

Jahrgang 31

Nummer 17/2009

Drei neue Prostaglandin-Augentropfen (UP. Masche) 65

Bimatoprost, Tafluprost und Travoprost sind drei weitere Derivate von Prostaglandin F₂-alpha, die sich – wie Latanoprost – zur lokalen Glaukombehandlung eignen. Im Vergleich mit Betablockern sind Prostaglandin-Analoga etwas wirksamer und verursachen kaum systemische Nebenwirkungen. Lokal sind sie jedoch weniger gut verträglich als die Betablocker, da sie zu Wimpernveränderungen und einer Hyperpigmentierung führen können.

Nepafenac-Augentropfen (E. Gysling) 67

Wie z.B. Diclofenac-Präparate können Nepafenac-Augentropfen im Zusammenhang mit einer Kataraktoperation Schmerzen und Entzündungszeichen reduzieren. Die lokale Therapie kann aber auch zu unerwünschten Wirkungen führen und sollte deshalb nur solange appliziert werden, als sie wirklich notwendig ist.

Synopsis

Drei neue Prostaglandin-Augentropfen

Bimatoprost, Tafluprost und Travoprost

UP. Masche

Bimatoprost (Lumigan[®]), Tafluprost (Saflutan[®]) und Travoprost (Travatan[®]) sind drei neue ophthalmologische Medikamente zur lokalen Glaukombehandlung.

Chemie/Pharmakologie

Alle drei Substanzen sind Derivate von *Prostaglandin F₂-alpha*. Tafluprost und Travoprost stellen wie *Latanoprost* (Xalatan[®]) «Prodrugs» dar; ihre aktive Form ist eine Carbonsäure, die dadurch entsteht, dass Esterasen der Kornea die Isopropylgruppe am einen Molekül-Ende abspalten. Bei Bimatoprost handelt es sich um ein Prostaglandin, bei dem anstelle der besagten Isopropyl- eine Ethylamidgruppe vorhanden ist.

Ein erhöhter Augeninnendruck gilt als wichtigster Risikofaktor für das chronische Weitwinkelglaukom. Der Augeninnendruck wird durch die Kammerwasser-Menge bestimmt, die über den Zu- und Abfluss im Gleichgewicht gehalten wird. Das Kammerwasser wird im Ziliarkörper gebildet und über das Trabekelwerk drainiert. Prostaglandin-Analoga senken den Augeninnendruck, indem sie den Kammerwasser-Abfluss steigern – im Gegensatz zum Beispiel zu den Betablockern, die ihre Wirkung über eine Hemmung der Kammerwasser-Produktion entfalten.¹⁻³

Pharmakokinetik

Die drei Medikamente werden, als Augentropfen verabreicht, rasch über die Kornea und Sklera aufgenommen, so dass man nach spätestens 30 Minuten im Plasma eine maximale Konzentration misst. Nach 1 bis 1½ Stunden fällt der Plasmaspiegel unter die Nachweisgrenze, woraus sich eine geringe systemische Exposition ableiten lässt. Die Plasmahalbwertszeit ist einzig bei Bimatoprost bestimmt (45 min). Gemäss Tierversuchen liegt im Ziliarkörper aber auch 24 Stunden nach Verabreichung noch eine pharmakologisch wirksame Konzentration vor.

Bimatoprost wird kaum metabolisiert, bevor es in den systemischen Kreislauf gelangt. Dort wird es über verschiedene, zum Teil zytochromabhängige Stoffwechselwege abgebaut (Hydroxylierung, Glukuronidierung u.a.).

Tafluprost wird nach der Umwandlung zur aktiven Tafluprost-Säure (siehe oben) über eine beta-Oxidation abgebaut; die daraus entstehenden Metaboliten werden zum Teil glukuronidiert oder hydroxyliert.

Bei *Travoprost* findet der Abbau auf ähnliche Weise statt.^{2,4,5}

Klinische Studien

Bimatoprost und Travoprost wurden in klinischen Studien relativ eingehend geprüft, derweil die Daten zu Tafluprost spärlicher sind. Die Studien waren in der Regel doppelblind gehalten und umfassten Personen mit einem Glaukom oder erhöhtem Augeninnendruck, wobei die untere Grenze je nach Studie zwischen 21 und 24 mm Hg und die obere zwischen 34 und 38 mm Hg festgesetzt wurde. Falls nicht anders erwähnt, wurden die Prostaglandin-Analoga einmal pro Tag verabreicht. Die Reduktion des Augeninnendrucks bildete in der Regel den primären Endpunkt.

Bimatoprost

Bimatoprost wurde verschiedenen Glaukommedikamenten gegenübergestellt, wobei der Schwerpunkt auf Vergleichen mit Timolol (Timoptic[®] u.a.) und Latanoprost lag.

In zwei Studien – deren Protokolle identisch waren, so dass man die Ergebnisse zusammenfasste – wurden insgesamt 1198 Personen auf drei Gruppen verteilt: in zwei Gruppen verabreichte man Bimatoprost (1- oder 2-mal/Tag), in der dritten *Timolol 0,5%* (2-mal/Tag). Nach einem Jahr betrug die durchschnittliche Senkung des Augeninnendrucks – gemessen um 10 Uhr morgens, wenn mit der maximalen Wirkung von Timolol zu rechnen ist – mit der einmal täglichen Anwendung von Bimatoprost 7,6 mm Hg und mit Timolol 5,3 mm Hg; die zweimal tägliche Gabe von Bimatoprost war dagegen nicht wirksamer als Timolol.⁶

In diversen Studien wurde Bimatoprost mit *Latanoprost* verglichen. In einer Metaanalyse führte man 13 dieser Untersuchungen bzw. die Daten von rund 1300 Behandelten zusammen. Dabei wurde ermittelt, dass die *prozentuale Abnahme* des Augeninnendrucks (die sich mehrheitlich in einer Grössenordnung von 30% bewegte) mit Bimatoprost ausgeprägter war als mit Latanoprost: bei einmonatiger Beobachtungszeit um durchschnittlich 2,6%, bei dreimonatiger um 2,4% und bei sechsmonatiger um 5,6%.⁷ Vergleiche mit *Travoprost* lieferten kein einheitliches Bild: einer Studie, in der kein Unterschied nachweisbar war,⁸ stehen zwei gegenüber, in denen das Resultat zu Gunsten von Bimatoprost ausfiel.^{9,10}

Bimatoprost gibt es auch zusammen mit Timolol als Kombinationspräparat (Ganfort®). Es senkt den Augeninnendruck besser als die beiden Einzelsubstanzen und – gemäss kleinen Studien – etwas stärker als die Fixkombination von Latanoprost und Timolol (Xalacom®).¹¹

Tafluprost

Die umfangreichste Untersuchung zählte 533 Personen, die Tafluprost oder *Latanoprost* verwendeten. Nach zwei Jahren hatte der Augeninnendruck (Tagesdurchschnitt) in der Tafluprost-Gruppe um 7,1 mm Hg und in der Latanoprost-Gruppe um 7,7 mm Hg abgenommen.¹²

Travoprost

787 Personen verordnete man ein Jahr lang Travoprost (0,0015% oder 0,004%), *Latanoprost* oder *Timolol 0,5%* (2-mal/Tag). Abhängig vom Tageszeitpunkt, zu dem die Messung stattfand, reduzierte sich der Durchschnittswert des Augeninnendrucks mit der niedrigeren Travoprost-Konzentration um 6,0 bis 7,7 mm Hg, mit der höheren um 6,6 bis 8,1 mm Hg, mit Latanoprost um 6,2 bis 8,1 mm Hg und mit Timolol um 4,7 bis 7,1 mm Hg.¹³ Andere Untersuchungen bestätigten, dass Travoprost den Augeninnendruck ein wenig mehr senkt als Timolol und dass Travoprost in der höheren Dosis wirksamer ist.⁵

Auch Travoprost wird in einer fixen Kombination mit Timolol angeboten (DuoTrav®). Sie verringert den Augeninnendruck stärker als eine Monotherapie mit Travoprost oder Timolol und ungefähr gleichermassen wie die Kombination Latanoprost/Timolol.¹⁴

Unerwünschte Wirkungen

Häufigste Nebenwirkungen der Prostaglandin-Analoga sind *lokale Probleme am Auge*: anzuführen sind konjunktivale Hyperämie, Missempfindungen (Brennen, Schmerzen, Juckreiz u.a.), verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe, Keratitis und Blepharitis. Prostaglandin-Analoga stimulieren die Melaninbildung in den Melanozyten, was eine *verstärkte Pigmentierung* der Iris und periokulären Haut hervorrufen kann. Aus-

serdem können sich die *Augenwimpern verändern*, und zwar in Farbe, Länge, Dichte oder Dicke (weshalb Bimatoprost in den USA auch die Zulassung als «eyelash enhancer» bei Hypotrichose der Wimpern kennt). Sowohl bei der verstärkten Pigmentierung als auch den Wimpernveränderungen ist unklar, in welchem Mass sie sich nach Absetzen des Mittels zurückbilden. In einzelnen Fällen ist unter Prostaglandin-Analoga ein *zystoides Makulaödem* vorgekommen, wobei der kausale Zusammenhang noch nicht ganz gesichert ist.

Seltener sind *systemische Nebenwirkungen*, wozu Kopfschmerzen, Asthenie und gastrointestinale Beschwerden gehören. Unter Bimatoprost beobachtete man auch Leberfunktionsstörungen, Hypertonie und Hirsutismus, unter Travoprost Hypotonie, Bradykardie, Myalgie, Rhinitis, Hautreaktionen und Asthmaexazerbationen.^{4,5} Ob es sich dabei um Nebenwirkungen handelt, die spezifisch sind oder als potentiell für die ganze Substanzgruppe zu betrachten sind, ist unklar.

Interaktionen

Abgesehen von Einzelfällen, bei denen in Kombination mit anderen Augentropfen lokale Probleme am Auge auftraten, sind bisher keine Interaktionen dokumentiert.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Bimatoprost (Lumigan®) wird in einem 3-ml-Fläschchen (0,3 mg/ml) angeboten, Travoprost (Travatan®) in einem 2,5-ml-Fläschchen (40 mcg/ml). Tafluprost (Saflutan®) ist in der Schweiz zugelassen, aber noch nicht im Handel; es wird in 0,3-ml-Einzeldosenbehältnissen (15 mcg/ml) erhältlich sein; im Gegensatz zu den anderen Prostaglandin-Analoga enthält es kein Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel, muss aber vor dem Gebrauch im Kühlschrank gelagert werden. Prostaglandin-Analoga sind für eine *einmal tägliche* Verabreichung am Abend vorgesehen. Da Prostaglandin-Analoga im Tierversuch unter anderem die Abortrate erhöhten, sollen sie in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden. Sie gehen auch in die Muttermilch über, weshalb die Anwendung bei stillenden Frauen nicht empfohlen ist.

Da die Tropfenfläschchen höchstens 4 Wochen lang verwendet werden sollen, kostet Bimatoprost mindestens CHF 30.20 und Travoprost CHF 30.- auf 4 Wochen. Latanoprost kostet CHF 33.05 pro 4 Wochen. Alle diese Medikamente sind kassenzulässig. Für Tafluprost ist noch kein Preis publiziert. Timolol 0,5%, der billigste Betablocker, kostet nur CHF 8.95 pro 4 Wochen.

Kommentar

Die neuen Prostaglandin-Analoga kann man als typische, wenig Neues versprechende Nachahmerprodukte bezeichnen (immerhin werden sie zu einem vergleichsweise günstigen Preis angeboten). Zwar scheint Bimatoprost den Augeninnendruck etwas stärker zu senken als zum Beispiel Latanoprost, was aber dadurch relativiert wird, dass bei Bimatoprost häufiger mit Nebenwirkungen am Auge zu rechnen ist. Zu einer ähnlichen, nüchternen Einschätzung wird man kommen, wenn man die Prostaglandin-Analoga mit den Betablockern vergleicht. Prostaglandin-Analoga sind als etwas wirksamer einzustufen und führen kaum zu systemischen Nebenwirkungen. Ihre lokale Verträglichkeit ist jedoch geringer als bei den Betablockern. Hervorzuheben sind vor allem die verstärkte Pigmentierung und die Wimpernveränderungen; bei beiden Nebenwirkungen ist unbestimmt, inwieweit sie reversibel sind

und sich als relativ «banale» kosmetische Probleme abtun lassen. Ferner darf man fragen, welche Bedeutung geringgradigen Unterschieden bei der Senkung des Augeninnendrucks beizumessen ist, solange in den Studien mit den Glaukommedikamenten lediglich der Augeninnendruck als Surrogatmarker benutzt wird, ohne auch harte Endpunkte zu erfassen.

Literatur

- 1 Curran MP. Drugs Aging 2009; 26: 1049-71
- 2 Aihara M. Clin Ophthalmol 2010; 4: 163-70
- 3 Waugh J, Jarvis B. Drugs Aging 2002; 19: 465-71
- 4 <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/lumigan/381902en6.pdf>
- 5 <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/travatan/250301en6.pdf>
- 6 Higginbotham EJ et al. Arch Ophthalmol 2002; 120: 1286-93
- 7 Cheng JW, Wei RL. Clin Ther 2008; 30: 622-32
- 8 Parrish RK et al. Am J Ophthalmol 2003; 135: 688-703
- 9 Cantor LB et al. Br J Ophthalmol 2006; 90: 1370-3
- 10 Kammer JA et al. Br J Ophthalmol 2010; 94: 74-9
- 11 Curran MP, Orman JS. Drugs Aging 2009; 26: 169-84
- 12 Uusitalo H et al. Acta Ophthalmol 2010; 88: 12-9
- 13 Netland PA et al. Am J Ophthalmol 2001; 132: 472-84
- 14 Hoy SM et al. Drugs Aging 2006; 23: 587-97

Synopsis

Nepafenac-Augentropfen

E. Gysling

Nepafenac (Nevanac®) ist ein neuer nicht-steroidaler Entzündungshemmer, der zur Prophylaxe und Behandlung von Schmerzen und Entzündungen im Zusammenhang mit Katarakt-Operationen zugelassen ist.

Chemie/Pharmakologie

Nepafenac, ein «Prodrug», ist das Amid eines Essigsäurederivats und gleicht somit anderen am Auge applizierten Entzündungshemmern. Nepafenac hat selbst nur wenig hemmende Wirkung auf die Zykllooxygenase (COX). Wirksam wird es durch Desaminierung zu Amfenac, welches eine deutliche COX-hemmende Wirkung aufweist. (Amfenac ist seit 1986 in Japan als oraler Entzündungshemmer erhältlich.)

Die Nepafenac-Suspension (0,1%) enthält Benzalkoniumchlorid als Konservans und eine Reihe von Exzipienten (insbesondere Mannitol, Carbomer 974P, Tyloxapol, Dinatriumedetat), die der Aufrechterhaltung des pH-Wertes (7,4) und der Tonizität dienen.

Pharmakokinetik

Da die Nepafenac-Suspension leicht basisch ist, penetriert die Wirksubstanz in nicht-ionisierter Form rasch durch die Kornea.¹ Die Penetration durch die Kornea wird auch von weiteren Bestandteilen der Augentropfen (Benzalkoniumchlorid, Tyloxapol) begünstigt. Im Vergleich mit anderen lokal applizierten COX-Hemmern, z.B. Ketorolac (Acular®), erreicht Nepafenac gemäss einer Studie beim Menschen schnell höhere Konzentrationen im Kammerwasser.² Gemäss einer anderen Studie sind nach zwei Tagen regelmässiger Anwendung die Kammerwasser-Spiegel von Ketorolac jedoch deutlich höher als diejenigen

von Nepafenac.³ Die Umwandlung von Nepafenac in die biologisch aktivere Form (Amfenac) erfolgt wahrscheinlich im Kammerwasser und/oder im intraokulären Gewebe (Ziliarkörper, Retina).

Das Medikament wird in kleinen Mengen systemisch verfügbar; Nepafenac lässt sich 2 Stunden, Amfenac 3 Stunden nach der Applikation im Plasma nachweisen. Amfenac wird weiter metabolisiert und grösstenteils über die Nieren ausgeschieden.

Klinische Studien

Die Nepafenac-Suspension wurde in einigen Studien bei Personen getestet, die sich einer Kataraktoperation unterzogen. Zwei randomisierte und «doppelt-maskierte» Vergleiche mit der Trägerflüssigkeit (als Placebo) sind veröffentlicht, in denen die (aktuell erhältliche) 0,1%ige Nepafenac-Suspension verwendet wurde.

In der einen dieser Studien gelangten *drei verschiedene Dosierungen* (einmal, zweimal oder dreimal täglich 1 Tropfen) zum Einsatz. Die Augentropfen wurden erstmals 1 Tag vor dem Eingriff und anschliessend bis 14 Tage nach dem Eingriff appliziert. Der Erfolg der Behandlung wurde anhand einer Schmerzskala und von Entzündungszeichen im Kammerwasser beurteilt. Schon am ersten Tag postoperativ reduzierte die dreimal tägliche Anwendung Schmerzen und Entzündung signifikant besser als das Placebo. Im späteren Verlauf erwiesen sich auch die einmal oder zweimal tägliche Verabreichung als wirksamer als das Placebo.⁴

Die andere – bisher grösste – Vergleichsstudie umfasste 476 Personen. Diese erhielten entweder 3-mal täglich Nepafenac- oder Placebotropfen, ebenfalls vom Tag vor der Operation bis 14 Tage nachher. Auch die Beurteilung basierte auf den gleichen Kriterien wie in der oben geschilderten Studie. Kontrollen erfolgten an den Tagen 1, 3, 7 und 14 nach der Operation. Während der ganzen Studie waren die meisten Personen (83 bis 93%) der Nepafenac-Gruppe schmerzfrei, während unter Placebo nur 42 bis 46% schmerzfrei waren. Mit Nepafenac Behandelte hatten bei allen Kontrollvisiten signifikant weniger Entzündungszeichen als diejenigen, die nur mit Placebo behandelt wurden.⁵

Nepafenac (0,1%) wurde in zwei Studien bei Kataraktoperationen auch mit Ketorolac verglichen. In einer italienischen Multizenterstudie mit 227 Operierten, die drei Wochen dauerte, wurden die beiden aktiven Präparate zusätzlich dem Placebo verglichen. Sowohl Nepafenac als auch Ketorolac (0,5%) wirkten signifikant besser als das Placebo. Gemäss dieser Studie war Nepafenac bezüglich Schmerzen und Anwendungskomfort Ketorolac überlegen.⁶ Die andere Vergleichsstudie, die ohne Placebovergleich in einer nordamerikanischen Einzelpraxis durchgeführt wurde, umfasste 183 Personen. Hier schnitten die Ketorolac-Augentropfen (0,4%) gesamthaft besser ab (bessere Wirkung auf die Schmerzen, seltenere Trübungen der hinteren Linsenkapsel).⁷

Die Tabelle 1 vermittelt einen Überblick zu den in der Schweiz erhältlichen Augentropfen mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern, die bei der Kataraktoperation eingesetzt werden können.

Nepafenac ist ausserdem als Entzündungshemmer bei zystoidem Makulaödem und nach photorefraktiver Keratektomie untersucht worden. Diese Studien, die eine vorteilhafte Wirkung von Nepafenac vermuten lassen, sind jedoch klein und lassen noch keine zuverlässigen Schlüsse zu.

Tabelle 1: In der Schweiz erhältliche Augentropfen mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern (Monopräparate)

Medikament	Markennamen	Konservans	Dosierung	Kosten (CHF, 16 Tage)*
Weit gefasste Indikation: Kataraktoperation, okuläres Trauma, zystoides Makulaödem**				
Diclofenac	Difen-Stulln UD	keines (Einzeldosen)	3-5 Tropfen/Tag	78.30
	Voltaren Ophtha SDU	keines (Einzeldosen)	3-5 Tropfen/Tag	88.80
	Voltaren Ophtha CD	Benzalkoniumchlorid	3-5 Tropfen/Tag	26.75
Indometacin	Indophtal DU	keines (Einzeldosen)	4-6 Tropfen/Tag	81.30
	Indophtal	Thiomersal	4-6 Tropfen/Tag	20.90
Eng gefasste Indikation: nur im Zusammenhang mit Kataraktoperation				
Ketorolac	Acular	Benzalkoniumchlorid	3-4 Tropfen/Tag	27.70
Nepafenac	Nevanac	Benzalkoniumchlorid	3 Tropfen/Tag	27.85

* Entspricht einem 5-ml-Fläschchen oder der nötigen Anzahl Packungen von Einzeldosen

** Indometacin ist zudem bei der Lasertherapie des Glaukoms zugelassen.

Unerwünschte Wirkungen

Unter Nepafenac-Augentropfen werden häufig lokale Symptome (Brennen, Jucken, Fremdkörpergefühl, Augenschmerzen) und Kopfschmerzen beobachtet. In welchem Ausmass mögliche Kapseltrübungen und eine Visusabnahme mit dem Eingriff bzw. mit dem Medikament in Zusammenhang stehen, ist unklar. Von besonderer Bedeutung sind Veränderungen der Kornea, deren Häufigkeit bisher nicht genau eingeschätzt werden kann. Nach einer photorefraktiven Keratektomie angewandt, hat Nepafenac – wie andere Augentropfen mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern – wiederholt zu ulzerierenden Veränderungen der Kornea geführt («corneal melting»).⁸ Möglicherweise trägt das Konservans (Benzalkoniumchlorid) zur kornealen Toxizität bei. Gelegentlich kommen noch andere unerwünschte Wirkungen (allergische Reaktionen, Mundtrockenheit, Übelkeit) vor. Besondere Vorsicht ist bei Personen angezeigt, die anamnestisch eine Überempfindlichkeit auf Entzündungshemmer aufweisen.

Interaktionen

Gleichzeitig lokal verabreichte Kortikosteroide können das Risiko von Wundheilungsstörungen und Keratitis erhöhen.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Nepafenac-Augentropfen (0,1%ige Suspension, Nevanac[®]) stehen in der Schweiz in 5-ml-Fläschchen zur Verfügung. Das Präparat ist kassenzulässig. Es wird empfohlen, am Tag vor einer Kataraktoperation mit der Behandlung (3-mal täglich 1 Tropfen in das betroffene Auge) zu beginnen und damit bis zu zwei Wochen nach dem Eingriff fortzufahren. Am Operationstag soll 1 zusätzliche Dosis ½ bis 2 Stunden vor dem Eingriff appliziert werden. Da es sich um eine Suspension handelt, muss das Präparat vor der Anwendung gut geschüttelt werden. Sofern mehrere lokal applizierte Mittel verwendet werden, soll zwischen den Anwendungen mindestens 5 Minuten gewartet werden. Erfahrungen bei Kindern, jungen Leuten sowie schwangeren und stillenden Frauen fehlen; bei diesen Personen werden aber in der Regel keine Kataraktoperationen durchgeführt. Da Benzalkoniumchlorid zu Verfärbungen von Kontaktlinsen führen können, dürfen unter der Behandlung keine Kontaktlinsen getragen werden. Die Anwendung von Nepafenac bei einer Kataraktoperation kostet CHF 27.85 (entsprechend den Kosten eines 5-ml-Fläschchens, siehe auch Tabelle 1).

Kommentar

Die Anwendung von Augentropfen mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern ist keineswegs völlig problemlos. Wahrscheinlich ist man gut beraten, wenn man die bei den Diclofenac-Augentropfen genannte Empfehlung «solange erforderlich» beachtet und nicht unbedingt zwei Wochen lang postoperativ behandelt. Ob die Tatsache, dass Nepafenac besonders gut in die Kornea penetriert, einen Vor- oder einen Nachteil darstellt, ist nicht recht klar. Nach refraktiven Eingriffen scheint eine längere Anwendung von Nepafenac das Risiko einer kornealen Toxizität stark zu erhöhen.¹ Von einer «Off-Label»-Anwendung von Nepafenac ist jedenfalls dringend abzuraten. Erwähnenswert ist ferner, dass von Ketorolac und Nepafenac – im Gegensatz zu Diclofenac und Indometacin – keine Einzeldosisbehälter verfügbar sind.

Literatur

- 1 Gaynes BI, Onyekwuluje A. Clin Ophthalmol 2008; 2: 355-68
- 2 Walters T et al. J Cataract Refract Surg 2007; 33: 1539-45
- 3 Bucci FA et al. Am J Ophthalmol 2007; 144: 146-7
- 4 Maxwell WA et al. J Ocul Pharmacol Ther 2008; 24: 593-9
- 5 Lane SS et al. J Cataract Refract Surg 2007; 33: 53-8
- 6 Nardi M et al. Clin Ophthalmol 2007; 1: 527-33
- 7 Duong HV et al. J Cataract Refract Surg 2007; 33: 1925-9
- 8 Feiz V et al. Cornea 2009; 28: 948-50

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etzel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer
 Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
 Layout und Sekretariat: Verena Gysling
 Abonnementspreis für den Jahrgang 31 (2009, 20 Nummern): 102 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

© 2010 Infomed Wil. All rights reserved.