

Jahrgang 31

Nummer 11/2009

Prasugrel (E. Gysling) 41

Ein neuer Plättchenhemmer, der an Stelle von Clopidogrel nach koronarer Angioplastie mit Acetylsalicylsäure zusammen gegeben werden kann. Prasugrel ist stärker wirksam als Clopidogrel, verursacht aber auch mehr Blutungen. Zurzeit ist die bewährte Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure die bessere Wahl.

Dronedaron (UP. Masche) 43

Ein mit Amiodaron nahe verwandtes Antiarrhythmikum, das aber kein Jod enthält. Es ist weniger wirksam als Amiodaron. Ob es langfristig besser verträglich ist als das letztere, muss noch besser dokumentiert werden.

Synopsis

Prasugrel

E. Gysling

Prasugrel (Efient[®]) ist ein neuer Plättchenhemmer, der in Kombination mit Acetylsalicylsäure zur Prävention von ischämischen Ereignissen nach perkutaner Koronarangioplastie (PCI) zugelassen ist.

Chemie/Pharmakologie

Prasugrel ist wie Clopidogrel (Plavix[®] u.a.) ein Thienopyridin-Derivat. Der aktive Metabolit von Prasugrel hemmt die Bindung von Adenosin-5'-Diphosphat (ADP) an den P2Y₁₂-Rezeptor an den Thrombozyten, was zu einer Hemmung der Plättchenaggregation führt. Es handelt sich um eine irreversible Hemmung; nach der Verabreichung dauert die Plättchenhemmung noch etwa eine Woche an, auch wenn kein Prasugrel mehr verabreicht wird. Im Vergleich mit Clopidogrel ist Prasugrel in den aktuell empfohlenen Dosen rascher und stärker plättchenhemmend wirksam. Während Clopidogrel in einzelnen Fällen infolge eines CYP2C19-Polymorphismus ungenügend wirkt, ist dies bei Prasugrel selten der Fall.¹

Pharmakokinetik

Prasugrel ist wie Clopidogrel eine inaktive Substanz, die erst im Körper aktiv wird («Prodrug»). Bereits 30 Minuten nach oraler Einnahme werden maximale Plasmaspiegel des pharmakologisch aktiven Metaboliten (R-138727) erreicht. Nur bei der Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit werden die – mit einer Verzögerung von etwa 1 Stunde erreichten – maximalen Plasmaspiegel um etwa 50% reduziert. Unverändertes Prasugrel ist im Blut nicht nachweisbar, da die Substanz bereits in der Darmwand hydrolysiert und dann anschliessend in der Leber oxidiert wird. Dabei sind die Zytochrome CYP3A4 und

CYP2B6 von Bedeutung, jedoch nicht das bei Clopidogrel wichtige CYP2C19. Der aktive Metabolit wird anschliessend durch weitere metabolische Schritte inaktiviert und zu rund zwei Dritteln mit dem Urin, zu einem Drittel mit dem Stuhl ausgeschieden.² Die Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 7 Stunden.

Bei Personen mit leichten bis mittelschweren Funktionsstörungen der Leber oder der Niere ergeben sich keine bedeutsamen Veränderungen der kinetischen Daten.

Klinische Studien

In einer frühen Studie (JUMBO-TIMI 26) wurden verschiedene Prasugrel-Dosen und die übliche Clopidogrel-Dosis bei Personen getestet, bei denen eine notfallmässige oder elektive PCI durchgeführt wurde. Während der einmonatigen Beobachtungszeit waren unter Prasugrel kardiovaskuläre Ereignisse etwas seltener und Blutungen etwas häufiger als unter Clopidogrel (keine signifikanten Unterschiede).³

Die Zulassung von Prasugrel beruht auf einer grossen Doppelblindstudie (TRITON-TIMI 38), in der 13'608 Personen mit einem koronaren Syndrom und einer PCI während 6 bis 15 Monaten mit Prasugrel oder Clopidogrel behandelt wurden.⁴ Rund 75% der Teilnehmenden hatten eine instabile Angina pectoris oder einen Herzinfarkt *ohne* ST-Anhebung, die anderen einen Herzinfarkt *mit* ST-Anstieg. Bei über 90% wurde mindestens ein koronarer Stent implantiert. *Clopidogrel* wurde wie üblich in einer Initialdosis von 300 mg und anschliessend in einer Tagesdosis von 75 mg verabreicht. Die Initialdosis von *Prasugrel* betrug 60 mg, die Folgedosis 10 mg/Tag. Alle Teilnehmenden erhielten zudem *Acetylsalicylsäure* (75 bis 162 mg/Tag). 25% erhielten die erste Clopidogrel- oder Prasugrel-Dosis schon vor der PCI, die anderen erst während des Eingriffs. Der *primäre Endpunkt* der Studie war zusammengesetzt aus Todesfällen kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlichen Herzinfarkten und nicht-tödlichen Schlaganfällen. Verglichen wurde auch die Zahl der Blutungen. Der kombinierte primäre Endpunkt wurde in der Prasugrel-Gruppe von 9,9% und in der Clopidogrel-Gruppe von 12,1% erreicht (gemäss

Kaplan-Meier-Kurven). Dieser signifikante Unterschied entspricht einer «Number Needed to Treat» von 46. Die Signifikanz ergibt sich aus der in der Prasugrel-Gruppe kleineren Zahl von *nicht-tödlichen Herzinfarkten*, wobei die Diagnose bei etwa der Hälfte dieser Infarkte lediglich auf einem Anstieg kardialer Biomarker beruht. Kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigt sich bezüglich der kardiovaskulären Mortalität und der Zahl der Schlaganfälle. Die Resultate der Studie wurden hinsichtlich zusätzlicher Endpunkte sowie in verschiedenen (teilweise post hoc definierten) Subgruppen ausgewertet. In der Prasugrel-Gruppe waren auch revaskularisierende Notfalleingriffe und Stent-Thrombosen seltener.

Im Gegensatz zu den Resultaten im Gesamtkollektiv wurde der primäre Endpunkt bei Personen mit der Anamnese eines *zerebrovaskulären Ereignisses* häufiger erreicht, wenn sie mit Prasugrel (statt mit Clopidogrel) behandelt wurden. Personen, die vor der Studie einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke gehabt hatten, erlitten unter Prasugrel fast fünfmal häufiger einen (neuen) Schlaganfall als unter Clopidogrel. Werden die Personen mit zerebrovaskulärer Anamnese, niedrigem Körpergewicht und Alter über 75 Jahre zusammengefasst, so ergibt sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein Vorteil von Prasugrel.⁴

Unerwünschte Wirkungen

Wie andere Medikamente, die die Gerinnung beeinträchtigen, führt Prasugrel zu mehr oder weniger bedeutsamen Blutungen. In der wichtigsten Studie (TRITON-TIMI 38) waren *Blutungen* unter Prasugrel signifikant häufiger als unter Clopidogrel: Grössere Blutungen, die *nicht* im Zusammenhang mit einer koronaren Bypass-Operation standen, traten in der Prasugrel-Gruppe bei 2,4%, in der Clopidogrel-Gruppe nur bei 1,8% auf. Mit anderen Worten: Behandelt man mit Prasugrel, so hat 1 von 167 Personen eine Blutung (sogen. «number needed to harm»), die sie mit Clopidogrel nicht erlitten hätte. Tödliche und lebensbedrohliche Blutungen waren ebenfalls in der Prasugrel-Gruppe häufiger. Unter Prasugrel hatten 13% der (relativ wenigen) Personen, die mit einer koronaren Bypass-Operation behandelt wurden, eine grössere Blutung, unter Clopidogrel nur 3%.⁴

Da bei den Personen mit der Anamnese eines *zerebrovaskulären Ereignisses* Blutungen unter Prasugrel numerisch häufiger waren, ergibt sich bei dieser Personengruppe gesamthaft ein signifikant schlechteres Resultat unter Prasugrel. Aufgrund der häufigeren Blutungen ist die Bilanz auch für Personen im Alter ab 75 Jahren und für solche mit einem Körpergewicht unter 60 kg bestenfalls «neutral» (kein eindeutiger Nutzen, kein eindeutiger Schaden).

In «TRITON-TIMI 38» wurden unter Prasugrel mehr *Malignome* (insbesondere mehr kolorektale Karzinome) als unter Clopidogrel beobachtet. In der Prasugrel-Gruppe traten 33 Malignom-bedingte Todesfälle auf, in der Clopidogrel-Gruppe nur 21.⁵ Es ist nicht klar, ob ein Zusammenhang mit dem Medikament vorhanden ist oder ob es sich um einen Zufallsbefund handelt. (Die Beobachtung wird in der Schweizer Arzneimittel-Information nicht erwähnt.)

Eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura wurde unter Prasugrel bisher nicht beobachtet, wohl aber unter anderen Thienopyridinen. Entsprechende Aufmerksamkeit ist angezeigt.

Interaktionen

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit oralen Antikoagulantien, anderen Plättchenhemmern, möglicherweise auch mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Aus «TRITON-TIMI 38» ergeben sich weder für Prasugrel noch für Clopidogrel Anhaltspunkte, dass die gleichzeitige Verabreichung von Protonenpumpenhemmern die Wirksamkeit der Thienopyridine beeinträchtigen würde.⁶

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Prasugrel (Efiend[®]) ist als Filmtabletten zu 5 mg und zu 10 mg erhältlich und in der Schweiz limitiert kassenzulässig. Die übliche Initialdosis beträgt 60 mg, die nachfolgende Tagesdosis 10 mg. Das Medikament ist *kontraindiziert* bei Personen mit der Anamnese eines zerebrovaskulären Ereignisses und wenn eine akute Blutung vorliegt. Es soll auch nur ausnahmsweise bei Leuten über 75 verwendet werden. Für Personen mit einem Körpergewicht von weniger als 60 kg wird eine reduzierte Tagesdosis (von 5 mg) empfohlen, obwohl diese klinisch nicht dokumentiert ist. Bei Personen unter 18 Jahren sowie bei schwangeren und stillenden Frauen wurde Prasugrel nicht untersucht und sollte nicht gegeben werden.

Eine Behandlung mit Prasugrel kostet (bei Verwendung der grösseren Originalpackung) knapp 97 Franken pro Monat. Die übliche Dosis des günstigsten Clopidogrel-Generikums kostet zur Zeit rund 36 Franken pro Monat.

Kommentar

Ist es möglich, nach einer PCI bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse bessere Resultate als mit der bisher üblichen Kombination von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel zu erreichen, ohne gleichzeitig mehr oder gefährlichere Blutungen in Kauf nehmen zu müssen? Und: Liefert uns «TRITON-TIMI 38» adäquate Antworten auf diese Frage?

Gewiss: Prasugrel wirkt schneller und intensiver plättchenhemmend als Clopidogrel. Gerade deshalb hätte man in «TRITON-TIMI 38» besser auf eine möglichst frühzeitige Verabreichung der Plättchenhemmer achten und eine höhere Clopidogrel-Dosis einsetzen müssen, um die beiden Medikamente fair vergleichen zu können. Wie man nun die relativ bescheidenen Vorteile von Prasugrel – signifikant verhütet wurden ja nur nicht-tödliche Herzinfarkte – gegenüber der eindeutigen Zunahme von Blutungen wertet, ist bis zu einem gewissen Grad Ermessensfrage. Dabei kann auch das Phänomen der Therapieresistenz gegenüber Clopidogrel eine Rolle spielen. Noch ist aber umstritten, welche praktische Bedeutung dieser Therapieresistenz zukommt, wovon sie abhängt und ob Prasugrel tatsächlich zuverlässiger wirkt. Ungeklärt ist ferner die Häufung von malignen Tumoren unter Prasugrel.

Gesamthaft lässt sich beim heutigen Stand des Wissens schliessen, dass die bewährte Kombination «Acetylsalicylsäure + Clopidogrel» nach wie vor die Therapie der Wahl darstellt.

Literatur

- 1 Jernberg T et al. Eur Heart J 2006; 27: 1166-73
- 2 Dobesh PP. Pharmacotherapy 2009; 29: 1089-102
- 3 Wiviott SD et al. Circulation 2005; 111: 3366-73
- 4 Wiviott SD et al. N Engl J Med 2007; 357: 2001-15
- 5 <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/slides/2009-4412s1-01-FDA.pdf>
- 6 O'Donoghue ML et al. Lancet 2009; 374: 989-97

Dronedaron

UP. Masche

Dronedaron (Multaq®) ist ein neues Antiarrhythmikum, das zur Behandlung bei Vorhofflimmern und -flattern empfohlen wird.

Chemie/Pharmakologie

Dronedaron weist eine ähnliche Struktur auf wie *Amiodaron* (Cordarone® u.a.), wobei zwei Unterschiede auffallen: zum einen enthält Dronedaron keine Jodatome; zum anderen besitzt es eine Methan-Sulfonylgruppe, was mit geringerer Lipophilie und kleinerem Verteilungsvolumen verbunden ist. Die pharmakologischen Wirkungen sind ebenfalls ähnlich wie bei Amiodaron. Im Vordergrund steht die Hemmung von Kaliumkanälen mit einer Verlängerung des Aktionspotentials und der Refraktärperiode, woraus sich die Zuteilung zu den *Klasse-III-Antiarrhythmika* ableitet. Daneben blockiert Dronedaron Kalzium- und Natriumkanäle sowie alpha- und beta-Rezeptoren und zeigt damit auch Charakteristika der anderen drei Antiarrhythmika-Klassen. Insgesamt zeichnet sich Dronedaron sowohl durch rhythmus- wie frequenzkontrollierende Eigenschaften aus.¹⁻³

Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme von Dronedaron dauert es 3 bis 6 Stunden, bis man den maximalen Plasmaspiegel misst. Die biologische Verfügbarkeit erreicht nur 4%; in Kombination mit Nahrungsmitteln erhöht sie sich auf 15%. Die Dronedaron-Konzentration steigt überproportional zur Dosis, vermutlich infolge einer Sättigung des «first-pass»-Metabolismus. Dronedaron wird grösstenteils durch CYP3A4 abgebaut. Von den beiden Hauptmetaboliten ist einer, das N-Debutyl-Derivat, pharmakologisch aktiv (mit einer um das 3- bis 10-fache geringeren Potenz als die Muttersubstanz). Die definitive Ausscheidung erfolgt zu 84% über den Stuhl. Die terminale Halbwertszeit von Dronedaron liegt bei 27 bis 31 Stunden, diejenige des N-Debutyl-Metaboliten bei 20 bis 24 Stunden. Bei mittelgradiger Leberfunktionsstörung ist die Dronedaron-Exposition um bis das 2-fache erhöht. Bei Niereninsuffizienz ist nicht mit einer Veränderung der Pharmakokinetik zu rechnen.^{2,3}

Klinische Studien

Mit Dronedaron sind mehrere grössere Doppelblindstudien unternommen worden, in denen man vor allem verschiedenen Fragestellungen in Bezug auf die Wirksamkeit bei Vorhofflimmern oder -flattern nachgegangen ist. Mit einer Ausnahme handelte es sich um Placebovergleiche.

In einer placebokontrollierten *Dosisfindungsstudie* wurden bei 199 Personen mit Vorhofflimmern drei verschiedene Dronedaron-Dosen (2-mal 400, 600 oder 800 mg/Tag) geprüft. Nachdem eine Kardioversion durchgeführt worden war, liess sich mit der niedrigsten Dronedaron-Dosis ein Rückfall des Vorhofflimmerns am besten hinauszögern.⁴ Deshalb wurden 2-mal 400 mg/Tag als Standarddosis für die folgenden Studien festgesetzt.

Mit der *rhythmuskontrollierenden Wirkung* von Dronedaron befassten sich zwei weitere Studien. Eine dieser Studien fand in Europa (n=612) statt, die andere in Nordamerika und einigen anderen Ländern (n=625). Beiden lag dasselbe Protokoll zugrunde, so dass man sie gemeinsam veröffentlichte. Behandelt wurden Personen, die in den vorangegangenen drei Monaten mindestens eine Episode von Vorhofflimmern oder -flattern erlitten und vor der Randomisierung einen Sinusrhythmus aufgewiesen hatten. In der europäischen Studie dauerte es in der Dronedaron-Gruppe im Median 96 Tage, bis das Vorhofflimmern zurückkehrte; in der Placebo-Gruppe waren es 41 Tage. Der Anteil der Personen, bei denen innerhalb eines Jahres wiederum Vorhofflimmern auftrat, betrug 67% unter Dronedaron und 78% unter Placebo. In der nicht-europäischen Studie waren es 158 gegenüber 59 Tagen bzw. 61% gegenüber 73%.⁵

Dronedaron als Mittel zur *Frequenzkontrolle* wurde bei 174 Personen mit symptomatischem chronischem Vorhofflimmern und einer Ruhe-Herzfrequenz über 80/min getestet. 14 Tage nach Studienbeginn bestimmte man mit einem 24-Stunden-EKG die mittlere Herzfrequenz. In der Dronedaron-Gruppe hatte sie um 11 Schläge pro Minute ab-, in der Placebogruppe um 1 Schlag pro Minute zugenommen. Ein signifikanter Unterschied fand sich auch bei der zweiten Messung nach vier Monaten.⁶

In der grössten Studie (n=4628) wurde der *prophylaktische Effekt gegenüber kardiovaskulären Ereignissen* untersucht. Das Kollektiv bestand aus Patienten und Patientinnen mit paroxysmalem oder chronischem Vorhofflimmern bzw. -flattern, die über 70 Jahre alt und mehrheitlich mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie zum Beispiel einer arteriellen Hypertonie belastet waren. Die mediane Beobachtungszeit betrug 22 Monate. Als primären Endpunkt zählte man die Ersthospitalisationen infolge eines kardiovaskulären Geschehnisses (Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz u.a.) und die Todesfälle zusammen, die sich vor einer Hospitalisation ereignet hatten. In der Dronedaron-Gruppe betrug der Prozentsatz der Hospitalisationen 31,9% und derjenige der Todesfälle 2,6%, in der Placebogruppe 36,9% und 2,5%. Bei den Hospitalisationsgründen waren es Vorhofflimmern und akutes Koronarsyndrom und bei den Todesfällen die arrhythmiebedingten, die unter Dronedaron signifikant weniger vorkamen.⁷

In einer weiteren Studie (n=627) wurde ein möglicher Nutzen von Dronedaron bei *schwerer Herzinsuffizienz* (NYHA-Klasse III oder IV, Auswurfsfraktion unter 35%) erforscht, wobei nur bei rund einem Viertel der Behandelten ein Vorhofflimmern vorlag. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 2 Monaten summierte sich die Kombination von Hospitalisationen wegen Herzinsuffizienz-Verschlechterung und von Todesfällen – der primäre Endpunkt – bei Dronedaron auf 17% und bei Placebo auf 13%. Da bei der Gesamtmortalität der Unterschied zu Ungunsten von Dronedaron ausfiel (8% gegenüber 4%), wurde die Studie abgebrochen.⁸

Auch ein *Direktvergleich mit Amiodaron* hat stattgefunden, der allerdings noch nicht vollständig publiziert ist. 504 Personen mit einem seit mindestens 72 Stunden bestehenden Vorhofflimmern, bei dem eine Kardioversion bzw. antiarrhythmische Therapie indiziert war, erhielten Dronedaron oder Amiodaron (600 mg/Tag während der ersten vier

Wochen, danach 200 mg/Tag). Vorgesehen war eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten. Primärer Endpunkt war die Zahl der Personen, bei denen das Vorhofflimmern binnen eines Jahr zurückkehrte oder bei denen die Therapie wegen Unverträglichkeit oder fehlender Wirkung beendet wurde. Bei Dronedaron betrug dieser Prozentsatz 75%, bei Amiodaron 59%. Die Überlegenheit von Amiodaron war dadurch bedingt, dass es dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern besser entgegenwirkte als Dronedaron.³

Unerwünschte Wirkungen

Häufigste Nebenwirkungen von Dronedaron sind Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Asthenie, Bradykardie sowie Leberenzym erhöhungen. Bei rund der Hälfte der Behandelten verzeichnete man einen Anstieg des Kreatinin-Spiegels um über 10%, meistens in der ersten Behandlungswoche; als Grund wird angegeben, dass Dronedaron die tubuläre Sekretion von Kreatinin hemmt. Beschrieben sind auch Hautausschläge und Juckreiz. Wie alle Klasse-III-Antiarrhythmika kann Dronedaron das QT-Intervall verlängern, was das Risiko einer «Torsade de pointes» erhöht. Im Vergleich zu Amiodaron treten unter Dronedaron mehr gastrointestinale Nebenwirkungen auf, dagegen wurden bei Dronedaron bislang kaum Schilddrüsenfunktionsstörungen, pneumologische, neurologische oder ophthalmologische Probleme beobachtet.¹⁻³

Interaktionen

Von einer Kombination mit starken CYP3A4-Hemmern oder -Induktoren ist abzuraten, da mit erheblichen Veränderungen der Dronedaron-Exposition zu rechnen ist. Dronedaron selber hemmt CYP3A4, CYP2D6 sowie das P-Glykoprotein und kann dadurch die Plasmaspiegel von gewissen Statinen, Immunsuppressiva, Kalziumantagonisten, Beta-blockern oder von Digoxin erhöhen. Im Falle der Kalziumantagonisten, Betablocker und von Digoxin besteht auch die Möglichkeit einer pharmakodynamischen Interaktion (synergistische Wirkung bei der atrio-ventrikulären Überleitung mit erhöhtem Bradykardie-Risiko). Ausserdem sollte Dronedaron nicht zusammen mit Medikamenten verabreicht werden, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern. Nicht zu einer relevanten Interaktion zu führen scheint die Kombination von Dronedaron mit oralen Antikoagulantien.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Dronedaron (Multaq[®]) ist als Tabletten zu 400 mg erhältlich, die zweimal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden sollen. Das Medikament ist zugelassen zur Frequenz- und Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern und -flattern. Als Kontraindikationen sind schwere Herz- oder Leberinsuffizienz, höhergradige AV-Blockierungen und Bradykardie (unter 50/min) formuliert. Im Tierversuch bei Ratten wurden teratogene Effekte beobachtet, so dass Dronedaron von schwangeren Frauen gemieden werden sollte. Das Mittel tritt wahrscheinlich in die Muttermilch über, weshalb unter Dronedaron nicht gestillt werden sollte.

Dronedaron wird von den Krankenkassen vergütet und kostet 143.15 Franken pro Monat. Bei Amiodaron (Cordarone[®] u.a.) sind mit einer Erhaltungsdosis von 100 bis 200 mg/Tag 19.85 bis 39.65 Franken pro Monat aufzuwenden.

Kommentar

Dronedaron kann gegenüber der Vorläufersubstanz Amiodaron mit zwei Trümpfen aufwarten: einerseits verfügt es mit der viel kürzeren Halbwertszeit über eine vorteilhaftere Kinetik; andererseits scheint es weniger ernsthafte Nebenwirkungen hervorzurufen, wie man sie von Amiodaron kennt. Für das Versprechen einer besseren Verträglichkeit benötigt man aber sicher mehr Daten, ehe es als bestätigt gelten kann. Dass Dronedaron bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz offenbar die Mortalität erhöht, erlaubt es durchaus, dass man bei der Langzeitsicherheit noch ein Fragezeichen setzt.

Die antiarrhythmische Wirksamkeit von Dronedaron ist niedriger einzustufen als bei Amiodaron. Dies ist der Hauptgrund, dass Amiodaron beim Vorhofflimmern weiterhin den Vorzug verdient, sofern ein Klasse-III-Antiarrhythmikum indiziert ist.

Literatur

1. Hoy SM, Keam SJ. Drugs 2009; 69: 1647-63
2. Schafer JA et al. Cardiovasc Ther 2010; 28: 38-47
3. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/multaq/h-1043en6.pdf>
4. Touboul P et al. Eur Heart J 2003; 24: 1481-7
5. Singh BN et al. N Engl J Med 2007; 357: 987-99
6. Davy J et al. Am Heart J 2008; 156: 527.e1-9
7. Hohnloser SH et al. N Engl J Med 2009; 360: 668-78
8. Køber L et al. N Engl J Med 2008; 358: 2678-87

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.

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.