

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Alpha 1-Rezeptoren-Blocker in der Hypertoniebehandlung

Eber B, Weber T

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2000; 7 (2)

79-83

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

ALPHA 1-REZEPTOREN-BLOCKER IN DER HYPERTONIEBEHANDLUNG

DAS AUTONOME NERVEN- SYSTEM

Bekanntermaßen bilden Parasympathikus und Sympathikus die beiden Anteile des autonomen oder vegetativen Nervensystems, welches die Funktion der inneren Organe ohne direkte Beeinflussung durch den Willen steuert. Die Aufgabe des Sympathikus besteht v. a. darin, den Organismus zu höheren Leistungen zu befähigen und Energie zu mobilisieren (Ergotropie). Die peripheren Äste des Sympathikus stammen aus dem Seitenhorn der Rückenmarkssegmente Th1–12 und L1–3. Sie verlassen das Rückenmark über das Vorderhorn, passieren den Grenzstrang und werden dort oder in einem weiter peripher liegenden Ganglion auf ein postganglionäres Neuron umgeschaltet. Dieses erreicht das viszerale Endorgan. Dort erfolgt die Übertragung des Impulses durch eine Freisetzung von Nor-

adrenalin (NA) (= Wirkung als Neurotransmitter). Die viszerale Funktionen können außerdem durch eine Freisetzung von Adrenalin und NA aus dem Nebennierenmark beeinflusst werden (Wirkung als Hormon).

Postsynaptische Rezeptoren

Der präsynaptisch freigesetzte Neurotransmitter NA verbindet sich im Bereich der postsynaptischen Membran mit spezifischen Rezeptoren (α und β), durch deren Erregung eine postsynaptische Erfolgsreaktion ausgelöst wird (je nach Organ, siehe Tabelle 1). Diese Reaktion kann durch spezifische Hemmstoffe (Antagonisten, Rezeptorenblocker) aufgehoben werden.

Präsynaptische Rezeptoren

In der präsynaptischen neuronalen Membran sind ebenfalls Adrenozeptoren lokalisiert: α_2 -Rezeptoren. Ihre Erregung führt zu einer Modulation der Transmitterfrei-

setzung, z. B. hemmt NA seine eigene präsynaptische Freisetzung (= Autoinhibition) (Abb. 1).

Biosynthese der Katecholamine

Die Synthese der Katecholamine erfolgt (nach intrazellulärer Aufnahme der Aminosäure Tyrosin) in den noradrenergen Neuronen, den dopaminergen Neuronen des ZNS sowie im Nebennierenmark bis zum jeweiligen Endprodukt (Abb. 2).

Intraneuronales NA wird in Vesikeln gespeichert, als Folge einer

Abbildung 1: Prä- und postsynaptische Rezeptoren

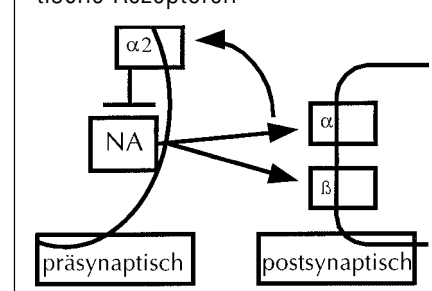


Tabelle 1: Durch postsynaptische Rezeptoren des sympathischen Nervensystems ausgelöste Wirkungen

	α_1-Rezeptoren	α_2-Rezeptoren	β-Rezeptoren
Herz	Aktionspotentialdauer ($\uparrow$) Refraktärperiode RLS ($\uparrow$)	—	Sinusfrequenz $\uparrow$ Kontraktionskraft $\uparrow$ Erregungsleitungsgeschwindigkeit $\uparrow$
Gefäße (v. a. Arteriolen) Magen-Darm	Vasokonstriktion Kontraktion d. Sphinkteren	Erschlaffung glatte Muskulatur	Vasodilatation Erschlaffung glatte Muskulatur und Sphinkteren
Bronchiolen	Kontraktion glatte Muskulatur		Erschlaffung glatte Muskulatur
Harnblase	Kontraktion des Sphinkters		Erschlaffung des Detrusors
Uterus	Kontraktion		Erschlaffung
Niere	Tubuluszellen: Volumenresorption		
Auge	Mydriasis		
Leber	Glykogenolyse $\uparrow$? LDL-Rezeptoren $\uparrow$? Cholesterinsynthese $\downarrow$		Glykogenolyse $\uparrow$
Skelettmuskel			Glykogenolyse $\uparrow$ Tremor $\uparrow$
Fettgewebe		Lipolyse $\downarrow$	Lipolyse $\uparrow$
Pankreas		Insulinfreisetzung $\downarrow$	Insulinfreisetzung $\uparrow$
Thrombozyten		Aggregation $\uparrow$	

Depolarisation der Axonmembran durch Exozytose in den synaptischen Spalt freigesetzt und kann damit die Adrenozeptoren erregen. Die Inaktivierung erfolgt sehr rasch, v. a. durch einen aktiven Transportmechanismus in der Axonmembran, gefolgt von einer enzymatischen Inaktivierung durch die Monoaminoxidase (MAO). NA wird auch von Zellen in der Umgebung der Synapse aufgenommen, die enzymatische Inaktivierung erfolgt dort durch die Katechol-O-methyltransferasen (COMT). Im Plasma oder Harn finden sich unter Ruhebedingungen daher nur Spuren von NA oder Adrenalin, jedoch ihre Metaboliten (Vanillinmandelsäure).

HISTORISCHER ABRISS

- 1946: Identifizierung von Noradrenalin als Mediator im sympathischen Nervensystem (Von Euler)
- 1948: Unterteilung der Adrenozeptoren in α - und β -Rezeptoren (Ahlquist) → Entwicklung der β -Blocker durch Sir James Black
- Mitte 60er bis Mitte 70er Jahre: Unterscheidung prä- und

postsynaptische α -Rezeptoren (Starke)

1970: β -Blocker in der Therapie der Hypertonie

1978: erster α 1-Blocker (Prazosin)

80er Jahre: Unterteilung in α 1- und α 2-Blocker (McGrath)

90er Jahre: molekularbiologische Identifizierung von mehreren Subtypen des α 1- und des α 2-Rezeptors (Harrison) – dzt. (noch?) keine therapeut. Bedeutung

PATHOGENESE DER ESSENTIELLEN HYPERTONIE

Pathophysiologisch spielt bei der essentiellen Hypertonie neben zahlreichen anderen Faktoren (Tab. 2) eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems eine wichtige Rolle.

Diese tritt primär auf (höhere Plasmaspiegel an NA oder Metaboliten bei jungen Hypertonikern, erhöhte Sympathikus-Nerven-Aktivität, neurogene Überreaktivität auf Stressreize etc.) oder verstärkt den hypertensiven Effekt anderer Mechanismen (Hypertrophie der Arteriolen, Vermin-

derung an Vasodilatoren bei Endotheldysfunktion etc.) oder wird selbst durch diese verstärkt (Insulinresistenz, Hemmung der Na/K-ATPase etc). Eine wichtige Rolle spielt das sympathische Nervensystem auch bei der bei Hypertonikern in den frühen Morgenstunden gesteigerten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Aus dem Gesagten ergibt sich eine wesentliche Rolle von Adrenozeptorenblockern in der Therapie der arteriellen Hypertonie.

REZEPTORENBLOCKER

Die α - und β -Rezeptorenblocker hemmen die Wirkung von Sympathikomimetika an mit Adrenozeptoren ausgestatteten Zielorganen durch deren kompetitive Verdrängung vom Rezeptor. Die Wirkung resultiert letztlich daraus, welche Rezeptorenpopulation am betreffenden Organ überwiegt und für welchen Typ des Rezeptors der „Blocker“ spezifisch ist.

Unselektive α -Rezeptorenblocker

Diese haben aufgrund der Autoinhibition (präsynaptische α 2-

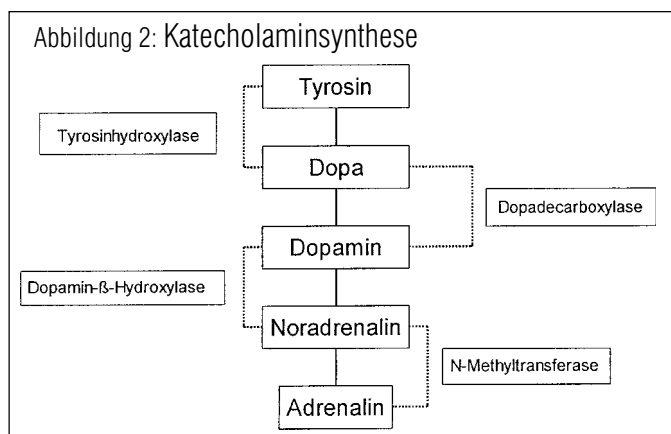


Tabelle 2: Pathogenetische Faktoren bei essentieller Hypertonie (nach Braunwald, Heart Disease)

- Genetische Prädisposition
- Fetale Umgebungsbedingungen (niedriges Geburtsgewicht . . .)
- Renale Natriumretention
- Defekte zellulärer Transportmechanismen
- Hypertrophie der Gefäße
- Überaktivität des Sympathikus
- Fehlsteuerung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
- Insulinresistenz
- Endothelzelldysfunktion

Rezeptoren) sowohl sympathikolytische (Abschwächung der NA-vermittelten Vasokonstriktion) als auch sympathikomimetische (präsynaptische α_2 -Blockade hebt die physiologische Autoinhibition der NA-Freisetzung auf) Wirkungen. Substanzen mit diesem Wirkmechanismus (z. B. Phentolamin) weisen neben der Vasodilatation beträchtliche Nebenwirkungen durch die NA-Zunahme im Bereich der Synapsen auf, wie Erhöhung der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens. NA steigert außerdem die Reninproduktion in der Niere, was über eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu Vasokonstriktion und Volumensexpansion führt. Als weitere Nebenwirkung ist eine Steigerung des zentralen Sympathikotonus zu beachten.

Exkurs: zentral wirksame α_2 -Agonisten: Stimulation von α_2 -Rezeptoren im ZNS führt zu einer Hemmung des peripheren Sympathikotonus und somit zu einer Blutdrucksenkung. Folgende antihypertensive Substanzen bedienen sich unter anderem dieses Wirkprinzips: Clonidin (Catapresan®), Clonidine (Catanidin®), Methyldopa (Presinol®, Aldometil®).

Selektive α_1 -Rezeptorenblocker

Diese sind seit der Einführung von Prazosin (Minipress®) 1978

verfügbar. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit ist eine mehrmals tägliche Verabreichung erforderlich, daher treten größere Blutdruckschwankungen mit Orthostase auf. Diese Probleme sind bei den länger wirksamen Substanzen wie Doxazosin (Supresin®, Prostadilat®) und Terazosin (Terazosin Abbott®, Vicard®, Uroflo®) weitgehend gelöst.

- **Gemeinsame Ergebnisse klinischer Studien zu Terazosin und Doxazosin:** Ansprechquote 70–80 %; Blutdrucksenkung im Mittel um 15–20 mmHg systolisch/10–15 mmHg diastolisch ohne Zunahme der Herzfrequenz; Wirkung durch Dilatation von Arteriolen und Venolen
- **Pharmakokinetik (Tab. 3):** Generell ist die Resorption bei oraler Gabe rasch und ausreichend. Alle 3 Substanzen werden großteils in der Leber metabolisiert und nur zu einem geringen Teil renal eliminiert. Daher ist bei Niereninsuffizienz keine Dosisreduktion erforderlich. Aufgrund der hohen Plasmaeiweißbindung werden die Substanzen nicht in nennenswertem Umfang dialysiert. Die erste Dosis sollte gering sein (1 mg Doxazosin oder Terazosin) und am Abend verabreicht werden.
- **Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Antihypertensiva:** Die

Ansprechquote und der blutdrucksenkende Effekt ist bei den genannten α -Blockern vergleichbar mit Hydrochlorothiazid [1], Betablockern [2], Kalziumantagonisten [3] und ACE-Hemmern [4].

- **Wirkungen auf die Lipide:** Bei Prazosin wurde eine Senkung des Gesamtcholesterins und eine Steigerung des HDL beschrieben [5]. Terazosin ist im Hinblick auf die Lipide neutral [6] oder weist auch die genannten Effekte auf [7]. Doxazosin erhöht das HDL um 6–10 % und vermindert das Gesamtcholesterin um 1–8 % sowie die Triglyceride um 5–17 % (z. B. [8]).
- **Wirkungen auf den Glukosestoffwechsel:** α_1 -Rezeptorantagonisten haben keine messbaren [7] oder gering positive [9] Wirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Bei verminderter Glukosetoleranz wird der HbA1c-Spiegel gesenkt [10]. Die Insulinresistenz wird reduziert [11].
- **Linksherzhypertrophie:** Wie andere Antihypertensiva bewirken auch α -Blocker eine Regression der Linkshypertrophie, z. B. [12].
- **Herzinsuffizienz:** Terazosin führt bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer günstigen Beeinflussung der Hämodynamik (cardiac output ↑, Nachlast ↓, Herzfrequenz bleibt gleich) und der Leistungsfähigkeit [13].
- **Nebenwirkungen:** Aufgrund der raschen An- und Abflutung tritt bei Prazosin, wenn keine einschleichende Dosierung erfolgt, ein „Erst-Dosis-Phänomen“ im Sinne von ausgeprägter Hypotonie, Schwindel und Palpitationen auf. Bei den neueren α_1 -Adrenozeptorenblockern ist

Tabelle 3: Pharmakokinetik der peripheren α_1 -Antagonisten

	Prazosin	Terazosin	Doxazosin
Wirkdauer (Std)	4–6	18	18–36
Wirkspitze (Std)	1/2	1–1,7	6
Dosis (mg)	2–20	1–20	1–16
Bioverfügbarkeit (%)	45–65	90	70
Plasmahalbwertszeit (Std)	2–3	12	19–22
Plasmaeiweißbindung (%)	92	92	99
Urinausscheidung (%)	10	5–15	5–10

diese Nebenwirkung in dieser Ausprägung nicht mehr zu finden [14], auch bei ihnen können durch die Blutdrucksenkung Schwindel, allgemeine Schwäche und Palpitationen auftreten. Es wird daher eine einschleichende Dosierung sowie ev. die erste Gabe am Abend empfohlen. Des Weiteren kommt es selten zu Beinödemen.

- **Indikation bei benigner Prostatahyperplasie:** Die Blasenentleerungsstörung bei Prostataadenom entsteht einerseits durch die mechanische Komponente des vergrößerten Organs, andererseits durch eine dynamische Komponente. Diese kommt durch Aktivierung konstriktorisch wirkender α 1-Adrenozeptoren am Blasen Hals, im Bereich der Prostatakapsel und des Prostatadrüsengewebes zustande. Bis zu 60 % des Gewebes eines Prostataadenoms sind α 1-adrenerg innervierte glatte Muskelzellen. Der Sympathikotonus ist somit an der Blasenentleerungsstörung im Rahmen des Prostataadenoms beteiligt. Zahlreiche Studien haben einen positiven Effekt von Prazosin, Doxazosin und Terazosin auf die Harnflußmenge, die Restharnmenge, andere objektive Parameter, aber auch auf die subjektiven irritativen Symptome (Harn-drang, Blasendruckgefühl, Pollakisurie) gezeigt (z. B. [15]).
- **Kombinationstherapie:** Die Kombination der α -Blocker mit gängigen anderen Antihypertensiva (Diuretika, β -Blocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, Vasodilatoren, zentral wirksame) ist wirksam und frei

von gravierenden Nebenwirkungen [16].

- **Größere Studien:** TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) [17]: Vergleich von 6 antihypertensiven Interventionen; α -Blocker gleich wie Diuretikum, β -Blocker, Ca-Antagonist, ACE-Hemmer hinsichtlich Blutdruckwirkung, Regression der Linkshypertrophie, Lipidveränderungen, kardiovaskulärer Ereignisse.

Single-Drug therapy for hypertension in men [18]: Ansprechrate von Prazosin war bei Weißen gleich hoch wie die von Diuretikum, β -Blocker, Ca-Antagonist, ACE-Hemmer, Clonidin; die Blutdruckwirkung war bei Prazosin geringer, die Nebenwirkungsrate gemeinsam mit Clonidin am höchsten.

Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT): ist dzt. im Gange. Geprüft werden Diuretikum, α -Blocker, Ca-Antagonist und ACE-Hemmer gegeneinander hinsichtlich kardialer Morbidität und Mortalität bei Langzeittherapie.

GUIDELINES

- **JNC VI Report 1997 (USA) [19]:** Wenn die Entscheidung für eine medikamentöse Therapie der Hypertonie getroffen wurde und wenn es keine Indikation für andere Substanzklassen gibt, wird (auf Basis kontrollierter, randomisierter Studien mit Endpunkt Morbidität und Mortalität) als primäre Therapie der unkomplizierten Hypertonie

ein β -Blocker oder ein Diuretikum empfohlen. Bei den Indikationen für andere Substanzklassen wird zwischen „zwingenden Indikationen“ (z. B. ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz) und „spezifischen Indikationen“ (z. B. α -Blocker bei Dyslipidämie oder benigner Prostatahypertrophie) unterschieden. Bei letzteren wird auf das Fehlen eines durch Studien gesicherten Langzeit-Benefits hinsichtlich Morbidität und Mortalität hingewiesen.

- **Third Working Party (British Hypertension Society) 1999:** Als Medikament der ersten Wahl wird beim Fehlen zwingender Begleitindikationen oder Kontraindikationen ein niedrigdosiertes Thiazid-Diuretikum empfohlen. Als zwingende Begleitindikation für α -Blocker gelten Prostatabeschwerden („prostatism“), als mögliche Indikation Dyslipidämie.
- **Alpha- und Betablockierende Substanzen:** Diese beiden Wirkungen weist Carvedilol (Dilatrend®) auf. Die Beta-Blockade ist nicht-selektiv, die Alpha-Blockade α 1-spezifisch. Das Verhältnis α - zu β -Blockade wurde in vitro mit 1:10 bis 1:100 ermittelt. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils wird eine mögliche periphere Vasokonstriktion (β -Blockade) durch die α -Blockade antagonisiert; andererseits wird eine mögliche Reflextachykardie (α -Blockade) durch die β -Blockade verhindert. Der Effekt auf die Lipide entspricht eher dem (günstigen) der α -Blocker als dem ungünstigen der β -Blocker [20]. Die Indikationen entsprechen denen der Betablocker.

Neuere Arbeiten weisen auf eine günstige Wirkung bei Herzinsuffizienz hin [21].

- *Alpha-Blocker mit zusätzlicher zentraler Wirkkomponente:* Urapidil (Ebrantil®) ist ein peripherer α 1-Adrenozeptorenblocker mit zusätzlicher zentraler sympatholytischer Wirkung durch Stimulation von Serotoninrezeptoren hauptsächlich im Bereich der zentralen Medulla oblongata. Dadurch wird eine eventuelle Gegenregulation durch Sympathikusaktivierung gehemmt. Die besondere Bedeutung der Substanz liegt neben einer möglichen oralen Gabe in der intravenösen Therapie des hypertensiven Notfalls.

ZUSAMMENFASSUNG

Die neueren α -Adrenozeptorenblocker stellen gut wirksame und verträgliche Substanzen für die Therapie der arteriellen Hypertonie dar. Zusätzlicher Nutzen ergibt sich von kardiovaskulärer Seite her aus einer günstigen Wirkung auf den Fettstoffwechsel sowie auf die (bei fast allen adipösen und bei 50 % der nicht-adipösen Hypertoniker vorhandene) Insulinresistenz, bei älteren Männern durch eine begleitende Therapie der häufig (70 % bei 70jährigen) vorhandenen Prostatihyperplasie. Eine Kombination mit fast allen anderen Antihypertensiva ist möglich. Als einziges Manko ist das Fehlen großer, an „harten“ Enddaten (Mortalität etc.) orientierter Studien anzuführen. Wohl deshalb gibt es keine uneingeschränkte Empfehlung

großer Hypertoniegesellschaften für einen Einsatz der α -Blocker als first line-Therapie der essentiellen Hypertonie, sondern lediglich bei oben angeführten Komorbiditäten [19].

Literatur:

1. Trost BN, Weidmann P et al. Comparative effects of doxazosin and hydrochlorothiazide on serum lipids and blood pressure in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 59: 99–104G.
2. Talseth T, Westlie L et al. Comparison of the effects of doxazosin and atenolol on blood pressure and blood lipids. *Am Heart J* 1988; 116: 1790.
3. Nechwatal W, Berger J et al. A double-blind comparative study of doxazosin and nitrendipine in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Am Heart J* 1988; 116: 1806.
4. Wessels F. Double-blind comparison of doxazosin and enalapril in patients with mild or moderate essential hypertension. *Am Heart J* 1991; 121: 299–303.
5. Velasco M, Hurt E et al. Effects of prazosin and propranolol on blood lipids and lipoproteins in hypertensive patients. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl 2A): 109–13.
6. Abraham PA, Halstenon CE et al. Antihypertensive therapy with once daily administration of terazosin, a new alpha 1-adrenergic receptor blocker. *Pharmacotherapy* 1985; (5): 285–9.
7. Rosenthal J. Blood pressure and lipid-lowering effects of terazosin. *J Human Hypertension* 1989; 3 (Suppl 2): 85–91.
8. Cox DA, Leader JP et al. The antihypertensive effects of doxazosin: a clinical overview. *Br J Clin Pharm* 1986; 21 (Suppl): 83S–90S.
9. Lehtonen A, Himanen P. Double-blind comparison of the effects of long-term treatment with doxazosin or atenolol on serum-lipoproteins. *Br J Clin Pharm* 1986; 21 (Suppl 1): 77S–81S.
10. Shionoiri H, Gotoh E et al. Long-term therapy with terazosin may improve glucose and lipid metabolism in hypertensives: a multicenter prospective study. *Am J Med Sci* 1994; 307 (Suppl 1): S91–S95.
11. Lind L, Pollare T et al. Long-term metabolic effects of antihypertensive drugs. *Am Heart J* 1994; 128: 1177.
12. Monsalve P, Omailra V et al. Echocardiographic assessment of doxazosin on left ventricular mass in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1991; 121: 356–61.
13. Leier CV, Patterson SE et al. The hemodynamic and clinical response to terazosin, a new blocking agent, in congestive heart failure. *Am J Med Sci* 1986; 292 (3): 128–35.
14. Sperzel WD, Luther RR et al. Clinical trials with terazosin - general methods. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl 5B): 25–8.
15. Lepor H et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *New Engl J Med* 1996; 335: 533–9.
16. Pool J. Combination antihypertensive therapy with terazosin and other antihypertensive agents: Results of clinical trials. *Am Heart J* 1991; 122: 926–31.
17. TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study). *JAMA* 1993; 270: 713–24.
18. Single-drug therapy for hypertension in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 914–21.
19. The Sixth Report of the Joint National Committee On Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 98-4080; November 1997.
20. Guigliano D, Acampora R et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependant diabetes mellitus and hypertension. *Ann Intern Med* 1997; 126: 995.
21. Packer M, Bristow MR et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349–55.

Korrespondenzadresse

Prim. Prof. Dr. med. Bernd Eber
Krankenhaus der
Barmherzigen Schwestern
II. Interne Abteilung mit Kardiologie
A-4600 Wels,
Grieskirchner Straße 42,
<http://www.cardiowels.org>

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung