

Jahrgang 11

Nr. 8

28. April 1989

<b>Vitamin A und Schwangerschaft</b> (U. von Mandach).....	29
Retinol – Carotin – Isotretinoin – Multivitaminpräparate – Teratogene Wirkung – Fehlbildungen	
<b>Cisaprid</b> (UP. Masche) .....	31
Refluxösophagitis – Dyspepsie – Magenentleerungsstörungen – Metoclopramid – Domperidon	

## Synopsis

### Vitamin A und Schwangerschaft

U. von Mandach

In den letzten Jahren ist wiederholt auf die teratogenen Wirkungen von Vitamin A-Säurederivaten hingewiesen worden. Die Frage ist deshalb berechtigt, ob Vitamin A selbst ebenfalls zu Fehlbildungen führen kann.

#### Vorkommen und Verhalten im Körper

Der Vitamin A-Alkohol (all-trans-Retinol) ist die biologisch aktivste Form der verschiedenen natürlich vorkommenden Vitamin A-Analoga. In veresterter Form (als Retinylester) kommt das Vitamin in *tierischen* Geweben (besonders in der Leber), in der Milch und in Eiern vor. *Karotten*, weniger auch andere Gemüse, enthalten  $\beta$ -Carotin, welches in der Darmschleimhaut zu Retinol umgewandelt wird. Vitamin A wird in der Leber gespeichert; nach Bedarf wird Retinol mobilisiert und mit einem speziellen Protein (dem «retinolbindenden Protein») transportiert. Nach Zufuhr einer grösseren Dosis Retinol kann es viele Monate dauern, bis diese Menge aus der Leber wieder mobilisiert wird.

Unter dem Begriff «Retinoide» werden heute die natürlich vorkommenden Substanzen mit Vitamin A-Aktivität und synthetische Retinolderivate zusammengefasst. Synthetische Retinoide wie Etreinat (Tigason®) und Isotretinoin (Roaccutan®) werden – im Gegensatz zu Retinol – im Plasma nicht an das retinolbindende Protein, sondern an Albumine gebunden. Diese Tatsache ist wahrscheinlich für die toxischen Effekte dieser Retinoide verantwortlich; auch das natürliche Vitamin kann zu toxischen Auswirkungen führen, wenn die Kapazität des retinolbindenden Proteins überfordert ist (z.B. nach Vitamin A-Megadosen).<sup>1</sup>

#### Wirkungen der Retinoide

Retinoide besitzen eine ausgeprägte Wirkung auf die *Differenzierung* und *Proliferation* von Zellen. So ist Vitamin A für das Wachstum und den Normalzustand und Funktionen der Epithelien verantwortlich. Man nimmt an, die Retinoide üben ihre Wirkung durch einen Einfluss auf die *genetische Expression* der Zellen aus. Auch die toxischen und teratogenen Effekte beruhen wahrscheinlich auf diesem Mechanismus.

Die Aldehydform (Retinal) ist zusammen mit Opsin am Sehprozess beteiligt.

#### Vitaminbedarf

Die Vitamin A-Dosis wird meistens in internationalen Einheiten (IE) angegeben. Eine IE Vitamin A entspricht der Aktivität von 0,3  $\mu$ g Retinol. Für Erwachsene wird eine tägliche Zufuhr von 4000 bis 5000 IE empfohlen. Eine ausgewogene Mischkost enthält etwa 7500 IE Vitamin A pro Tag. Um toxische Effekte zu vermeiden, soll die chronische Einnahme höherer Dosen vermieden werden. (Eine überreichliche Zufuhr von pflanzlichem  $\beta$ -Carotin ist allerdings problemlos, da die Umwandlung von Carotin in Retinol durch hohe Carotinmengen gehemmt wird.)

#### Multivitaminpräparate

Die meisten in der Schweiz erhältlichen Multivitaminpräparate enthalten 4000 bis 6000 IE Vitamin A (Retinol) pro galenische Einheit; einige enthalten aber höhere Dosen, siehe Tabelle 1. Viele dieser Präparate werden für die Anwendung in der Schwangerschaft empfohlen, obwohl keine sicheren Anhaltspunkte vorliegen, dass schwangere Frauen mehr Vitamin A als andere Personen benötigen. Auffällig ist der Gegensatz zwischen zwei Patienten-Informationstexten der gleichen Firma: Zu Elevit® Pronatal, welches 6000 IE pro Tablette enthält, wird gesagt, bei vorschriftsgemässer Anwendung sei die Unschädlichkeit des Präparates für das werdende Kind «erwiesenermassen auch für die kritischen ersten drei Schwangerschaftsmonate» gewährleistet. Andererseits warnt der Text zu Supradyn® N (mit 3333 IE/Einheit) ausdrücklich vor einer mög-

Tabelle 1: *Vitamin A-haltige Multivitaminpräparate (Auswahl)*

Markennamen	Galenische Formen	Vitamin-A-Dosis*
<i>Typische «Schwangerschaftspräparate»</i>		
Elevit® Pronatal	Tabletten	6'000
Materna® 1.60	Tabletten	8'000
Natabec®	Kapseln	4'000
Obron-F®	Dragées	5'000
<i>Weitere Präparate mit der Indikation «Schwangerschaft»</i>		
Cimexon®	Brausetabletten	10'000
Jemalt® 13+ 13	Pulver**	5'000
Kintavit®	Kapseln	12'500
Maxivit®	Dragées, Brausetabl.	25'000
Pharmatovit®	Kapseln	4'000
Vi-caps®	Kapseln	6'000
Vitarnin®	Brausetabletten	10'000
<i>Andere</i>		
Geval®	Kapseln	5'000
Halibut C-fit®	Kapseln	5'000
Nestrovit®	Tabletten	1'670
Supradyn® N	Dragées, Kapseln, Brausetabl.	3'333
Viterra®	Dragées	5'000
Vitiron®	Brausetabletten	10'000
	Kapseln	12'500

\* IE pro galenische Einheit

\*\* Dosis berechnet auf 20 g Pulver

lichen Schädigung des Foeten durch hohe Vitamin A-Dosen; das Präparat soll «nur mit ausdrücklichem Einverständnis des Arztes» eingenommen werden!

Nur Maxivit® enthält zurzeit noch 25'000 IE Vitamin A pro Dragée oder pro Brausetablette. Diese Megadosis soll nächstens auf 5000 IE/Einheit reduziert werden.

### Kann Vitamin A Fehlbildungen erzeugen?

Das teratogene Potential der *Vitamin A-Säurederivate* ist beträchtlich; das Risiko, dass ein Isotretinoin-exponierter Foetus Fehlbildungen entwickelt, beträgt rund 25%. (Bei Thalidomid wurde das entsprechende Risiko auf 20% geschätzt.<sup>2</sup>) Dokumentiert sind zwar kaum 100 Fälle; Experten meinen aber, die tatsächliche Fallzahl sei viel grösser.<sup>3</sup> In Tabelle 2 sind die wichtigsten Isotretinoin-bedingten Fehlbildungen zusammengestellt. Unter Etretnat ist das Fehlbildungsmuster ähnlich; Herzanomalien sind aber bisher unter Etretnat nicht beschrieben worden.<sup>4</sup>

Mindestens 100 Studien mit *Tierversuchen* haben auch eindeutig dokumentiert, dass *Vitamin A* (Retinol) in sehr hohen Dosen (5 bis 10 Mio. IE) Fehlbildungen hervorruft,

Tabelle 2: *Typische Isotretinoin-Fehlbildungen*

Kraniofaziale Fehlbildungen:
– Anotie oder Mikrotie
– Kleiner oder fehlender äusserer Gehörgang
Zentralnervöse Fehlbildungen:
– Hydrozephalus
– Dysfunktion von Hirnnerven
Kardiovaskuläre Fehlbildungen:
– Septumdefekte
– Anomalien des Aortenbogens
Thymus-Aplasie
Urogenitale Fehlbildungen

die denjenigen unter therapeutischen Dosen von synthetischen Retinoiden entsprechen.<sup>5</sup>

Dagegen sind bisher *beim Menschen* nur Einzelfälle bekannt, in denen ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Vitamin A-haltigen Präparaten in der Schwangerschaft und angeborenen Fehlbildungen vermutet wird.<sup>5-7</sup>

12 solche Fälle sollen der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) gemeldet worden sein; 6 weitere Fälle sind publiziert worden. Das Fehlbildungsmuster entsprach dabei ungefähr den in den Tierversuchen beobachteten Befunden, d.h. es fanden sich Fehlbildungen des Zentralnervensystems, Gaumen- oder Lippenspalten und Anomalien des Harntrakts. Die während der kritischen Schwangerschaftsphase eingenommenen Vitamin A-Dosen betragen zwischen 18'000 und 500'000 IE pro Tag.

Gemäss einer Fall-Kontroll-Studie, die 12'296 Neugeborene mit Fehlbildungen erfasste, steigt das Fehlbildungsrisiko mit höheren Vitamin A-Dosen an. Diese Studie ist aber bisher erst sehr summarisch rapportiert worden.<sup>8</sup>

Somit ist Vitamin A bis jetzt nicht eindeutig als Ursache von menschlichen Fehlbildungen identifiziert, kann aber – besonders in höheren Dosen – auch nicht als sicher harmlos bezeichnet werden. Die amerikanische Teratology Society hat 1987 empfohlen, mit Vitaminpräparaten während der Schwangerschaft maximal 8000 IE Vitamin A pro Tag zu verabreichen.<sup>9</sup> In vielen Ländern (auch in der Schweiz) streben die Arzneimittelbehörden heute an, die in Multivitaminpräparaten enthaltene Vitamin A-Dosis zu senken. In der Bundesrepublik Deutschland gilt seit 1988 für Präparate, die in der Schwangerschaft empfohlen werden, eine Obergrenze von 7500 IE Vitamin A (als Retinol) pro galenische Einheit.<sup>10</sup>

### Schlussfolgerungen

*Für Frauen mit ausgewogener Ernährung besteht allgemein und auch in der Schwangerschaft kein Bedarf, Vitamin A zusätzlich in Form von Medikamenten einzunehmen. Obwohl zurzeit ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Vitamin A-haltigen Supplementen in der Schwangerschaft und angeborenen Fehlbildungen nicht generell gegeben ist, muss vermutet werden, dass das Risiko mit steigenden Vitamin A-Dosen zunimmt. Es wäre deshalb wünschenswert, dass die Vitamin A-Dosis in Multivitaminpräparaten allgemein auf 3000 bis maximal 5000 IE (pro galenische Einheit) gesenkt würde. Die Patienten-Informationstexte sollten generell auf das mögliche Fehlbildungsrisiko hinweisen und von einer Dosissteigerung abraten. Vitamin A-Megadosen sind bei Frauen während des fortpflanzungsfähigen Alters kontraindiziert. Das Beispiel der für schwangere Frauen bestimmten Multivitaminpräparate illustriert einmal mehr die Problematik einer ungezielten, unkritischen Behandlung mit Kombinationspräparaten, die Substanzen von höchst unterschiedlichem Wert enthalten.*

### Literatur

- 1 D.S. Goodman: N. Engl. J. Med.310: 1023, 1984
- 2 C.E. Orfanos et al.: Drugs34: 459, 1987
- 3 E.J. Lammer et al.: Lancet2: 503, 1988
- 4 M. David et al.: Med. Toxicol.3: 273, 1988
- 5 F.W. Rosa et al.: Teratology33: 335, 1986
- 6 F.W. Rosa et al.: Teratology36: 272, 1987

- 7 I.B. Bernhardt und D.J. Dorsey: *Obstet. Gynecol.*43: 750, 1974  
8 M.L. Martínez-Frías und J. Salvador: *Lancet*: 236, 1988  
9 Teratology Society Position Paper: *Teratology*35: 269, 1987  
10 G. Laschinski und H. Spielmann: *Geburtsh. Frauenheilk*48: 196, 1988

---

## Synopsis

---

### Cisaprid

UP. Masche

Cisaprid (Prepulsid®) wird zur Therapie von Refluxösophagitis, Magenentleerungsstörungen und funktionellen Oberbauchbeschwerden empfohlen.

#### Chemie/Pharmakologie

Cisaprid, ein substituiertes Benzamid, ist strukturell entfernt mit Metoclopramid verwandt. Die Wirkung von Cisaprid scheint vor allem darauf zu beruhen, dass es die Sekretion von Acetylcholin aus den Nervenzellen des Auerbach'schen Plexus steigert und so die glatten Muskelzellen des Magen-Darm-Traktes stimuliert. Daneben sind wohl auch nicht-cholinerge Mechanismen mitbeteiligt; so wird zum Beispiel eine Wirkung auf den Serotonin-Stoffwechsel diskutiert. Der Meissner'sche Plexus, der im Magen-Darm-Trakt die Sekretion steuert, wird von Cisaprid nicht beeinflusst. Ein antidopaminergereffekt, der etwa bei Metoclopramid oder Domperidon eine wichtige Rolle spielt und zu deren antiemetischen Wirkung beiträgt, lässt sich bei Cisaprid nicht nachweisen. Cisaprid kann die Plasmaspiegel gastrointestinaler Hormone verändern: So fand man nach Cisaprid-Einzeldosen erhöhte Spiegel des pankreatischen Polypeptides und von Cholecystokinin, während sich nach einer einwöchigen Therapie eine Abnahme der Cholecystokinin-Konzentration feststellen liess.<sup>1</sup>

Cisaprid erhöht den Tonus des unteren Ösophagusphinkters, beschleunigt die Magenentleerung und fördert die Motilität von Magen, Dünn- und Dickdarm; allerdings fand sich bei Vergleichen mit Placebo nicht immer ein signifikanter Unterschied. Ob auch die Ösophagusperistaltik gesteigert wird, ist noch unklar.<sup>2</sup>

#### Pharmakokinetik

Fast alle pharmakokinetischen Daten zu Cisaprid liegen nur in Zusammenfassungen<sup>2,3</sup> vor und beziehen sich auf bislang unveröffentlichte Ergebnisse, die allein der Herstellerfirma detailliert zur Verfügung stehen. Bei Kindern ist die Pharmakokinetik noch nicht untersucht worden. Cisaprid wird nach oraler Gabe praktisch vollständig resorbiert, aber bereits in der Darmwand und bei der ersten Leberpassage metabolisiert, so dass die biologische Verfügbarkeit nur 40 bis 50% beträgt. Gleichzeitig eingenommene Nahrungsmittel erhöhen die biologische Verfügbarkeit, ein verminderter Säuregehalt im Magen erniedrigt

sie. Die maximale Plasmakonzentration findet sich nach etwa 1 bis 2 Stunden; die mittlere Plasmahalbwertszeit liegt bei 7 bis 10 Stunden. Über 90% einer Dosis werden in der Leber abgebaut, die Metaboliten sowie der Rest an unveränderter Substanz zu etwa gleichen Teilen mit dem Urin und mit dem Stuhl ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion fand man eine verlängerte Halbwertszeit, weshalb empfohlen wird, die Anfangsdosis in solchen Fällen zu halbieren.

#### Klinische Studien

Cisaprid ist bei Patienten mit gastroösophagealer Refluxkrankheit, Dyspepsie, Magenentleerungsstörungen und Obstipation geprüft worden. In erster Linie liegen Placebovergleiche vor, wobei sich Cisaprid zumeist als deutlich wirksamer erwiesen hat; dagegen ist Cisaprid erst in geringem Mass anderen Substanzen gegenübergestellt worden.<sup>2</sup>

*Gastroösophageale Refluxkrankheit:* 55 Patienten mit Refluxösophagitis erhielten doppelblind Cisaprid (4mal 10 mg/Tag) oder *Ranitidin* (Zantic®, 2mal 150 mg/Tag + 2mal Placebo). Bei starkem Sodbrennen durften sie zusätzlich ein Antazidum einnehmen. Sofern bei der ersten endoskopischen Kontrolle, nach 6 Wochen, noch Entzündungszeichen festzustellen waren, wurde die Therapie um weitere 6 Wochen verlängert. Mit einer 6- bzw. 12-wöchigen Therapie konnte die Ösophagitis bei 24 von 27 Patienten aus der Cisaprid-Gruppe und bei 22 von 28 aus der Ranitidin-Gruppe geheilt werden. Bei fast allen Patienten verschwanden auch die subjektiven Symptome, wobei die klassischen Refluxzeichen (Sodbrennen, saures Aufstossen) unter Ranitidin etwas rascher abnahmen, während Cisaprid postprandiale Beschwerden (Rülpsen, rasch eintretendes Sättigungsgefühl) eher besser beeinflusste.<sup>4</sup> In einer ähnlich konzipierten doppelblinden Multizenterstudie teilte man 47 Patienten in 2 Gruppen ein: der ersten verabreichte man sowohl *Cimetidin* (Tagamet®, 3mal 200 mg/Tag + abends 400 mg) als auch Cisaprid (4mal 10 mg/Tag), der zweiten nur Cimetidin (in derselben Dosierung) und Placebo. Die Kombination von Cimetidin und Cisaprid führte zu einem deutlich besseren Resultat als der H<sub>2</sub>-Blocker allein.<sup>5</sup> Bei 27 Patienten verglich man Cisaprid (3mal 10 mg/Tag) doppelblind mit *Metoclopramid* (z.B. Paspertin®, Primpéran®, 3mal 10 mg/Tag), wobei allerdings nur der Rückgang der Beschwerden bewertet und keine endoskopischen Kontrollen durchgeführt wurden. Nach 2 Wochen wurde die Wirkung von Cisaprid als ein wenig besser eingestuft, dagegen liess sich nach 4 Wochen kein signifikanter Unterschied mehr feststellen.<sup>6</sup>

*Dyspepsie:* In einer Doppelblindstudie verabreichte man 14 Patienten, die unter Dyspepsie (ohne organischen Befund) litten, je 2 Wochen lang Cisaprid (3mal 10 mg/Tag) oder *Metoclopramid* (3mal 10 mg/Tag). Beide Substanzen beschleunigten die Magenentleerung und besserten das Befinden in gleichem Umfang.<sup>7</sup> Bei 20 Patienten, darunter solchen mit einer Hiatushernie oder einer Erkrankung der Gallenblase bzw. -wege, wurden die Dyspepsie-Symptome durch Cisaprid (3mal 4 mg/Tag) und *Domperidon* (Motilium®, 3mal 10 mg/Tag) gleichermaßen gelindert.<sup>8</sup>

**Magenentleerungsstörungen:** Cisaprid wurde in 3 kleinen placebokontrollierten Doppelblindstudien, die 2 oder 4 Wochen dauerten, bei Patienten mit Magenentleerungsstörungen geprüft, wobei sich keine einheitlichen Resultate ergaben. Um die Geschwindigkeit der Magenentleerung zu messen, bekamen die Patienten eine Mahlzeit, die mit Technetium radioaktiv markiert war. Bei Diabetikern führte Cisaprid (4mal 10 mg/Tag) in der einen Studie zu einer signifikant rascheren Magenentleerung und Besserung der Dyspepsie-Symptome,<sup>9</sup> während sich in der anderen kein Unterschied zu Placebo ausmachen liess.<sup>10</sup> Die dritte Untersuchung umfasste Patienten mit einer «idiopathischen» Magenentleerungsstörung. Hier wurde unter Cisaprid die Testmahlzeit signifikant schneller durch den Magen befördert; die subjektiven Symptome gingen mit Cisaprid und Placebo fast in gleichem Mass zurück.<sup>11</sup>

**Obstipation:** Placebokontrollierte Doppelblindstudien zeigen, dass Cisaprid auch bei chronischer Obstipation wirksam ist: Die Stuhlgang-Frequenz erhöht sich, und die Stühle werden im Durchschnitt weicher.<sup>12,13</sup>

### Unerwünschte Wirkungen

Mit Cisaprid wurden bei 10 bis 15% der Patienten unerwünschte Wirkungen beobachtet; Patienten, die zum Vergleich mit Placebo, H<sub>2</sub>-Blockern oder Domperidon behandelt wurden, hatten im Durchschnitt gleich viel Nebenwirkungen. Metoclopramid verursachte hingegen beinahe doppelt so häufig unerwünschte Wirkungen. Meistgenannte Beschwerden unter Cisaprid sind Diarrhoe und Abdominalschmerzen; aber auch Kopfschmerzen, Schwindel und Schläfrigkeit können vorkommen.<sup>14</sup>

**Interaktionen:** Da Cisaprid die gastrointestinale Motilität beschleunigt, kann die Resorption anderer oral verabreichter Medikamente verändert werden. Dies muss besonders bei Mitteln mit einer schmalen therapeutischen Breite wie Herzglykosiden, oralen Antikoagulantien oder Antiepileptika beachtet werden. Cisaprid kann die biologische Verfügbarkeit einer zweiten Substanz reduzieren (z.B. bei Digoxin<sup>15</sup>), sie jedoch auch steigern (z.B. bei Cimetidin, Diazepam, Acenocoumarol oder Alkohol<sup>2,3</sup>). Obwohl – wie oben erwähnt – ein pH-Anstieg im Magen die Resorption von Cisaprid erschwert, kann Cimetidin die Cisaprid-Plasmaspiegel erhöhen; man nimmt an, dass eine durch Cimetidin gleichzeitig verursachte Hemmung des hepatischen Metabolismus jenen Effekt überwiegt. Falls Cisaprid zusammen mit einem Antazidum verschrieben wird, sollten die beiden Mittel in einem Abstand von mindestens einer Stunde geschluckt werden.<sup>3</sup>

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Cisaprid (Prepulsid®) wird als Tabletten zu 5 und 10 mg sowie als Suspension zu 1 mg/ml angeboten; das Medikament ist bis dato nicht kassenzulässig. Pro Tag wird je nach Bedarf 2- bis 4mal eine Dosis von 5 oder 10 mg verabreicht; Cisaprid sollte eine Viertelstunde vor den Mahlzeiten eingenommen werden, damit eine optimale biologische Verfügbarkeit gewährleistet ist. Das Mittel ist in Studien auch bei kleinen Kindern getestet worden, die Sicherheit

während der Schwangerschaft oder Stillzeit ist hingegen nicht dokumentiert. Mit einer Dosis von 3mal 10 mg/Tag kostet Cisaprid pro Tag Fr. 3.85 (Tabletten) bzw. Fr. 4.95 (Suspension). Metoclopramid (3mal 10 mg/Tag) oder Domperidon (3mal 10 mg/Tag) sind billiger (unter 2 Franken/Tag), H<sub>2</sub>-Blocker teurer (5 bis 6 Franken/Tag).

### Kommentar

*Die Wirksamkeit von Cisaprid bei Beschwerden, die durch eine verlangsamte Magen-Darm-Motilität mitverursacht werden, ist durch Vergleiche mit Placebo gut belegt. Das Mittel ist jedoch noch eindeutig zuwenig an anderen Substanzen gemessen worden; dass Domperidon und Cisaprid von derselben Firma produziert werden, mag hierfür eine Rolle spielen. Die bisherigen Resultate weisen aber darauf hin, dass Cisaprid wohl relativ gut vertragen wird und ebenso gut wirkt wie andere Substanzen. Der Stellenwert von Cisaprid wird sich erst abschätzen lassen, wenn die bisherigen Ergebnisse durch weitere kontrollierte Studien bestätigt werden. Vielleicht wird damit auch die aufgrund der Halbwertszeit naheliegende Frage geklärt, wie wirksam Cisaprid wäre, wenn es pro Tag nur zweimal verabreicht würde.*

### Literatur

- 1 H. Koop et al.: *Scand. J. Gastroenterol.*21: 907, 1986
- 2 R.W. McCallum et al.: *Drugs*36: 652, 1988
- 3 A. Van Peer et al. in: A.G. Johnson und G. Lux (Herausgeber): *Progress in the Treatment of Gastrointestinal Motility Disorders: The Role of Cisapride*, p. 23, Excerpta Medica Amsterdam, 1988
- 4 H.D. Janisch et al.: *Hepatogastroenterology*35: 125, 1988
- 5 J.P. Galmiche et al.: *Gut*29: 675, 1988
- 6 O.N. Manousos et al.: *Curr. Ther. Res.*42: 807, 1987
- 7 R. Corinaldesi et al.: *Curr. Ther. Res.*42: 428, 1987
- 8 H. Verhaegen et al.: *Acta Ther.*13: 385, 1987
- 9 M. Horowitz et al. in: A.G. Johnson und G. Lux (Herausgeber): *Progress in the Treatment of Gastrointestinal Motility Disorders: The Role of Cisapride*, p. 122, Excerpta Medica Amsterdam, 1988
- 10 T. Havelund et al.: *Acta Med. Scand.*222: 339, 1987
- 11 R. Corinaldesi et al.: *Gut*28: 300, 1987
- 12 S.A. Müller-Lissner und The Bavarian Constipation Study Group: *Gut* 28: 1033, 1987
- 13 K. Verheyen et al.: *Curr. Ther. Res.*41: 978, 1987
- 14 M. Verlinden et al. in: A.G. Johnson und G. Lux (Herausgeber): *Progress in the Treatment of Gastrointestinal Motility Disorders: The Role of Cisapride*, p. 30, Excerpta Medica Amsterdam, 1988
- 15 W. Kirch et al.: *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*11: 249, 1986

### Mitarbeiterin dieser Ausgabe:

Dr. Ursula von Mandach, Departement für Frauenheilkunde, Universitätsspital, CH-8091 Zürich

## pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)  
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktion: Anne-Catherine Guex, Ulf Käsemodel, Urs Peter Masche  
Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)  
Verlagsmitarbeiter: Remo De Toffol, Susanne Schibenegg  
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich  
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-  
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18  
Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG  
© 1989 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.