

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und Linksventrikelfunktion

Stanek B

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2002; 9 (4)

133-135

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 & Pacherneegg 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

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und Linksventrikelfunktion

B. Stanek

Der ungünstige Einfluß der neurohumoralen Systeme auf die Hämodynamik bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist seit langem bekannt. Neueren Studien zufolge ist das Reninsystem auch an den pathologischen Strukturveränderungen des Herz-Kreislauf-Systems wesentlich beteiligt. Daher sind es nicht unbedingt die vasodilatierenden Wirkungen der Antagonisten im Reninsystem, die zu den Langzeiterfolgen bei der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere der chronischen Herzinsuffizienz, führen. Vielmehr dürfte die Verzögerung oder die Regression der ungünstigen Umbauvorgänge des linken Ventrikels ursächlich beteiligt sein. Sequentielle Blockade des Reninsystems mit ACE-Hemmern in Kombination mit Angiotensinrezeptorblockern scheint noch weitere günstige Effekte auf die Progression der Herzinsuffizienz, gemessen an der verbesserten Linksventrikelfunktion, zu erbringen. Über die Wertigkeit der Angiotensinrezeptorblocker in Hinblick auf die Lebensverlängerung – insbesondere bei gleichzeitiger Betablockade – herrscht noch keine endgültige Klarheit. Zukünftige Vergleichsstudien werden zeigen, ob Angiotensinrezeptorblocker bei der Herzinsuffizienz ihr Potential als eigenständige Therapieklasse gegenüber den ACE-Hemmern behaupten können.

The adverse effects of the neurohumoral systems on the haemodynamics of patients with chronic heart failure have been long recognized. Current evidence also suggests an important role of the renin system in the pathology of cardiovascular structure. Thus, it may not be the vasodilatory effects of the renin system antagonists which provide long-term benefit in cardiovascular disease, in particular in chronic heart failure. To delay or regress the adverse left ventricular remodelling and vascular changes that are characteristic of chronic heart failure might be causally involved. Sequential blockade of the renin system with angiotensin converting enzyme inhibitors in combination with angiotensin receptor blockers appears to yield further beneficial effects in preventing the progression of heart failure by improving left ventricular function. Debate continues as to the value of angiotensin receptor blockers to prolong life – especially in patients treated with a beta-blocker. Future comparison studies with angiotensin converting enzyme inhibitors will tell, whether angiotensin receptor blockers can fulfill their potential as useful therapeutic agents for the treatment of chronic heart failure. *J Kardiologie* 2002; 9: 133–5.

Die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) für die Kreislaufhomeostase wurde im 20. Jahrhundert aufgeschlüsselt [1]. Hemmstoffe des RAAS, nämlich β -Blocker, Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker (ARB) und Aldosteronantagonisten wurden entdeckt und weiterentwickelt und haben die Behandlung der bedeutendsten Kreislauferkrankungen (Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz) auf eine neue Grundlage gestellt. Gleichzeitig fand ein Paradigmenwechsel in der Auffassung der chronischen Herzinsuffizienz statt. Das „physikalisch-hämodynamische Modell“ mit dem Herzen als Zentralorgan wurde zugunsten des „neurohumoralen Modells“ verlassen. Im Zentrum dieses biochemisch orientierten Modells, das den Kreislauf in seiner Gesamtheit erfaßt, steht das RAAS [2].

Wirksame Elemente im RAAS

Angiotensin II, ein Oktapeptid, wird als das primäre aktive Prinzip in der Kaskade des RAAS betrachtet (Abb. 1). Es wirkt gefäßverengend, sowohl direkt als auch über eine Stimulierung des Sympathikus und des Vasopressins. Im Gehirn löst es ein Durstgefühl aus und steigert den Appetit

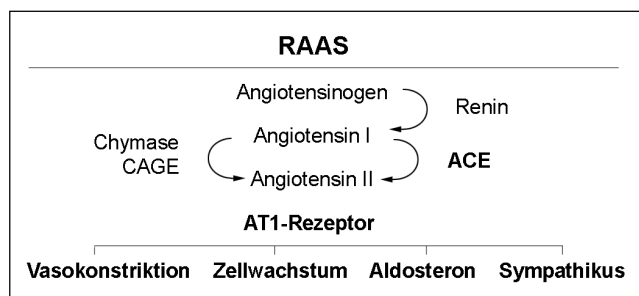


Abbildung 1: Schema des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

auf salzige Speisen. Ein weiterer besonderer Aspekt seiner Aktivität kommt dem Aldosteron zu, dessen Synthese in der Nebennierenrinde stimuliert wird. Diese Wirkungen des Angiotensins sind eng mit der renalen Hämodynamik vernetzt, wodurch in kritischen Situationen nicht nur die Durchblutung der Niere erhalten, sondern auch einem Flüssigkeitsverlust entgegengesteuert wird.

Rezeptoren im RAAS

Zwei Rezeptorentypen für Angiotensin wurden bisher identifiziert, der AT1- und der AT2-Rezeptor. Während dem AT1-Rezeptor die „klassischen“ Wirkungen des RAAS (siehe oben) zugeschrieben werden, trägt der AT2-Rezeptor zur Modulierung dieser Wirkungen, z. T. im Sinne eines Antagonismus, bei. Insbesondere die Proliferationshemmung von glatten Gefäßmuskelzellen, Endothelzellen und Kardiomyozyten soll hier hervorgehoben werden. Im Vas afferens des Glomerulums, aber auch im Koronarkreislauf wird über den AT2-Rezeptor eine Vasodilatation vermittelt. Weiters wird im Herzen der chronotrope Effekt des Angiotensins abgeschwächt und die kardiale Pumpfunktion, gemessen an der Auswurfraction, verbessert.

Die Rolle des RAAS bei der Entwicklung der Herzinsuffizienz

Was uns besonders interessiert, ist die Rolle des RAAS bei der Entwicklung pathologischer Zustände (renovaskuläre Hypertonie, Herzinsuffizienz). Wir wissen aus der SOLVD-Präventionsstudie, daß bereits die asymptotische Einschränkung der Pumpleistung mit einer bedeutenden Aktivierung gewisser neurohumoraler Systeme (Noradrenalin, Vasopressin, atriales natriuretisches Peptid) einhergeht. Die Plasmaprenin-Aktivität hingegen unterscheidet sich bei Patienten, die zwar eine Einschränkung der Linksventrikelfunktion, aber keine Stauungssymptome

Aus der Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien.

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Brigitte Stanek, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

haben, nicht von Gesunden [3]. Das schließt aber keineswegs eine Beteiligung des RAAS in diesem frühen Stadium aus. Es wurde oft das Argument gebracht, daß die spätere massive Aktivierung des RAAS iatrogen sein könnte (Diuretika) und nicht zwingend als Folge der Pumpschwäche zu sehen ist [4]. Dem ist entgegenzuhalten, daß in der experimentellen Herzinsuffizienz initial sehr wohl beträchtliche Anstiege des zirkulierenden Renins und Aldosterons beobachtet wurden. Wird nach erfolgter Flüssigkeitsretention ein neuer Gleichgewichtszustand erreicht, sinkt der Reninspiegel wieder ab. Die initiale Reninstimulierung dürfte auch durch eine gleichzeitige Sekretion des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) vorübergehend wieder abgefangen werden. In der klinischen Herzinsuffizienz ist außerdem die enge Vernetzung des RAAS mit den anderen vasokonstriktorischem Systemen (Sympathikus, Endothelin) zu berücksichtigen. Es kommt auf dieser Basis bald zu einer Einschränkung der renalen Durchblutung und zu einem Verlust des geordneten Zusammenspiels zwischen den kardialen vasodilatierenden und peripheren vasokonstriktiven Kräften. Im Vollbild der Herzinsuffizienz werden schließlich sowohl die kardialen natriuretischen Peptide (ANP, BNP) als auch Angiotensin exzessiv produziert. Es ist bekannt, daß derartige Mengen von Angiotensin zu multifokalen Myokardnekrosen führen können [5]. Außerdem ist Angiotensin als starker Wachstumsfaktor wesentlich an den ungünstigen kardialen und vaskulären Umbauvorgängen (Remodelling) beteiligt [6].

Wechselwirkung zwischen RAAS und Linksventrikelfunktion

Eine erste Antwort in dieser komplexen Problemstellung wurde bereits 1974, also vor der Ära der ACE-Hemmer, gegeben [7]. Saralasin, der erste spezifische Angiotensin I-Antagonist, korrigierte nach 6tägiger Infusion dramatisch die begleitende Stauungsherzinsuffizienz bei einem Patienten mit maligner Hypertonie. Es kam zu einer Natriurese von 700 mEq und zur kompletten Rekompensation. In den folgenden Jahren wurden die neurohumoralen Therapien (ACE-Hemmer und β -Blocker) in dieser Indikation zur Standardtherapie. Rekompensation, Hemmung der Progression der Erkrankung und Lebensverlängerung wurden zum erreichbaren Therapieziel.

ACE-Hemmer

Über 30 placebokontrollierte Studien an > 7000 Patienten haben die Wirksamkeit und Sicherheit der ACE-Hemmertherapie für Patienten mit eingeschränkter systolischer Linksventrikelfunktion belegt [8] und damit den Rang dieser Medikamentenklasse als „first-line-drugs“ begründet [9]. ACE-Hemmer verlängern das Leben und verringern die kardiovaskuläre Morbidität bei Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz (CONSENSUS, SOLVD, V-HEFT II), aber auch mit transients Herzinsuffizienz oder eingeschränkter Linksventrikelfunktion nach Myokardinfarkt (SAVE, AIRE, TRACE, SMILE). Es besteht also kein Zweifel, daß eine dauerhafte Suppression des RAAS den natürlichen Verlauf der progressiven Herzinsuffizienz grundlegend beeinflußt. Es kommt zu einer Linderung der Beschwerden, Zunahme der Leistungsfähigkeit, Verlangsamung der Ventrikeldysfunktion und schließlich zu einer Verlängerung des Lebens. Bei Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion konnte die Entwicklung einer klinischen Herzinsuffizienz um 37 % gesenkt werden. Der günstige Einfluß der ACE-Hemmung hat sich erst vor kurzem wieder in der HOPE-Studie ge-

zeigt, die mit Ramipril an Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen durchgeführt wurde [10].

Die Rolle des Aldosteron

Die Bedeutung des Aldosteron für das kardiale Ödem wurde bereits früh erkannt [11]. Aldosteron trägt also wesentlich zur Pathophysiologie der Herzinsuffizienz bei. Aldosteron ist traditionell als Nebennierenrindenhormon bekannt, das Salz und Wasser retiniert und so den Volumenhaushalt regelt. Als „Nebenwirkung“ dieses Hormons wurde lange Zeit nur der Verlust von Kalium und Magnesium gesehen. Aldosteron aktiviert jedoch auch den Sympathikus, stört die Barorezeptorfunktionen und hemmt den Vagus. Dazu gesellen sich neue experimentelle Erkenntnisse, daß Aldosteron die Dehnbarkeit großer Arterien behindert und zur interstitiellen Myokardfibrose führt. Diese versteift den Ventrikel, erhöht die Wanddrücke und irritiert die Erregungsausbreitung – alles Vorgänge, die über nachgewiesene Aldosteronproduktion und Aldosteronrezeptoren im Myokard vermittelt werden dürften. Das kann sich auch auf die Wandbeschaffenheit nach Myokardinfarkt negativ auswirken. Eine kleine prospektive Studie an 46 Patienten konnte bereits zeigen, daß Spironolacton in diesem Kollektiv die Kollagensynthese hemmt und die Ausweitung des linken Ventrikels bremst [12]. Im Tiermodell wurden solche Wirkungen auch mit Endothelinantagonisten festgestellt [13, 14]. Es ist in diesem Zusammenhang sicherlich von Interesse, daß diese neuen Medikamente am Horizont die Aldosteronsekretion unabhängig von Angiotensin bremsen [15]. Jedenfalls sind ACE-Hemmer nicht imstande, die Aldosteronsekretion vollständig zu unterbinden [16]. Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz haben trotz dieser Therapie hohe Aldosteronwerte [17].

RALES-Studie

In der RALES-Studie wurde der Aldosteronantagonist Spironolacton aufgesetzt auf die Standardtherapie (ACE-Hemmer, Diuretika, z. T. Digitalis) über durchschnittlich 2 Jahre bei 1663 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz placebokontrolliert und doppelblind getestet [18, 19]. Der Erfolg, nämlich 34 % versus 44 % Todesfälle entsprechend einer 27%igen Senkung des Mortalitätsrisikos in der Kaplan-Meier-Analyse (darin war auch die Verminderung des „Sudden Death“ enthalten), war durchschlagend, und die Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Auch die Hospitalisierungsraten (91 % versus 81 %) und die gute Verträglichkeit sind hier von Bedeutung. Die Zugabe von niedrig-dosiertem Spironolacton bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz ist also vielversprechend.

Angiotensinrezeptorblocker

Neben der pharmakologischen Beeinflussung des ACE und der Aldosteronwirkung stehen seit längerem auch die Angiotensinrezeptorblocker („Sartane“) zur Verfügung, die die über den AT1-Rezeptor vermittelten Wirkungen von Angiotensin selektiv hemmen [20]. Bei der Entwicklung dieser Substanzen bestand die Hoffnung, daß durch das Eingreifen in das RAAS auf dieser Ebene die Nebenwirkungen der ACE-Hemmer (insbesondere der Husten) vermieden werden können, ohne daß man auf die bekannten positiven Wirkungen der RAAS-Blockade verzichten müßte. Tatsächlich ließen sich die erwarteten hämodynamischen und neurohumoralen Veränderungen der AT1-Blockade ohne weiteres nachweisen [21, 22].

Studien

Führen die Angiotensinrezeptorblocker aufgrund ihres Wirkmechanismus aber tatsächlich zu einer vollständigeren Blockade des RAAS im klinischen Sinn als die ACE-Hemmer, und sind sie somit bei der Herzinsuffizienz (Morbidity, Mortalität) den ACE-Hemmern überlegen oder zumindest ebenbürtig, bzw. kann man sie als echte Alternative betrachten? So attraktiv diese Hypothese auch ist, der direkte Vergleich der beiden Prinzipien („head-to-head“) in kontrollierten Studien (ELITE-Studien, RESOLVD) erbrachte diesbezüglich noch keine Evidenz, auf die sich eine Therapieentscheidung stützen könnte [23–25]. Ein anderer erfolgversprechender Ansatz war die Kombination von ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptorblockern. Der Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) ist eine Multicenterstudie, die entworfen wurde, um bei ca. 5000 Patienten mit mäßiggradiger Herzinsuffizienz (Auswurf-fraktion < 40 %) den Effekt der Zugabe („added value“) von Valsartan zu den gängigen Therapien der Herzinsuffizienz zu prüfen. Obwohl 93 % der Patienten einen ACE-Hemmer und 36 % einen β -Blocker erhielten, gelang es dennoch, durch die Zugabe von Valsartan die Hospitalisierungsraten wegen zunehmender Herzinsuffizienz um 27 % zu senken. Dieser Erfolg war mit einer Zunahme der Linksventrikelfunktion verbunden. Die CHARM (Candesartan Heart Failure Assessment Reduction in Mortality and Morbidity)-Studie wird unternommen, um das „added value“-Konzept noch zu überprüfen. Sie wird auch Informationen über weitere Spezialkollektive, nämlich Patienten mit ACE-Hemmer-Intoleranz und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz bei besser erhaltener Linksventrikelfunktion, bereitstellen. Es bleibt zu hoffen, daß die relativen Vorzüge der Angiotensinrezeptorblocker dann ausreichend bekannt sind, um sie in der Therapie der Herzinsuffizienz – alleine oder in Kombination mit den ACE-Hemmern – korrekt einzusetzen.

Literatur

1. Nicholls MG, Robertson JIS. The renin-angiotensin system in the year 2000. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 649–66.
2. Cleland JGF. Neuroendocrine activation in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1989; 4 (Suppl 3): S39–S45.
3. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang C, Kubo SH, Rudin-Toretzky E, Yusuf S, for the SOLVD investigators. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82: 1724–9.
4. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987; 57: 17–22.
5. Gavras H, Kremer D, Brown JJ, Gray B, Lever AF, MacAdam RF, Medina A, Morton JJ, Robertson JL. Angiotensin- and norepinephrine-induced myocardial lesions; experimental and clinical studies in rabbits and man. *Am Heart J* 1975; 89: 321–32.
6. Weber KT, Brilla CG. Myocardial fibrosis and the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl 1): 548–54.
7. Brunner HR, Gavras H, Laragh JH, Keenan R. Hypertension in man. Exposure of the renin and sodium components using angiotensin II blockade. *Circ Res* 1974; 34 (Suppl 1): 35–43.
8. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450–6.
9. Packer M, Cohn JN, on behalf of the Steering Committee and Membership of the Advisory Council to Improve Outcomes Nationwide in Heart Failure. Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 1999; 83 (2A): 11A–24A.
10. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
11. Saunders IL, Melby JC. Aldosterone and the edema of congestive heart failure. *Arch Int Med* 1964; 113: 331–4.
12. Modena MG, Aveta P, Menozzi A, Rossi R. Aldosterone inhibition limits collagen synthesis and progressive left ventricular enlargement after anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141: 41–6.
13. Sakai S, Miyauchi T, Kabayashi M, Yamaguchi T, Goto K, Sugishita Y. Inhibition of myocardial endothelin pathway improves longterm survival in heart failure. *Nature* 1996; 384: 353–5.
14. Mishima T, Tanimura M, Suzuki G, Todor A, Sharov VG, Goldstein S, Sabbah HN. Effects of longterm therapy with bosentan on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 222–9.
15. Sütsch G, Bertel O, Rickenbacher P, Clozel M, Yandle TG, Nicholls G, Kiowski W. Regulation of aldosterone secretion in patients with chronic congestive heart failure by endothelin. *Am J Cardiol* 2000; 85: 973–6.
16. Struthers AD. Aldosterone escape during ACE inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Cardiac Failure* 1996; 2: 47–54.
17. Cohen-Solal A. Role of aldosterone in heart failure. *Eur Heart J* 2000 (Suppl 2/A): A17–20.
18. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
19. Duprez D. From science to bedside: clinical rationale for the RALES study. *Eur Heart J* 2000 (Suppl 2/A): A21–4.
20. Baan J Jr. AT1-receptor antagonists for the treatment of chronic heart failure. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 14–5.
21. Gottlieb SS, Dickstein K, Fleck E, Kostis J, Levine TB, Lejemtel T, DeKock M. Hemodynamic and neurohumoral effects of the angiotensin antagonist losartan in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1602–9.
22. Crozier I, Ikram H, Awan N, Cleland J, Stephen N, Dickstein K, Frey M, Young J, Klinger G, Makris L, Rucinska E, for the Losartan Hemodynamic Study Group. Losartan in heart failure. Hemodynamic effects and tolerability. *Circulation* 1995; 91: 691–7.
23. Pitt P, Segal P, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snively DB, Chang PI, on behalf of the ELITE study investigators. Randomised study of losartan vs captopril in patients over 65 years with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747–52.
24. Pitt B, Poole-Wilson A, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B, on behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–7.
25. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, Tsuyuki RT, White M, Rouleau J, Latini R, Maggioni A, Young J, Pogue J. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Circulation* 1999; 100: 1056–64.

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