

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Für Sie gelesen

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2009; 13

(2), 35-38

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

boso TM-2450

kleiner
leichter
leiser*



**BOSCH
+SOHN**

boso

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientenummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen
erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. C. Machold

■ Lowering Blood Pressure Reduces Renal Events in Type 2 Diabetes

De Galan et al. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 883–92.

Jüngste Ergebnisse der ADVANCE-Studie bestätigen eine Korrelation zwischen der Senkung des Blutdrucks mit Perindopril und Indapamid auf Werte unter die aktuellen Empfehlungen für Diabetiker (130 mmHg/80 mmHg) bzw. Diabetiker mit Nephropathie (125 mmHg/75 mmHg) und dem reduzierten Risiko einer Nierenerkrankung. Die 21%ige Reduktion an Nierenerkrankungen konnte auch für Diabetiker mit einem Ausgangsblutdruck von < 120 mmHg/70 mmHg gezeigt werden. Sollen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nun trotz eines Norm-Blutdrucks eine antihypertensive Therapie erhalten?

Einführung

Arterielle Hypertonie ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie. Mikroalbuminurie als erste fassbare Manifestation findet man bei etwa einem Viertel aller Diabetespatienten mit mehr als 10 Jahren Krankheitsdauer.

Die evidenzbasierte Empfehlung für den Zielblutdruck lautet < 130/80 mmHg bzw. 125/75 mmHg bei Diabetikern mit Nephropathie, wobei ACE-Hemmer bzw. ATII-Blocker hier die Therapeutika der Wahl sind.

Die vorliegende Arbeit – es handelt sich um den „Blutdruck-Seitenarm“ der ADVANCE-Studie (= Action in Diabetes and Vascular disease: preter Ax and DiamicroN-MR Controlled Evaluation) – untersucht die Effekte einer Blutdrucksenkung unter diese empfohlenen Werte auf das renale Outcome. Im Verum-Arm der Studie erfolgte die Behandlung des Blutdrucks mit einer Kombination aus dem Diuretikum Indapamid mit dem ACE-Hemmer Perindopril.

Studiendesign

11.140 Patienten wurden (unabhängig von ihrem Einstiegsblutdruck, bestehender Albuminurie, Nierenfunktion und bestehender antihypertensiver Therapie) 1:1 in die Perindopril-Indapamid-Gruppe (2 mg/0,625 mg, Verdopplung der Dosis nach 3 Monaten) sowie die Placebogruppe randomisiert. Der Ausgangsblutdruck lag im Mittel bei 145/81 mmHg.

Bei 26 % der Patienten bestand eine Mikroalbuminurie, bei 4 % eine Makroalbuminurie, bei 19 % lag die GFR < 60 ml/min.

Bei Studienbeginn erhielten 75 % der Patienten beider Behandlungsarme eine BD-senkende Behandlung mit einem oder mehreren Arzneimitteln, 35 % erhielten lipidsenkende Arzneimittel und 49 % Acetylsalicylsäure oder andere Thrombozytenhemmer. Die durchschnittliche Follow-up-Dauer betrug 4,3 Jahre.

Ergebnisse (Abb. 1)

22,3 % der Patienten behandelt mit Perindopril-Indapamid erreichten den kombinierten Endpunkt (De-novo-Mikroalbuminurie, Nephropathie/Makroalbuminurie, Kreatinin i. S. > 200 µmol/L, Niereninsuffizienz), hingegen 26,9 % der Placebogruppe (NNT = 20).

Dabei kam es unter der Studienmedikation eher zum Erreichen einer Normalalbuminurie bzw. war das Risiko für die Entwicklung einer De-novo-Albuminurie kleiner.

In allen vier Blutdruck-Subgruppen (RR_{sys.} < 120 mmHg, 120–139 mmHg, 140–159 mmHg, > 160 mmHg bzw. RR_{diast.} < 70 mmHg, 70–79 mmHg, 80–89 mmHg, > 90 mmHg) wurde ein Benefit in Bezug auf den kombinierten primären Endpunkt sowie auf renale Ereignisse verzeichnet.

Insgesamt kam es sehr selten zu unerwünschten Nebenwirkungen, im Verumarm gab es eine diskret höhere Rate an Elektrolytentgleisungen und Hypotension im Vergleich zu Placebo.

Diskussion

Die vorliegende Studie zeigt, dass eine antihypertensive Therapie mit Perindopril-Indapamid bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Reduktion des Risikos für die Entwicklung eines der renalen Endpunkte um 21 % (p < 0,0001) bewirkt.

Dieser Trend scheint unabhängig vom initialen Blutdruck aufzutreten. Daraus ergibt sich, dass die Entscheidung über eine zusätzliche antihypertensive Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht auf den bestehenden RR-Werten fußen sollte.

Bedenkt man, dass das Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz sowie das Risiko des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse und Tod direkt mit dem Grad einer Albuminurie korreliert, kann man von positiven Langzeitergebnissen ausgehen.

Es wurde kein RR-Schwellenwert gefunden, unter dem der renoprotektive Effekt nicht mehr auftrat, was einmal mehr auf die große Zahl an Diabetespatienten hinweist, die von einer antihypertensiven Therapie mit Perindopril/Indapamid profitieren würden.

■ Kommentar des Experten

Der Artikel bringt eine neue Auswertung des bereits 2007 erstmals publizierten Blutdruckinterventionsarms der ADVANCE-Studie. Diesmal werden die Ergebnisse einer zusätzlichen Blutdrucksenkung durch das Fix-Kombinationspräparat Perindopril 2 mg/Indapamid 0,625 mg in einer großen Gruppe von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht entsprechend der

| | Anzahl der Ereignisse/Patienten | | Medianer Blutdruck | Zugunsten Per-Ind | Zugunsten Placebo | Hazard ratio (95 % CL) | p Trend |
|---|---------------------------------|-----------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|------------|
| | Per-Ind | Placebo | | | | | |
| Alle Ereignisse | | | | | | | |
| Alle Teilnehmer | 1243/5569 | 1500/5571 | | | | 0,79 (0,73–0,85) | |
| Baseline: systolischer Blutdruck (mmHg) | | | | | | | |
| < 120 | 134/615 | 167/560 | 113 mmHg | | | 0,70 (0,56–0,88) | 0,75 |
| 120–139 | 367/1736 | 431/1793 | 131 mmHg | | | 0,85 (0,74–0,97) | |
| 140–159 | 439/1945 | 563/2003 | 149 mmHg | | | 0,75 (0,66–0,85) | |
| ≥ 160 | 303/1273 | 339/1215 | 172 mmHg | | | 0,81 (0,70–0,95) | |
| Baseline: diastolischer Blutdruck (mmHg) | | | | | | | |
| < 70 | 208/846 | 240/881 | 66 mmHg | | | 0,84 (0,70–1,02) | 0,85 |
| 70–89 | 387/1748 | 481/1758 | 75 mmHg | | | 0,77 (0,67–0,88) | |
| 80–89 | 386/1862 | 479/1834 | 84 mmHg | | | 0,76 (0,66–0,87) | |
| ≥ 90 | 262/1113 | 300/1098 | 95 mmHg | | | 0,81 (0,69–0,96) | |
| Alle renalen und makrovaskulären Ereignisse, Tod jeglicher Ursache | | | | | | | |
| Alle Teilnehmer | 1781/5569 | 2064/5571 | | | | 0,82 (0,77–0,88) | |
| Baseline: Blutdruck (mmHg) | | | | | | | |
| < 120 | 190/615 | 205/560 | 113 mmHg | | | 0,82 (0,68–1,00) | 0,35 |
| 120–139 | 527/1736 | 590/1793 | 131 mmHg | | | 0,89 (0,79–1,00) | |
| 140–159 | 615/1945 | 771/2003 | 149 mmHg | | | 0,77 (0,69–0,86) | |
| ≥ 160 | 449/1273 | 498/1215 | 172 mmHg | | | 0,81 (0,72–0,93) | |
| Baseline: diastolischer Blutdruck (mmHg) | | | | | | | |
| < 70 | 304/846 | 352/881 | 66 mmHg | | | 0,85 (0,73–1,00) | 0,60 |
| 70–79 | 551/1748 | 637/1758 | 75 mmHg | | | 0,83 (0,74–0,93) | |
| 80–89 | 554/1852 | 651/1834 | 84 mmHg | | | 0,81 (0,72–0,90) | |
| ≥ 90 | 372/1113 | 424/1098 | 95 mmHg | | | 0,81 (0,71–0,94) | |

Abbildung 1: Effekt der randomisierten Behandlung auf alle renalen Ereignisse (oben) und die Zusammensetzung aller renalen Ereignisse, makrovaskulären Ereignisse oder Tod jeglicher Ursache (unten) nach systolischem und diastolischem Blutdruck bei Baseline. Das Zentrum der Raute stellt das Zentrum und dessen Weite für das 95%-Konfidenzintervall (CI) für den gesamten Behandlungseffekt dar. Die Kästchen stellen Schätzungen für den Behandlungseffekt in den Subgruppen dar, die Mittelpunkte der Kästchen sind an den Schätzwerten der Effekte platziert, die Kästchenflächen sind proportional zur Anzahl der Ereignisse, die horizontalen Linien stellen die dazugehörigen 95%-CI-Werte dar. Die vertikale gestrichelte Linie stellt die punktuelle Schätzung für den Gesamteffekt dar. Der p-Wert testete die Konsistenz des Behandlungseffekts in den Subgruppen. Per-Ind: Perindopril-Indapamid-Behandlungsgruppe.
Übersetzter Nachdruck mit Genehmigung aus De Galan B et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 883–92. © 2009 by American Society of Nephrology. Reproduced with permission of American Society of Nephrology in the format Journal via Copyright Clearance Center.

prospektiven Randomisierung der Studie berichtet (Placebo versus aktive Prüfsubstanzen), sondern die Auswirkungen der Blutdrucksenkung in Abhängigkeit vom Ausgangsblutdruck dargestellt.

Bei Studienbeginn lag der Ausgangsblutdruck aller Patienten im Mittel bei 145/81 mmHg, wobei zu diesem Zeitpunkt bereits 20 % der Patienten einen Blutdruck < 130/80 mmHg aufwiesen.

Die aktuellen Leitlinien für Patienten mit Diabetes mellitus empfehlen im Allgemeinen einen Zielblutdruck < 130/80 mmHg und bei jenen mit bereits bestehender Nephropathie einen Zielblutdruck < 125/75 mmHg.

In der vorliegenden epidemiologischen Auswertung zeigt sich nun, dass bezogen auf alle erhobenen renalen Endpunkte die Ereignisrate durchschnittlich um 21 % gesenkt werden konnte, gleichgültig ob der Ausgangsblutdruck < 120 mmHg oder in Zehnerstufen steigend bei > 160 mmHg lag. Das gleiche gilt für den diastolischen Blutdruck im Bereich < 70 mmHg

bis > 90 mmHg bei Studienbeginn. Die Ergebnisse bleiben auch unverändert günstig, wenn zusätzlich zu den neu aufgetretenen renalen Komplikationen auch makrovaskuläre Ereignisse und die Gesamtmortalität hinzugerechnet werden. Auch hier ist die relative Risikoreduktion durch die additive Blutdruckbehandlung bzw. RR-Optimierung mit durchschnittlich 18 % in allen oben angeführten Blutdruckgruppen nachweisbar.

Was bedeutet das nun für die Praxis?

Zumindest nach den epidemiologischen Auswertungen der ADVANCE-Studie dürfte für den Blutdruck bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gelten: „the lower, the better“. Bis zu Werten von systolisch < 120 und diastolisch < 70 mmHg Ausgangsblutdruck ist jede zusätzliche Blutdrucksenkung für die Niere und wahrscheinlich auch für das kardiovaskuläre System inklusive Gesamtmortalität günstig. Ein unterer Schwellenwert ist aufgrund der ADVANCE-Daten nicht erkennbar. Wesentlich dabei zu erwähnen ist, dass sich in dieser Studie keine Hinweise auf allfällige ungünstige Konsequenzen einer „allzu tiefen“ Blutdrucksenkung, z. B. im Sinne vermehrter

Schlaganfälle oder einer erhöhten Gesamtmortalität finden. Diese Hypothese wird derzeit auch durch den noch laufenden Blutdruckintensivierungsarm der amerikanischen ACCORD-Studie unterstützt, bei welcher der parallele Interventionsarm zur Blutglukoseintensivierung (Ziel HbA1c < 6,0 %; tatsächlich erreicht 6,4 %) bekannterweise wegen erhöhter Mortalität (noch unklarer Genese) abgebrochen werden musste.

Spannend bleibt natürlich die Frage, ob die günstigen beobachteten Effekte in der ADVANCE-Studie in erster Linie durch die absolute Blutdrucksenkung systolisch um etwa 6 mmHg und diastolisch um etwa 2 mmHg erklärbar sind, oder ob die spezielle duale Kombination Perindopril-Indapamid des Prüfpräparates dafür verantwortlich zeichnet.

Wesentlich ist dabei der Umstand, dass eine auch in der Placebogruppe laufende ACE-Hemmertherapie keinen Einfluss auf das klinische Endergebnis hatte. Insbesondere muss erwähnt werden, dass auch in der Placebogruppe eine relevante Anzahl von Patienten (etwa 50 %) den ACE-Hemmer Perindopril in einer Dosierung von 2 mg/dl in der Therapie aufwiesen und je nach klinischer Notwendigkeit mit einem zweiten ACE-Hemmer in halbmaximaler Dosis behandelt wurden.

Im aktiven Therapiearm wurde hingegen durch Zugabe des Prüfpräparates bei Bedarf die Volldosis von Perindopril 4 mg pro Tag erreicht.

Ausgeschlossen im Placeboarm waren hingegen diuretisch wirkende Antihypertensiva wie Thiaziddiuretika. Das auch diuretisch wirkende Indapamid war daher in der behandelten Gruppe einzigartig.

In der Diskussion der Arbeit folgern die Autoren, dass es ihrer Meinung nach eher die Blutdrucksenkung an sich war, welche die beobachteten günstigen Effekte in der Behandlungsgruppe hervorgerufen hat. Sie können aber einen substanzspezifischen (zusätzlichen?) Effekt nicht ausschließen.

Da in Österreich die Fixkombination Perindopril-Indapamid aus Gründen der Erstattung nicht zur Verfügung steht, ist sicherlich bei ungenügend kontrolliertem Blutdruck bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (vor allem unter laufender RAS-Hemmertherapie) eine Therapieerweiterung mit Indapamid ret. 1,5 mg angesichts der präsentierten Daten der ADVANCE-Studie erwägenswert.

Ab welchem Blutdruckwert eine Therapieintensivierung in Zukunft empfehlenswert ist, klären derzeit laufende prospektive Studien (wie die ACCORD-Studie). Bis dahin sollten meiner Meinung nach die aktuellen Blutdruckzielwerte von < 130/80 mmHg bei Diabetes mellitus Typ 2 und < 125/80 mmHg bei vorliegender Nierenerkrankung beibehalten werden.

Prim. Dr. P. Fasching, Wien

■ Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy

Parving et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–46.

Einführung

Obleich sich das Outcome der Diabetespatienten mit diabetischer Nierenerkrankung in den vergangenen zwei Jahrzehnten aufgrund aggressiver blutdrucksenkender Therapie deutlich verbessert hat, ist diabetische Nephropathie nach wie vor die Hauptursache für chronische Niereninsuffizienz in der westlichen Welt.

Sie ist charakterisiert durch Abnehmen der glomerulären Filtrationsrate, stetiges Ansteigen des Blutdrucks und ein massiv erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Da persistierende Proteinurie ein Symptom für diabetische Nephropathie ist, kann eine Abnahme der Eiweißausscheidung über die Niere als Surrogatparameter für nephroprotektive Effekte einer Substanz herangezogen werden.

In der vorliegenden Studie wurde das renoprotektive Potenzial des Renin-Blockers Aliskiren als zusätzliche Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie, Proteinurie und bestehender Losartan-Medikation in Maximaldosierung (100 mg/d) evaluiert.

Methode

1892 Patienten wurden für diese multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie gescreent. 805 nahmen an einer dreimonatigen Open-label-Periode teil, in der die laufende RAAS-blockierende Medikation abgesetzt und durch die empfohlene Höchstdosis für den Schutz der Niere von 100 mg Losartan/d ersetzt sowie eine weitere antihypertensive Therapie zum Erreichen eines Zielblutdrucks von $\leq 130/80$ mmHg etabliert wurde. Eingeschlossen waren Typ-2-Diabetiker zwischen 18 und 85 Jahren mit Nephropathie (definiert als eine Albumin-Kreatinin-Ratio > 300 mg/g bzw. 200 mg/g unter RAAS-Blockern). Ausschlusskriterien waren nicht-diabetische Niereninsuffizienz, eine UACR > 3500 mg/g, eine eGFR < 30 ml/min/1,73m², chronische Harnwegsinfekte, schwere KHK, ein Kaliumspiegel $> 5,1$ mmol/l und schwere Hypertonie.

Schließlich wurden 599 Patienten randomisiert. Zusätzlich zur etablierten Losartan-Therapie erhielt die Verumgruppe 150 mg Aliskiren pro Tag in den ersten drei Monaten, danach 300 mg/d für weitere drei Monate, die Kontrollgruppe entsprechendes Placebo. Die demographischen, klinischen und biochemischen Charakteristika zwischen beiden Gruppen waren vergleichbar.

Bevor und 4, 8, 12, 16 und 24 Wochen nach der Randomisierung wurden jeweils Morgenharnproben von drei aufeinander folgenden Tagen gesammelt, darüber hinaus Nachtharnproben 2 Wochen vor und 12 sowie 24 Wochen nach Randomisierung. Weiters wurden bei den Visiten Blutdruck, Puls, Begleittherapie (jegliche antihypertensive Therapie mit Ausnahme von RAAS-Blockern war erlaubt) und etwaige Nebenwirkungen erhoben.

Als primärer Endpunkt war die Abnahme des Albumin-Kreatinin-Quotienten nach 24 Wochen Therapie definiert, sekundäre Endpunkte bildeten Biomarker in Blut und Urin sowie unerwünschte Nebenwirkungen.

Ergebnisse

Aliskiren hatte nach 24 Wochen Therapiedauer die durchschnittliche Albumin-Kreatinin-Ratio gegenüber Placebo um 20 % gesenkt (nach Abstimmung mit der Änderung des systolischen Blutdrucks betrug die Reduktion 18 %). Dabei wurde bei 24,7 % der Patienten eine 50%ige Abnahme beobachtet. Dieser Effekt konnte bereits nach 12 Wochen erhoben werden (Senkung um 11 %). Der mittlere Blutdruck sank in der Aliskiren-Gruppe um 2/1 mmHg gegenüber Placebo.

Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Therapieantwort zwischen den Patientensubgruppen.

Ebenso fanden sich keine statistisch relevanten Unterschiede im Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen zwischen Verum- und Placebogruppe. 5 % der Patienten der Aliskiren-Gruppe und 5,7 % der Placebogruppe zeigten eine transiente Hyperkaliämie, die jedoch nicht zum Therapieabbruch führte.

Diskussion und Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Behandlung mit 300 mg Aliskiren/d (zusätzlich zur maximal dosierten Losartan-Therapie) Albuminurie bei Typ-2-Diabetikern senkt.

Dieser Effekt scheint unabhängig vom Blutdruck aufzutreten, zumal die Blutdruckwerte der Medikamentengruppe nur marginal niedriger waren als jene der Placebogruppe und sich die renoprotektive Wirksamkeit von Aliskiren auch nach dahingehend abstimmender Analyse bestätigte.

Der Benefit der RAAS-Blocker beim Typ-2-Diabetiker ist wohlbekannt und belegt. Trotzdem verläuft die diabetische Nephropathie bei vielen Patienten auch unter ACE-Hemmern oder Sartanen progredient, sodass man nach Therapieoptionen sucht, welche eine vollständigere Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems gewährleisten. Vorangegangene Studien haben bereits gezeigt, dass ein dualer Ansatz (also eine Kombination eines ACE-Hemmers mit einem AT-II-Blocker) auch in submaximaler Dosierung bessere Ergebnisse liefern als die Monotherapie.

Aliskiren ist ein direkter Renin-Hemmer mit einer Halbwertszeit von 40 h, der Blutdruck und Plasminogenaktivität herabsetzt. Eine kleine rezente Vergleichsstudie an gesunden Probanden zeigte eine größere renale Vasodilatation unter Aliskiren als unter ACE-Hemmern und AT-II-Blockern. Zudem hat Aliskiren möglicherweise noch andere Wirkungsmechanismen: So konnte in Tierversuchen und In-vitro-Studien gezeigt werden, dass Aliskiren die renalen Proreninrezeptoren verringert, profibrotische Aktivität in der Niere abschwächt und apoptotische Effekte auf die Podozyten nahezu aufhebt.

So scheint Aliskiren bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unabhängig vom Blutdruck renoprotektive Effekte über die derzeitige Standardtherapie hinaus zu haben.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)