

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Telmisartan - Ergebnisse klinischer
Prüfungen**

Eber B, Weber T

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2000; 7 (Supplementum A)
10-14*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

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

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

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

TELMISARTAN – ERGEBNISSE KLINISCHER PRÜFUNGEN

Summary

A modern antihypertensive drug should lower blood pressure markedly with a clear dose-response curve and a low incidence of side effects. Telmisartan, a new angiotensin II receptor antagonist, meets these criteria. A single daily dose of at least 40 mg produces significant reductions in blood pressure, comparable with or better than ACE-inhibitors, beta-blockers, cal-

cium-channel-blockers and other angiotensin-receptor-antagonists. Ambulatory blood pressure monitoring shows telmisartan's superior effect at the end of the dosing interval. The side-effect profile of the substance in the clinical studies is similar to placebo. In short, telmisartan produces an effective and sustained blood pressure response with a placebo-like tolerability.

vorliegen. Die Dissoziationshalbwertszeit ist bei den verschiedenen ARBs unterschiedlich lang: Sie beträgt bei der „Muttersubstanz“ Angiotensin II 12 ± 1 Minute, bei Candesartan 66 ± 1 Minute und bei Telmisartan 87 ± 5 Minuten.

In Tierexperimenten finden sich zusätzlich zur Blutdrucksenkung günstige Effekte der Substanz:

- Telmisartan wirkt bei weiblichen Hunden leicht diuretisch [2].
- Telmisartan reduziert die Albuminurie bei hypertensiven Ratten [3].
- Telmisartan reduziert die Linkshypertrophie bei hypertensiven Ratten in einer kaum blutdruckwirksamen Dosierung [3].

ZUSAMMENFASSUNG

Ein modernes Antihypertensivum sollte den Blutdruck deutlich senken, eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung zeigen, aber nur wenige Nebenwirkungen aufweisen. Telmisartan, ein neuer Angiotensin-II-Rezeptorantagonist, erfüllt diese Kriterien. Bei einmaliger täglicher Gabe von zumindest 40 mg wird der Blutdruck signifikant erniedrigt, wobei die Wirkung vergleichbar mit der von ACE-Hemmern, Betablockern, Kalziumkanalblockern oder anderen Angiotensin-II-Antagonisten ist, teilweise sogar besser. Die Langzeitblutdruckmessung enthüllt die bessere Blutdruckwirksamkeit von Telmisartan am Ende des Dosierungsintervalls. Das Nebenwirkungsprofil der Substanz lag in klinischen Studien auf dem Niveau von Placebo. Kurz gesagt läßt sich durch Telmisartan eine effektive und langanhaltende Blutdrucksenkung erzielen – bei mit Placebo vergleichbarer Verträglichkeit.

EINLEITUNG

Telmisartan ist ein Vertreter der Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (Angiotensin-II-Rezeptorblocker, ARBs). Deren gemeinsamer Wirkmechanismus ist die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems auf der Ebene des Angiotensin-II-Rezeptors. Wie die anderen ARBs auch, hemmt Telmisartan selektiv am AT₁-Rezeptorsubtyp, der für die wesentlichen Angiotensin-II-(Ang-II-) Wirkungen (Vasokonstriktion, Natriumretention, proliferative Effekte, Verstärkung der Nephren-Effekte) verantwortlich ist.

Laboruntersuchungen zeigen, daß Telmisartan eine hohe Affinität zum AT₁-Rezeptor besitzt. An isolierten Kaninchen-Aortenringen war die Rezeptorblockade selbst durch hohe Ang-II-Konzentrationen nicht zu überwinden [1]. Die genaue Grundlage dieser sogenannten „unsurmountable blockade“ ist noch nicht bekannt, es dürfte aber eine extrem langsame Dissoziation vom Rezeptor

PHARMAKOKINETIK

Tabelle 1 zeigt die grundlegenden pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Daten der ARBs im Vergleich.

Telmisartan wird durch Konjugation mit Glukuronsäure in der Leber verstoffwechselt und biliär ausgeschieden. Der Metabolit ist inaktiv. Die einzig bekannte relevante Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln besteht in einer möglichen Erhöhung des Digoxinspiegels.

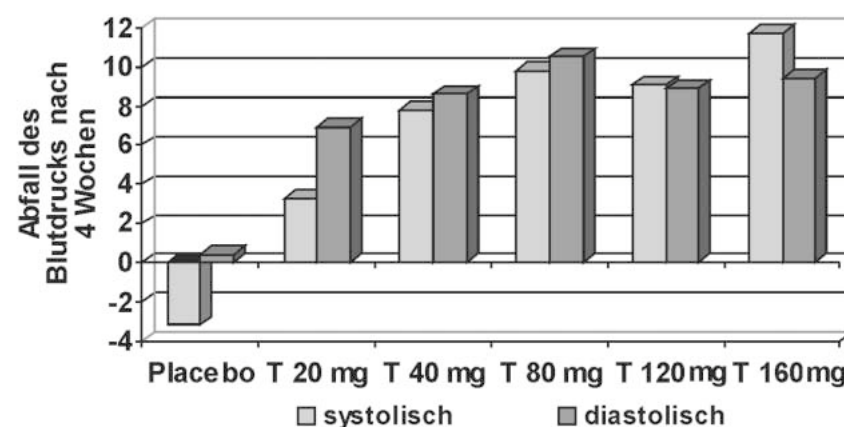
STUDIEN ZUR KLINISCHEN WIRKSAMKEIT

Die Blutdrucksenkung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie betrug durch 40–160 mg Telmisartan im Mittel 10–11,9 mmHg systolisch und

8,6–9,7 mmHg diastolisch, die Wirkung war nach einer Woche meßbar [4]. In einer weiteren randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multi-center-Studie [5] wurde an 274 Patienten mit leichter bis mäßig-gradiger Hypertonie die Dosis-Wirkungsbeziehung überprüft (Abbildung 1).

Seitens des systolischen Blutdrucks fand sich ein linearer Trend bis zur Maximaldosis, diastolisch war bei 80 mg Telmisartan ein Plateau erreicht. Die Trough-to-peak-Ratios als Maß der Wirkdauer lagen bei den Dosierungen 20/40/80/120/160 mg systolisch bei 49/66/92/89/89 % und diastolisch bei 97/>100/>100/84/88 %; somit ist bei einmaliger Gabe eine Wirksamkeit über 24 Stunden gegeben. Die Forderungen des JNC VI-Reports [6] (TPR nach 24 Stunden > 50 %) sind somit jedenfalls erfüllt. Auch die tägliche Einmaldosierung ist wichtig, da bekanntermaßen die Compliance mit der Anzahl der Tabletten pro Tag sinkt [7]. Die Hinzugabe von Hydrochlorothiazid (HCTZ) führte in einer weiteren Studie [8] zu einer signifikant stärkeren Blutdrucksenkung, die bei Kombination von 80 mg Telmisartan und 12,5 mg HCTZ mit einer zusätzlichen Reduktion des systolischen

Abbildung 1: Dosis-Wirkungsbeziehung von Telmisartan (T) (nach Neutel 1998 [5])



Blutdrucks um 8,5 sowie des diastolischen Blutdrucks um 3,4 mmHg am stärksten ausgeprägt war.

VERGLEICHSTUDIEN MIT ANDEREN ANTIHYPERTENSIVEN SUBSTANZEN

Telmisartan (T) versus Enalapril (E)

In einer 12 Wochen dauernden placebokontrollierten randomisierten Vergleichsstudie [4] zwischen 40–160 mg T und 20 mg E bei 440 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie (dia-

stolischer Blutdruck im Liegen 95–114 mmHg) ohne signifikante metabolische oder kardiovaskuläre Komorbidität reduzierte T den Blutdruck um 10–11,9 mmHg systolisch und um 8,6–9,7 mmHg diastolisch. Die entsprechenden Werte für E waren 8,2 (syst.) und 7,2 (diast.) mmHg. Die Unterschiede zwischen T und E waren für 80 mg T signifikant. Die Blutdrucksenkung durch T unterschied sich nach 1 Woche von Placebo. Der Prozentsatz von Patienten mit Nebenwirkungen lag mit Placebo bei 10,5 %, mit E bei 13,9 % und mit T bei 7,5 %. Husten trat in 1,3 % in der Placebogruppe, in 0,3 % in der T-Gruppe und in 4,2 % in der

Tabelle 1: Pharmakologie der Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten

	Telmisartan	Losartan	Irbesartan	Candesartan Cilexetil	Eprosartan	Valsartan
Aktiver Metabolit	nein	ja – E 3174	nein	Candesartan	nein	nein
Bioverfügbarkeit (%)	30–60	–30	60–80	40	13	25
Terminale Halbwertszeit (Std.)	–24	6–9	11–15	5–9	5–9	6–9
Nahrungseffekt	Cmax ↓	Cmax ↓ AUC ↓	nein	nein	Cmax ↓ AUC ↓	AUC ↓
Eiweißbindung (%)	> 98	99,8	90–92	> 99	98	94–97
Dosierung	1 × tgl.	1–2 × tgl.	1 × tgl.	1 × tgl.	1 × tgl.	1 × tgl.
Tagesdosis (mg)	40–80	50–100	150–300	4–16	400–800	80–320

E-Gruppe auf. Dieser war als einzige Nebenwirkung signifikant ($p = 0,02$). Die häufigste Nebenwirkung unter T-Therapie war Kopfschmerz in 2,1 %.

In einer weiteren Studie an 278 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von 20–80 mg T und 5–20 mg E miteinander verglichen [9]. Falls der Blutdruck nach 12wöchiger Titration nicht im Zielbereich lag (diast. im Liegen < 90 mmHg), wurden 12,5–25 mg HCTZ dazugegeben. Beide Therapieschemata führten zu einer vergleichbaren Blutdrucksenkung, insgesamt wurde bei 63 % in der T-Gruppe und bei 62 % in der E-Gruppe eine Kontrolle des Blutdrucks erzielt. Diese Raten waren mit T bei Patienten unter und über 75 Jahren gleich, mit E bei über 75jährigen höher (72 %) als bei unter 75jährigen (59 %). In einer Substudie (165 Patienten) mit ambulanter Langzeitblutdruckmessung waren die Blutdruckabsenkungen durch T und E am Ende der Monotherapiephase praktisch ident. Die Verträglichkeit war sowohl mit T als auch mit E gut, Husten trat unter E häufiger auf (16 % versus 6,5 %; $p = 0,02$).

Telmisartan versus Lisinopril (Li)

In einer randomisierten, doppelblinden Langzeitstudie (52 Wochen) [10] wurden 40–160 mg T mit 10–40 mg Li bei 578 Patienten mit leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie (diastolischer Blutdruck im Liegen 95–114 mmHg) verglichen. Die Hinzugabe von 12,5–25 mg HCTZ war möglich. Unter Monotherapie erzielten 66,5 % (T) bzw. 63,3 % (Li) eine ausreichende Blutdruck-

kontrolle (definiert als diastol. < 90 mmHg), in der Kombination erhöhten sich die Raten auf 83 % (T) bzw. 87 % (Li). Die Reduktion des Blutdrucks betrug am Studienende 23,8/16,5 mmHg systol./diastol. unter T-Therapie sowie 18,9/15,6 mmHg unter Li-Therapie (jeweils mit HCTZ).

Telmisartan versus Losartan (Lo)

In einer randomisierten 6wöchigen Doppelblindstudie [11] bei 207 Patienten mit leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie wurde die Einmalgabe von 40 oder 80 mg T mit 50 mg Lo verglichen. Dabei senkte T in beiden Dosierungen den Mittelwert der ambulanten Blutdruckmessung, den 18–24-Stundenwert derselben sowie den Gelegenheitsblutdruck am Ende des 24stündigen Dosierungsintervalls jeweils signifikant stärker als Lo.

Telmisartan versus Atenolol (At)

In einer 8 Wochen dauernden Kurzzeitstudie [12] (40–120 mg T vs. 50–100 mg At) war die Blutdruckeinstellung mit beiden Substanzen vergleichbar. Bei 46 % (T) bzw. 51 % (At) der Patienten konnten zufriedenstellende Blutdruckwerte erzielt werden.

In einer Dosistitrationsstudie [13] (40–120 mg T, 50–100 mg At, bei Bedarf Hinzugabe von 12,5–25 mg HCTZ) über 26 Wochen an 553 Patienten mit leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie betrug die Blutdruckabsenkung in der T-Gruppe nach 26 Wochen 20,9/14,4 mmHg (systol./diastol.), in der At-Gruppe 16,7/13,3 mmHg. Die betablockertypischen Nebenwirkungen Müdigkeit und Impotenz tra-

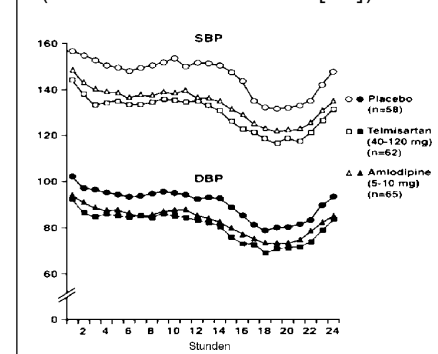
ten unter At häufiger auf (3,4 vs. 0,8 %; 4,0 vs. 1,0 %).

Telmisartan versus Amlodipin (Am)

In einer randomisierten placebo-kontrollierten Doppelblindstudie [14] über 12 Wochen an 232 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie wurden 40–120 mg T mit 5–10 mg Am verglichen. Durch Verwendung der ambulanten Langzeitblutdruckmessung konnte die antihypertensive Wirkung während des gesamten 24stündigen Dosierungsintervalls genau überprüft werden. Trotz gleicher Blutdruckabsenkung durch T und Am in der Gelegenheitsmessung zum Trough-Zeitpunkt traten in der Langzeitmessung einige interessante Unterschiede zutage (Abbildung 2):

Die Reduktion des diastol. Blutdrucks war mit T größer als mit Am während der Nacht sowie während der letzten 4 Stunden des Dosierungsintervalls (d. h. in den frühen Morgenstunden), tendenziell auch im 24-Stunden-Durchschnitt. Zudem war die Herzfrequenz in der T-Gruppe in

Abbildung 2: Langzeitblutdruckmessung nach 12 Wochen Telmisartan oder Amlodipin oder Placebo (nach Lacourciere 1998 [14])



den Morgenstunden niedriger als in der Am-Gruppe. Beide Medikamente waren gut verträglich, lediglich Unterschenkelödeme traten unter Am signifikant häufiger auf als unter T (22 % versus 5 %, $p = 0,001$).

NEBENWIRKUNGEN

In einer Zusammenstellung aus den placebokontrollierten Studien [15] traten bei 1455 Patienten mit Telmisartan-Monotherapie im Vergleich zu 380 Patienten unter Placebo gleich selten unerwünschte Wirkungen im Sinne von Schwindel, Mattigkeit, Diarrhoe, Husten, influenzaartigen Symptomen, Infektionen, Dyspepsie, Myalgie und Ödemen auf, lediglich Kopfschmerz war in der Placebogruppe (!) signifikant häufiger. Die Therapie wurde in der Placebogruppe bei 6,1 % der Patienten wegen der Nebenwirkungen abgebrochen, in der T-Gruppe bei 2,8 % der Patienten.

KONKLUSION

Insgesamt konnte somit gezeigt werden, daß Telmisartan in der üblichen Dosierung (40–80 mg) bei täglicher Einmalgabe den Blutdruck mindestens so gut senkt wie Referenzsubstanzen aus der Gruppe der Betablocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorantagonisten.

Durch Kombination mit einem Diuretikum läßt sich ein additiver blutdrucksenkender Effekt erzielen.

In Anbetracht der bekannten Assoziation zwischen dem raschen Blutdruckanstieg in den frühen Morgenstunden und dem gehäuferten Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse in dieser Zeit [16] dürfte die lange Wirksamkeit von Telmisartan, die auch noch in den letzten Stunden des Dosierungsintervalls nachweisbar ist, klinisch relevant sein. Auch die niedrigere Herzfrequenz (s. o.), die mit einem geringeren kardialen Sauerstoffbedarf einhergeht, könnte sich positiv auswirken [17].

Das Nebenwirkungsprofil bei Telmisartan liegt (wie bei den anderen ARBs auch) im Placebo-bereich.

AUSBLICK, LAUFENDE STUDIEN

Im Rahmen des jüngst in London abgehaltenen „3. Internationalen Kongresses über Angiotensin II-Antagonismus“ wurden einige interessante laufende Forschungsprojekte präsentiert.

Prof. Thomas Unger (Kiel) berichtete über ein RAAS im Gehirn, das einen vom systemischen RAAS weitgehend unabhängigen Beitrag zur Blutdruckregulation liefern dürfte. Telmisartan inhibiert dieses nach systemischer Gabe dosisabhängig (es hemmt z. B. die Freisetzung von Vasopressin und das Trinkverhalten nach intrazerebroventrikulärer Applikation von Ang-II). Nach experimentell ausgelösten Insulten an Ratten waren das neurologische Ergebnis sowie die immunhistochemische Untersuchung nach vorheriger intrazerebroventrikulärer Gabe eines ARBs besser

als nach Placebo. Zumindest im Tierexperiment lassen sich somit vorteilhafte Effekte der ARBs nach zerebraler Ischämie nachweisen.

Im nächsten Vortrag ging *Prof. Ellen Burgess (Calgary)* auf die direkten renalen Effekte der Ang-II-Rezeptorantagonisten ein. Bei Patienten mit essentieller Hypertonie (systolisch < 180 mmHg, diastolisch 95–110 mmHg) unter einer Diät mit 100 mmol Natrium pro Tag über 4 Wochen ließen sich durch Gabe von 40 oder 80 mg Telmisartan über 2 Wochen folgende Effekte erzielen:

1. Die Natriumausscheidung war in der höheren Dosierung in den ersten 3 Tagen signifikant gesteigert.
2. Der Effekt war in den ersten 8 Stunden nach Einnahme signifikant.
3. In der Folge trat keine gesteigerte Natriumreabsorption auf, was für einen länger anhaltenden Effekt des ARBs spricht.
4. Die vermehrte Natriumausscheidung war mit einer vermehrten Ausscheidung von Chlorid und Bikarbonat gekoppelt.
5. In den ersten 3 Tagen trat ein signifikantes Natriumdefizit auf.

Prof. Anthony H. Barnett (Birmingham) präsentierte das Design der laufenden DETAIL-Studie, die die Rolle der ARBs bei hypertensiven Diabetikern (einer in renaler und kardiovaskulärer Hinsicht besonders gefährdeten Population) ermittelt. Die DETAIL-Studie (Multicentre Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril) vergleicht die renalen und die antihypertensiven Effekte eines ARBs (40–80 mg T) mit einem

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Eber

Geboren 1958. Medizinstudium an der Karl-Franzens-Universität in Graz. Promotion 1982. 1988 Facharzt für Innere Medizin. 1989 Aufenthalt an der Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, MN, bei Prof. Vanhoutte. 1990 Facharzt für Innere Medizin/Kardiologie. 1990 Habilitation für das Fach Innere Medizin. 1994 Facharzt für Innere Medizin/Intensivmedizin. 1999 a.o. Professor.



Prof. Dr. Eber ist Mitglied bei mehr als 10 nationalen und internationalen wissenschaftlichen Gesellschaften, u. a. Fellow der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft, Fellow of the American College and of the International College of Angiology. Er ist Herausgeber des JOURNALS FÜR KARDIOLOGIE und Verfasser von mehr als 180 Originalarbeiten, 200 Übersichtsartikeln und 300 Abstracts.

Wissenschaftliche Interessen: Interventionelle Kardiologie, Restenose nach PTCA, Koronarendothel, Antikaridiolipin-Antikörper, kardiologische Intensivmedizin, Aortendisektion.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Eber
A. ö. Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern vom Hl. Kreuz
II. Int. Abt. mit Kardiologie
A-4600 Wels, Grieskirchner Straße 42

ACE-Hemmer (10–20 mg E) bei Typ 2-Diabetikern ($HbA1c < 10\%$) mit leichter bis mäßiggradiger Hypertonie und früher diabetischer Nephropathie (Albuminexkretionsrate > 20 und $< 1000 \mu g/min$, Serum-Kreatinin $< 140 \mu mol/l$, $GFR > 70 ml/min/1,73 m^2$, normale Nierenultraschalluntersuchung). Die randomisierte, doppelblinde Studie wurde 1997 begonnen, es werden 272 Patienten im Alter zwischen 35 und 80 Jahren über 5 Jahre beobachtet. Der primäre Endpunkt ist eine Veränderung der glomerulären Filtrationsrate über 5 Jahre, sekundäre Endpunkte sind GFR -Änderungen zu verschiedenen Zeitpunkten, Albuminexkretionsraten, vaskuläre Ereignisse, terminale Niereninsuffizienz und Mortalität jeglicher Ursache.

Literatur:

1. Wienen W, Huel N, van Meel JC, Narr B, Ries U, Entzeroth M. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist BIBR 277. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 245–52.
2. Schierok H, Paire M, Wienen W. Effects of Telmisartan, a new AT 1 receptor antagonist, on renal excretory function in conscious dogs. Presented at: 1st International Symposium on Angiotensin II Antagonists, London 1997: Abstract P16.
3. Böhm W, Lee R, Kreutz R. Angiotensin II receptor blockade in TGR(mREN2)27: effects of renin-angiotensin system gene expression and cardiac function. *J Hypertens* 1995; 13: 891–9.
4. Smith DHG, Neutel JM, Morgenstern P. Once daily telmisartan compared with enalapril in the treatment of hypertension. *Adv Ther* 1998; 15: 229–40.

5. Neutel JM, Smith DHG. Dose response and antihypertensive efficacy of the AT 1 receptor antagonist telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *Adv Ther* 1998; 15: 206–17.

6. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413–46.

7. Sica DA. Fixed-dose combination antihypertensive drugs: Do they have a role in atonal therapy? *Drugs* 1994; 48: 16–24.

8. Telmisartan study 204. Merck, data on file.

9. Karlberg BE, Lins LE, Hermansson K. Efficacy and safety of telmisartan, a selective AT 1 receptor antagonist, compared with enalapril in elderly patients with primary hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 293–302.

10. Neutel JM, Frishman WH, Oparil S, Papademetriou V, Guthrie G. Comparison of telmisartan with lisinopril in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Ther* 1999; 6: 161–6.

11. Mallion JM, et al. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 657–64.

12. Elliot HL. The efficacy and safety of telmisartan compared to atenolol and placebo in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 124A.

13. Telmisartan study 216. Data on file, Merck.

14. Lacourciere Y, Lenis J, Orchard R, Lewanczuk R, Houde M, Pesant Y, Wright J, Wilson T, Martin K. A comparison of the efficacy and duration of action of the angiotensin II receptor blocker telmisartan to amlodipin. *Blood Press Monit* 1998; 3: 295–302.

15. Micardis Investigator's Brochure (U-92-0505), March 1998.

16. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79: 733–43.

17. Kannel WB, Kannel C, Paffenberger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J* 1987; 113: 172–7.

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