Zeitschrift für
Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie • Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie • Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Wichtige Punkte für den Umgang mit dem neuen oralen Antikoagulans Rivaroxaban aus Sicht des Labormediziners: Nachweis und Interferenz mit gebräuchlichen Gerinnungstests

Halbmayer WM

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2012;

9 (1), 22-26

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Phlebologie und dermatologische Angiologie

Offizielles Organ des Österreichischen Verbandes für Gefäßmedizin

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)

Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

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

Grazer Gefäß- & Gerinnungstage 2025
Donnerstag, 26. Juni 2025
14:30 – 15:00

Vertiefendes Fachwissen

www.amrn.link/aerzte

AMARIN SYMPOSIUM

Ein neuer Angriffspunkt im leitliniengerechten Risikofaktorenmanagement von pAVK- Patient:innen

Dr. Reinhard B. Raggam, Graz

AMARIN

© 2025 Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited. Alle Rechte vorbehalten.
AMARIN Name und Logo sind Marken von Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited.

AT-VAZ-00220, 05/2025

Wichtige Punkte für den Umgang mit dem neuen oralen Antikoagulans Rivaroxaban aus Sicht des Labormediziners: Nachweis und Interferenz mit gebräuchlichen Gerinnungstests*

W.-M. Halbmayer

für die Arbeitsgruppe „Neue orale Antikoagulanzien" der Österreichischen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC) und der Österreichischen Gesellschaft für Qualitätssicherung und Standardisierung medizinisch-diagnostischer Untersuchungen (ÖQUASTA)

Einleitung

Nach fast 70-jähriger Erfahrung mit oralen Antikoagulanzien vom Kumarintyp (Vitamin-K-Antagonisten) haben sich nach kurzem Intermezzo (2004–2006) des oralen Thrombin-Hemmers Ximelagatran nun neue orale Antikoagulanzien (NOAC) wie Dabigatran (direkter Thrombin-Hemmer) und einige direkte anti-Xa-Hemmer (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, …) in das medizinische Bewusstsein und zuletzt (November 2011) durch – v. a. Dabigatran betreffende – Artikel in der Boulevard-Presse auch in den Fokus der Allgemeinheit gedrängt. Entwickelt, um ohne Routine-Labormonitoring und in oraler Darreichungsform für Therapie und Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), Insultprophylaxe bei Vorhofflimmern (VHF) und auch als Therapeutikum beim akuten Koronarsyndrom (ACS) Verwendung zu finden, wurden die NOAC zuerst in der Orthopädie nach elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen als Thromboseprophylaxe zugelassen, um nach ihrer Bewährung nun die neuen Indikationen mit größerer Verbreitung und längerer Verabreichungsdauer zu erobern [1].

Nach kurzer Diskussion zu Pro und Kontra des Labormonitorings [2–3] war in Laborfachkreisen bald Konsens darüber, dass die fehlende Notwendigkeit eines permanenten Labormonitorings jedoch nicht die erforderliche Messbarkeit dieser neuen Substanzen in täglich vorkommenden, klinischen Situationen (Blutungsneigung, geplante diagnostische und therapeutische Eingriffe, …) oder Notfallsituationen wie Blutung, Notoperation oder Fibrinolysetherapie bei Insult erspart. Auch Niereninsuffizienz oder interferierende Komedikationen können nun die Messbarkeit dieser neuen Substanzen, in deren Evaluierungsstudien praxistaugliche Testsysteme nicht – oder nicht systematisch – miteingebunden waren, erfordern. All das könnte auch in Analogie zu der Einführung der niedermolekularen Heparine in den 1990er-Jahren gesehen werden.

Auf der Suche nach geeigneten Nachweissystemen fielen bald die dosisabhängige Beeinflussung der üblichen Global-Gerinnungstests (v. a. PTZ/INR, aPTT) durch die neuen oralen NOAC auf, ohne dass sie jedoch als ausreichend standardisierbare Labortests für diesen Zweck herangezogen werden konnten [4–7]. Gleichzeitig beschäftigten Patienten mit pathologischen Gerinnungswerten, hervorgerufen durch Einnahme von NOAC, bereits vor deren Zulassung für die verbreiteten Indikationen wie VTE und VHF, die Speziallabors vieler Kliniken.

Interferenz mit Gerinnungstests („falsche Gerinnungswerte")

Die Arbeitsgruppe „Neue orale Antikoagulanzien" der ÖGLMKC und ÖQUASTA untersuchte die artifizielle Beeinflussung von gebräuchlichen Gerinnungstests im klinischen Bereich mit den ersten CE-gekennzeichneten Kalibratorplasmen für Rivaroxaban (standardisierte, lyophilisierte Plasmen mit definierten Konzentrationen an Rivaroxaban) von Hyphen Biomed, Neuville sur Oise, Frankreich, die uns dankenswerterweise, noch vor deren Verfügbarkeit am Markt, durch CoaChrom Diagnostica, Wien, zu Verfügung gestellt worden waren. Je 5 Plasmen mit unterschiedlichen Konzentrationen an Rivaroxaban von 0,0–0,48 µg/ml wurden an 6 spezialisierte Gerinnungslaboratorien großer Österreichischer Krankenhäuser (von Ost nach West: AKH, Medizinische Universität Wien; Krankenhaus Hietzing, Wien; Landesklinikum St. Pölten; AKH-Linz; Klinikum Wels-Grieskirchen und Universität Innsbruck) versendet und mit den jeweils routinemäßig verwendeten Gerinnungstests auf Interferenz geprüft.

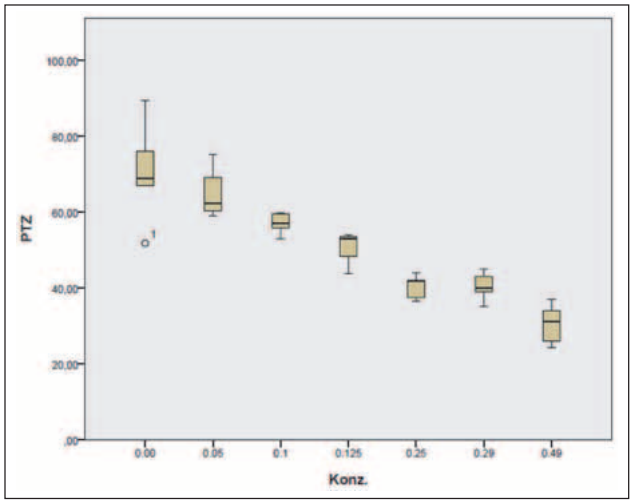

Abbildung 1: Verhalten der Prothrombinzeit (PTZ, %) bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

* Nachdruck aus J Kardiol 2012; 19 (1–2): 27–32.

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

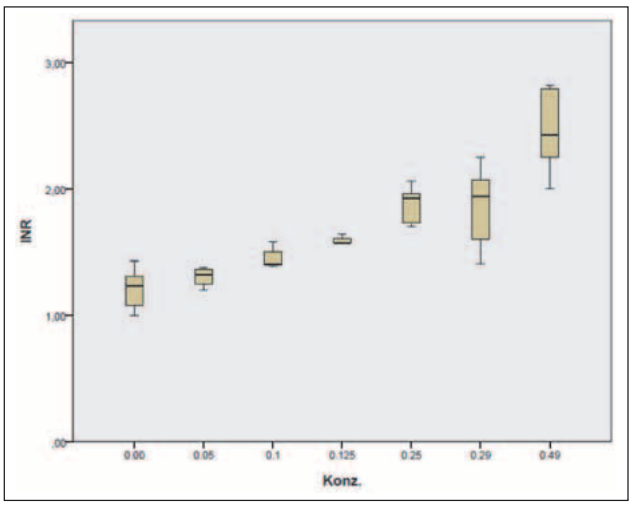

Abbildung 2: Verhalten der INR bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

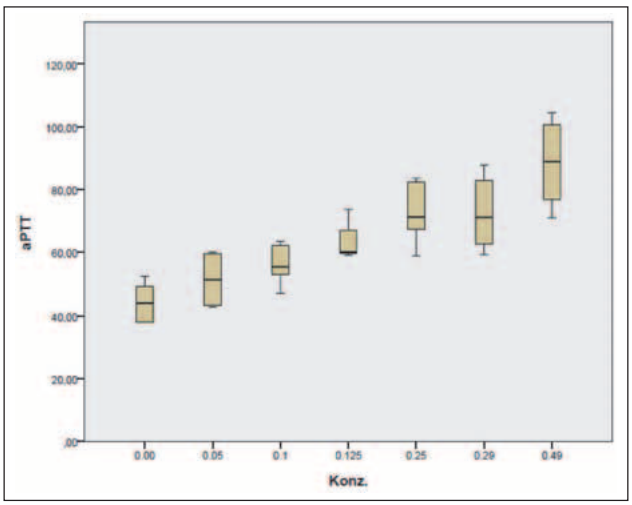

Abbildung 3: Verhalten der aktivierten, partiellen Thromboplastinzeit (aPTT, sec.) bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

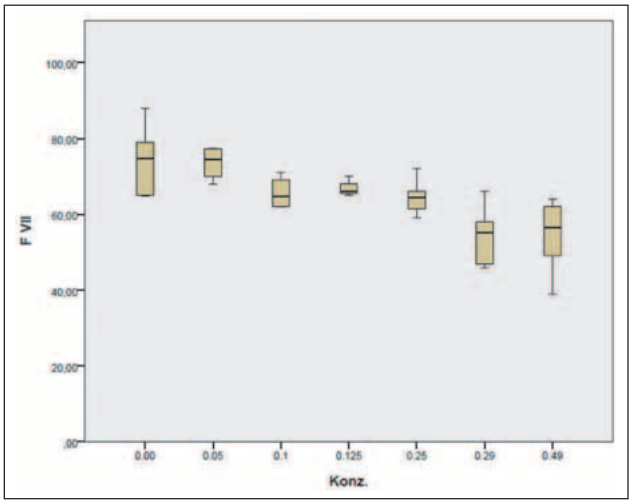

Abbildung 4: Verhalten der Faktor VII Gerinnungsaktivität (FVII, %) bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

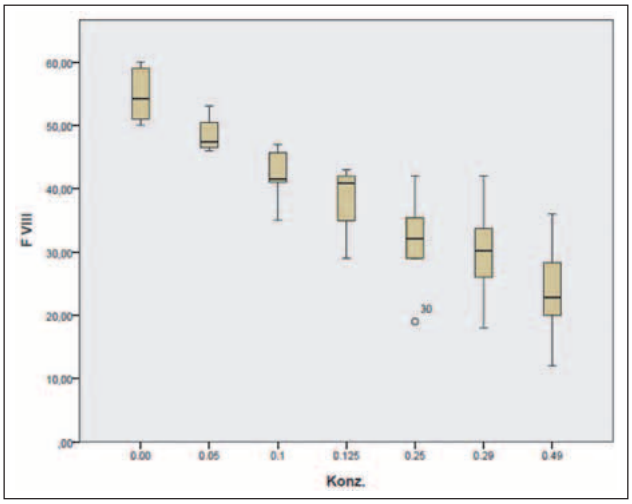

Abbildung 5: Verhalten der Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität (FVIII, %) bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

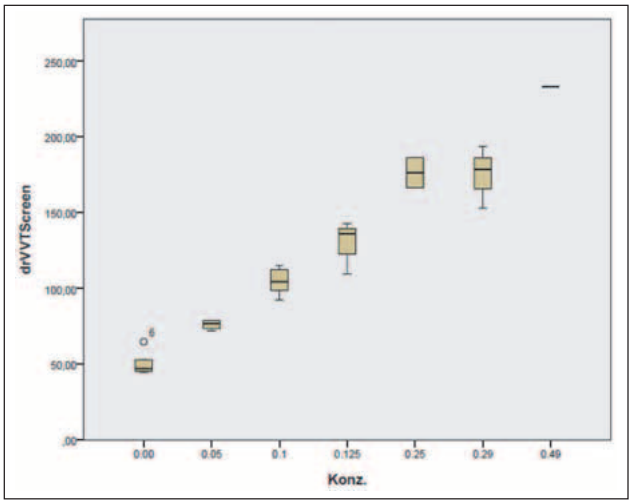

Abbildung 6: Verhalten des Lupusantikoagulanz-Suchtests (dRVVT-Screen, sec.) bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

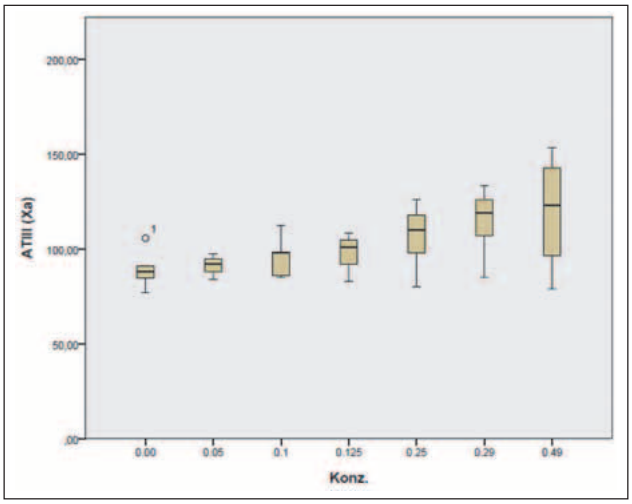

Abbildung 7: Verhalten der Antithrombin-Aktivität (im amidolytischen Test über anti-Xa gemessen, AT-III, %) bei ansteigenden Konzentrationen (µg/ml) Rivaroxaban im Plasma (box plot: median, 25. und 75. Perzentile).

Das im Plasma enthaltene Rivaroxaban führte zu einer Verlängerung aller Gerinnungszeiten von PTZ- und aPTT-abhängigen Testsystemen: PTZ/INR (Abb. 1, 2), aPTT (Abb. 3), exogene Gerinnungsfaktoren II, V, VII (Abb. 4), X, endogene Gerinnungsfaktoren VIII (Abb. 5), IX, XI, XII, Lupusantikoagulanzientest mittels dRVVT (Abb. 6), Protein-S-Aktivität, sowie dem anti-Xa-Heparinnachweis und dem Antithrombinnachweis auf anti-Xa-Basis (Abb. 7). Keine wesentliche Beeinflussung zeigten die kolorimetrische Faktor-XIII-Bestimmung, die chromogene Bestimmungen von Protein C, Plasminogen oder immunologische Bestimmungen wie Von-Willebrand-Faktor u. ä.

Das bedeutet, dass bei höheren Rivaroxaban-Spiegeln wie z. B. bei einer Blutabnahme 2–4 Stunden nach oraler Einnahme (Spitzenspiegel) mit starken Veränderungen von v. a. koagulometrischen Gerinnungsstests zu rechnen ist, die als pathologische Prozesse, z. B. Verbrauchskoagulopathie oder Hepatopathie, fehlinterpretiert werden könnten, da sie eine In-vitro-Beeinflussung der Gerinnungstests durch das im Plasma enthaltene Rivaroxaban darstellen, ohne jedoch den wahren Gerinnungszustand des Patienten widerzuspiegeln. Ähnlich verhält sich auch Dabigatran durch Hemmung von Thrombin-abhängigen Gerinnungstests. Dabigatran beeinflusst zusätzlich noch Analysen wie z. B. die gerinnungstechnische Bestimmung der APC-Resistenz, eine gebräuchliche Bestimmungsmethode des Gerinnungsfaktors XIII, der für die Wundheilung von Bedeutung ist, oder auch die, für Blutungsgeschehen wichtige, Fibrinogenbestimmung nach Clauss. Eine Auflistung dieser Beeinflussungen ist seit Oktober 2010 auf den Homepages der ÖGLMKC und ÖQUASTA unter

http://oequasta.at/download/publikationen/neueAkStatement_juni2011.pdf

bzw.

http://www.oeglmkc.at/oak/index.html

zu finden.

Praxistaugliche, für die Befunderstellung zugelassene Nachweismethoden von Dabigatran oder Rivaroxaban im Plasma

Nachdem anfänglich verschiedene Gerinnungstests auf ihre Eignung für den quantitativen Nachweis der NOAC erprobt wurden [4, 6], kristallisierten sich vorerst (Stand November 2011) 2 Testsysteme für die neuen Substanzen heraus, die schließlich in Österreich CE-gekennzeichnet zugelassen wurden. Für den direkten Thrombinhemmer Dabigatran, ein von der Thrombinzeit abgeleiteter Test (Hemoclot Thrombin Inhibitor Test, CoaChrom Diagnostica, Wien) und eine amidolytische (nicht-koagulometrische) Variante (Biophen DTI, CoaChrom Diagnostica, Wien), die mit CE-zertifizierten Eich- und Kontrollplasmen (Dabigatran Calibrator/Control Plasma, Hyphen BioMed, Neuville sur Oise, Frankreich) zur qualitätsgesicherten, quantitativen Dabigatranmessung (in µg/ml oder µg/l) herangezogen werden können. Der gerinnungstechnische Test wird zudem auch vom Hersteller des Medikamentes in seinen Anwendungsinformationsschriften „Pradaxa Ratgeber für Ärzte“ angeführt.

Für den direkten Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban gibt es bis dato (Stand November 2011) 2 chromogene anti-Xa-Tests (Biophen DiXa-I, Hyphen BioMed, Neuville sur Oise, Frankreich, über CoaChrom, Wien und Technochrom anti-Xa, Technoclone, Wien), wie sie auch für den Nachweis von unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin Verwendung finden, nun aber mit der Substanz Rivaroxaban als CE-gekennzeichnetem Kalibrator (Rivaroxaban Calibrator Plasma, Hyphen Biomed, Neuville sur Oise, Frankreich über Coachrom Diagnostica, Wien, bzw. Technoview Rivaroxaban Calibrators and Controls, Technoclone, Wien) geeicht werden können, womit auch der Rivaroxabanspiegel im Plasma quantitativ (Angabe in µg/ml oder µg/l) gemessen werden kann. Der Biophen-Direkte-Xa-Inhibitoren- (DiXa-I-) Test ist zudem noch Heparin-unempfindlich, würde also in einer etwaigen Bridging-Situation Heparin nicht fälschlicherweise miterfassen.

Für 2012 wird jedoch eine Vielzahl von CE-zertifizierten Testsystemen verschiedener Hersteller für die Messung von NOAC erwartet.

Zu erwartende Spitzen- oder Talspiegelwerte der neuen oralen Antikoagulanzien und Deutung bezüglich einer Blutungsneigung

In dem „Pradaxa Ratgeber für Ärzte“ zur Schlaganfall-Prävention bei Vorhofflimmern und dem „Ratgeber für Ärzte zur Verordnung von Pradaxa (Dabigatranetexilat) zur Primärprävention von VTE nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenksersatz“ gibt der Hersteller von Dabigatran auch Hinweise zu den zu erwartenden Spitzenspiegeln im Plasma und verweist auf eine Publikation [8], in der 2 Stunden nach Ersteinnahme von 100 mg oder 200 mg Dabigatranetixilat Spitzenspiegel von 128 bzw. 199 µg/l (= ng/ml) und im „steady-state“ 191 bzw. 359 µg/l im Plasma von gesunden Männern gemessen wurden.

Laut Hersteller von Dabigatran (Boehringer Ingelheim) weisen Hemoclot-Werte > 67 µg/l (oder ng/ml) bei Blutabnahme in Talspiegel, d. h. vor der Einnahme der nächsten Tagesdosis von 220 mg Dabigatranetixilat (Orthopädie) auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hin. Bei der Einnahme von 2 × 150 mg Pradaxa (Vorhofflimmern) sind Talspiegel (Blutabnahme vor nächster Einnahme) > 200 µg/l (bzw. ng/ml) lt. Hersteller ein Hinweis für erhöhtes Blutungsrisiko.

Für Rivaroxaban zeigten chromatographische und massenspektrometrische Untersuchungen bei orthopädischen Patienten nach Hüftendoprothese [9, 10] nach 1× täglicher Einnahme von 10 mg bzw. 20 mg Rivaroxaban Spitzenspiegel von 91,4–195,5 µg/l bzw. 159,6–359,8 µg/l und Talspiegel von 1,3–37,6 µg/l bzw. 4,3–95,7 µg/l. Wurde die Gesamttagesdosis von 10 und 20 mg auf 2 Gaben pro Tag verteilt, erzielte man 45,8–105,4 µg/l bzw. 102,7–218,2 µg/l als Spitzenspiegel und 4,2–39,2 µg/l bzw. 7,9–99,7 µg/l als Talspiegel [11]. Erfahrungen zu Spitzen- oder Tagesspiegel in Relation zu

einer etwaigen Blutungsneigung oder Empfehlungen zu Referenzbereichen von Spitzen- oder Talspiegelmessungen mit den chromogenen, praxistauglichen direkten anti-Xa-Tests sind bis dato nicht bekannt.

Bei Apixaban wurden in einer Nebenuntersuchung der APPRAISE-1-Studie [12] Apixaban-Konzentrationen im Plasma von 1691 Patienten mit Flüssigchromatographie und Massenspektrometrie sowie mit einem anti-Xa-Heparin-Test (Rotachrom, Diagnostica Stago) gemessen und die Werte unter Studienbedingungen anhand einer Apixaban-Eichkurve sowie an einem Heparin-Kalibrator gemessen und ein nicht näher zeitlich definierter Apixabanspiegel von 2,0–2,5 anti-Xa IU (niedermolekulares Heparin)/ml Plasma als mögliches Ziel für die VTE-Prophylaxe vermutet [13]. Dieser Test ist für Apixaban jedoch noch nicht CE-zertifiziert, die Messung in Einheiten einer anderen Wirksubstanz (Heparin) als Surrogat ist nur für Studienzwecke, jedoch nicht für eine Befunderstellung geeignet.

Empfehlungen für den Umgang mit Gerinnungsanalytik/Labor bei NOAC

- Ein generelles therapiebegleitendes Gerinnungsmonitoring ist bei NOAC nicht erforderlich.
- In Analogie zu den niedermolekularen Heparinen können aber spezielle klinische Situationen (Notfall, Blutung, dringender Eingriff, unklare Compliance, …) eine orientierende Gerinnungsuntersuchung oder eine Wirkspiegelbestimmung erforderlich machen.
- NOAC interferieren dosis- und zeitabhängig mit vielen Gerinnungstests und können pathologische Gerinnungswerte vortäuschen.
- Bei der Anforderung von Gerinnungsanalytik ist die Weitergabe der Information über eine etwaige Antikoagulantientherapie (Substanz, Dosis) verpflichtend.
- Bei bekannter Antikoagulanzientherapie sind dem Labor der Zeitpunkt der letzten Einnahme/Verabreichung und der Zeitpunkt der Blutabnahme mitzuteilen.
- Wenn das Ausmaß der Antikoagulation oder die mögliche Akkumulation bei eingeschränkter Nierenfunktion untersucht werden soll, ist der Spitzenspiegel (Blutabnahme [BA] ca. 2 Std. nach Einnahme) dem Talspiegel (BA vor nächster Einnahme) vorzuziehen.
- Für Information zu einer etwaigen Blutungsneigung, z. B. präoperativ bei elektivem Eingriff, ist die Talspiegel-Bestimmung (BA vor nächster Gabe bzw. nach entsprechendem Pausieren der Medikation) dem Spitzenspiegel vorzuziehen (auch für die Bestimmung von Globalgerinnungsparametern oder Gerinnungsfaktoren gültig).
- Für den direkten Thrombinhemmer Dabigatran wird derzeit (Stand November 2011, Österreich) der CE-zertifizierte Hemoclot-Test empfohlen.
- Normale Ergebnisse für Thrombinzeit und APTT bei einer Blutabnahme nach Absetzen von Dabigatran können eine, durch erhöhten Dabigatranspiegel verursachte, Blutungsneigung weitgehend ausschließen. Umgekehrt lassen verlängerte Thrombinzeit und verlängerte APTT keinen verlässlichen Rückschluss auf Qualität oder Quantität eines NOAC zu.
- Für Faktor-Xa-Hemmer wie Xarelto werden dzt. (Stand November 2011, Österreich) CE-zertifizierte, amidolytische, anti-Xa-Tests empfohlen. Normale Globalgerinnungstests im Talspiegel lassen keinen verlässlichen Ausschluss des Vorliegens eines Faktor-Xa-Hemmers zu. Im Notfall oder bei Nicht-Verfügbarkeit eines spezifischen Tests für direkte, orale Faktor-Xa-Hemmer kann ein für Heparin CE-zugelassener, amidolytischer anti-Xa-Test (bei Ausschluss einer Heparinmedikation) einen Hinweis auf das Vorliegen eines direkten, oralen Faktor-Xa-Hemmers geben.
- Die Abklärung der Nierenfunktion, der Leberfunktion und der Thrombozytenzahl vor Beginn der Antikoagulation mit NOAC scheint sinnvoll und wird bei betagten Patienten sogar empfohlen.

Interessenkonflikt

W.-M. Halbmayer erhält ein Autorenhonorar von der Firma Bayer Austria GmbH und war auf Honorarbasis in einer Expertengruppe beratend für die Firma Boehringer-Ingelheim tätig.

Arbeitsgruppe „Neue orale Antikoagulanzien“ der Österreichischen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC) und der Österreichischen Gesellschaft für Qualitätssicherung und Standardisierung medizinisch-diagnostischer Untersuchungen (ÖQUASTA):
- Walter-Michael Halbmayer, Inst. für Labormedizin, KH Hietzing-Rosenhügel, Wien
- Peter Quehenberger, Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien
- Alexander Christian Haushofer, Zentrallabor, Landesklinikum St. Pölten
- Josef Tomasits, Zentrallabor, Allgemeines Krankenhaus Linz
- Gerold Aspöck, Institut für Labormedizin I, Klinikum Wels-Grieskirchen
- Andrea Griesmacher, Günter Weigel, Lorin Loacker und Mirjam Schnapka-Köpf, Zentralinstitut für med. u. chem. Labordiagnostik, Landeskrankenhaus und Universität Innsbruck

Literatur:

1. Harbrecht U. Old and new anticoagulants. Hämostaseologie 2011; 31: 21–7.
2. Mismetti P, Laporte S. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. J Thromb Haemost 2010; 8: 621–6.
3. Bounameaux H, Reber G. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. J Thromb Haemost 2010; 8: 627–30.
4. Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. Clin Chem Lab Med 2011; 49: 761–72.
5. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, Strandberg K, Lindahls TL. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. J Thromb Haemost 2011; 9: 133–9.
6. Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, Weitz JI, Spiro TE. Assays for measuring rivaroxaban: Their suitability and limitations. Ther Drug Monit 2010; 32: 673–9.
7. Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Korte W, Mendez A, Reber G, Seifert B, Stricker H, Tsakiris DA, Wuillemin WA. Rivaroxaban: quantification by anti-FXa assay and influence on coaguilation tests. Thromb Res 2011; doi:10.1016/j.thromres.2011.06.031.
8. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. Br J Clin Pharmacol 2007; 64: 292–303.
9. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembo-

lism after total hip replacement. Circulation 2006; 4: 121–8.
10. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, Rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. Circulation 2006; 114: 2374–81.
11. Mueck W, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Kälebo P, Muelhofer E, Misselwitz F, Eriksson BI. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. Thromb Haemost 2008; 100: 453–61.
12. Alexander JH, Becker RC, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. Circulation 2009; 119: 2877–85.
13. Becker RC, Yang H, Barret Y, Mohan P, Wang J, Wallentin L, Alexander JH. Chromogenic laboratory assays to measure the factor Xa-inhibiting properties of apixaban – an oral, direct and selective factor Xa inhibitor. J Thromb Thrombolysis 2011; 32: 183–7.

Korrespondenzadresse:
Univ.-Doz. Dr. Walter-Michael Halbmayer
Institut für Labormedizin mit Serologie und Infektionsdiagnostik, mit Ambulanz
Krankenhaus Hietzing
A-1130 Wien
Wolkersbergenstraße 1
E-Mail: walter-michael.halbmayer@wienkav.at

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**