

|   |        |                   |
|---|--------|-------------------|
| Jahrgang 14   | Nr. 21 | 14. November 1992 |
| <b>Salmeterol</b> (N. Gallmann) .....   |        | 81                |
| Ein neues Betamimetikum, das wie Formoterol nur zweimal täglich inhaliert werden muss.  |        |                   |
| <b>Orales Magnesium in der Schwangerschaft?</b> (U. von Mandach) .....  |        | 83                |
| Die Einnahme von Magnesium schützt schwangere Frauen nicht sicher vor hypertensiven Erkrankungen oder vorzeitiger Wehentätigkeit. |        |                   |

## Synopsis

### Salmeterol

N. Gallmann

Salmeterol-Xinafoat (Serevent®) ist ein langwirkender, selektiver  $\beta_2$ -Rezeptoragonist, der zur inhalativen Behandlung des Asthma bronchiale empfohlen wird.

#### Chemie/Pharmakologie

Die chemische Struktur von Salmeterol entspricht weitgehend derjenigen von Salbutamol (Ventolin® u.a.), weist aber zusätzlich eine lange, lipophile Seitenkette auf. Bei der Rezeptorbesetzung durch Salmeterol wird die Seitenkette an eine hydrophobe Region ausserhalb des  $\beta$ -Rezeptors gebunden. Die verlängerte Wirkungsdauer beruht vermutlich auf dieser «Exo-Bindung». Die  $\beta_2$ -Selektivität entspricht derjenigen von Salbutamol. Auch die maximale Bronchodilatation, die mit üblichen Dosen dieser beiden Medikamente erreicht werden kann, ist vergleichbar.<sup>1</sup>

Für den Verlauf des Asthma bronchiale spielen nach heutigen Ansichten chronisch-entzündliche Veränderungen in der Wand der Atemwege eine wichtige Rolle. Deshalb wurde Salmeterol auch auf weitere antiasthmatische Eigenschaften geprüft: In vitro hemmt es die Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Mastzellen und Makrophagen.<sup>1</sup> Im Sinne einer Entzündungshemmung lassen sich auch die Resultate einer klinischen Studie interpretieren: bei acht Patienten hemmte eine Dosis von 50  $\mu\text{g}$  Salmeterol über einen Zeitraum von 36 Stunden die allergeninduzierte Überempfindlichkeit der Bronchien.<sup>2</sup> Dennoch halten die meisten Experten eine entzündungshemmende Wirkung von Salmeterol für ungenügend dokumentiert.<sup>1,3</sup>

#### Pharmakokinetik

Die klinische Wirkung von Salmeterol setzt nach 10 bis 20 Minuten ein, wobei der Wirkungseintritt bei der Pulverin-

halation schneller erfolgt als beim Dosieraerosol. Eine maximale Wirkung wird nach 3 bis 4 Stunden erreicht; die bronchodilatatorische Wirkung hält 12 bis 16 Stunden an. Im Vergleich dazu setzt die Wirkung von Salbutamol nach 5 bis 10 Minuten ein, erreicht ein Maximum nach 1 bis 2 Stunden und dauert 4 bis 6 Stunden an.

Nach oraler Verabreichung beträgt die Eliminationshalbwertszeit 3 bis 4 Stunden, vergleichbar mit derjenigen von Salbutamol. Salmeterol wird vorwiegend durch Hydroxylierung metabolisiert. Die Ausscheidung erfolgt vor allem mit dem Stuhl (57%), weniger mit dem Urin.<sup>1</sup>

#### Klinische Studien

Wenn auch bisher erst wenige klinische Studien in den Einzelheiten veröffentlicht sind, kann die *langanhaltende bronchodilatatorische Wirkung* von Salmeterol doch als *gut dokumentiert* gelten.

In einer vier Wochen dauernden Multizenterstudie wurden bei 692 Personen mit leichtem bis mittelschwerem Asthma *verschiedene Salmeterol-Dosen* (zweimal täglich 12,5, 50 oder 100  $\mu\text{g}$ ) mit *Placebo* verglichen. Salmeterol ergab eine dosisabhängige Verbesserung des Peak-Flows morgens und abends, eine Verminderung der Schwankungen des Peak-Flows während des Tages und einen geringeren Bedarf an Salbutamol (das als Reserve-Bronchodilatator zur Verfügung stand). Unabhängig von der Dosis ergab Salmeterol auch eine signifikante Reduktion der Asthmasymptome tagsüber und des nächtlichen Erwachens. Die Verabreichung von täglich zweimal 50  $\mu\text{g}$  Salmeterol wurde als optimal beurteilt.<sup>4</sup>

In einer Doppelblindstudie bei 20 Personen mit *nächtlichem Asthma* wurde die Wirkung von Salmeterol auf die Schlafqualität geprüft. Es zeigte sich, dass das Medikament in einer Dosis von täglich zweimal 50  $\mu\text{g}$  zu mehr Tiefschlaf und zu einer kürzeren Einschlafzeit führte, wobei allerdings die Schlafqualität subjektiv nicht signifikant verbessert wurde. In höherer Dosis (zweimal täglich 100  $\mu\text{g}$ ) ergab sich keine positive Auswirkung auf den Tiefschlaf.<sup>5</sup>

In einer grossen Doppelblindstudie erwies sich Salmeterol (2mal 42 µg täglich) als *besser wirksam als Salbutamol* (4mal 180 µg täglich) oder als Placebo. Diese Studie, die 12 Wochen dauerte, umfasste 234 Patienten mit leichtem oder mittelschwerem Asthma, von denen knapp ein Drittel auch inhalative Steroide anwandte. Alle Patienten konnten bei Bedarf Salbutamol als Reserve-Bronchodilatator einsetzen. Salmeterol führte zu einer Verbesserung des Peak-Flows und der Sekundenkapazität («Forced Expiratory Volume in 1 second», FEV<sub>1</sub>), die nicht nur gegenüber der Placebogruppe, sondern zum Teil auch gegenüber der Salbutamolgruppe signifikant war. Auch die subjektiven Symptome wurden von Salmeterol signifikant günstiger beeinflusst.<sup>6</sup> Ähnliche Resultate hat eine noch grössere, europäische Studie ergeben, in der Salmeterol ebenfalls mit Salbutamol verglichen wurde. Diese Studie ist bisher erst in einem Kurzbericht veröffentlicht worden.<sup>7</sup>

In einer weiteren, noch unveröffentlichten Studie soll Salmeterol auch besser als *Terbutalin* (Bricanyl®) gewirkt haben.<sup>1</sup> Dagegen *fehlt bisher ein Vergleich mit Formoterol* (Foradil®), dem in der Schweiz schon seit 1990 erhältlichen langwirkenden Bronchodilatator.

Gemäss einem Kurzbericht von einer Crossover-Studie, die allerdings nur zwei Wochen dauerte, ist dagegen Salmeterol bei mittelschwerem Asthma auch wirksamer als ein individuell dosiertes *Theophyllin-Retardpräparat*.<sup>8</sup>

Mehrere kleine Studien zeugen von der langanhaltenden Wirksamkeit einer Salmeterol-Einzeldosis bei *anstrengungsinduziertem Asthma*. Im Gegensatz zu Placebo, Cromoglicinsäure (Lomudal®) und Salbutamol hatte Salmeterol noch sechseinhalb bis neun Stunden nach der Verabreichung eine Schutzwirkung gegen die anstrengungsinduzierte Verminderung des FEV<sub>1</sub>.<sup>9-11</sup>

Salmeterol ist auch *Kindern* mit Asthma gegeben worden und hat sich dabei in Dosen von 25 oder 50 µg als wirksam erwiesen.<sup>11,12</sup>

### **Unerwünschte Wirkungen**

Wie alle β<sub>2</sub>-Rezeptoragonisten kann Salmeterol Muskeltremor, Kopfschmerzen, eine erhöhte Herzfrequenz oder eine Hypokaliämie hervorrufen. Diese unerwünschten Wirkungen sind bei einer Dosis von zweimal täglich 50 µg selten und mit denjenigen von therapeutischen Salbutamol-Dosen vergleichbar. Höhere Dosen verursachen die erwähnten Nebenwirkungen häufiger.

In den bisher veröffentlichten Studien ist in bezug auf die bronchodilatatorische Wirkung von Salmeterol keine *Toleranzentwicklung* beobachtet worden, d.h. die initial wirksame Dosis bewirkte auch nach drei Monaten noch eine gleichwertige Bronchodilatation.<sup>6,13</sup> In einer Doppelblindstudie wurde aber auch die Wirkung von Salmeterol auf die Überempfindlichkeit der Atemwege auf *Methacholin* geprüft. Hier ergab Salmeterol anfänglich einen deutlichen Schutz gegen die Methacholin-Provokation; nach vier und acht Wochen regelmässiger Behandlung war dieser Schutzeffekt aber weitgehend verschwunden.<sup>13</sup>

Ein Rebound-Phänomen nach Absetzen von Salmeterol ist nicht beobachtet worden.<sup>1</sup>

### **Dosierung, Verabreichung, Kosten**

Salmeterol (Serevent®) ist als Dosieraerosol (25 µg pro Sprühstoss) und als Pulverinhalation (mit Diskhaler, 50 µg pro Inhalation) erhältlich. Das Medikament ist bisher nicht kassenzulässig. Es wird empfohlen, zweimal täglich 50 µg zu inhalieren; in schweren Fällen kann die Dosis verdoppelt werden. Von der Verabreichung an Kinder wird vorläufig mangels genügender Daten abgeraten. Die Erfahrungen mit Salmeterol in der Schwangerschaft sind noch sehr begrenzt. Besondere Vorsicht ist bei kardiovaskulären Erkrankungen, bei Hyperthyreose und bei Diabetes mellitus angezeigt.

Die Tageskosten einer Salmeterolbehandlung sind sehr hoch: sie liegen zwischen Fr. 2.65 (übliche Dosis, grosse Packung) und Fr. 6.10 (doppelte Dosis, kleine Packung). Eine übliche Formoteroldosis (2mal 12 µg) kostet 1 Franken pro Tag, mit Salbutamol-Generika (z.B. Ecovent®, 4mal 200 µg) liegen die Tageskosten bei 65 Rappen.

### **Kommentar**

*Wie mit Formoterol ist mit Salmeterol die Möglichkeit gegeben, mittels einer Inhalation alle 12 Stunden eine praktisch kontinuierliche betamimetische Wirkung aufrechtzuerhalten. Die Vorteile – insbesondere für Personen mit einem nächtlichen oder frühmorgendlichen Asthma – erscheinen offensichtlich. Es ist schade, dass Salmeterol bisher nicht genauer mit dem wesentlich billigeren Formoterol verglichen worden ist. Im Gegensatz zu den kurzwirkenden Betamimetika (und zu Formoterol) zeichnet sich Salmeterol durch einen leicht verzögerten Wirkungseintritt aus. Zweifellos eignet sich das neue Medikament nur für eine regelmässige Anwendung und nicht für den Einsatz «nach Bedarf».*

*Salmeterol hat möglicherweise nicht nur bronchodilatatorische, sondern noch andere (entzündungshemmende?) Wirkungen. Diese sind aber bisher viel zu wenig identifiziert, als dass man deswegen eine echte entzündungshemmende Behandlung mit Kortikosteroiden vernachlässigen dürfte!*

*Die Frage, ob Betamimetika besser regelmässig oder «nach Bedarf» angewendet werden, ist auch heute noch nicht klar beantwortet. In diesem Zusammenhang verdient die Studie, die unter Salmeterol einen abnehmenden Schutz vor Bronchospasmen durch Methacholin-Provokation fand, besondere Beachtung. Sorgfältige Langzeitstudien sind unerlässlich, um einen echten Nutzen der langwirkenden Betamimetika sicherzustellen.*

### **Literatur**

- 1 Brogden RN, Faulds D. *Drugs* 1991; 42: 895-912
- 2 Twentyman OP et al. *Lancet* 1990; 336: 1338-42
- 3 Lipworth BJ. *Drug Saf* 1992; 7: 54-70
- 4 Dahl R et al. *Eur Respir J* 1991; 4: 1178-84
- 5 Fitzpatrick MF et al. *Br Med J* 1990; 301: 1365-8
- 6 Pearlman DS et al. *N Engl J Med* 1992; 327: 1420-5
- 7 Britton M. *Eur Respir J* 1990; 3: 226s
- 8 Fjellbirkeland L, Gulsvik A. *Clin Exp Allergy* 1990; 20 (Suppl 1): 94
- 9 Anderson SD et al. *Chest* 1991; 100: 1254-60
- 10 Guerin JC et al. *Rev Mal Respir* 1992; 9 (Suppl 1): R27-30
- 11 Green CP, Price JF. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1014-7
- 12 Verberne A et al. *Am Rev Respir Dis* 1991; 4 (Suppl A): A20
- 13 Cheung D et al. *N Engl J Med* 1992; 327: 1198-203

## Orales Magnesium in der Schwangerschaft?

U. von Mandach

Manuskript durchgesehen von J. Eberhard, J. Passweg & H. Schneider

Magnesium gehört mit Eisen, Kalzium und einzelnen Vitaminen zu den Nahrungsbestandteilen, für welche ein erhöhter Bedarf während der Schwangerschaft propagiert wird. Der Magnesiumgehalt einer durchschnittlichen Kost beträgt zwischen 10 und 20 mmol pro Tag; besonders Gemüse und Getreide enthalten Magnesium.<sup>1</sup> Zwar besteht kein Grund zur Annahme, dass sich eine schwangere Frau in der Schweiz mit der Nahrung nicht genügend Magnesium zuführt. Dennoch nimmt die Magnesium-Plasmakonzentration oft im Verlaufe der Schwangerschaft (speziell im letzten Drittel) ab.

So findet sich in diesen Fällen im Vergleich mit Nichtschwangeren eine *Hypomagnesiämie*.<sup>2-5</sup> Verschiedene Untersuchungen sprechen dafür, dass es sich jedoch dabei nicht um einen eigentlichen Magnesiummangel handelt. Zudem lässt sich eine Hypomagnesiämie sowohl bei Frauen mit einer normalen Schwangerschaft als auch bei solchen mit Komplikationen (Hypertonie, Präeklampsie) beobachten.<sup>5</sup> Die Abnahme des Magnesiumspiegels könnte mit der im Verlauf der Schwangerschaft zunehmenden *Hämodilution* zusammenhängen. Dieser Schluss ist zulässig, da der Magnesiumspiegel eine signifikante Korrelation mit der Abnahme der Plasmaproteine zeigt.<sup>5</sup> Gemäss einer grossen dänischen Studie besteht kein Zusammenhang zwischen spontaner Magnesiumzufuhr, Magnesium-Plasmaspiegeln und Schwangerschaftskomplikationen.<sup>6</sup> Offen bleibt, ob in Einzelfällen dennoch andere Ursachen für eine Hypomagnesiämie berücksichtigt werden müssen. So könnten die Bedürfnisse des Feten oder auch eine erhöhte renale Ausscheidung<sup>3</sup> zu einem relativen Defizit führen.

### Pharmakologie

Magnesium ist an verschiedenen Prozessen beteiligt, die der *Steuerung der Muskelkontraktilität* dienen. So ist Magnesium als Kofaktor aktiv bei enzymatischen Reaktionen, die zu einer Abnahme der Kalziumkonzentration im Inneren der Muskelzellen führen.<sup>7,8</sup> Da Kalzium in der glatten Muskulatur den wichtigsten Faktor zur Kontraktionsauslösung darstellt, ergibt die Senkung der Kalziumkonzentration im Zytosol eine Relaxation der Muskelzelle. Magnesium soll andererseits auch an der Aktivierung eines Enzymsystems beteiligt sein, das die Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat (AMP) fördert.<sup>9-11</sup> Auch dies begünstigt eine Muskelrelaxation, da das zyklische AMP hemmend auf den Kontraktionsablauf ein-

wirkt. Hochdosiertes intravenöses Magnesiumsulfat verstärkt daher die tokolytische Wirksamkeit von  $\beta_2$ -Sympathomimetika, die ebenfalls zur Bildung von zyklischem AMP beitragen.<sup>12</sup> Magnesium soll zudem eine kardioprotektive Wirkung ausüben, die im Zusammenhang mit einer sympathomimetischen Wirkung an den  $\beta_1$ -Rezeptoren des Myokards von Bedeutung sein kann. Klinisch hat sich Magnesium bei der *Tokolyse* sowohl in Kombination mit Betamimetika als auch allein als wirksam gezeigt.<sup>13,14</sup> Gut dokumentiert ist auch die Anwendung von intravenösem Magnesiumsulfat bei *Präeklampsie* und drohender Eklampsie.<sup>15</sup>

### Gründe für eine orale Verabreichung

Aus der Beobachtung, dass Schwangere oft eine relative Hypomagnesiämie aufweisen, hat sich in den letzten Jahren die Tendenz entwickelt, jeder schwangeren Frau einen Magnesiummangel zuzuordnen. So stand bei der Verabreichung von Magnesium zunächst der Gedanke einer eigentlichen Substitution im Vordergrund. Berücksichtigt man zudem die beschriebenen Wirkungen von Magnesium, so können auch eine *vorzeitige Wehentätigkeit* (d.h. eine drohende Frühgeburt) und *hypertensive Schwangerschaftserkrankungen* in Verbindung mit einem Magnesiummangel gebracht werden. Einer Verabreichung von Magnesium käme also auch eine prophylaktische Wirkung zu. Die heute vorliegenden Studienresultate erlauben eine kritische Beurteilung dieser Annahmen.

### Kontrollierte Studien

In einer Multizenterstudie erhielten 485 schwangere Frauen täglich 15 mmol Magnesium in Form von Magnesiumaspartat-Tabletten; in den meisten Fällen wurde die Behandlung im ersten Drittel der Schwangerschaft begonnen. Im Vergleich mit 500 Schwangeren, die Placebo erhielten, traten bei den aktiv behandelten Frauen signifikant ( $p < 0,05$ ) weniger Frühgeburten und weniger hypertensive Erkrankungen auf.<sup>16</sup> Dieses Ergebnis wird allerdings durch die Tatsache relativiert, dass etwa die Hälfte der Frauen die Medikation nur unregelmässig einnahm. Zudem fanden sich für Schwangere, die ihr Medikament unregelmässig einnahmen, sowohl in der Magnesium- als auch in der Placebogruppe die ungünstigeren Resultate. Als Nachteil muss auch gewertet werden, dass nicht die einzelnen Probandinnen, sondern die Schwangerenberatungsstellen randomisiert wurden. Dennoch empfehlen die Autoren der Studie eine Magnesiumsubstitution bei allen Schwangeren.<sup>16</sup>

Eine vergleichbare Studie, in der 278 Frauen spätestens von der 16. Schwangerschaftswoche an Magnesium (15 mmol/Tag) erhielten, ergab ein ähnliches Resultat: Frauen, die Magnesium erhielten, mussten seltener hospitalisiert werden und hatten weniger Frühgeburten (Signifikanzniveau:  $p < 0,05$ ) als solche, die nur Placebo erhielten. Unterschiede in bezug auf den Blutdruck fanden sich nicht.<sup>17</sup> Auch in dieser Studie ergaben sich Compliance-Probleme; die Aussagekraft der Studie wird zudem durch

methodische Mängel (keine Randomisierung, keine echte Doppelblindstudie) reduziert.

Randomisiert war dagegen eine andere Studie, in welche 374 primigravide junge Frauen zwischen der 13. und 24. Schwangerschaftswoche aufgenommen wurden. Allen Frauen wurde ein kombiniertes Vitaminpräparat gegeben, das unter anderem etwa 4 mmol Magnesium enthielt. Bei je der Hälfte wurde für die weitere Schwangerschaft die Wirkung von zusätzlichem Magnesium (15 mmol/Tag) und Placebo verglichen. Dieser Vergleich ergab keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen; weder der Blutdruck noch die Inzidenz von vorzeitiger Wehentätigkeit wurde fassbar von Magnesium beeinflusst.<sup>18</sup> Eine eigene Untersuchung bei 490 Schwangeren schliesslich vermochte den Nutzen einer allgemeinen Magnesiumsubstitution ebenfalls *nicht* zu bestätigen. Zwar gab es in der mit täglich 15 mmol Magnesium behandelten Gruppe weniger Frühgeburten und mangelentwickelte Kinder; im Vergleich mit der Placebogruppe konnte aber kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Auch in der Häufigkeit hypertensiver Erkrankungen wurde kein Unterschied zwischen den mit Magnesium bzw. mit Placebo behandelten Frauen gesehen.<sup>19</sup>

### Nicht-dokumentierte Wirkungen von Magnesium

In keiner der genannten Studien wurde eine Reduktion von allenfalls in der Schwangerschaft auftretenden *Wadenkrämpfen* dokumentiert. Wadenkrämpfe sind ein Problem, für das Magnesiumpräparate wiederholt mit scheinbar gutem Erfolg eingesetzt worden sind. Der korrekte Nachweis dieser Wirkung steht jedoch nach wie vor aus. Nicht zu vergessen sei schliesslich die in der Schwangerschaft häufige und hartnäckige *Obstipation*, welche sich mit der üblichen Tagesdosis oraler Magnesiumpräparate (15 mmol) oft erfolgreich beheben lässt.

### Schlussfolgerungen

*Die von vielen Autoren beschriebene Abnahme des Magnesium-Plasmaspiegels in der normalen Schwangerschaft stellt einen zwar noch ungeklärten, jedoch physiologischen Prozess dar und ist nicht mit einem Magnesiummangel gleichzusetzen. Es ist zudem nicht nachgewiesen, dass eine Hypomagnesiämie eine Ursache von Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie oder vorzeitige Wehentätigkeit darstellt. Die Verabreichung von oralem Magnesium in kontrollierten Studien hat so widersprüchliche Resultate gezeitigt, dass diese Medikation **nicht generell für alle Schwangeren in der ganzen Schwangerschaft** empfohlen werden kann. Möglich ist jedoch, dass bestimmte Risikopatientinnen von oralem Magnesium profitieren.*

*Als sinnvoll können insbesondere die folgenden Anwendungen gelten:*

*– Die orale Verabreichung im Anschluss an eine intravenöse Magnesiumbehandlung, die wegen akut drohender Frühgeburt oder Präeklampsie notwendig wurde*

*– Die Verabreichung zur Wirkungsverstärkung und Kardio-protektion bei der Tokolyse mit intravenösen Betamimetika*

*– Die Substitution bei Schwangeren, die sich manifest einseitig-magnesiumarm ernähren.*

*Im Einzelfall kann die orale Magnesiumgabe auch zur Prophylaxe bei Multigravidae, die bei früheren Schwangerschaften Frühgeburtsbestrebungen hatten, in Betracht gezogen werden. Auch bei Wadenkrämpfen und zur Stuhlregulation kann Magnesium versuchsweise zum Einsatz gelangen.*

*Als Tagesdosis gelten 15 bis 20 mmol Magnesiumspartat als gut verträglich. Diese Dosis wirkt sich auf den Stuhlgang aus, verursacht aber in der Regel keinen Durchfall. Die meisten im Handel erhältlichen oralen Präparate enthalten 5 mmol Magnesium pro galenische Einheit.*

### Literatur

- 1 Aikawa JK. World Rev Nutr Diet 1978; 28: 112-42
- 2 DeJorge FB et al. Obstet Gynecol 1965; 25: 253-4
- 3 Spätling L et al. Magnesium Bull 1985; 3: 91-3
- 4 Kurzel RB. Am J Perinatol 1991; 8: 119-27
- 5 Seydoux J et al. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 207-11
- 6 Skajaa K et al. Br J Obstet Gynaecol 1991; 98: 919-28
- 7 Paul RJ, Rüegg JC. Am J Physiol 1988; 255: C465-72
- 8 Eggermont JA et al. Biomed Biochim Acta 1989; 48: 370-81
- 9 Krawietz W, Erdmann E. Magnesium Bull 1979; 3: 183-6
- 10 Meisheri KD, McNeill JH. Can J Physiol Pharmacol 1979; 57: 1177-82
- 11 von Mandach U et al. Br J Clin Pharmacol 1993; 35: 324-6
- 12 Wischnik A et al. in Weidinger H, ed. Magnesium und Schwangerschaft. Weinheim: Beltz-Verlag, 1983; 137-43
- 13 Ferguson JE et al. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 166-71
- 14 Hollander DI et al. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 631-7
- 15 Pritchard JA et al. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 951-63
- 16 Kovács L et al. Geburtsh Frauenheilk 1988; 48: 595-600
- 17 Spätling L, Spätling G. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95: 120-5
- 18 Sibai BM et al. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 115-9
- 19 von Mandach U et al. in Weidinger H, ed. Bioelemente und Schwangerschaft. Berlin: Blackwell Wissenschaft, 1992; 130-5

---

### Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. Ursula von Mandach, Frauenklinik, Universitätsspital, CH-8091 Zürich  
PD Dr. J. Eberhard, Frauenklinik, Thurgauisches Kantonsspital, CH-8500 Frauenfeld  
Dr. J. Passweg, Departement für Innere Medizin, Kantonsspital, CH-4031 Basel  
Prof. Dr. H. Schneider, Universitäts-Frauenklinik, Schanzeneckstr. 1, CH-3012 Bern

---

## pharma-kritik

---

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

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 86.- (Studenten Fr. 43.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-  
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18  
© 1992 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.