

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Kongressbericht: Hyperlipidämie und Lipidsenkung bei Herzkreislauf-Erkrankungen

Haller PM

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2017; 24

(5-6), 119-122

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

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

Kongressbericht: Hyperlipidämie und Lipidsenkung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen*

P. M. Haller

Aus der 3. Med. Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivstation, Wilhelminenspital, Wien

Die Lipidsenkung ist wesentlicher Bestandteil in der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Ihre wesentlichen Aspekte, die aktuelle Datenlage sowie neue und alternative Therapiemöglichkeiten wurden im Rahmen der Kardiologischen Fortbildungsseminare am Schloss Wilhelminenberg, Wien (Organisation: **Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber** und **Univ.-Prof. Dr. Heinz Drexel**) am 8. Oktober 2016 von nationalen und internationalen Experten diskutiert.

■ Familiäre Hypercholesterinämie (FH) in Österreich

Die FH ist eine in Österreich weit unterdiagnostizierte Erkrankung, die ein immenses kardiovaskuläres Risiko mit sich bringt. **Univ.-Doz. Dr. Bernhard Paulweber**, Salzburg, zufolge sind ca. 32.000 Personen in Österreich betroffen, die Zahl der Diagnostizierten beläuft sich jedoch auf < 3000. Im Rahmen einer Mutation des Low-Density-Lipoprotein-(LDL-) Rezeptors, dem häufigsten Auslöser einer FH, haben Patienten ein 5-fach höheres Risiko für Myokardinfarkte. In der Praxis können die Kriterien des Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) (Tab. 1) dazu dienen, Patienten mit einer potenziellen heterozygoten FH einer genetischen Analyse zuzuführen und eine adäquate Therapie einzuleiten. Homozygote Fälle werden aufgrund des sehr frühen Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen schon sehr bald im Kindesalter entdeckt. Wird ein Patient erfolgreich identifiziert, so ist eine umfangreiche Aufklärung und, nach Zustimmung des Patienten, eine Testung der Angehörigen ersten Grades erforderlich (Kaskadenscreening). In Österreich wird aktuell an einem nationalen FH-Register unter der Leitung von **Univ.-Prof. Dr. Hans Dieplinger** und **Univ.-Doz. Dr. Bernhard Paulweber** gearbeitet, um betroffene Personen besser zu diagnostizieren und zu therapieren.

■ „Invest in your arteries“

Das beste Mittel bleibt natürlich die erfolgreiche Prävention einer Hyperlipidämie. **Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching**, Wien, bekräftigt den ernährungstherapeutischen Ansatz, nicht mehr als 30 % des täglichen Kalorienbedarfs in Form von Fett zu sich zu nehmen. Unter dem Titel „Invest in your arteries“ forderte **Univ.-Prof. Dr. John Deanfield**, London, eine personalisierte Strategie zur Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen und stellte den „JBS3 Lifetime Risk Calculator“ (www.jbs3risk.com) vor. Mit ihm erhält man ein frei zugängliches Werkzeug zur Beurteilung der individuellen Wahrscheinlich-

keit für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen in Bezug auf die zu erwartende Lebensspanne und unter Berücksichtigung von Risikofaktoren und Laborparametern. Prof. Deanfield bekräftigte auch, dass eine mögliche Therapie von bestehenden Risikofaktoren so früh wie möglich beginnen sollte, idealerweise noch vor dem Entstehen von arteriosklerotischen Plaques. Diese sind in den Koronargefäßen bereits bei vielen Personen in sehr jungen Lebensabschnitten (20–39 Jahre) durch invasive Bildgebungen nachweisbar (z. B. intravaskulärer Ultraschall). In diesem Stadium sind Personen allerdings in der Regel noch symptomlos. Sind mehrere Risikofaktoren vorhanden, potenziert sich das Risiko. Erhöhte systolische Blutdruckwerte und LDL-C-Werte sind als unabhängige und synergistisch wirkende Risikofaktoren anerkannt. Erwähnenswert ist außerdem eine positive Korrelation zwischen dem Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Entstehen einer Demenz im Alter.

■ Hemmung der Cholesterinsynthese

Statine sind nach wie vor die erste Wahl zur Senkung des LDL-C. In zahlreichen Studien wurden eine Reduktion kar-

Tabelle 1: Dutch-Lipid-Clinic-Network- (DLCN)-Kriterien zur Diagnose einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie bei Erwachsenen; *Männer < 55, Frauen < 60 Jahre. Übersetzung aus [Nordestgaard BG, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Eur Heart J 2016; 34: 3478–90]. ©The Authors; open access, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>

Verwandter ersten Grades mit juveniler KHK*	1
Verwandter ersten Grades mit LDL-C Werten > 95. Perzentile (korrigiert für Alter und Geschlecht im jeweiligen Land)	1
Verwandter ersten Grades mit Xanthoma oder Arcus senilis	2
Kinder < 18 Jahren mit LDL-C-Werten > 95. Perzentile (korrigiert für Alter und Geschlecht im jeweiligen Land)	2
Patient mit juveniler KHK*	2
Patient mit juveniler zerebraler oder peripherer Verschlusskrankheit	1
Xanthoma	6
Arcus senilis < 45 Jahren	4
Cholesterinwerte: > 325 mg/dL = 8 Punkte; 251–325 mg/dL = 5 Punkte; 191–250 mg/dL = 3 Punkte; 155–190 mg/dL = 1 Punkt	
Mutation im LDL-Rezeptor-, APOB-, oder PCSK-9-Gen	8
Definitive FH bei > 8 Punkten, wahrscheinliche FH bei 6–8 Punkten	
Mögliche FH bei 3–5 Punkten, FH unwahrscheinlich < 3 Punkten	
Bei > 5 Punkten ist eine genetische Analyse empfohlen und bei Finden einer Mutation ebenso die Testung der Verwandten ersten Grades	

*Quelle: Hyperlipidämie und Lipidsenkung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, 8. Oktober 2016, Schloss Wilhelminenberg, Wien

Tabelle 2: Modulierbare Faktoren der Therapieadhärenz.
© A. Vonbank. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

Krankheitsbezogene Adhärenz	Identifikation und Behandlung von beeinflussenden Komorbiditäten (z. B. Depression)
Therapiebezogene Adhärenz	Auswahl adäquater Darreichungsform, Verpackung, Reduktion täglicher Einnahmezeitpunkte, Verbesserung des Nebenwirkungsprofils
Patientenbezogene Adhärenz	Patientenschulung, Beratung, Erinnerungen (z. B. Alarmer, Kalender, Briefe, Prospekte, Anrufe)
Sozioökonomische Faktoren	Soziale Unterstützung (Verwandte, Selbsthilfegruppen), Senkung des Preises bzw. der Zuzahlung für Medikamente

diovasculärer Ereignisse durch eine Senkung des LDL-C gezeigt. Dennoch profitieren viele Patienten nicht von der protektiven Statinwirkung, da die Adhärenz (siehe auch Tab. 2) zu einer Statintherapie äußerst niedrig ist, wie **Dr. Alexander Vonbank**, Feldkirch, präsentierte (25 % in der Primärprävention sowie 36 % in der Sekundärprävention). Mitunter ein Grund für fehlende Therapieadhärenz sind Nebenwirkungen: Am häufigsten treten Myalgien und Myopathien (vornehmlich in den Oberarmen und Oberschenkeln) sowie erhöhte Leberfunktionsparameter (6/1000 Patienten) auf. Letztere lassen sich aber keiner organischen Lebererkrankung zuordnen. Schwere Nebenwirkungen wie eine Rhabdomyolyse (0,05 %) sind äußerst selten. **Dr. Alexander Vonbank**, Feldkirch, bekräftigte, dass Statine generell gut vertragen werden und die Statinnebenwirkungen im täglichen Alltag meistens überdiagnostiziert sind. Selbst in den verblindeten, randomisierten klinischen Studien traten innerhalb der Placebo-Gruppen, die gar kein Statin bekommen hatten, bei bis zu 27 % der Teilnehmer Muskelbeschwerden auf. Das unter Statinen erhöhte Risiko zur Entwicklung eines Diabetes mellitus dürfte nur auf Patienten zutreffen, die selbst ein erhöhtes Risiko zur Diabetes-Entstehung aufweisen. Bei diesen Patienten steigt zwar durch Statingabe die Inzidenz einer Diabetes-Erkrankung minimal an (vermutlich durch eine frühere Erkennung/ein früheres Auftreten des Diabetes), der klinische Vorteil durch die Statintherapie hinsichtlich der Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen bleibt aber erhalten (pro neu aufgetretenem Diabetes-Fall werden 5,4 schwere kardiovaskuläre Ereignisse verhindert). Wie zahlreiche Vortragende bekräftigten, ist eine von Beginn an hoch dosierte Statintherapie in der Sekundärprophylaxe nach akuten kardiovaskulären Ereignissen essentiell (kein Hochtitrieren). In einer rezenten Meta-Analyse, erschienen im Top-Fachjournal *The Lancet*, ist deutlich erkennbar, dass eine LDL-C-Senkung durch Statine sowohl in der Sekundär- als auch Primärprävention kardiovaskuläre Ereignisse verhindert. Dieser Effekt ist linear, das heißt für jede weitere Senkung wird auch die Anzahl der Ereignisse gesenkt. Als Beispiel: senkt man das LDL-C um 77 mg/dL mithilfe eines hoch effektiven Statins für 5 Jahre bei 10.000 Patienten, verhindert man bei 1000 Patienten schwere kardiovaskuläre Ereignisse in der Sekundärprophylaxe oder 500 Ereignisse in der Primärprophylaxe. Ein eventueller Schaden durch eine zu forcierte Senkung des LDL-C konnte bis jetzt in keiner einzigen Studie nachgewiesen werden, es gilt das Prinzip „the lower the better“.

Da bis zu 30 % des im Blut erfassbaren LDL-C durch Absorption aus dem Darm generiert wird, kann eine Hemmung der Lipidabsorption mittels Ezetimib zu einer zusätzlichen LDL-C-Senkung beitragen. **Dr. Andreas Leihener**, Feldkirch, fasste die wesentlichen Aspekte dieser Therapieoption zusammen.

■ Neue Therapiemöglichkeiten – PCSK9-Hemmung

Seit Juli 2016 steht in Österreich eine vollkommen neue Medikamentengruppe zur Senkung des LDL-C in der gelben Box zur Verfügung. Diese Präparate beruhen auf der subkutanen Applikation eines monoklonalen Antikörpers, welcher die Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK-9) hemmt. Dieses Protein ist für den Abbau des LDL-C-Rezeptors in der Leber verantwortlich. Wird es gehemmt, werden mehr Rezeptoren an den Zellmembranen der Leberzelle exprimiert und kann folglich mehr LDL-C aus dem Blut in die Zelle verschoben werden, wie **Univ.-Doz. Dr. Christoph Säly**, Feldkirch, ausführlich erklärte. **Univ.-Prof. Dr. Heinz Drexel**, Feldkirch, und **Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber**, Wien, stellten die Datenlage zu den beiden derzeit verfügbaren Präparaten, Evolocumab (Repatha®) und Alirocumab (Praluent®), ausführlich vor.

Alirocumab wurde im Rahmen der ODYSSEY-Studien bereits bei > 23.500 Patienten getestet und konnte im Vergleich stets LDL-C- und Lipoprotein(a)-Werte senken, wodurch signifikant mehr Patienten den vorgegebenen Zielwert erreichten. Dabei unterschied sich das Nebenwirkungsprofil kaum zur Placebo-Gruppe (Alirocumab: 1,7 % GPT-Erhöhung, 2,5 % lokale Hautreaktionen; Placebo-Gruppe: 1,2 % Glukosestoffwechselstörung). In einer *Posthoc*-Meta-Analyse der vorhandenen Daten zeigte sich auch eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse unter PCSK9-Hemmung. Endgültigen Aufschluss über den Einfluss von Alirocumab auf klinische Endpunkte wird die aktuell noch laufende „ODYSSEY Outcomes“-Studie liefern, die 18.000 Patienten rekrutierte.

In den OSLER-I- und -II-Studien zeigte Evolocumab einen additiven Effekt auf die Senkung des LDL-C im Vergleich zur „Standard-of-Care“-Therapie. In einer zusammenfassenden Analyse dieser Studien mit 4465 Patienten fand sich für den kombinierten Endpunkt bestehend aus Tod, Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris oder akuter Herzinsuffizienz, koronare Revaskularisation, Schlaganfall und TIA eine Reduktion des relativen Risikos um 53 %. Die prospektive, randomisierte und doppelt-verblindete FOURIER-Studie testet Evolocumab als Zusatz zu einer bestehenden lipidsenkenden Therapie mit Statinen und/oder Ezetimib und untersucht gezielt klinische Endpunkte. Die rezent beendete GLAGOV-Studie (diese wurde am AHA 2016 [12.–16. November 2016 New Orleans, USA] erstmals vorgestellt) scheint ferner auf eine signifikante Senkung des Plaquevolumens unter PCSK9-Inhibition mit Evolocumab hinzuweisen.

■ Was ist in der pharmakologischen Pipeline?

Univ.-Prof. Dr. Slatko Fras, Ljubljana, präsentierte eine Übersicht über mögliche zukünftige lipidsenkende Therapie-

Tabelle 3: Auszug aus den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Therapie einer Hypercholesterinämie. Erstellt nach Daten aus [Catapano AL, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37: 2999–3058].

Patienten mit sehr hohem Risiko* sollten ein Ziel-LDL-C von < 70 mg/dl erreichen oder mind. um 50 % halbieren, wenn der Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dl liegt.	I	B
Patienten mit hohem Risiko* sollten ein Ziel-LDL-C von < 100 mg/dl erreichen oder mind. 50 % halbieren, wenn der Ausgangswert zwischen 100 und 200 mg/dl liegt.	I	B
Patienten mit niedrigem oder moderaten Risiko sollen ein Ziel-LDL-C von < 115 mg/dl erreichen.	IIa	C
Statine sollten bis zur höchst möglichen tolerierten bzw. empfohlenen Dosis titriert werden, um das LDL-C-Ziel zu erreichen.	I	A
Bei Statin-Intoleranz soll Ezetimib oder ein Gallen-Säure-Sequester (auch in Kombination) verwendet werden.	IIa	C
Wird das LDL-C-Ziel nicht erreicht, soll eine Kombination mit Cholesterin-Aufnahmehemmern erfolgen.	IIa	B
Wird das LDL-C-Ziel nicht erreicht, soll eine Kombination mit Gallen-Säure-Sequester erfolgen.	IIb	C
Bei Patienten mit sehr hohem Risiko und persistierenden hohen LDL-C-Werten trotz adäquater Therapie unter maximal tolerierter Dosis und in Kombination mit Ezetimib, bzw. bei Patienten mit Statin-Intoleranz, kann ein PCSK-9-Hemmer verwendet werden.	IIb	C

I, IIa, IIb: Klasse der Empfehlung; A, B, C: Level der Evidenz; *: errechnet mit den Risikostratifikations-Tafeln der ESC-Leitlinien

tika. Ein vollkommen neues Therapiekonzept stellen die sogenannten „anti-sense“-Oligonukleotide dar. Sie binden Teile der „messenger-RNA“ und verhindern so die Expression/Produktion des kodierten Proteins. Auf diesem Prinzip beruht beispielsweise Mipomersen, welches dosisabhängig die Bildung von Apo-B-100 und damit den Aufbau von LDL-C reduziert. Ein weiterer möglicher Angriffspunkt ist das „microsomal triglyceride transfer protein“. Dieses ist zur Bildung der unterschiedlichen Cholesterinpartikel in der Leber und im Darm essentiell. Eine Hemmung dieses Proteins mit „Lomitapide“ resultiert in einer reduzierten Produktion von „very low density lipoprotein“, LDL-C und Lipoprotein(a) (Lp[a]). Eine Hemmung von PCSK-9 kann außerdem durch Anti-PCSK-9-„Impfungen“ erzielt werden. Dieses Prinzip wird aktuell in vorklinischen Untersuchungen getestet und erzielte bei einem sehr geringen Nebenwirkungsprofil äußerst gute Ergebnisse (Triglyzeride –30 %, LDL-C bis zu –50 %), welche nach dreimaliger Immunisierung außerdem bis zu einem Jahr anhielten.

■ Alternative Methoden zur Lipidsenkung

Neben den oben erwähnten Therapieoptionen, die man teilweise auch als Nahrungsergänzungsmittel erhält (siehe unten), präsentierte **Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching**, Wien, auch alternative Methoden, das LDL-C zu senken. Unter ihnen finden sich beispielsweise Phytosterine, Omega-3-Fettsäuren, Roter Reis oder Berberin. Phytosterine reduzieren die Aufnahme des LDL-C im Darm und reduzieren bei großer individueller Variabilität das LDL-C um bis zu 10 %. Prospektive Studien brachten allerdings keine Evidenz. Omega-3-Fettsäuren müssen in sehr hohen Mengen zugeführt werden und senken ausschließlich die Triglyzeride. Die Zufuhr als Arzneimittel ist teuer und auch in prospektiven Studien findet sich kein Vorteil von einer zusätzlichen Zufuhr. Roter Reis enthält Monacolin K, welches durch Fermentation von Reis mit der Hefe *Monascus purpureus* entsteht. Monacolin K ist ident zum Statin Lovastatin und in Österreich als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich. Berberin erhöht die Synthese von LDL-C-Rezeptoren und senkt die Produktion von Triglyzeriden. Das Kombinationspräparat ArmoLIPID PLUS (beinhaltet unter anderem Roten Reis und Berberin) wurden in randomisierten und kontrollierten Studien bereits getestet. Sowohl als Einzel-

therapie (–13 % LDL-C verglichen mit einer Diät), als Zusatz zu einer bestehenden Therapie und auch im Vergleich zu Ezetimib konnte eine signifikante Reduktion des LDL-C als auch der Triglyzeridwerte erzielt werden. Klinische Endpunkte wurden bis jetzt allerdings nicht prospektiv untersucht.

■ Lp(a) als Biomarker für hohes kardiovaskuläres Risiko

Bestehend aus Apolipoprotein(a) und Apolipoprotein B-100 besitzt Lp(a) große Ähnlichkeit zum LDL-C. Zahlreiche Studien zeigen, dass die Serumkonzentration von Lp(a) unabhängig von anderen Lipidbestandteilen mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen sowie dem plötzlichen Herztod korreliert, wie **Prof. em. Dr. Dr. h. c. Walter F. Riesen**, Diesenhofen, präsentierte. Hohe Serumspiegel sind somit als Risikofaktor anerkannt. Dieses Risiko kann trotz einer etablierten und erfolgreichen Statintherapie, wenn also der Zielwert erreicht ist, bestehen. Die unterschiedliche Größe der Partikel zwischen unterschiedlichen Individuen erschwerte eine exakte Bestimmung, allerdings wurde dieses technische Problem mittlerweile gelöst. Niacin (als Lipidsenker nicht mehr empfohlen) und PCSK-9-Hemmer können Lp(a)-Spiegel jeweils um ca. 25 % und 30 % senken. In Zukunft könnte aber auch eine spezifische Therapie, beruhend auf „anti-sense“-Oligonukleotiden (siehe oben), zur Verfügung stehen (Senkung um ca. 80 %). Eine Messung ist in folgenden Situationen sinnvoll: Personen mit 1.) intermediärem oder hohem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten, 2.) juvenile koronare Herzkrankheit, 3.) familiärer Hypercholesterinämie, 4.) Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Krankheiten und/oder erhöhtem Lp(a), 5.) wiederkehrenden, kardiovaskulären Ereignissen trotz Statintherapie, sowie 6.) $\geq 3\%$ 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Krankheit gemäß ESC-Leitlinien.

■ Aktuelle Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)

Österreich wurde im Rahmen der rezenten Leitlinienänderung in jene Liste an Ländern aufgenommen, welche eine stark reduzierte kardiovaskuläre Mortalitätsrate im Vergleich zu einem historischen Kollektiv und im Vergleich zu anderen west-

lichen Staaten aufweisen. **Univ.-Prof. Dr. Heinz Drexel** präsentierte die aktuellen Leitlinien mit praktischen Beispielen. Ein kurzer Auszug ist in Tabelle 3 ersichtlich.

Insgesamt zeichnete sich die Veranstaltung durch die hohe Qualität der Vorträge und die offenen Diskussionen aus, die sichtlich sehr gut vom Publikum angenommen wurden. Die Behandlung sämtlicher bekannter Risikofaktoren bleibt die erfolgreichste Strategie, um kardiovaskuläre Ereignisse zu vermeiden. Haben diese bereits stattgefunden, ist eine hochdosierte Lipidsenkung essentiell, um weitere Ereignisse zu verhindern. Durch die neu entwickelten Pharmaka gelingt die

Lipidsenkung vor allem auch bei Hochrisikopatienten, um in Zukunft adäquate Lipidwerte zu erreichen.

Literatur: beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

Dr. Paul M. Haller

Ludwig Boltzmann Cluster for Cardiovascular Research

3. Med. Abteilung mit Kardiologie, Wilhelminenspital

A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: paul.haller@cardio.lbg.ac.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