pharmacokinet 2000; 38: 111-80
- 2 Bondolfi G et al. Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3: 55-60

- 3 Le Bloc'h Y et al. Ther Drug Monit 2003; 25: 600-8
- 4 Henry JA, Hill IR. Lancet 1998; 352: 1751-2
- 5 Lilja JJ et al. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56: 411-5
- 6 Williams DG et al. Br J Anaesth 2002; 89: 839-45
- 7 Stamer UM et al. Pain 2003; 105: 231-8
- 8 Visser LE et al. Thromb Haemost 2002; 88: 705-10
- 9 Clarke TA, Waskell LA. Drug Metab Dispos 2003; 31: 53-9
- 10 Lau WC et al. Circulation 2003; 107: 32-7
- 11 Saw J et al. Circulation 2003; 108: 921-4
- 12 Chen XP et al. Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 264-71
- 13 Werner U et al. Clin Pharmacol Ther 2003; 74: 130-7
- 14 Durr D et al. Clin Pharmacol Ther 2000; 68: 598-604
- 15 Henderson L et al. Br J Clin Pharmacol 2002; 54: 349-56
- 16 Lerman C et al. Pharmacogenetics 2002; 12: 627-34
- 17 McLellan RA et al. Drug Metab Dispos 1996; 24: 1134-8
- 18 Ha HR et al. Br J Clin Pharmacol 1995; 39: 321-6
- 19 Zullino DF et al. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17: 141-3
- 20 Michalets EL, Williams CR. Clin Pharmacokinet 2000; 39: 49-75

Diese Nummer wurde am 3. Oktober 2003 redaktionell abgeschlossen.

Die dritte Auflage unserer Broschüre «Zytochrome und ihre Bedeutung für Arzneimittelinteraktionen» ist zur Zeit in Vorbereitung und sollte in wenigen Wochen erhältlich sein. Es ist geplant, im Winter 2003/04 ein entsprechendes Programm-Modul für Palm-Computer einzuführen. Wir werden wieder darüber berichten.

Die neue Auflage unserer Broschüre kostet 22 Franken und kann mit dem diesem Heft beiliegenden Bestelltalon bestellt werden. Die Broschüre kann aber auch telefonisch oder im Internet bestellt werden.

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: Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann,
Thomas Weissenbach
Layout und Sekretariat: Verena Gysling
Abonnementspreis für den Jahrgang 25 (2003): 96 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: infomed@infomed.org
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
© 2003 Infomed Wil. All rights reserved.

MARKENNAMEN

der im Text erwähnten Arzneimittel*

(A = in Österreich, D = in Deutschland)

Citalopram

A: Seropram u.a. D: Sepram und viele andere

Efavirenz

A: Stocrin, Sustiva D: Sustiva

Fluvoxamin

A: Felixsan, Floxyfral D: Fevarin und andere

Itraconazol

A: Polantral, Sporanox D: Sempera, Siros

Norfloxacin

A: Zoroxin und andere D: Barazan und andere

Paroxetin

A: Paroxat, Seroxat D: Tagonis und andere

Rifampicin

A: Rimactan D: Eremfort und andere

Simvastatin

A: Zocord D: Denan, Zocor

* Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Berücksichtigt wurden in erster Linie Markennamen, die von den Schweizer Namen abweichen.