Jahrgang 24

Nummer 17/2002

Ezetimibe (P. Ritzmann) 65

Ezetimibe, der erste Vertreter einer neuen Stoffklasse, senkt die LDL-Cholesterinspiegel, indem es die Aufnahme von Cholesterin aus dem Darm hemmt. Der Einsatz dieses Mittels macht vor allem dann Sinn, wenn mit Statinen keine genügende Lipidsenkung erreicht werden kann. Die Auswirkungen auf klinisch bedeutsame Endpunkte sind bisher nicht bekannt.

Zofenopril (E. Gysling) 67

Ein neuer ACE-Hemmer, dessen Wirkung bei akutem Herzinfarkt in zwei grossen Studien untersucht wurde. Die Substanz hat die typischen Eigenschaften der ACE-Hemmer, weist jedoch nach dem aktuellen Wissensstand kaum spezielle Vorteile auf.

Synopsis

Ezetimibe

P. Ritzmann

Ezetimibe (Ezetrol®) hemmt die Aufnahme von Cholesterin und pflanzlichen Sterinen aus dem Darm und wird zur Behandlung von Hypercholesterinämien und der seltenen homozygoten Sitosterinämie empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Ezetimibe ist der erste Vertreter einer neuen Stoffklasse, den sogenannten 2-Azetidinonen. Ezetimibe hemmt dosisabhängig die Resorption von Cholesterin und pflanzlichen Sterinen im Dünndarm. Das Medikament wirkt direkt im Bereich der Dünndarmschleimhaut, der genaue Wirkungsmechanismus ist bisher aber nicht bekannt. Im Tierexperiment konnte keiner der Rezeptoren, denen bei der Cholesterinresorption Bedeutung zukommt, als Wirkungsort identifiziert werden.¹ Beim Menschen reduziert Ezetimibe in einer Tagesdosis von 10 mg die Resorption von Cholesterin um etwa die Hälfte. Die interindividuelle Variabilität der Cholesterinresorption variiert allerdings stark sowohl unter Placebo (etwa 25% bis 75%) als auch unter Ezetimibe (etwa 3% bis 50%). In ähnlichem Ausmass wird auch die Resorption von pflanzlichen Sterinen (Sitosterin, Campesterin) gehemmt. Hingegen nimmt unter Ezetimibe die Cholesterinsynthese in der Leber durchschnittlich um fast das Doppelte zu.²

Pharmakokinetik

Ezetimibe wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert; im Darm wird die Substanz fast vollständig zu einem Glukuronid konjugiert. Dieses Glukuronid ist aktiver als Ezetimibe

selbst. Etwa 1-2 Stunden nach der Einnahme sind für das Glukuronid, nach 4-12 Stunden für Ezetimibe maximale Plasmakonzentrationen erreicht. Da keine intravenös applizierbare Form zur Verfügung steht, ist die Bioverfügbarkeit nicht bekannt. Sowohl Ezetimibe wie das Glukuronid werden über die Galle ausgeschieden, so dass ein enterohepatischer Kreislauf mit wiederholten Plasmaspitzen zustandekommt. Die terminale Eliminationshalbwertszeit soll durchschnittlich etwa 22 Stunden betragen, variiert jedoch beträchtlich. Die Ausscheidung erfolgt grösstenteils mit dem Stuhl und nur zu 11% mit dem Urin. Bei Personen über 65 finden sich rund doppelt so hohe Plasmaspiegel wie bei jüngeren Leuten. Eine eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion führt zu erhöhten Spiegeln, was jedoch praktisch nur bei mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz von Bedeutung sein soll. Ezetimibe scheint die Aktivität der Zytochrome nicht wesentlich zu beeinflussen.¹

Klinische Studien

Die bisherigen Studien, an denen etwa 5000 Personen beteiligt waren, belegen den Einfluss von Ezetimibe auf die Plasmalipide. Dagegen fehlen bisher Studien, die den Nutzen einer Behandlung anhand klinisch relevanter Endpunkte dokumentieren.

Monotherapie

In einer *Dosisfindungsstudie* bei 243 Personen mit einem LDL-Cholesterin von 3,4 bis 6,5 mmol/l und einem Triglyzerid-Spiegel von höchstens 3,4 mmol/l wurde Ezetimibe einmal täglich in einer Dosis von 0,25 mg, 1 mg, 5 mg oder 10 mg mit Placebo verglichen. Alle Teilnehmenden erhielten Instruktionen für eine fett- und cholesterinarme Diät. Nach 2 Wochen hatten die LDL-Cholesterinwerte in allen Ezetimibe-Gruppen signifikant stärker abgenommen als unter Placebo. Die Senkung nahm mit der Höhe der Dosis zu und blieb über die 12 Wochen Beobachtungsdauer etwa konstant.³

In einer ähnlich angelegten placebokontrollierten Studie wurde Ezetimibe in einer Dosis von 5 mg oder 10 mg entweder am Morgen oder am Abend verabreicht. Beide Verabreichungsar-

ten beeinflussten die Plasmalipide in vergleichbarem Ausmass. Fasst man die Resultate dieser beiden Studien zusammen, so betrug die *Senkung des LDL-Cholesterins* unter 5 mg Ezetimibe 15,7% und unter 10 mg 18,5% (Unterschied signifikant). Das HDL-Cholesterin wurde um 2,9% bzw. um 3,5% erhöht. Die Triglyzeride waren etwas niedriger als unter Placebo, der Unterschied statistisch nicht signifikant.³

Ähnliche Resultate zeigten grössere Studien, in denen Ezetimibe bei Personen mit einer *primären Hypercholesterinämie* untersucht wurde. In einer 12wöchigen placebokontrollierten Studie bei 892 Personen mit einem LDL-Cholesterin von 3,4 bis 6,5 mmol/l und einem Triglyzerid-Spiegel von höchstens 4,0 mmol/l senkte die tägliche Einnahme von 10 mg Ezetimibe das LDL-Cholesterin um durchschnittlich 16,9%. Die Wirksamkeit wurde von Alter, Geschlecht, Rasse und Lipidstatus nicht beeinflusst. Statistisch signifikant war auch die Senkung von Gesamt-Cholesterin, Apolipoprotein A und Triglyzeriden sowie die Erhöhung des HDL-Cholesterins.⁴

Kombination mit Statinen

In einer 12wöchigen Studie wurde die Wirkung von Ezetimibe in Kombination mit verschiedenen Dosen *Simvastatin* (Zocor®) bei 668 Personen mit primärer Hypercholesterinämie untersucht. Simvastatin allein führte in einer Dosis von 10 bis 80 mg täglich zu einer Senkung des LDL-Cholesterins um 27% bis 44%. Mit 10 mg Ezetimibe zusätzlich nahm das LDL-Cholesterin gesamthaft um 44% bis 57% ab. Gegenüber den Kontrollgruppen ohne Ezetimibe betrug die zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung durchschnittlich 14% (Unterschied signifikant). Auch das Gesamtcholesterin, die Triglyzeride und Apolipoprotein B wurden signifikant stärker gesenkt, HDL-Cholesterin stärker erhöht.⁵

In einer anderen Studie wurden 769 Personen mit einer primären Hypercholesterinämie untersucht, die alle *bereits vorgängig mit einem Statin* behandelt worden waren. Einschlusskriterium war, dass sie mit dem Statin die amerikanischen Zielwerte einer cholesterinsenkenden Behandlung nicht erreicht hatten (LDL-Cholesterin je nach Risikoklasse 4,1 mmol/l, 3,4 mmol/l oder 2,6 mmol/l). Etwa die Hälfte der Untersuchten litt an einer koronaren Herzkrankheit oder an einem Diabetes mellitus. Je etwa ein Drittel waren mit Atorvastatin (Sortis®) oder mit Simvastatin behandelt worden, die anderen mit einem anderen Statin. Ezetimibe (10 mg täglich) führte gegenüber Placebo über 8 Wochen zu einer *zusätzlichen Senkung des LDL-Cholesterins um 21%*. Jetzt erreichten 76% die LDL-Cholesterin-Zielwerte, in der Placebogruppe aber nur 27%. Unterschiede in der Wirkung bezüglich des eingenommenen Statins ergaben sich keine.⁶

In einer placebokontrollierten Studie wurden auch 50 Kranke mit einer *familiären Hypercholesterinämie* untersucht. Bei den meisten war eine homozygote familiäre Hypercholesterinämie genetisch belegt worden. Alle waren bei Studienaufnahme mit Simvastatin oder Atorvastatin in einer täglichen Dosis von 40 mg behandelt, etwa die Hälfte zusätzlich mit regelmässiger LDL-Apherese (ein Dialyse-ähnliches Verfahren, mit dem insbesondere die LDL-Partikel aus dem Plasma entfernt werden). Ihr LDL-Cholesterin lag bei Studienbeginn durchschnittlich bei etwa 8,3 mmol/l. Nach dem Zufall erhielten die Kranken der ei-

nen Gruppe die doppelte Statindosis (80 mg/Tag), eine zweite Gruppe erhielt Ezetimibe 10 mg täglich zu der bisherigen Statindosis hinzu und die dritte Gruppe wurde täglich mit 80 mg Statin plus 10 mg Ezetimibe behandelt. Nach 12 Wochen Behandlung hatten die LDL-Cholesterinwerte in beiden Ezetimibegruppen stärker abgenommen als in der Kontrollgruppe (um 13% und 28% gegenüber 7%). Das Ausmass der Senkung war bei Kranken mit und ohne LDL-Apherese ähnlich.⁷

Unerwünschte Wirkungen

Aufgrund der vorhandenen Daten können die kurzfristigen Risiken einer Ezetimibe-Therapie erst ansatzweise, die langfristigen Risiken praktisch überhaupt nicht abgeschätzt werden. In den 8- bis 12wöchigen placebokontrollierten Studien waren grippale Infekte, Kopf- und Gelenkschmerzen sowie Brechreiz die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, der Unterschied zu Placebo war aber nicht signifikant.

Häufiger als unter Placebo trat ein *Anstieg der Leber- oder Muskelenzyme* auf. Unter Monotherapie mit 10 mg Ezetimibe wurde eine Erhöhung von ALT oder AST (GPT oder GOT) auf das Dreifache der oberen Norm bei knapp 1% registriert, bei gleichzeitiger Statintherapie bei 2%. Erhöhungen der CPK um das Dreifache waren unter Mono- und Kombinationstherapie etwa gleich häufig (1,6% bis 2,5%). In den Studien wurden keine Fälle von Rhabdomyolyse beobachtet.⁸

Im Tierversuch wird durch Ezetimibe die Resorption anderer fettlöslicher Substanzen (Triglyzeride, Vitamine A und D, Ethinylestradiol) nicht beeinflusst. Ob die verminderte Resorption von pflanzlichen Sterinen oder anderer Substanzen bei Langzeitanwendung zu Problemen führen könnte, ist bisher ungenügend untersucht.

Interaktionen

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Colestyramin (Quantalan®) nimmt die Bioverfügbarkeit von Ezetimibe um etwa die Hälfte ab, weshalb Ezetimibe nicht gleichzeitig mit Ionenaustauschern eingenommen werden soll. In einem Fall wurden stark erhöhte Ezetimibe-Spiegel bei gleichzeitiger Einnahme mit Ciclosporin (Sandimmun®) beobachtet. Keine pharmakokinetische Interaktion konnte bei gleichzeitiger Verabreichung mit Statinen beobachtet werden. Fibrate scheinen die orale Verfügbarkeit von Ezetimibe zu erhöhen. Da keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Zytochrome gefunden wurden, ist das Risiko pharmakokinetischer Interaktionen wahrscheinlich gering.¹

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Ezetimibe (Ezetrol®) ist als Tabletten zu 10 mg erhältlich und kassenzulässig. Bei primärer oder familiärer Hypercholesterinämie sollen einmal täglich 10 mg täglich eingenommen werden, bei Einhalten einer cholesterin- und fettarmen Diät. Empfohlen wird eine Monotherapie oder die Kombination mit einem Statin. Von einer Kombination mit Fibraten wird abgeraten. Daten zur Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen fehlen. Kontraindiziert ist Ezetimibe auch bei Kindern unter 10 Jahren (mangels entsprechender Dokumentation) und bei mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz.

Bei Verwendung einer grossen Packung (98 Tabletten) entstehen durch die Behandlung Kosten von monatlich CHF 67.15. Eine Statinbehandlung, die das LDL-Cholesterin ungefähr doppelt so stark senkt, ist für die Hälfte dieses Preises zu haben (z.B. eine halbe Atorvastatin-Tablette zu 20 mg täglich für CHF 33.60).

Kommentar

Dass medikamentös die Resorption von Cholesterin direkt gehemmt werden kann, ist ein Novum und Ezetimibe damit im Gegensatz zu vielen anderen Neueinführungen wirklich eine neue Therapieoption. Die so erzielte Senkung des LDL-Cholesterins beträgt etwa die Hälfte der Senkung, die mit einem Statin in üblicher Dosis erreicht werden kann. Nur schon deshalb macht eine Monotherapie mit Ezetimibe kaum Sinn. Weiter bleibt zu bedenken, dass für die neue Substanz bisher weder ein Nutzen bezüglich harter Endpunkte noch eine gute Verträglichkeit bei längerer Einnahme belegt wurde. Ein Einsatz von Ezetimibe kommt heute ausserhalb von Studien am ehesten in Betracht bei stark erhöhten LDL-Cholesterinwerten trotz hochdosierter Statintherapie, wie sie vor allem bei familiären Hypercholesterinämien beobachtet werden.

Literatur

- 1 Sudhop T, von Bergmann K. Drugs 2002; 62: 2333-47
- 2 Sudhop T et al. Circulation 2002; 106: 1943-8
- 3 Bays HE et al. Clin Ther 2001; 23: 1209-30
- 4 Dujovne CA et al. Am J Cardiol 2002; 90: 1092-7
- 5 Davidson MH et al. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 2125-34
- 6 Gagné C et al. Am J Cardiol 2002; 90: 1084-91
- 7 Gagné C et al. Circulation 2002; 105: 2469-75
- 8 http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2002/21445_Zetia_medr_P1.pdf

Synopsis

Zofenopril

E. Gysling

Zofenopril (Zofenil®) ist ein ACE-Hemmer, der vor kurzem in der Schweiz neu eingeführt worden ist. Das Medikament ist zur Behandlung der arteriellen Hypertonie sowie des akuten Vorderwandinfarktes zugelassen.

Chemie/Pharmakologie

Wie bei anderen ACE-Hemmern handelt es sich bei Zofenopril um die inaktive Vorstufe («prodrug») des eigentlichen Wirkstoffs (Zofenopriolsäure, Zofenoprilat). In seiner Struktur ist Zofenoprilat verwandt mit Captopril (Lopirin® u.a.) und weist wie dieses eine freie Sulphydrylgruppe auf.

Die Wirkungsweise von Zofenopril entspricht derjenigen anderer ACE-Hemmer: Die Wirksubstanz bindet sich an das «Angiotensin Converting Enzyme»; dies führt dazu, dass die Bildung von (aktivem) Angiotensin II aus Angiotensin I gehemmt wird. Die Reduktion der Angiotensin-Wirkung bewirkt insbesondere eine Abnahme der peripheren Gefässwiderstandes und des arteriellen Blutdrucks.

Pharmakokinetik

Nach der Einnahme wird Zofenopril rasch und gut resorbiert und wird praktisch vollständig in Zofenoprilat umgewandelt. Der Wirkstoff erreicht in knapp 1,5 Stunden maximale Plasmaspiegel.¹ Die Bioverfügbarkeit von Zofenoprilat beträgt etwa 70%. Das Medikament wird über verschiedene Wege metabolisiert; neben Zofenoprilat sind sieben weitere Metaboliten bekannt. Die Plasmahalbwertszeit von Zofenoprilat beträgt 5,5 Stunden und ist damit kürzer als diejenige der meisten anderen ACE-Hemmer. Gemäss Firmenangaben ist aber 24 Stunden nach einer üblichen Zofenopril-Dosis (30 mg) die ACE-Aktivität im Plasma immer noch etwa zur Hälfte gehemmt. Der grösste Teil des Wirkstoffes wird mit dem Urin ausgeschieden (76%); im Stuhl finden sich 16% einer Dosis.² Bei mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance unter 45 ml/min) erfolgt die Ausscheidung deutlich verzögert. Auch bei Leberzirrhose findet sich eine vergleichsweise grössere «Area under the Curve».²

Klinische Studien

Es handelt sich um ein Medikament, das bereits am Ende der 1980er Jahre entwickelt wurde, aber bisher noch nicht in vielen Ländern erhältlich ist.

Arterielle Hypertonie

Soweit sich dies aus den vorhandenen Publikationen erkennen lässt, waren bisher etwa 1500 Personen an Studien beteiligt, in denen Zofenopril gegen Placebo oder andere Antihypertensiva geprüft wurde.³

In einer sechswöchigen *Dosisfindungsstudie* erhielten Personen mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie Placebo oder Zofenopril in einer Tagesdosis von 7,5, 15, 30 oder 60 mg. Die fünf Gruppen umfassten je rund 40 Personen. Mittels einer ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung liess sich insbesondere für die beiden höchsten Dosen (30 bzw. 60 mg/Tag) eine signifikante Blutdrucksenkung (um 9/7 bzw. 10/8 mm Hg) zeigen.³

In einer nur in Form einer Zusammenfassung publizierten 12wöchigen doppelblinden Vergleichsstudie mit Atenolol (Tenormin® u.a., 50 bis 100 mg/Tag) war Zofenopril in einer Dosis von 30 bis 60 mg/Tag annähernd so wirksam wie der Betablocker. Der diastolische Blutdruck war am Studienende unter Zofenopril um 12,6 mm Hg, unter Atenolol um 13,9 mm Hg gesenkt (kein signifikanter Unterschied).³

Eine weitere 12wöchige Doppelblindstudie war dem Vergleich mit Amlodipin (Norvasc®) gewidmet. Bei 303 Personen im Alter bis zu 75 Jahren senkte Amlodipin in einer Dosis von 5 bis 10 mg/Tag den Blutdruck deutlich stärker als Zofenopril (30 bis 60 mg/Tag). Insbesondere bei solchen Personen, die nach 4 Wochen als «Non-Responders» identifiziert wurden, konnte mit Amlodipin in einem signifikant höheren Prozentsatz (61%) eine befriedigende Blutdrucksenkung erreicht werden als mit Zofenopril (45%).³

Schliesslich wurde Zofenopril auch mit einem anderen ACE-Hemmer, nämlich Enalapril (Reniten® u.a.), während 12 Wochen doppelblind verglichen. 323 Personen mit einem initialen diastolischen Blutdruck zwischen 95 und 115 mm Hg erhielten täglich 20 bis 40 mg Enalapril oder 30 bis 60 mg Zofenopril. Mit den beiden ACE-Hemmern wurden praktisch identische Blutdruckwerte erreicht.³

Akuter Myokardinfarkt

Zofenopril wurde in zwei grossen Doppelblindstudien bei Personen mit einem akuten Myokardinfarkt getestet.

In die ersten Studie («Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation» = SMILE) wurden 1556 Personen innerhalb von 24 Stunden nach den ersten Symptomen eines *akuten Vorderwandinfarktes* aufgenommen. Die Studie war auf Personen beschränkt, bei denen *keine* Thrombolyse durchgeführt wurde. Sie erhielten während 6 Wochen *Placebo* oder Zofenopril (zuerst 7,5 mg, dann allmählich bis zu 2mal 30 mg/Tag). Der kombinierte Studienendpunkt «Tod oder schwere Herzinsuffizienz» trat innerhalb von 6 Wochen unter Zofenopril bei 7,1%, signifikant seltener als unter Placebo (10,6%) auf. Betrachtet man die Mortalität separat, so liess sich nach 6 Wochen noch keine signifikante Wirkung erkennen, wohl aber 1 Jahr nach dem Infarkt.⁴

Die später durchgeführte SMILE-2-Studie befasste sich mit einem Vergleich zwischen Zofenopril (titriert bis auf maximal 60 mg täglich) und Lisinopril (Zestril® u.a., bis maximal 10 mg täglich): Bei 1024 Personen mit einem akuten Herzinfarkt wurde innerhalb von 12 Stunden *nach der Thrombolyse* eine ACE-Hemmer-Therapie mit dem einen oder anderen Medikament begonnen und während 6 Wochen weitergeführt. Der primäre Endpunkt dieser Studie war das Auftreten einer *ausgeprägten Hypotonie* (systolischer Blutdruck unter 90 mm Hg). Dieser Endpunkt wurde unter Zofenopril bei 10,9%, nicht-signifikant seltener als unter Lisinopril (11,7%) manifest. Ob die Tatsache, dass eine «medikamentös induzierte» Hypotonie unter Zofenopril signifikant seltener war, von klinischer Relevanz ist, lassen die Studienautoren offen. Die Mortalität war unter beiden ACE-Hemmern ungefähr gleich.⁵

Unerwünschte Wirkungen

Zofenopril hat grundsätzlich dieselben Nebenwirkungen wie andere ACE-Hemmer. Häufig sind Husten (in einer Studie bei fast 10% der Behandelten),³ Schwindel, gastro-intestinale Beschwerden und Kopfschmerzen. Zu einer Hypotonie kann es besonders bei hypovolämischen Kranken kommen (Diuretika!). Unter Umständen (besonders bei Nierenarterienstenosen) verschlechtert sich die Nierenfunktion. Auch an die Möglichkeit einer Hyperkaliämie sowie an ein angioneurotisches Ödem ist zu denken. Vereinzelt Exantheme sind beobachtet worden.

Interaktionen

Anhaltspunkte für Zytochrom-bedingte Interaktionen liegen nicht vor. Wie bei anderen Antihypertensiva kann die blutdrucksenkende Wirkung durch nicht-steroidale Antirheumatika beeinträchtigt werden. Wegen des Risikos einer Hyperkaliämie wird von der gleichzeitigen Verabreichung eines kaliumsparenden Diuretikums oder eines Kaliumsalzes abgeraten.

Dosierung/Verabreichung/Kosten

Zofenopril (Zofenil®) ist als (kassenzulässige) Tabletten zu 30 und 60 mg erhältlich. Ferner sind Tabletten zu 7,5 mg erhältlich, die für die Dosistitration in den ersten 4 Tagen nach einem Herzinfarkt notwendig sind. Eine *Hypertonie* soll mit einmal täglich 30 mg, eventuell mit 60 mg behandelt werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance <45 ml/min) und bei einer leichten bis mittelschweren Leberinsuffizienz muss die Dosis halbiert werden.

Die Dosierung bei akutem *Herzinfarkt* beträgt 2mal 7,5 mg an den ersten beiden Tagen, 2mal 15 mg an den folgenden zwei Tagen und später 2mal 30 mg täglich. Bei Blutdruckabfall muss die Dosis wieder reduziert werden. Diese Therapie ist für die Dauer von 6 Wochen dokumentiert.

In der Schwangerschaft sind ACE-Hemmer wegen der Gefahren für das Kind kontraindiziert. Die Verträglichkeit bei stillenden Frauen und bei Kindern ist nicht dokumentiert. Auch eine fortgeschrittene Leberinsuffizienz gilt als Kontraindikation.

Bei Behandlung mit einer 30-mg-Tablette täglich entstehen monatliche Kosten von CHF 44.30. Dieselbe Behandlung ist jedoch zum halben Preis erhältlich, wenn man täglich eine halbe Tablette zu 60 mg verwendet («Flat Pricing»). So erreicht man eine relativ kostengünstige ACE-Hemmer-Therapie.

Kommentar

Es lässt sich nicht so recht erkennen, was uns dieser zusätzliche ACE-Hemmer bringen sollte. Die Substanz ist zweifellos antihypertensiv wirksam, aber weder besonders gut dokumentiert noch wirksamer als vergleichbare Medikamente. Auch die Tatsache, dass ACE-Hemmer die Prognose nach einem Herzinfarkt verbessern, ist gut bekannt.^{6,7} Ob Zofenopril in dieser Hinsicht gegenüber Lisinopril einen tatsächlich relevanten Vorteil hat, ist fraglich. Jede neue Substanz bringt aber auch das Risiko einer unerwarteten Nebenwirkung mit sich, so dass man sich beim heutigen Wissensstand besser an die gut bekannten und bewährten ACE-Hemmer hält.

Literatur

- 1 Marzo A et al. Arzneimittelforschung 1999; 49: 992-6
- 2 <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/201100en.pdf>
- 3 Borghi C, Ambrosioni E. Clin Drug Invest 2000; 20: 371-84
- 4 Ambrosioni E et al. N Engl J Med 1995; 332: 80-5
- 5 Borghi C, Ambrosioni E. Am Heart J 2003; 145: 80-7
- 6 Flückiger A. pharma-kritik 1995; 17: 57-60
- 7 Flather MD et al. Lancet 2000; 355: 1575-81

Diese Nummer wurde am 16. März 2003 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: Etzel Gysling (Leitung), Urs peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 24 (2002, 20 Ausgaben): Fr. 96.-

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877, e-mail: infomed@infomed.org

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2003 Infomed Wil. All rights reserved.

MARKENNAMEN

der im Text erwähnten Arzneimittel*

(A = in Österreich, D = in Deutschland)

Enalapril

A: Renitec und andere D: Pres, Xanef und andere

Lisinopril

A: Acemin, Prinivil u.a. D: Acerbon, Coric u.a.

Simvastatin

A: Zocord D: Denan, Zocor

Zofenopril

A: Bifril D: –

* Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Berücksichtigt wurden in erster Linie Markennamen, die von den Schweizer Namen abweichen.