Jahrgang 22

Nummer 13/2000

Kalziumantagonisten: nützlich oder schädlich? (M. Häusermann) 49

Kalziumantagonisten sind wirksame Medikamente bei Hypertonie und bei Angina pectoris. In bezug auf klinisch wichtige Endpunkte haben jedoch die bisher vorliegenden Studien im Vergleich mit anderen Medikamenten uneinheitliche Resultate ergeben. Aktuelle Metaanalysen lassen vermuten, dass Kalziumantagonisten kardiovaskuläre Ereignisse weniger gut verhindern als ACE-Hemmer, Betablocker und Diuretika.

Übersicht

Kalziumantagonisten: nützlich oder schädlich?

M. Häusermann

Manuskript durchgesehen von J. Biollaz, F. Bühler, P. Erne, F. Follath und R. Frey

Kalziumantagonisten werden in erster Linie als Antihypertensiva und als Antianginosa eingesetzt. Sie senken den arteriellen Blutdruck ebenso wirksam wie andere Antihypertensiva. Auch ihre symptomatische Wirksamkeit bei Angina pectoris ist grundsätzlich gut dokumentiert.

Dennoch ist ihr Stellenwert innerhalb der kardiovaskulären Pharmakotherapie schon seit Jahren umstritten. Ausgelöst wurde die Kontroverse durch Untersuchungen zu Nifedipin (Adalat® u.a.), das zu vermehrter myokardialer Ischämie führen kann. Gemäss einer Metaanalyse von 16 randomisierten Studien verursacht nicht-retardiertes *Nifedipin* in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit dosisabhängig eine signifikant erhöhte Mortalität.¹ Dieses ungünstige Resultat wird wahrscheinlich durch einen Blutdruckabfall und entsprechend reduzierte koronare Perfusion oder durch einen erhöhten Sauerstoffbedarf infolge sympathischer Stimulation und Tachykardie hervorgerufen. Zudem fand sich in einer Fall-Kontroll-Studie, dass nicht nur Nifedipin, sondern auch *andere Kalziumantagonisten* im Vergleich mit Betablockern und Diuretika mit einer stark erhöhten Zahl von Herzinfarkten assoziiert waren.²

Der vorliegende Text beruht hauptsächlich auf den kontrollierten Studien, die in den letzten Jahren veröffentlicht worden sind. Ebenfalls berücksichtigt werden zwei systematische Übersichten, die im Dezember 2000 publiziert wurden und die sich im wesentlichen mit kardiovaskulären Endpunkten (Herzinfarkte, Schlaganfälle, kardiovaskulär bedingte Todesfälle) befassen. Die eine dieser beiden Metaanalysen ist speziell den Kalziumantagonisten gewidmet,³ in der anderen werden die Auswirkungen sowohl von ACE-Hemmern als auch von Kalziumantagonisten untersucht.⁴

Dihydropyridine

Die Dihydropyridine (Prototyp: Nifedipin) bilden in vielfacher Hinsicht eine mehr oder weniger homogene Gruppe. *Amlodipin* (Norvasc®), das im Laufe der Jahre an Bedeutung gewonnen hat, zeichnet sich allerdings durch besondere kinetische Eigenschaften aus: die Substanz hat eine höhere und konstantere Bioverfügbarkeit als andere Dihydropyridine und besitzt eine ausgesprochen lange Plasmahalbwertszeit (durchschnittlich etwa 35 Stunden, im Alter 48 Stunden). Um die unerwünschten Wirkungen von Spitzenspiegeln zu vermeiden und um die Behandlung zu vereinfachen, werden heute die meisten *anderen* Dihydropyridine als Retardpräparate verabreicht.

Dihydropyridine erweitern die arteriellen Gefässe, was zu einer Abnahme des Blutdrucks und zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit Tachykardie und einer positiv inotropen Wirkung führt. Obwohl diese Medikamente in vitro auch eine direkte negativ inotrope Wirkung aufweisen, fehlen unter üblichen therapeutischen Dosen negative Auswirkungen auf die myokardiale Kontraktilität.

Die *unerwünschten Wirkungen* der Dihydropyridine beruhen hauptsächlich auf der gefässerweiternden Wirkung. Je 5 bis 12% der Behandelten klagen über Ödeme, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Schwindel oder einen Flush. Das mit einem stärkeren Blutdruckabfall verbundene Ischämierisiko kurz und rasch wirkender Substanzen wurde bereits erwähnt. Als Substrate des Zytochrom-Isoenzym CYP3A4 sind Dihydropyridine auch Kandidaten für verschiedene *Arzneimittelinteraktionen*. Bekannt ist auch die Interaktion mit Grapefruitsaft, dessen enzymhemmende Wirkung zu höheren Dihydropyridin-Spiegeln führen kann.

Diltiazem und Verapamil

Diltiazem (Dilzem® u.a.) und Verapamil (Isoptin® u.a.) unterscheiden sich von den Dihydropyridinen nicht nur in ihrer chemischen Struktur, sondern auch in ihren Wirkungen. Sie erweitern zwar ebenfalls die arteriellen Gefässe. Daneben wirken sie aber schon in therapeutischen Dosen negativ inotrop; zudem senken sie die Sinusknotenfrequenz und verzögern die AV-Überleitung. Die subjektiv spürbaren *unerwünschten Wirkungen* von Diltiazem und Verapamil sind weniger zahlreich als diejenigen der Dihydropyridine. Sie führen in der Regel nicht zu Ödemen, können jedoch vereinzelt eine Herzinsuffizienz verschlechtern und bradykarde Rhythmusstörungen bewirken. Verapamil verur-

sacht bei rund 30% der Behandelten eine Obstipation unterschiedlichen Ausmasses. Auch diese Kalziumantagonisten sind Substrate von CYP3A4. Da besonders Verapamil aber auch mehrere Zytochrome sowie das P-Glykoprotein *hemmt*, weist die Substanz ein beträchtliches Interaktionspotential – z.B. mit Digoxin – auf. Eine gleichzeitige Verabreichung mit Betablockern ist jedoch möglich; eine relative Kontraindikation für eine solche Kombination besteht nur für die *intravenöse* Gabe von Verapamil oder Diltiazem.

Kalziumantagonisten als Antihypertensiva

Die Auswirkungen der Kalziumantagonisten auf klinisch relevante Endpunkte wurden in den letzten Jahren in grossen randomisierten Studien untersucht. In der Tabelle 1 sind die wichtigsten dieser Studien zusammengestellt.

Nur in der «Syst-Eur»-Studie erfolgte ein Vergleich mit Placebo: Personen über 60 mit einer isolierten systolischen Hypertonie erlitten unter einer primär auf Nitrendipin (Baypress®) basierenden Therapie signifikant weniger Hirnschläge (7,9% pro Jahr) als unter Placebo (13,7% pro Jahr) sowie insgesamt weniger kardiovaskuläre Ereignisse.⁵ Eine statistisch signifikante Senkung kardiovaskulären bzw. gesamten Mortalität wurde jedoch in dieser Studie nicht erreicht. Dies steht im Gegensatz zu den Resultaten mit ACE-Hemmern, die gemäss einer der erwähnten Metaanalysen im Vergleich mit Placebo auch diese Endpunkte signifikant beeinflussen.⁴ Dennoch kann die Studie – mit einer Reduktion der Herz-Kreislaufereignisse um etwa 30% gegenüber der Placebotherapie – als wichtiger Nachweis dafür gelten, dass klinisch bedeutsame Endpunkte auch von Kalziumantagonisten vorteilhaft beeinflusst werden.

Mit Betablockern und/oder Diuretika wurden die Kalzium-

antagonisten in mehreren grossen Studien bei Hypertonie verglichen (siehe Tabelle 1). In keiner dieser Einzelstudien ergaben sich in den relevanten Endpunkten signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichssubstanzen. In der Metaanalyse lässt sich bezüglich Hirnschläge ein Vorteil der Kalziumantagonisten nur dann errechnen, wenn Dihydropyridine und Nicht-Dihydropyridine kombiniert berücksichtigt werden. Andererseits zeigt die Metaanalyse einen marginal signifikanten Vorteil der Betablocker/Diuretika in bezug auf koronare Ereignisse.⁴

In direkten Vergleichen mit ACE-Hemmern kommt es jedoch unter Kalziumantagonisten deutlich häufiger zu einem Myokardinfarkt oder einer Herzinsuffizienz.⁶ Die Mortalität wird von den Kalziumantagonisten gesamthaft nicht signifikant weniger oder mehr als von ACE-Hemmern beeinflusst.^{3,4} Bisher sind nur Dihydropyridine mit ACE-Hemmern verglichen worden; entsprechende Studien mit Diltiazem oder Verapamil fehlen.

Bei Diabetes schneiden Dihydropyridin-Kalziumantagonisten im Vergleich mit ACE-Hemmern besonders schlecht ab: in der «FACET»-Studie ereigneten sich mit Amlodipin fast doppelt so viele schwere Kreislaufige Komplikationen (14,1%, Hospitalisationen wegen Angina pectoris miteingerechnet) wie mit Fosinopril (Fositen®: 7,4%), obschon im Verlauf bei je etwa 30% der Kranken beide Medikamente kombiniert wurden,¹⁰ und in der «ABCD»-Studie wurde Nisoldipin (Syscor®) gar vorzeitig gestoppt, nachdem sich damit wesentlich mehr (nämlich 25) Herzinfarkte als mit Enalapril (Reniten® u.a., nur 5 Infarkte) ereignet hatten.¹¹ Durch eine medikamentöse Blutdrucksenkung lässt sich bei Mikroalbuminurie und diabetischer Nephropathie die Entwicklung und die Progression einer Niereninsuffizienz verzögern. In einer der wenigen Langzeitstudien blieb die Nie-

Tabelle 1: Wichtige randomisierte Studien mit Kalziumantagonisten als Antihypertensiva

Studien / Zahl der	Therapien im Vergleich	Resultate (primäre Endpunkte <i>kursiv</i>)
SYST-EUR ⁵ (n=4695)	Nitrendipin ⇔ Placebo (bei 40% zusätzlich Enalapril und/oder Hydrochlorothiazid)	Weniger <i>Hirnschläge</i> unter Nitrendipin: 7,9% pro Jahr ⇔ 13,7% pro Jahr (signifikant)
STOP-HYPERTENSION-2 ⁶ (n=6614)	Isradipin oder Felodipin ⇔ ACE-Hemmer ⇔ Betablocker/Diuretikum	Unter allen Therapien ähnlich viele <i>kardiovaskuläre Todesfälle</i> ; unter Kalziumantagonisten mehr Herzinfarkte und Herzinsuffizienz
INSIGHT ⁷ (n=6321)	Retardiertes Nifedipin ⇔ Hydrochlorothiazid + Amilorid (bei 30% zusätzlich Betablocker oder ACE-Hemmer)	<i>Hirnschlag, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Todesfälle</i> : unter beiden Therapien etwa gleich häufig
NORDIL ⁸ (n=10'881)	Diltiazem ⇔ Betablocker/Diuretikum (eventuell zusätzlich ACE-Hemmer oder Alphablocker)	<i>Hirnschlag, Herzinfarkt, kardiovaskulärer Tod</i> : keine signifikanten Unterschiede
VHAS ⁹ (n=1414)	Verapamil ⇔ Chlortalidon (bei rund 25% zusätzlich Captopril, bei je 12% zusätzlich freie Therapie)	<i>Intima-Media-Dicke der Karotiden</i> unter Verapamil geringer. Kardiovaskuläre Ereignisse: keine signifikanten Unterschiede
Studien bei Diabetes		
FACET ¹⁰ (n=380)	Amlodipin ⇔ Fosinopril (26 bis 31% erhielten beide Medikamente)	<i>Lipide und Blutzucker</i> : kein Unterschied. Kardiovaskuläre Ereignisse auf 3,5 Jahre Beobachtung: 14,1% ⇔ 7,4% (signifikant)
ABCD ¹¹ (n=470)	Nisoldipin ⇔ Enalapril (zusätzlich eventuell Metoprolol und/oder Hydrochlorothiazid)	<i>Veränderung der Kreatininclearance</i> : kein Unterschied. Herzinfarkte auf 5 Jahre Beobachtung: 10,6% ⇔ 2,5% (signifikant)

renfunktion bei fortgeschrittener diabetischer Nephropathie unter ACE-Hemmern über 5 Jahre besser erhalten als unter *Nifedipin*.¹²

Die Schlussfolgerungen der beiden kürzlich veröffentlichten Metaanalysen sind nicht identisch, da sie in der Studienauswahl teilweise voneinander abweichen. Die eine Untersuchung kommt zum Schluss, dass unter Kalziumantagonisten im Gesamtvergleich mit anderen Antihypertensiva die Endpunkte Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Komplikation häufiger erreicht werden.³ Die zweite Metaanalyse findet, wie oben erwähnt, im Vergleich mit Betablockern/Diuretika unter Kalziumantagonisten eine signifikante Reduktion der Schlaganfälle (um 13%) und ein knapp signifikant erhöhtes Risiko (12%) von koronaren Ereignissen. In der separat durchgeführten Analyse des Vergleichs mit ACE-Hemmern werden aber auch in dieser Arbeit signifikante Nachteile der Behandlung mit Kalziumantagonisten (bezüglich Herzinfarkt und Herzinsuffizienz) festgestellt.⁴

Kalziumantagonisten bei koronarer Herzkrankheit

Wie oben erläutert, können kurz und rasch wirkende Formen von Nifedipin und anderen Dihydropyridinen zu einer verstärkten myokardialen Ischämie führen. Gemäss einer Metaanalyse verschlimmerte sich eine zuvor stabile Angina pectoris unter Nifedipin in unretardierter Form viermal häufiger als unter anderen Antianginosa.¹³ Nach akutem Myokardinfarkt und bei instabiler Angina pectoris gelten deshalb kurz wirkende Dihydropyridine allgemein als *kontraindiziert*.¹⁴

In der Tabelle 2 sind die seit 1988 veröffentlichten Studien zusammengestellt, in denen klinische Endpunkte bei der antianginösen Anwendung von Kalziumantagonisten untersucht wurden.

Amlodipin scheint bei stabiler koronarer Herzkrankheit nicht nachteilig zu wirken, jedoch wurden die Hoffnungen auf mögliche *antiarteriosklerotische Effekte* enttäuscht. In den beiden kürzlich publizierten Studien «PREVENT» (bei Koronarsklerose)¹⁵ und «CAPARES» (nach Ballonangioplastie [PTCA])¹⁶ beeinflusste Amlodipin als Zusatz zur üblichen Therapie die

angiographischen Befunde im Vergleich mit *Placebo* nicht. Auch die Anzahl der Todesfälle oder Myokardinfarkte blieb unbeeinflusst, jedoch reduzierte Amlodipin in beiden Studien die Anzahl der nachfolgenden Koronareingriffe. Ob dieser Effekt einer echten Plaquestabilisierung entspricht oder lediglich Ausdruck der symptomatischen antianginösen Wirkung von Amlodipin ist, lässt sich nicht beantworten. Für die Therapie der chronisch-stabilen Angina pectoris sind auch *Nisoldipin* und *Felodipin* registriert, jedoch ist ihr Einfluss auf die Komplikationen der koronaren Herzkrankheit nicht dokumentiert.

Für die Nicht-Dihydropyridine sind die Resultate bei koronarer Herzkrankheit etwas günstiger. Nach *Myokardinfarkt* wurde in der «DAVIT II»-Studie mit Verapamil bei *erhaltener* linksventrikulärer Funktion gegenüber *Placebo* eine leichte Verminderung der Anzahl Todesfälle und der Infarktrezidive gezeigt.¹⁷ Bei schlechter linksventrikulärer Funktion oder manifester Herzinsuffizienz war dagegen die Mortalität mit dem Kalziumantagonisten gleich hoch wie mit Placebo. Die ähnliche «MDPIT»-Studie mit Diltiazem ergab gesamthaft keinen Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle; nur in einer retrospektiven Analyse konnte für Personen ohne Lungenstauung ein Vorteil gezeigt werden.¹⁸ Bei Personen mit *stabiler Angina pectoris* war Verapamil in der APSIS-Studie ähnlich wirksam wie *Metoprolol* (Beloc® ZOC u.a.). Kardiovaskuläre Komplikationen traten in dieser Studie bei 31% bzw. 29% der Behandelten auf; die kardiovaskuläre Mortalität betrug in beiden Gruppen 4,7%.¹⁹

Herzinsuffizienz

Kalziumantagonisten sind bisher noch kaum als Behandlung der Herzinsuffizienz geprüft worden. Bei ihrem Einsatz als Antihypertensiva haben sie sich, wie bereits erwähnt, bezüglich Herzinsuffizienz teilweise negativ ausgewirkt. Zu *Amlodipin* liegen zwei Studien vor: eine erste (PRAISE) zeigte einen möglichen Überlebensvorteil von Amlodipin (in Kombination mit Digitalis, Diuretika, ACE-Hemmern), beschränkt auf Personen mit Herzinsuffizienz *nicht-ischämischer* Ursache.²⁰ Die bisher erst als Kongressbericht vorliegende Nachfolgestudie

Tabelle 2: Wichtige randomisierte Studien mit Kalziumantagonisten bei koronarer Herzkrankheit

Studie / Zahl und Merkmale der behandelten Personen	Therapien im Vergleich	Resultate (primäre Endpunkte <i>kursiv</i>)
PREVENT ¹⁵ (n=825 mit angiographisch nachgewiesenen koronaren Läsionen)	Amlodipin ⇔ Placebo (zusätzlich bei 63% Betablocker, bei 64% Nitrate)	<i>Koronare Läsionen</i> und schwere Komplikationen: kein Unterschied. Instabile Angina pectoris und Koronareingriffe unter Amlodipin etwa 40% weniger
CAPARES ¹⁶ (n=635 nach PTCA)	Amlodipin ⇔ Placebo (zusätzlich bei 85% Betablocker, bei 50% Nitrate)	<i>Rezidivstenosen</i> : kein Unterschied; kombinierter klinischer Endpunkt: 9,4% ⇔ 14,5%. Tod und Infarkt: kein Unterschied
DAVIT II ¹⁷ (n=1775 nach Infarkt)	Verapamil ⇔ Placebo	<i>Tod oder Infarktrezidiv</i> : Ohne Herzinsuffizienz: 7,7 ⇔ 11,8% (p=0,01) Mit Herzinsuffizienz: kein Unterschied
MDPIT ¹⁸ (n=2466 nach Infarkt)	Diltiazem ⇔ Placebo	<i>Herztod oder Infarktrezidiv</i> : gesamthaft kein Unterschied
APSYS ¹⁹ (n=809 mit stabiler Angina pectoris)	Verapamil ⇔ Metoprolol (ACE-Hemmer, Nitrate erlaubt)	<i>Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt</i> : 29% ⇔ 31% (kein signifikanter Unterschied)

(PRAISE-2) konnte diese Wirkung jedoch nicht bestätigen. Immerhin ergab sich keine signifikante Zunahme der Mortalität unter Amlodipin.

Eine Kombination von *Verapamil* mit dem ACE-Hemmer *Trandolapril* (*Tarka*®) senkte in einer Studie mit 100 Personen mit Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt die Anzahl neuer Ereignisse im Vergleich mit *Trandolapril* allein.²¹ Die gleiche Kombination führte bei Diabetes und Hypertonie bei identischer Blutdrucksenkung zu einer deutlicheren Abnahme der Albuminurie als die jeweils höher dosierten Einzelmedikamente.²²

Weitere Fragen

In einer kanadischen Kohortenstudie fand sich unter Kalziumantagonisten häufiger als unter anderen Antihypertensiva eine Demenz.²³ Im Vergleich mit *Placebo* reduzierte Nitrendipin allerdings in der «Syst-Eur»-Studie die Inzidenz von Demenzen um die Hälfte.²⁴ Prospektive Vergleiche zwischen den verschiedenen Antihypertensiva bezüglich Demenzentwicklung gibt es nicht.

Gemäss schwedischen Untersuchungen müssen Kalziumantagonisten als mögliche Ursache von *Depression* angesehen werden; eine epidemiologische Studie zeigte unter Kalziumantagonisten im Vergleich mit anderen Antihypertensiva eine erhöhte Suizidrate.²⁵

In kleineren Kohortenstudien fanden sich unter Kalziumantagonisten mehr Fälle von *Krebs* und *Magenblutungen* als unter anderen Antihypertensiva. Dies wurde jedoch in grösseren Studien nicht bestätigt.

Schlussfolgerungen

Gute Gründe, weshalb bei Hypertonie oder Angina pectoris primär Kalziumantagonisten eingesetzt werden sollten, liegen zur Zeit nicht vor. Im Gegenteil: gemäss dem aktuellen Wissensstand erleiden Personen, die Kalziumantagonisten einnehmen, häufiger Herzinfarkte als solche, die nur mit anderen Medikamenten behandelt werden. Ein negativer Einfluss der Kalziumantagonisten auf die kardiovaskuläre oder gesamte Mortalität konnte in den vorliegenden Metaanalysen jedoch nicht gefunden werden. Im Vergleich mit den Kalziumantagonisten stellen Diuretika und Betablocker auch heute noch eine sehr gute und zudem kostengünstigere Option dar. Die Rolle der Kalziumantagonisten beschränkt sich heute weitgehend auf die Kombinationstherapie bei ungenügendem Ansprechen auf die primären Medikamente. Dass Kalziumantagonisten in Kombination mit anderen Medikamenten (Betablockern, ACE-Hemmern) zur Blutdrucksenkung bzw. zur Symptomreduktion bei Angina pectoris beitragen können, ist gut dokumentiert.

Die vorliegenden Studien sprechen dafür, dass bei *Diabetes* Dihydropyridine besonders zurückhaltend und nicht als Monotherapie eingesetzt werden sollten. Hier ist primär einem ACE-Hemmer der Vorzug zu geben. Als Kombinationspartner eignet sich möglicherweise *Verapamil* eher als Dihydropyridine. Ob Kalziumantagonisten in der Behandlung der *Herzinsuffizienz* je eine Rolle zukommen wird, ist fraglich.

Bei akutem *Herzinfarkt* und instabiler Angina pectoris sind Kalziumantagonisten kontraindiziert. Unretardiertes Nifedipin hat potenziell gefährliche Nebenwirkungen und ist heute für alle Indikationen obsolet. Diltiazem und *Verapamil* sind bei *schlechter linksventrikulärer Funktion* und bei *bradykarden Rhythmusstörungen* kontraindiziert. In der Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt können diese Medikamente bei Kontraindikationen

gegen Betablocker als Alternative eingesetzt werden.

Die vorhandenen Studienresultate lassen noch viele Fragen offen. Es ist deshalb zu hoffen, dass uns die zahlreichen noch laufenden Studien weitere Klarheit verschaffen werden.

Literatur

- 1 Furberg CD et al. *Circulation* 1995; 92: 1326-31
- 2 Psaty BM et al. *JAMA* 1995; 274: 620-5
- 3 Pahor M et al. *Lancet* 2000; 356: 1949-54
- 4 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 355: 1955-64
- 5 Staessen JA et al. *Lancet* 1997; 350: 757-64
- 6 Hansson L et al. *Lancet* 1999; 354: 1751-6
- 7 Tuomilehto J et al. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84
- 8 Hansson L et al. *Lancet* 2000; 356: 359-65
- 9 Rosei EA et al. *J Hypertens* 1997; 15: 1337-44
- 10 Tatti P et al. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603
- 11 Estacio RO et al. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52
- 12 Chan JC et al. *Kidney Int* 2000; 57: 590-600
- 13 Stason WB et al. *Hypertension* 1999; 33: 24-31
- 14 Abernethy DR, Schwartz JB. *N Engl J Med* 1999; 341: 1447-57
- 15 Pitt B et al. *Circulation* 2000; 102: 1503-10
- 16 Jorgensen B et al. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 592-9
- 17 Anon. *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-85
- 18 MDPIT Research Group. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-92
- 19 Rehnqvist N et al. *Eur Heart J* 1996; 17: 76-81
- 20 Packer M et al. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-14
- 21 Hansen JF et al. *Am J Cardiol* 1997; 79: 738-41
- 22 Bakris GL et al. *Kidney Int* 1998; 54: 1283-9
- 23 Maxwell CJ et al. *Can Med Assoc J* 1999; 161: 501-6
- 24 Forette F et al. *Lancet* 1998; 352: 1347-51
- 25 Lindberg G et al. *Br Med J* 1998; 316: 741-5

Mitarbeiter und Reviewer dieser Nummer:

Dr. M. Häusermann, Kurhausstr. 34, CH-8374 Dussnang
Prof. Dr. J. Biollaz, Pharmacologie clinique, Département de médecine interne, CHUV, CH-1011 Lausanne
Prof. Dr. F. Bühler, European Center of Pharmaceutical Medicine, Universitätsspital, CH-4031 Basel
Prof. Dr. P. Erne, Kardiologie, Medizinische Klinik, Kantonsspital, CH-6000 Luzern 16
Prof. Dr. F. Follath, Medizinische Klinik A, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital, CH-8091 Zürich
Dr. R. Frey, Kardiologie, Medizinische Abteilung, Kantonsspital, CH-8208 Schaffhausen

Diese Nummer wurde am 26. Februar 2001 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsteam: Ariane de Luca, Etzel Gysling (Leitung), Urs peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
Abonnementspreis für den Jahrgang 22 (2000, 20 Ausgaben): Fr. 96.-
Infomed-Verlags-AG, Blumenaustrasse 7, 9500 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org
© 2001 Infomed Wil. All rights reserved.