

Jahrgang 29

Nummer 10/2007

Zonisamid (UP. Masche) 37

Ein Antiepileptikum, das eine Sulfonamid-Gruppe enthält und als Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen empfohlen wird. Die Substanz, die vor allem in Japan untersucht worden ist, hat bezüglich Struktur und Nebenwirkungen gewisse Ähnlichkeiten mit Topiramaten.

Aliskiren (E. Gysling) 39

Dieser erste direkte Reninhemmer senkt den Blutdruck ähnlich wirksam wie andere Antihypertensiva, z.B. Diuretika oder ACE-Hemmer. Oral verabreicht, ist seine biologische Verfügbarkeit sehr gering. Für die vergleichsweise teure Substanz sind noch kaum Langzeiterfahrungen vorhanden.

Synopsis

Zonisamid

UP. Masche

Zonisamid (Zonegran®) ist ein Antiepileptikum und wird zur Zusatzbehandlung von fokalen Anfällen empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Zonisamid wurde bereits vor über 30 Jahren entwickelt und wird in Japan und den USA seit längerem verwendet. Chemisch handelt es sich um ein Benzisoxazol-Derivat, das eine Sulfonamid-Gruppe enthält. Der antiepileptische Wirkungsmechanismus ist noch nicht genau bekannt. Man geht davon aus, dass Zonisamid spannungsabhängige Natrium- und Kalziumkanäle blockiert, was zur Stabilisierung von Nervenzellmembranen beiträgt; möglicherweise verstärkt es auch die Hemmwirkung von Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Ferner scheint Zonisamid als neuroprotektiver Radikalfänger zu fungieren und die synaptische Konzentration von Serotonin oder Dopamin zu erhöhen. Die Substanz ist ein schwacher Karboanhydrasemmer, was aber für die antiepileptische Wirkung nicht als wesentlich betrachtet wird.^{1,2}

Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme von Zonisamid vergehen zwischen 2 und 5 Stunden, bis sich die maximale Plasmakonzentration vorfindet. Die biologische Verfügbarkeit erreicht nahezu 100%. Zonisamid wird zu einem grossen Teil in der Leber abgebaut, zu etwa 50% über eine CYP3A4-vermittelte Reduktion und zu 20% über eine N-Azetylierung; Metaboliten und unveränderte Substanz werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt 60

Stunden. Bei Verschlechterung der Nierenfunktion nimmt die renale Zonisamid- zusammen mit der Kreatinin-Clearance ab. Zur Pharmakokinetik bei Leberinsuffizienz gibt es praktisch keine Daten.^{2,4}

Klinische Studien

In vier placebokontrollierten Doppelblindstudien ist Zonisamid als *Zusatztherapie bei therapierefraktären fokalen Anfällen* (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) geprüft worden, das heisst bei Epilepsiekranken, die trotz einer Behandlung mit herkömmlichen Antiepileptika noch unter mindestens vier Anfällen pro Monat litten.

Diejenige Studie, die unter diesen vier aufgrund der Behandlungsdauer und der Grösse des Kollektivs als die aussagekräftigste hervorsticht, umfasste 347 Personen. Es wurden vier Gruppen gebildet: zusätzlich zur vorbestehenden antiepileptischen Therapie erhielten die ersten drei Gruppen Zonisamid in unterschiedlicher Dosis (100, 300 oder 500 mg/Tag, jeweils auf zwei Dosen verteilt), die vierte *Placebo*. In allen Zonisamid-Gruppen begann man mit einer Dosis von 50 mg/Tag; in einer 6-wöchigen Titrationsphase wurde danach auf die Zieldosis erhöht, mit der die Behandlung während 18 Wochen weitergeführt wurde. Als primäre Endpunkte bestimmte man einerseits die prozentuale *Abnahme von komplexen fokalen Anfällen* ohne Generalisierung, andererseits die *Ansprechrate*. Letztere war definiert als Anteil der Personen, bei denen die Häufigkeit solcher Anfälle um mindestens 50% sank. Unter Zonisamid betrug die mediane Reduktion der Anfallsfrequenz mit der niedrigsten Dosis 11%, mit der mittleren 32% und mit der hohen Dosis 44%; unter Placebo waren es 17%. Die Ansprechrate erreichte in den Zonisamid-Gruppen 23%, 30% bzw. 45% und bei Placebo 22%.⁵

Die vier Studien sind auch in einer *Cochrane-Übersicht* zusammengefasst worden. Dabei wurde errechnet, dass Zonisamid (300 bis 500 mg/Tag) bei therapierefraktären fokalen Anfällen die Ansprechrate im Vergleich zu Placebo et-

was mehr als verdoppelt. Von 6 Personen, denen man Zonisamid verabreicht, wird 1 von einer mindestens 50%-igen Abnahme der Anfallshäufigkeit profitieren können (NNT=6).⁶

Zur längerfristigen Behandlung gibt es nur Erfahrungen von offen geführten Untersuchungen; sie lassen annehmen, dass die antiepileptische Wirkung von Zonisamid auch über mehrere Jahre anhält.^{1,7}

Viele zusätzliche Daten stammen aus Japan. Darunter findet sich eine Doppelblindstudie, in der sich Zonisamid – als Zusatzbehandlung bei therapierefraktären fokalen Anfällen – als ungefähr gleich wirksam erwies wie Carbamazepin (Tegretol® u.a.); der Studienbericht steht allerdings nur als kurze Zusammenfassung zur Verfügung. Auch existieren – unkontrollierte – Untersuchungen, in denen Zonisamid als Monotherapie oder bei Kindern verabreicht wurde.^{1,7}

Unerwünschte Wirkungen

Zonisamid ruft häufig *neurologische* oder *psychiatrische* Probleme hervor, namentlich Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Agitiertheit, Verwirrtheit, Konzentrationsstörungen, Depressionen, Ataxie und Doppelbilder. Etliche Behandelte klagten über *Appetit- und Gewichtsverlust* oder über andere gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Bauchschmerzen). Auch *Hautausschläge* können vorkommen; ferner sind Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und anderen *Überempfindlichkeitsreaktionen* (z.B. Zytopenien) beschrieben. Zonisamid erhöht das Risiko von *Nierensteinen*, möglicherweise als eine Folge der Karboanhydrase-Hemmung. Vor allem bei Kindern ist *vermindertes Schwitzen* beschrieben, das unter Umständen auch in einen Hitzschlag münden kann.^{2,3}

Interaktionen

CYP3A4-Induktoren, darunter andere Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin oder Phenobarbital, verkürzen die Halbwertszeit von Zonisamid um bis zu 50%; dagegen haben CYP3A4-Hemmer keinen wesentlichen Einfluss auf dessen Elimination. Zonisamid selbst zeigt keine nennenswerten Effekte auf den Metabolismus von anderen Substanzen.

Zonisamid hat in Bezug auf Struktur und Nebenwirkungen gewisse Ähnlichkeiten mit Topiramaten (Topamax®); es ist deshalb davon auszugehen, dass sich die beiden Mittel in ihrer Toxizität verstärken können.⁸ Dasselbe gilt für eine Kombination von Zonisamid mit dem Karboanhydrasehemmer Acetazolamid (Diamox® u.a.).

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Zonisamid (Zonegran®) wird in Form von Kapseln zu 25, 50 und 100 mg angeboten. Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 50 mg/Tag. Die Dosis kann in wöchentlichen Abständen auf 300 bis 500 mg/Tag gesteigert werden. Während der Titrationsphase soll die Tagesdosis auf zwei Gaben verteilt werden, später kann auf eine einmal tägliche Verabreichung gewechselt werden. Das Mittel soll bei ausgeprägter Leber- oder Niereninsuffizienz sowie einer Allergie gegenüber Sulfonamiden nicht verwendet werden.

Zonisamid wird aufgrund von Tierversuchen als *teratogen* eingestuft und soll im Prinzip während der Schwangerschaft

nicht verabreicht werden. Auch tritt die Substanz in die Muttermilch über, so dass unter Zonisamid nicht gestillt werden sollte. Bei Kindern und Jugendlichen unter 16 bis 18 Jahren ist Zonisamid nicht zugelassen (auch wenn es in Japan relativ umfangreich so eingesetzt worden ist), weil kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis dokumentiert ist.

Zonisamid ist kassenzulässig und kostet in einer Tagesdosis von 300 bis 500 mg 252.10 bis 420.15 Franken pro Monat. Andere neuere Antiepileptika mit einem ähnlichen Indikationsgebiet sind zum Teil als Generika erhältlich. Der Preis beträgt bei Lamotrigin (Lamictal® u.a., 100 bis 400 mg/Tag) 47.35 bis 189.35 Franken, bei Levetiracetam (Keppra®, 1000 bis 3000 mg/Tag) 140.10 bis 401.20 Franken, bei Topiramaten (Topamax®, 200 bis 400 mg/Tag) 184.15 bis 305.10 Franken und bei Gabapentin (Neurontin® u.a., 900 bis 2400 mg/Tag) 50.10 bis 111.45 Franken.

Kommentar

Für ein Medikament, das in bestimmten Ländern schon fast jahrzehntelang eingesetzt wird, ist Zonisamid erstaunlich wenig dokumentiert. Vor allem vermisst man Vergleiche mit anderen neueren Antiepileptika, die mögliche Vorzüge von Zonisamid offenlegen würden. Die Liste der Nebenwirkungen lässt Zweifel aufkommen, dass Zonisamid besser verträglich ist als andere Antiepileptika. Dass Zonisamid zum Beispiel im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion wegen der langen Halbwertszeit tagelang braucht, bis es endgültig eliminiert ist, gehört sicher nicht zu den günstigen Eigenschaften. Auch von der Preisspanne her ist es unter den konkurrierenden Produkten das teuerste. Selbst wenn Zonisamid für einzelne Patienten und Patientinnen hilfreich sein kann, wird man es kaum als relevante Bereicherung der Epilepsiebehandlung einstufen.

Literatur

- 1 Frampton JE, Scott LJ. CNS Drugs 2005; 19: 347-67
- 2 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/zonegran/5651905en6.pdf>
- 3 <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2000/207899bl.pdf>
- 4 Sills GJ, Brodie MJ. Epilepsia 2007; 48: 435-41
- 5 Brodie MJ et al. Epilepsia 2005; 46: 31-41
- 6 Chadwick DW, Marson AG. Cochrane Database Syst Rev 2005; (4): CD001416
- 7 Baulac M, Leppik IE. Epilepsy Res 2007; 75: 75-83
- 8 McAuley JW et al. Ann Pharmacother 2002; 36: 119-29

Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, schnell und kostenlos.

info-pharma, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877
e-mail: sekretariat@infomed.ch

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

Synopsis

Aliskiren

E. Gysling

Aliskiren (Rasilez®) ist ein direkter Reninhemmer, der zur Behandlung der arteriellen Hypertonie empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Mit dem Oktonamid Aliskiren wird erstmals eine (non-peptidische) Substanz eingeführt, die eine *direkte Hemmwirkung* auf *humanes Renin* besitzt. Unter der Einwirkung von Renin wird bekanntlich Angiotensinogen in das Dekapeptid Angiotensin I umgewandelt; aus diesem wiederum entsteht, vom «Angiotensin Converting Enzyme» (ACE) katalysiert, das blutdruckaktive Angiotensin II.

Wie andere Medikamente, die das Renin-Angiotensin-System (RAS) beeinflussen – die ACE-Hemmer und die Angiotensin-Rezeptorenblocker (Sartane) – verdankt Aliskiren seine blutdrucksenkende Wirkung der Tatsache, dass durch die Hemmung des RAS die Bildung des blutdrucksteigernden Angiotensin II reduziert wird. ACE-Hemmer und Sartane führen (wie auch die Diuretika) zu einem Anstieg der *Plasma-Renin-Aktivität*. Obwohl sich dies theoretisch nachteilig auswirken könnte,¹ sprechen überzeugende klinische Resultate mit diesen Medikamenten gegen eine negative Wirkung einer erhöhten Plasma-Renin-Aktivität.²

Der Reninhemmer Aliskiren führt dagegen nicht zu einem Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität; die Proreninspiegel und damit die sogen. gesamte Plasma-Reninkonzentration steigen jedoch stark an. Einzelne Forscher sehen hier ein mögliches Problem, indem dies allenfalls dazu führen könnte, dass die Renin-bindende Kapazität von Aliskiren überfordert wird und deshalb die blutdrucksenkende Wirkung abnimmt.³ Dieser Meinung ist jedoch von verschiedener Seite widersprochen worden und zur Zeit liegen keine Daten vor, wonach dieses Phänomen klinisch bedeutsam wäre.²

Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung wird Aliskiren nur in geringem Ausmass resorbiert; die biologische Verfügbarkeit beträgt ungefähr 2,5% und findet sich noch stärker reduziert, wenn das Medikament mit einer fettreichen Mahlzeit zusammen eingenommen wird. Maximale Plasmaspiegel werden 2 bis 3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Aliskiren hat eine Plasmahalbwertszeit von rund 24 Stunden.⁴ Nach 7 bis 8 Tagen regelmässiger Einnahme wird ein Fließgleichgewicht erreicht; die dabei erreichten Plasmaspiegel sind etwa doppelt so hoch wie nach der ersten Dosis. Mehr als 90% einer Dosis finden sich in unveränderter Form im Stuhl. Resorbiertes Aliskiren wird wahrscheinlich hepatobiliär eliminiert. Gemäss Studien *in vitro* spielt dabei das Zytochrom CYP3A4 eine Rolle.⁴

Bei Kindern und Jugendlichen ist Aliskiren bisher nicht untersucht worden. Bei Personen über 65 werden um rund 30% höhere Plasmaspiegel beobachtet. Eine eingeschränkte Nieren-

funktion führt ebenfalls zu höheren Spiegeln, jedoch ohne dass ein Zusammenhang mit dem Ausmass der Funktionsstörung festgestellt werden könnte.⁵ Leberfunktionsstörungen scheinen die Aliskiren-Spiegel nicht nennenswert zu beeinflussen.

Klinische Studien

Aliskiren ist in zahlreichen Doppelblindstudien bei leichter und mittelschwerer Hypertonie geprüft worden. Über 11'000 Patientinnen und Patienten waren an diesen Studien beteiligt.⁴ Die Studiendauer betrug meistens 6 oder 8, gelegentlich 12 Wochen. Die Wirksamkeit wurde in erster Linie anhand des diastolischen Blutdrucks unmittelbar vor der Einnahme einer weiteren Dosis oder anhand des durchschnittlichen systolischen Blutdrucks während des Tages beurteilt.

Aliskiren als *Monotherapie* führte in einer Tagesdosis von 150 mg zu einer durchschnittlichen Blutdrucksenkung von ungefähr 11/8 mm Hg, mit einer Dosis von 300 mg ergab sich eine Senkung von rund 15/11 mm Hg, während der Blutdruck unter *Placebo* nur um 5/5 mm Hg abnahm.⁴ In zwei Studien wurde auch eine Tagesdosis von 600 mg Aliskiren getestet; diese hatte jedoch gegenüber der 300-mg-Dosis keine nennenswerte zusätzliche Blutdrucksenkung zur Folge.^{6,7}

Vergleich und Kombination mit anderen Antihypertensiva: In einer grossen, 8 Wochen dauernden Studie wurde die Wirkung verschiedener Dosen von Aliskiren und von *Hydrochlorothiazid* (Esidrex®) sowie der Kombination der beiden Medikamente geprüft. Eine kleine Diuretikadosis (6,25 mg Hydrochlorothiazid) war ähnlich gut wirksam wie 150 mg Aliskiren – beide senkten den diastolischen Druck um etwa 9 mm Hg. Eine deutlich stärkere Blutdrucksenkung liess sich mit der Kombination der beiden Medikamente erreichen; so ergab sich z.B. unter der Kombination von 300 mg Aliskiren und 12,5 mg Hydrochlorothiazid eine Senkung um 20/14 mm Hg.⁸

Aliskiren wurde auch mit mehreren Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten verglichen. In einer 8-wöchigen Studie mit 1123 Teilnehmenden wurde mit Aliskiren (150 bis 300 mg/Tag) eine ähnliche blutdrucksenkende Wirkung wie mit *Valsartan* (Diovan®, 80 bis 320 mg/Tag) erreicht; die Kombination der beiden Medikamente ergab ein ähnliches Resultat wie die Kombination von Valsartan (160 mg) mit Hydrochlorothiazid (12,5 mg/Tag), nämlich eine Blutdrucksenkung um etwa 17/12 mm Hg.⁹ Aliskiren in einer Tagesdosis von 150 mg senkte den Blutdruck auch ebenso deutlich wie *Irbesartan* (Aprovel®, 150 mg/Tag).⁶

In einer grossen Doppelblindstudie erhielten 1797 Personen mit einem durchschnittlichen diastolischen Blutdruck zwischen 95 und 109 mm Hg zuerst während 4 Wochen täglich 150 mg Aliskiren, 160 mg *Valsartan*, beide Medikamente zusammen oder *Placebo*. Anschliessend wurden die Dosis der Medikamente für 4 weitere Wochen verdoppelt. Am Ende der Studie fand sich der durchschnittliche Blutdruck gegenüber den Anfangswerten unter *Placebo* um 5/4, unter Aliskiren allein um 13/9, unter Valsartan allein um 13/10 und unter der Kombination Aliskiren/Valsartan um 17/12 mm Hg gesenkt.¹⁰

In bisher noch nicht ausführlich veröffentlichten Studien wurde Aliskiren auch mit dem ACE-Hemmer *Ramipril* (Triatec® u.a.) und mit *Amlodipin* (Norvasc® u.a.) vergli-

chen oder kombiniert und hat sich dabei als wirksame Komponente einer antihypertensiven Therapie gezeigt.⁴ Studien, in denen eine Auswirkung von Aliskiren auf «harte» klinische Endpunkte (z.B. Schlaganfälle) gezeigt worden wäre, liegen bisher nicht vor.

Unerwünschte Wirkungen

Aliskiren verursacht dosisabhängig *Durchfall*. Unter der 300-mg-Tagesdosis wurde bei 2,3% der Behandelten Durchfall beobachtet, rund doppelt so häufig wie unter Placebo. Bei Frauen und Leuten über 65 tritt schon unter 150 mg/Tag ähnlich häufig Durchfall auf. Andere gastrointestinale Symptome sind erst unter der 600-mg-Tagesdosis gehäuft. Es ist nicht klar, worauf diese Symptome beruhen. In Tierversuchen wurden unter hohen Aliskirendosen eine Hypertrophie der Kolonschleimhaut und zwei Fälle von Darmtumoren beobachtet.¹¹

In Placebo-kontrollierten Studien wurde nur bei 1,1% der mit Aliskiren Behandelten Husten beobachtet (unter Placebo: 0,6%). Unter ACE-Hemmern war Husten in den Studien zwei- bis dreimal häufiger als unter Aliskiren.

Andere Symptome, die unter Aliskiren häufiger als unter Placebo auftraten, waren: Exantheme (bei 1% der Behandelten), erhöhte Harnsäure oder Gicht, Nierensteine. Berichte über Einzelfälle von tonisch-klonischen Anfällen liegen vor. Ein Angioödem unter Aliskiren ist offenbar eine sehr seltene Komplikation; generell traten Ödeme in den Aliskirengruppen nicht häufiger auf als in den Placebogruppen.¹¹

Dies trifft auch auf andere Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit usw. zu. Aliskiren allein verursacht kaum einen Anstieg des Kaliumspiegels. Bei Diabeteskranken sind aber mit ACE-Hemmern zusammen bei rund 5% Kaliumspiegel über 5,5 mmol/l beobachtet worden, weshalb in solchen Fällen eine regelmässige Kontrolle der Kaliumspiegel und der Nierenfunktion empfohlen wird. Selten kann auch die Kreatinkinase ansteigen, was in Einzelfällen mit Muskelsymptomen assoziiert war.

Die Tatsache, dass Aliskiren nach dem Absetzen eventuell noch zwei Wochen lang nachwirkt, kann sich beim Auftreten einer Hypotonie ungünstig auswirken.

Interaktionen

Obwohl Irbesartan, Valsartan und Metformin (z.B. Gluco-phage[®]) zu einer mässigen Abnahme und Atorvastatin (Sortis[®]), Amlodipin sowie Ramipril zu einer Zunahme der Aliskiren-Plasmaspiegel führen können, dürfte diesen Interaktionen kaum klinische Bedeutung zukommen. Ketoconazol (Nizoral[®]) dagegen kann als starker CYP3A4-Hemmer praktisch eine Verdoppelung der Aliskiren-Plasmaspiegel verursachen. Wird Aliskiren zusätzlich zu *Furosemid* (Lasix[®] u.a.) verabreicht, so können die Furosemid-Spiegel um gegen die Hälfte abnehmen.⁴

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Aliskiren (Rasilez[®]) ist als Filmtabletten zu 150 mg und zu 300 mg erhältlich und ist in der Schweiz zur Behandlung der essentiellen Hypertonie kassenzulässig. Initial sollen einmal täglich 150 mg gegeben werden; die Dosis kann später auf das Doppelte gesteigert werden. Das Medikament kann mit anderen Antihypertensiva kombiniert werden. Wie andere Medikamente, die das RAS hemmen, ist auch Aliski-

ren in der Schwangerschaft mit Gefahren für das ungeborene Kind verbunden und sollte bei schwangeren Frauen möglichst rasch abgesetzt werden. Da eine Dokumentation bei stillenden Frauen sowie bei Kindern und Jugendlichen fehlt, darf Aliskiren bei diesen Personen nicht verwendet werden. Für Personen mit einer Kreatininclearance von weniger als 30 ml/min existieren keine Daten.

Die Monotherapie mit Aliskiren kostet CHF 1.70 bis 2.- täglich, also etwa drei- bis viermal mehr als eine ähnlich wirksame Therapie mit einem Generikum eines ACE-Hemmers.

Kommentar

Ein neuer Wirkungsmechanismus, eine gut dokumentierte blutdrucksenkende Wirkung: genügen diese Argumente, dass wir unseren Patientinnen und Patienten Aliskiren verschreiben sollten? Für eine negative Antwort auf diese Frage spricht primär die Tatsache, dass wir heute über mehrere Substanzen verfügen, die nicht nur den Surrogatendpunkt «Blutdruck» vorteilhaft beeinflussen, sondern nachgewiesenermassen die deletären Folgen der Hypertonie – Herzinfarkt, Schlaganfall – reduzieren. Noch weitere, auch nicht ganz belanglose Überlegungen sprechen gegen eine voreilige Adoption von Aliskiren. So ist nicht recht klar, ob das Medikament langfristig nicht doch gastro-intestinale Probleme verursachen könnte. Generell sind noch kaum Langzeiterfahrungen vorhanden. Ob der im Vergleich mit den ACE-Hemmern (und einzelnen Sartanen) deutlich höhere Preis gerechtfertigt ist, muss mindestens zur Diskussion gestellt werden. Vorderhand empfiehlt sich deshalb zweifellos, schon länger bekannten Antihypertensiva den Vorzug zu geben.

Literatur

- 1 Alderman MH et al. Am J Hypertens 1997; 10: 1-8
- 2 Moser M et al. J Clin Hypertens 2007; 9: 701-5
- 3 Sealey JE, Laragh JH. Am J Hypertens 2007; 20: 587-97
- 4 Frampton JE, Curran MP. Drugs 2007; 67: 1767-92
- 5 Vaidyanathan S et al. Clin Pharmacokinet 2007; 46: 661-75
- 6 Gradman AH et al. Circulation 2005; 111: 1012-8
- 7 Oh BH et al. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1157-63
- 8 Villamil A et al. J Hypertens 2007; 25: 217-26
- 9 Pool JL et al. Am J Hypertens 2007; 20: 11-20
- 10 Oparil S et al. Lancet 2007; 370: 221-9
- 11 <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/0219851bl.pdf>

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Layout und Sekretariat: Verena Gysling
Abonnementspreis für den Jahrgang 29 (2007, 20 Nummern): 98 Franken
Erscheinungsweise: 18 Ausgaben
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877
Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch
Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
© 2007 Infomed Wil. All rights reserved.