

Jahrgang 29

Nummer 16/2007

Influenza-Impfstoff mit MF59-Adjuvans (E. Gysling) 61

In vielen Studien vermochte dieser mit einem Squalen-haltigen Adjuvans kombinierte Impfstoff eine stärkere Immunantwort – aber auch mehr unerwünschte Wirkungen – als andere Impfstoffe auszulösen. Ob sich daraus klinische Vorteile ergeben, ist bisher nicht adäquat dokumentiert.

Ivabradin (UP. Masche) 63

Mit einer neuen Wirkungsweise erreicht Ivabradin eine ähnliche antianginöse Wirkung wie Atenolol oder Amlodipin. Als Prophylaxe gegen koronare Ereignisse scheint die teure Innovation jedoch nicht wirksam.

Synopsis

Influenza-Impfstoff mit MF59-Adjuvans

E. Gysling

Unter dem Namen Flud[®] ist in der Schweiz ein mit MF59C.1 «adjuvantierter» Influenza-Impfstoff eingeführt worden.

Eigenschaften

Der «adjuvantierte» Impfstoff enthält wie alle anderen Grippeimpfstoffe Oberflächenantigene von drei Influenzavirus-Stämmen. Die Zusammensetzung entspricht den von der WHO jährlich neu für die Impfung empfohlenen Stämmen (je 15 µg Hämagglutinin von zwei Influenza-A-Stämmen und einem Influenza-B-Stamm). In Flud[®] sind die Antigene in eine Öl-in-Wasser-Emulsion eingebracht. Dieses Adjuvans (MF59C.1), bestehend aus Squalen, Polysorbat, Sorbitantriolate, Natriumcitrat und Citronensäure, soll die Immunogenität des Impfstoffes erhöhen.

Durch das Adjuvans unterscheidet sich Flud[®] von anderen in der Schweiz erhältlichen Influenza-Impfstoffen, die als «konventionell» (Fluarix[®], Influvac[®], Mutagrip[®]) und als «virosomal» (Inflexal[®] V, Influvac[®] plus) bezeichnet werden können.¹

Der mit MF59 «adjuvantierte» Impfstoff ist in Italien schon seit 1997 zugelassen und wurde seither in zahlreichen Ländern erhältlich; in Deutschland wird der Impfstoff sogar unter zwei verschiedenen Markennamen (Addigrip[®], Flud[®]) verkauft. In den USA und in Kanada ist dieser Impfstoff bisher nicht zugelassen.

Studien

Die auf die Injektion des «adjuvantierten» Impfstoffes folgende Immunantwort wurde in zahlreichen Studien untersucht. Diese wurden – mit wenigen Ausnahmen – bei Perso-

nen im Alter von über 65 Jahren durchgeführt und dienten dem Vergleich von Flud[®] mit anderen Influenza-Impfstoffen. Die immunologische Wirkung wurde in erster Linie anhand des *geometrischen Mittels der Titerwerte* («geometric mean titre», GMT), an der *Seroprotektion* (Titer von mindestens 1:40) und an der *Serokonversion* (mindestens 4-facher Titeranstieg) gemessen. (Die europäischen Zulassungsbehörden verlangen, dass das GMT um mindestens das 2,5-fache ansteigt und dass eine Seroprotektion bei mehr als 70% sowie eine Serokonversion bei mehr als 40% der Geimpften nachweisbar ist.)

Gemäss einer bereits 2001 veröffentlichten Meta-Analyse, in der Daten von über 10'000 Geimpften berücksichtigt wurden, ergibt sich mit dem «adjuvantierten» Impfstoff im Vergleich mit «konventionellen» Impfstoffen ein stärkerer Anstieg des GMT sowie höhere Seroprotektions- und Serokonversionsraten. Dies konnte namentlich für die Viren der A/H3N2- und die B-Stämme festgestellt werden. Eine stärkere Immunantwort auf den «adjuvantierten» Impfstoff fand sich auch bei Zweit- oder Drittimpfungen.² Seither sind noch einige Studien veröffentlicht worden, die meistens auch eine gegenüber dem Vergleich deutlichere Immunantwort gezeigt haben. In einer ebenfalls bei älteren Personen durchgeführten randomisierten Studie wurde auch ein «virosomaler» Impfstoff in den Vergleich einbezogen. Hier fanden sich bezüglich GMT und Seroprotektion *keine* nennenswerten Unterschiede zwischen einem «konventionellen» Impfstoff (Influvac[®]), dem «adjuvantierten» Impfstoff (Flud[®]) und dem «virosomalen» Impfstoff (entsprechend Influvac[®] plus).³

In einer Meta-Analyse wurden 13 Studien zusammengefasst, in denen ein Teil der (älteren) Geimpften eine *vorbestehende Krankheit* der Atemorgane, der Herz-Kreislauforgane oder einen Diabetes hatte. Bei Personen mit diesen Erkrankungen war der «adjuvantierte» Impfstoff bezüglich GMT nicht nur wirksamer als der «konventionelle» Impfstoff, sondern auch wirksamer als bei Gesunden. Signifikant war dieser Unterschied aber nur für eines der drei Antigene (für A/H3N2). Zudem ist offensichtlich, dass die Subgruppen (Kranke bzw. Gesunde) post hoc definiert wurden.⁴

Gemäss einer unabhängigen Analyse derselben Daten lässt sich jedenfalls für Personen mit vorbestehenden Krankheiten kein signifikanter Vorteil errechnen.⁵

Zur immunologischen Wirksamkeit bei *Personen unter 60 Jahren* liegen nur wenige Daten vor. In einer Studie bei 238 Erwachsenen, die an einer chronischen Krankheit litten, wurde der «adjuvantierte» mit einem «konventionellen» Impfstoff verglichen. In dieser Studie fand sich für den A/H3N2- und den B-Stamm eine signifikant deutlicher ausgeprägte Immunantwort nach «adjuvantiertem» Impfstoff.⁶ Bei gesunden Erwachsenen konnten in einer anderen Studie nur punktuelle Unterschiede zwischen «adjuvantiertem» und «konventionellem» Impfstoff festgestellt werden; 180 Tage nach der Impfung bestanden kaum mehr Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.⁷ Einzelheiten zu einer neueren Studie, die bei Kleinkindern durchgeführt wurde und die Vorteile des neuen Impfstoffs zeigen soll,⁸ sind noch nicht publiziert.

Die Wirksamkeit des «adjuvantierten» Impfstoffes in Bezug auf *klinische Endpunkte* ist bisher nicht adäquat dokumentiert. Vorhanden ist eine Studie, in der Grippe-ähnliche Erkrankungen bei Personen erfasst wurden, die in 25 Pflegeheimen offen und nicht-randomisiert den «adjuvantierten» oder «konventionellen» Influenza-Impfstoff erhalten hatten. Die Resultate weisen auf einen möglicherweise besseren Schutz durch den «adjuvantierten» Impfstoff hin; für den Vergleich wurden aber nur 15 von 25 Pflegeheimen berücksichtigt.⁹ Gemäss einer Fall-Kontroll-Studie, die ebenfalls als methodologisch fragwürdig bezeichnet werden muss, erkrankten Leute, die mit dem «adjuvantierten» Impfstoff geimpft worden waren, wesentlich seltener an Pneumonien, akuten koronaren Ereignissen oder Schlaganfällen als solche, die gar nicht geimpft waren.¹⁰

Unerwünschte Wirkungen

Im Vergleich mit anderen Influenza-Impfstoffen verursacht der «adjuvantierte» Impfstoff signifikant mehr unerwünschte Wirkungen. Etwa bei einem Drittel der Geimpften – rund doppelt so häufig wie nach anderen Influenza-Impfstoffen – ist mit Lokalreaktionen (Schmerzen, Rötung, Schwellung, Induration) zu rechnen. Auch systemische Reaktionen wie Myalgien, Kopfschmerzen oder ein allgemeines Malaise sind nach Flud[®] häufiger als nach anderen Influenza-Impfstoffen. Die Nebenwirkungen klingen in der Regel nach wenigen Tagen ab.

Da die unerwünschten Wirkungen in den Studien nur während weniger Wochen überwacht wurden, sind kaum Aussagen zur langfristigen Sicherheit dieses Impfstoffes möglich. Gemäss Untersuchungen der Herstellerfirma sind Antikörper gegen Squalen (das in MF59 enthalten ist) bei mit «adjuvantiertem» Impfstoff Behandelten nicht häufiger nachzuweisen als sonst bei gesunden Erwachsenen.¹¹ In Tierversuchen fanden sich jedoch nach der Injektion eines Squalen-haltigen Adjuvans Lupus-assoziierte Autoantikörper.¹² Damit bleibt grundsätzlich eine gewisse Unsicherheit bezüglich Langzeitsicherheit bestehen.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Der mit MF59 «adjuvantierte» Influenza-Impfstoff (Flud[®]) ist in Fertigspritzen zu 0,5 ml erhältlich. Er ist zur aktiven Immunisierung von Personen ab 65 Jahren zugelassen. Wie andere Influenza-Impfstoffe soll er jedes Jahr im Spätherbst

verabreicht werden. Flud[®] ist kassenzulässig; der Publikumspreis beträgt CHF 20.05. «Virosomale» Impfstoffe sind etwas teurer, «konventionelle» rund 2 Franken billiger.

Beim «adjuvantierten» Impfstoff sind in der Praxis gegenüber anderen Influenza-Impfstoffen folgende Unterschiede zu beachten:

– Der «adjuvantierte» Impfstoff ist offiziell *nur* zur Anwendung bei Personen im Alter ab 65 Jahren zugelassen – für Jüngere muss deshalb ein anderer Impfstoff verwendet werden. Entsprechend soll der neue Impfstoff selbstverständlich nicht in der Schwangerschaft oder während der Stillzeit angewandt werden.

– Der «adjuvantierte» Impfstoff *muss* intramuskulär verabreicht werden. Ob dies in Anbetracht der relativ grosskalibrigen Kanüle (25 mm) bei Antikoagulierten problemlos durchgeführt werden kann, ist nicht dokumentiert.

– Der «adjuvantierte» Impfstoff darf nur bei Zimmertemperatur gespritzt werden und muss vor der Injektion leicht geschüttelt werden.

Kommentar

Zahlreiche immunologische Untersuchungen lassen schliessen, dass das Adjuvans MF59 die Immunantwort auf Influenza-Oberflächenantigene verstärkt. Was die A/H1N1-Antigene anbelangt, ist allerdings nicht mit einem relevanten Unterschied zu nicht-adjuvantierten Impfstoffen zu rechnen. Was uns aber interessiert, sind die klinisch relevanten Folgen: Ein Influenza-Impfstoff sollte bewirken, dass weniger Grippefälle und weniger Pneumonien auftreten und dass die Mortalität der Geimpften geringer ist als diejenige der Nicht-Geimpften. Dass dies mit dem «adjuvantierten» Impfstoff der Fall wäre (oder dass er diese Ziele besser als ein anderer Impfstoff erreichen würde), ist bisher nicht gezeigt worden. Da der «adjuvantierte» Impfstoff in Italien schon seit mehr als 10 Jahren erhältlich ist, wäre die Zeit für bessere, aussagekräftigere Studien durchaus vorhanden gewesen. Dieser Mangel ist umso bedauerlicher, als heute der bis anhin hochgelobte Nutzen der Influenza-Impfung auch von Experten angezweifelt wird.^{13,14}

So stehen vorderhand negative Aspekte des «adjuvantierten» Impfstoffes im Vordergrund, unter anderem die deutlich grössere Zahl unerwünschter Wirkungen, die Unsicherheit bezüglich Langzeitfolgen und die Notwendigkeit, den Impfstoff eindeutig intramuskulär zu injizieren. Bis uns bessere Daten vorliegen, kann man wohl bedenkenlos auf den neuen Impfstoff verzichten.

Literatur

- 1 Gysling E. *pharma-kritik* 2000; 22: 23-4
- 2 Podda A. *Vaccine* 2001; 19: 2673-80
- 3 de Bruijn I et al. *Vaccine* 2007; 26: 119-27
- 4 Banzhoff A et al. *Gerontology* 2003; 49: 177-84
- 5 Anon. *Prescrire* 2004; 24: 653
- 6 Baldo V et al. *Vaccine* 2007; 25: 3955-61
- 7 Frei S et al. *Vaccine* 2003; 21: 4234-7
- 8 <http://www.pslgroup.com/dg/288262.htm>
- 9 Iob A et al. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 687-93
- 10 Puig-Barberà J et al. *Vaccine* 2007; 25: 7313-21
- 11 Del Giudice G et al. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13: 1010-3
- 12 Kuroda Y et al. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 325-37
- 13 Simonsen L et al. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 658-66
- 14 Jefferson T, Di Pietrantonj. *Lancet* 2007; 370: 1199-200

Ivabradin

UP. Masche

Ivabradin (Procoralan[®]) wird zur symptomatischen Behandlung bei stabiler Angina pectoris empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Die Schrittmacherzellen des Herzmuskels, wie sie zum Beispiel im Sinusknoten vorkommen, kennzeichnen sich durch ein instabiles Membranpotential: nach jedem Aktionspotential findet spontan eine langsame Depolarisation statt, bis die Zündschwelle für ein erneutes Aktionspotential erreicht ist. An der langsamen Depolarisation sind verschiedene Ionenströme beteiligt. Eine entscheidende Funktion scheint dem sogenannten I_f -Strom zuzukommen, der die Geschwindigkeit (Steigung der Kurve) der langsamen Depolarisation bestimmt und somit die Herzfrequenz beeinflusst. Der I_f -Strom wird durch zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) aktiviert und durch Natrium- sowie Kaliumionen getragen. Er läuft über spezifische, als HCN-Kanäle («hyperpolarisation-activated, cyclic nucleotide-gated») bezeichnete Ionenkanäle, von denen vier Isoformen bekannt sind, die sich in ihren Eigenschaften und ihrer Verbreitung in den Geweben unterscheiden; im Herzmuskel kommt am häufigsten der Typ 4 vor.

Ivabradin bindet sich selektiv an intrazelluläre Rezeptoren der HCN-Kanäle in den Schrittmacherzellen und bremst den I_f -Strom. Dies führt zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz, was mit einer Verbesserung der myokardialen Sauerstoffversorgung einhergeht. Ivabradin hat keine antiarrhythmische Wirkung.¹⁻³

Pharmakokinetik

Ivabradin wird nach oraler Verabreichung rasch resorbiert, so dass maximale Plasmaspiegel innerhalb von 0,75 bis 1,5 Stunden gemessen werden. Die biologische Verfügbarkeit beträgt wegen eines «First-pass»-Effekts lediglich 40%. Gleichzeitig eingenommene Nahrung verzögert die Resorption und erhöht die Exposition um 20 bis 30%. Ivabradin wird in der Leber über CYP3A4 oxidiert und hydroxyliert. Einer der Metaboliten erreicht genügend hohe Plasmaspiegel, um zur pharmakologischen Wirkung beizutragen. Unter einer Dauerbehandlung liegt die Eliminationshalbwertszeit bei 11 Stunden. Bei einer Leberfunktionsstörung vermindert sich die Clearance von Ivabradin.³

Klinische Studien

In den klinischen Studien zu Ivabradin wurden Patienten und Patientinnen mit bekannter koronarer Herzkrankheit behandelt, die an einer seit mindestens 3 Monaten bestehenden, belastungsinduzierten Angina pectoris litten und bei denen ein positives Belastungs-EKG vorlag. Neben der Studienmedikation war als einziges antianginös wirkendes Medikament ein kurzwirkendes Nitrat als Reserve erlaubt. Alle

im Folgenden beschriebenen Studien waren doppelblind geführt.

In einer 2-wöchigen *Dosisfindungsstudie* erhielten 257 Personen eine von drei verschiedenen Ivabradin-Dosen (zweimal täglich 2,5, 5 oder 10 mg) oder Placebo. Mit einem Belastungs-EKG wurde ermittelt, wie lange es dauerte, bis eine ST-Senkung von mindestens 1 mm und eine Angina pectoris auftrat, die den Untersuchungsabbruch erforderten. Diese zwei Zeitspannen wurden durch alle drei Ivabradin-Dosen gegenüber Placebo verlängert, wobei der Unterschied nur mit der höchsten Ivabradin-Dosis bei beiden Messwerten signifikant war.⁴

Bei 884 Personen verglich man 4 Monate lang zwei Ivabradin-Dosen (während 4 Wochen zweimal täglich 5 mg, danach zweimal täglich 7,5 oder 10 mg) mit Atenolol (Tenormin[®] u.a.; während 4 Wochen einmal täglich 50 mg, danach einmal täglich 100 mg). Beim Belastungs-EKG konnte die Zeitdauer, bis der Test wegen Angina pectoris, Dyspnoe oder Müdigkeit beendet wurde – der primäre Endpunkt –, mit der niedrigeren Ivabradin-Dosis von 9,9 um 1,4 Minuten verlängert werden, mit der höheren von 9,9 um 1,5 Minuten und mit Atenolol von 9,6 um 1,3 Minuten. Unter der niedrigeren Ivabradin-Dosis liess sich die wöchentliche Zahl der Angina-pectoris-Anfälle im Durchschnitt von 3,1 auf 1,0 und diejenige der benötigten Nitrat-Dosen von 2,2 auf 0,6 vermindern, unter der höheren Ivabradin-Dosis von 3,3 auf 1,0 bzw. von 2,1 auf 0,8 und unter Atenolol von 3,7 auf 1,0 bzw. von 1,8 auf 0,6.⁵

In einer anderen, ähnlichen Studie wurden 1155 Personen mit Ivabradin (zweimal täglich 7,5 oder 10 mg) oder Amlodipin (Norvasc[®] u.a., einmal täglich 10 mg) behandelt. Nach 3 Monaten hatte sich die Dauer bis zum Abbruch des Belastungs-EKG bei der niedrigeren Ivabradin-Dosis um 28 Sekunden, unter der höheren um 22 Sekunden und unter Amlodipin um 31 Sekunden steigern lassen. In allen drei Gruppen wurde die Häufigkeit von Angina-pectoris-Attacken und der Verbrauch an kurzwirkenden Nitraten um die Hälfte bis zwei Drittel gesenkt.⁶

Zur *Kombinationsbehandlung* existiert ebenfalls eine Studie (die allerdings im Detail noch nicht publiziert ist): 728 Patienten und Patientinnen verabreichte man neben einer Basisbehandlung mit Amlodipin zusätzlich Ivabradin oder Placebo. Hinsichtlich antianginöser Wirkung fand man zwischen Ivabradin und Placebo nur bei dem Belastungs-EKG einen Unterschied, das 4 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme durchgeführt wurde, nicht aber bei demjenigen nach 12 Stunden.³

Daten zur *längerfristigen Verabreichung* von Ivabradin liegen vor, sind aber noch nicht in vollständiger Form veröffentlicht. Sie zeigen, dass die antianginöse Wirkung von Ivabradin – gemessen an den Angina-pectoris-Anfällen und dem Nitratverbrauch – über den beobachteten Zeitraum von 1 Jahr anhält, und zwar in vergleichbarem Mass wie unter Atenolol.³

Unerwünschte Wirkungen

Abhängig von der verabreichten Dosis klagen 15 bis 30% der Behandelten über *Sehstörungen*; am häufigsten handelt es sich um Phosphene (abnorme Lichtwahrnehmungen, «Sternchensehen»), die einige Sekunden bis Minuten dauern,

als relativ harmlos betrachtet werden und gemäss heutigem Wissensstand nicht mit bleibenden Folgen verbunden sind. *Kardiale Probleme*, die unter Ivabradin auftreten, sind unter anderem Bradykardien (eventuell mit Schwindel, Hypotonie oder Müdigkeit verbunden), supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, ein AV-Block ersten Grades und tachykarde Rhythmusstörungen. Als weitere Nebenwirkungen werden Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall oder Verstopfung, Muskelkrämpfe sowie Dyspnoe angegeben.

Manifestationen der Grundkrankheit – koronare Ereignisse, Arrhythmien sowie damit assoziierte Todesfälle – scheinen unter Ivabradin ungefähr gleich häufig zu sein wie unter Amlodipin, jedoch *häufiger* als unter Atenolol.³

Interaktionen

CYP3A4-Hemmer erhöhen die Plasmakonzentration von Ivabradin: starke Hemmer wie Makrolide oder Azol-Antimykotika um das 7- bis 8-fache, mittelstarke – darunter auch Grapefruitsaft – um das 2- bis 3-fache. Namentlich soll Ivabradin nicht zusammen mit Kalziumantagonisten aus der Gruppe der Nicht-Dihydropyridine (Verapamil = Isoptin[®] u.a., Diltiazem = Dilzem[®] u.a.) verabreicht werden, die einerseits als CYP3A4-Hemmer fungieren, andererseits selbst die Herzfrequenz senken.

In Kombination mit CYP3A4-Induktoren ist mit verminderter Ivabradin-Spiegel zu rechnen.

Da eine Herzfrequenzabnahme mit einer Verlängerung der QT-Zeit einhergeht, sollte Ivabradin nicht mit anderen Medikamenten verabreicht werden, die zu einer QT-Verlängerung führen.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Ivabradin (Procoralan[®]) ist als Tabletten zu 5 und 7,5 mg erhältlich. Die übliche Dosierung beträgt zweimal täglich 5 bis 7,5 mg; sie richtet sich nach Symptomatik und Herzfrequenz. Die offizielle Zulassung beschränkt sich auf die Therapie der stabilen Angina pectoris, wenn Betablocker nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind.

Es wird geraten, Ivabradin zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen. Eine Kombination mit Betablockern oder Kalziumantagonisten ist nicht zu befürworten, da der Nutzen nicht dokumentiert bzw. mit einem erhöhten Bradykardierisiko zu rechnen ist. Bei Personen, die auf eine optimale Sehfunktion angewiesen sind (z.B. bei nächtlichem Autofahren), erscheint ein Hinweis auf die möglichen Sehstörungen sinnvoll. Bei starker Leberinsuffizienz sollte das Mittel nicht verschrieben werden. Ivabradin kann gemäss Tierversuchen embryotoxische sowie teratogene Effekte haben und wird in die Muttermilch ausgeschieden; es darf deshalb bei schwangeren und stillenden Frauen nicht verschrieben werden.

Ivabradin ist kassenzulässig und kostet mit der empfohlenen Dosis 113 Franken pro Monat (5-mg- und 7,5-mg-Tabletten sind gleich teuer). Fast alle anderen Medikamente, die bei stabiler Angina pectoris verwendet werden, sind weitaus billiger: falls man, sofern vorhanden, ein Generikum wählt, liegt der monatliche Preis selbst einer höheren Dosis eines Betablockers, Kalziumantagonisten, langwirkenden Nitrates oder von Molsidomin (Corvaton[®]) in der Grössenordnung von 15 bis knapp über 20 Franken; einzig Nicorandil (Dancor[®]) ist mit maximal 73.70 Franken ebenfalls relativ teuer.

Kommentar

Ivabradin verspricht eine ungefähr gleich gute antianginöse Wirkung wie Betablocker oder Kalziumantagonisten, ist jedoch in seiner prophylaktischen Wirkung gegenüber koronaren Geschehnissen oder Arrhythmien den Betablockern unterlegen. Die Sehstörungen, die als häufige Nebenwirkung auftauchen, mögen zwar harmlos sein, dürften aber von Betroffenen trotzdem als unangenehm oder beunruhigend erlebt werden.

Dass Ivabradin als ein Medikament, das keinen erkennbaren Mehrwert bietet, sechs- bis neunmal teurer ist als fast alle Konkurrenzsubstanzen, liegt ausserhalb des Nachvollziehbaren. In allen anderen Konsumbereichen wäre eine solche Differenz undenkbar, und man fragt sich, ob hier nicht schlicht die Politik oder Behörden versagen. Zieht man den hohen Preis in Betracht, darf man Ivabradin als Mittel der letzten Wahl bei stabiler Angina pectoris einstufen.

Literatur

- 1 DiFrancesco D, Camm JA. *Drugs* 2004; 64: 1757-65
- 2 Sulfi S, Timmis AD. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 222-8
- 3 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/procoralan/32044705en6.pdf>
- 4 Borer JS et al. *Circulation* 2003; 107: 817-23
- 5 Tardif JC et al. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529-36
- 6 Ruzylo W et al. *Drugs* 2007; 67: 393-405

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

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter 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
© 2008 Infomed Wil. All rights reserved.