

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Risikostratifizierung bei akuten Koronarsyndromen

Traindl O

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2000; 7 (2)

73-76

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Risikostratifizierung bei akuten Koronarsyndromen

O. Traindl

Unter dem Begriff der akuten Koronarsyndrome werden die instabile Angina pectoris, nichttransmurale (non-Q-wave) Infarkte und transmurale Myokardinfarkte sowie der plötzliche Herztod (Sudden cardiac death) zusammengefaßt. Zur Diagnose und Risikoabschätzung werden neben der Klinik des Patienten das EKG und biochemische Marker herangezogen. Die Einteilung nach Braunwald erlaubt heute eine bessere Quantifizierung der individuellen klinischen Beschwerden. Das EKG dient nicht nur zur Diagnostik bei Aufnahme, sondern erlaubt auch Rückschlüsse auf die Langzeitprognose der Patienten. Biochemische Marker ergänzen das nicht immer eindeutige EKG. Die bekannten Enzyme CK und CKMB werden durch die Troponine T und I ergänzt. Diese erfassen bereits wesentlich kleinere myokardiale Läsionen. Die Rolle des Akutphasenproteins CRP als Marker wird derzeit ausführlich untersucht.

Acute coronary syndromes summarize clinical conditions of unstable angina, non-Q-wave myocardial infarction and transmural myocardial infarction as well as sudden cardiac death. Diagnosis and risk assessment in patients with acute coronary syndromes are performed by evaluating the patient's clinical condition, ECG and biochemical cardiac markers. Severity of chest pain is assessed by the Braunwald criteria which help to classify the individual symptoms. The ECG is not only the gold standard for diagnosis of acute coronary syndromes but is also helpful in evaluating the individual short-term and long-term risk. CK and CKMB are well known diagnostic tools but troponin T and I have a much higher sensitivity and specificity. Troponins are superior to detect small focal cell necrosis, which cause a troponin rise but do not influence CK/MB. The role of C-reactive protein as an additional marker is still under investigation. *J Kardiolog* 2000; 7: 73–76.

Die Klinik der koronaren Herzkrankheit umfaßt ein weites Spektrum, von der stabilen Angina pectoris bis hin zum akuten transmuralen Myokardinfarkt. Unter „akuten Koronarsyndromen“ faßt man die instabile Angina pectoris, den nichttransmurale (non-Q-wave) Infarkt, den transmuralen Myokardinfarkt sowie den plötzlichen Herztod zusammen (Tab. 1).

Die auslösenden Ursachen einer koronaren Minderperfusion sind neben der klassischen Plaqueruptur und Erosion dynamische Stenosen, thromboembolische Ereignisse, entzündliche Prozesse und extrakardiale Ursachen, wie Fieber, Tachykardie oder Anämie. Nach Braunwald führt häufig die Kombination mehrerer Ursachen zum akuten Ereignis (Abb. 1).

Patienten mit Verdacht auf ein ischämisches koronares Ereignis müssen im präklinischen und klinischen Bereich umgehend diagnostiziert werden. Ist eine sofortige eindeutige Diagnose (z. B. frischer transmuraler Infarkt) nicht möglich, so muß zur Abschätzung der Prognose und zur weiteren Therapieauswahl eine Risikostratifizierung erfolgen. Die diagnostische Trias aus klinischen Beschwerden

des Patienten, EKG und biochemischen Markern bildet die Grundlage für die praktische Vorgangsweise. Vor allem die Weiterentwicklung der biochemischen Marker hat die Diagnostik akuter Koronarereignisse verfeinert.

Klinik der Patienten

Das Hauptsymptom der Patienten mit akutem koronarem Syndrom ist zumeist der Thoraxschmerz. Die Beschwerden sind in ihrer Intensität oft individuell stark unterschiedlich und reichen von nicht kardial bedingten Ursachen bis hin zum frischen Myokardinfarkt. Zur besseren Risikostratifizierung wurde von Braunwald [1] bereits vor 10 Jahren eine Klassifikation nach dem Schweregrad der Beschwerden, nach den klinischen Begleitumständen sowie der „Intensität“ der Therapie vorgeschlagen [2, 3] (Tab. 2).

Diese empirisch entwickelte Klassifikation beruht einerseits auf der Intensität und Dauer der Schmerzsymptomatik, andererseits auf der Pathogenese der koronaren Ischämie.

Tabelle 1: Klinik der koronare Herzkrankheit (KHK)

Plötzlicher Herztod Transmuraler Infarkt Non-Q-Infarkt Instabile Angina pectoris Stabile Angina pectoris Stumme Ischämie	} Akutes koronares Syndrom
---	----------------------------

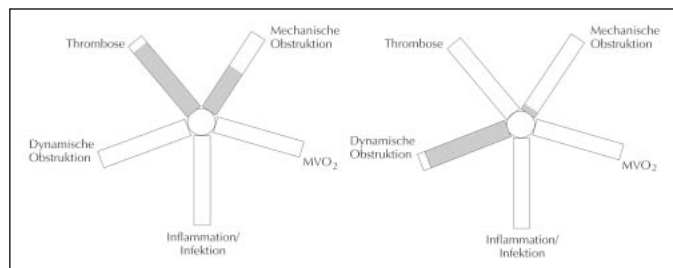


Abbildung 1: Ursachen akuter Koronarsyndrome nach Braunwald [1]: Thrombus oder Plaque, dynamische Obstruktion, mechanische Obstruktion, Entzündung oder Infektion, sekundäre Angina (MVO₂ erhöht)

Tabelle 2: Klassifikation der instabilen Angina nach Braunwald [1]

Nach Schweregrad

Klasse I	neu aufgetretene, schwere oder akzelerierte Belastungs-AP – Erstmanifestation einer AP in den letzten 2 Monaten – Belastungs-AP mit schwerer Symptomatik ≥ 3 mal/Tag – stabile AP mit deutlicher Zunahme der Symptomatik
Klasse II	Ruhe-AP in den letzten beiden Monaten – eine oder mehrere Episoden von Ruhe-AP während des letzten Monats, aber nicht in den letzten 48 Stunden
Klasse III	Ruhe-AP während der letzten 48 Stunden

Nach klinischen Begleitumständen

Klasse A	Sekundäre instabile AP (nichtkoronare Ursache, wie Anämie, Fieber, Infektion, ...)
Klasse B	Primär instabile AP
Klasse C	Instabile AP innerhalb von 2 Wochen nach einem Myokardinfarkt

Nach Intensität der Therapie

- AP bei keiner oder lediglich minimaler Therapie
- AP bei oraler Standardtherapie
- AP trotz maximal tolerierter Dosen von Betablockern, Nitraten und Kalziumantagonisten

Von der I. Medizinischen Abteilung für Kardiologie und Nephrologie, a. ö. Krankenhaus Mistelbach/Zaya

Korrespondenzadresse: Prim. Doz. Dr. med. O. Traindl, I. Medizinische Abteilung für Kardiologie und Nephrologie, a. ö. Krankenhaus, A-2130 Mistelbach/Zaya, Liechtensteinstraße 67

Diese Einteilung wurde durch mehrere Studien validiert [4, 5]. Patienten mit Angina pectoris in Ruhe in den letzten 24 (48) Stunden haben das höchste Risiko (11 %) für ein kardiales Ereignis (Infarkt oder Tod) während des stationären Aufenthalts [6]. Sie gehören ebenso wie Patienten mit Postinfarkt-Angina und therapierefraktärer Angina einem Hoch-Risiko-Kollektiv innerhalb der Patienten mit instabiler Angina an.

Bei AP-Beschwerden müssen auch das Alter (Männer > 60 Jahre, Frauen > 70 Jahre), eine bekannte KHK-Anamnese sowie ein Blutdruckabfall und/oder EKG-Veränderungen während des Anfalls als aggravierende Faktoren miteinbezogen werden [7].

EKG

Das 12-Ableitungs-EKG gehört zur sofortigen Standarduntersuchung bei Patienten mit thorakalen Schmerzen und Verdacht auf ein koronares Syndrom. Bei einer ST-Streckenhebung bei transmuralen Infarkt ist die Diagnose gesichert und der Patient kann der Infarkttherapie zugeführt werden. Die Diagnostik ist bei akuten koronaren Syndromen jedoch nicht immer so eindeutig. In der TIMI III-Studie z. B. hatten lediglich 10 Prozent aller Patienten mit gesicherter instabiler AP oder Non-Q-Myokardinfarkt eine ST-Streckenhebung (Tab. 3) [6, 8].

Die EKG-Veränderungen im Aufnahme-EKG haben neben der Akutdiagnostik auch eine gute Aussagekraft über die Prognose der Patienten. In der GUSTO II-Studie wurden die EKG-Veränderungen bei Aufnahme mit der tatsächlichen Diagnose und der 30-Tages-(Re)Infarktrate und KHK-Mortalität bei 12.142 Patienten mit akutem koronarem Syndrom verglichen (Tab. 4). Patienten mit ST-Streckenhebung hatten nicht nur den höchsten Prozentsatz an akuten Infarkten (87 %), sondern auch die höchste 30-Tages-Mortalität (6,8 %). Patienten mit ST-Senkungen hatten zu 47 % einen Infarkt und eine 30-Tages-Mortalität von 5 % [9, 10].

EKG-Veränderungen bei Aufnahme haben jedoch nicht nur einen Einfluß auf die 30-Tages-Mortalität. Die 1-Jahres-Infarkt-/Mortalitätsrate lag in der RISC-Studie [11] bei Patienten mit gleichzeitiger ST-Hebung und -Senkung im 12-Ableitungs-EKG zwischen 20 % und 30 %. Zwischen 10 % und 20 % war das Risiko für Patienten mit isolierter ST-Senkung, ST-Hebung oder T-Negativierung. Unter 10 %

Tabelle 3: TIMI IIIB: Instabile AP/ Non-Q-Myokardinfarkte: EKG bei Aufnahme (n = 1473 Patienten) [6, 8]

ST-Hebung	10 %
ST-Senkung	33 %
T-Negativierung	46 %
Keine EKG-Veränderungen	26 %

Tabelle 4: GUSTO II: Wertigkeit des EKG bei Aufnahme

	ST-Hebung + -Senkung	ST-Hebung	ST-Senkung	T-Neg.	p
% Patienten	15	28	35	23	
Akuter Infarkt bei Aufnahme	87 %	81 %	47 %	31 %	< 0,0001
Tod (30 Tage)	6,8 %	5,0 %	5,0 %	1,8 %	< 0,001
(Re)Infarkt (30 Tage)	6,9 %	5,1 %	6,7 %	4,3 %	< 0,001

lag das 1-Jahresrisiko lediglich bei Patienten ohne EKG-Veränderungen.

In der TIMI III-Studie [12] wird auch auf empirische Zusammenhänge zwischen der Lokalisation von EKG-Veränderungen und dem Risiko eingegangen. ST-Hebungen und/oder -Senkungen in den Brustwandableitungen hatten die schlechteste Prognose mit einer Ereignisrate (Tod oder Infarkt) von 12,4 % pro Jahr. ST-Streckenveränderungen in anderen EKG-Ableitungen oder fehlende Veränderungen waren lediglich mit einer Ereignisrate von 7–8 % verbunden.

Biochemische Marker

In den letzten Jahren hat sich zunehmend die Meinung durchgesetzt, daß in die Pathogenese eines akuten koronaren Syndroms sowohl thrombotische als auch inflammatorische Mechanismen involviert sind. Entzündliche Veränderungen der Plaquekappe begünstigen das Einreißen bzw. die Erosion. Freigesetztes thrombogenes Material fördert die Thrombozytenaggregation und Thrombusformation. Verschließt dieser Thrombus das Koronargefäß, so führt das zum akuten Infarkt mit typischen EKG-Veränderungen und CK/MB-Anstieg. Ist der Verschuß nur vorübergehend oder nicht komplett, so ist die EKG-Diagnostik oft nicht konklusiv. Kommt es ohne typische EKG-Veränderung zu einer Verdoppelung der CK, klassifiziert man diese Veränderung häufig als Enzyminfarkt; kommt es zu keiner Enzymauslenkung, dann wird dies als instabile Angina pectoris qualifiziert.

Pathophysiologische Studien haben gezeigt, daß Patienten mit instabiler AP häufig ischämiebedingte, myokardiale Nekrosen entwickeln, die als Folge rezidivierender, kleiner Thromboembolien auftreten, die oft nicht durch CK-Veränderungen erfaßt werden. Die Bestimmung der myokardialen Troponine hat sich diesbezüglich als wesentlich sensibler herausgestellt. Bei 20–40 % CK/MB-negativer Koronarsyndrome kann mittels der Troponinbestimmung eine myokardiale Schädigung nachgewiesen werden [13]. Daraus haben sich auch die neueren Beschreibungen „Troponinpos. AP“, „Infarctlet“, „Necrosette“ entwickelt.

Troponin T und I werden exklusiv in Myozyten exprimiert und sind hochspezifisch für die Diagnostik einer myokardialen Zellschädigung. Nach einem ischämischen Ereignis ist in 3–6 Stunden mit einem Anstieg im peripheren Blut zu rechnen. Damit hat sich die Bestimmung von Troponin T oder I zum Vorteil gegenüber den herkömmlichen Herzenzymen CK und CKMB entwickelt.

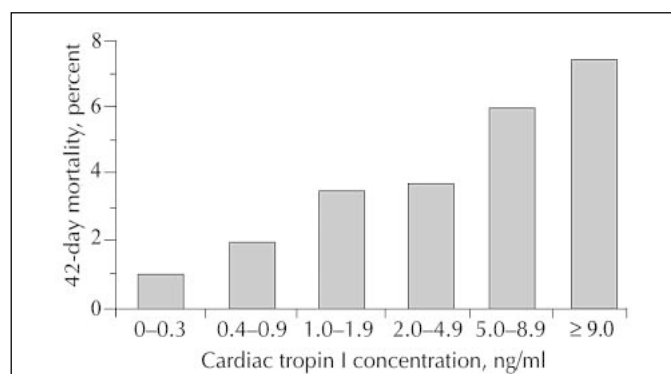


Abbildung 2: Troponin I bei 1404 Patienten mit instabiler AP und Prognose [16]

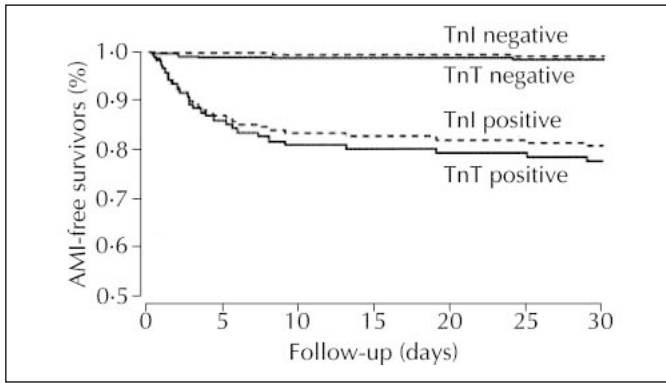


Abbildung 3: Wertigkeit der Troponinbestimmung 4 Stunden nach Aufnahme. Die Ereignisse, die während der ersten 24 Stunden auftraten, sind exkludiert. Nach Klotwijk und Hamm [6].

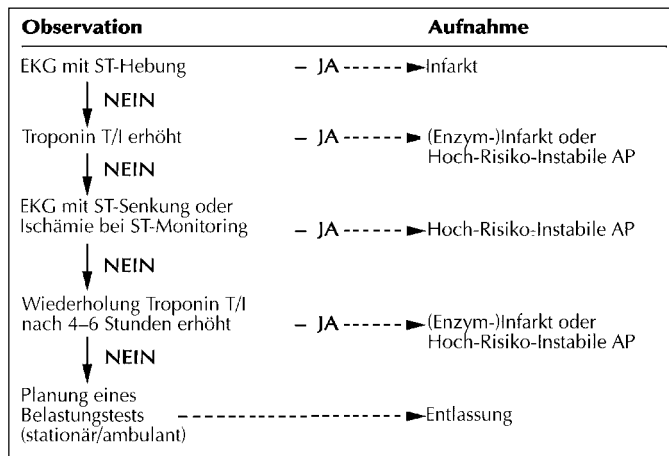


Abbildung 4: Flußdiagramm zur Abklärung von Patienten mit akutem Thoraxschmerz; nach [6]

In den letzten Jahren hat eine Anzahl an Studien die Effektivität von Troponin T und I zur Risikoevaluierung untersucht und bestätigt. Klotwijk und Hamm zeigten in einer Zusammenstellung mehrerer Studien [6] eine 30-Tages-Ereignisrate (Tod oder Infarkt) zwischen 11 % und 33 % bei Patienten mit positivem Troponintest. In einer Subanalyse der FRISC-Studie konnte der prognostische Wert des maximalen Troponinserumspiegels über 5 Monate nachgewiesen werden [14]. Dabei stellte sich ein Spitzenwert innerhalb der ersten 24 Stunden als bester prädiktiver Parameter heraus. Das Fehlen eines erhöhten Troponins zeigte (auch bei erhöhter CK) ein niedriges prognostisches Risiko. Diese Ergebnisse wurden in der GUSTO IIIa und TIMI IIb-Studie bestätigt [15]. Da Troponine erst innerhalb von 3–6 Stunden nach einer Mikro-Myokardnekrose im Serum nachweisbar sind, wird bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und negativem Troponin-Nachweis bei der Aufnahme eine Kontrollbestimmung nach ca. 6 Stunden empfohlen.

Die Rolle des Akutphasenproteins CRP für Diagnose und Risikostratifizierung wird derzeit in einer Reihe von Studien geprüft. Erste Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen der Höhe des CRP und der Prognose der Patienten. In der schon zitierten FRISC-Studie [17] war die Mortalität in der niedrigsten CRP-Gruppe 2,2 %, in der mittleren Gruppe 3,6 % und in der Gruppe mit den höchsten CRP-Werten 7,5 %. Dieser Zusammenhang war unabhängig von der Höhe des Troponins. Beide gemeinsam ergaben einen additiven Prognoseparameter. In der TIMI 11A-Studie [18] mit 630 Patienten mit instabiler AP oder Non-Q-Infarkt hatten die Patienten mit den höchsten CRP-

Spiegeln (durchschnittlich 7,2 mg/dl) die höchste 14-Tage-Mortalität verglichen mit den nicht verstorbenen Patienten (1,3 mg/dl). Die Mortalität war bei jenen am höchsten, die hohe CRP- und hohe Troponinwerte aufwiesen (9,1 %). Patienten mit negativem Troponin und negativem CRP hatten das niedrigste Mortalitätsrisiko (0,4 %). CRP ist ein unspezifischer Inflamations- und „Acute phase“-Marker und kann daher bei einer Reihe von klinischen Zuständen (Fieber, Entzündung, Hämatom, postoperativ etc.) erhöht sein. Diese Tatsache verringert das diagnostische Potential dieses Markers beim akuten Koronarsyndrom.

Schlußfolgerung

Die Diagnostik und Risikostratifizierung bei akuten Koronarsyndromen basiert auf der Klinik des Patienten, dem EKG und der Bestimmung biochemischer Marker. Das initiale EKG bei Patienten mit Thoraxschmerz ist der Goldstandard für die Diagnose des akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung. Bei nicht eindeutigen EKG sind die biochemischen Marker nützlich. Die hohe Sensitivität und Spezifität von Troponin T und I machen diese Marker der herkömmlichen CK/MB-Bestimmung in Diagnose und Risikoeinschätzung eindeutig überlegen. Abbildung 4 zeigt ein Protokoll zur Vorgangsweise bei Patienten mit Thoraxschmerz und Verdacht auf das Vorliegen eines akuten koronaren Syndroms. Mit Hilfe von EKG und serieller Troponinbestimmung läßt sich nicht nur die Diagnose sichern, sondern auch eine Risikostratifizierung durchführen, die Kriterien zur Aufnahme oder Entlassung und weiteren ambulanten Abklärung des Patienten liefert. Mittels der Troponinbestimmung können auch wesentlich kleinere ischämische Ereignisse als mit der herkömmlichen CK/MB-Bestimmung erfaßt werden. Die Patienten können damit frühzeitig neuen Therapieformen (GPIIb/IIIa-Inhibitoren, niedermolekulare Heparine) und einer rechtzeitigen weiteren Diagnostik zugeführt werden. Die Rolle des Akutphasenproteins CRP wird derzeit noch untersucht. Erste positive Ergebnisse deuten darauf hin, daß die CRP-Bestimmung bei akuten koronaren Syndromen in Zukunft vermehrt als zusätzlicher Parameter für die individuelle Risikoabschätzung herangezogen werden könnte.

Literatur

- Braunwald E. Unstable angina: A classification. *Circulation* 1989; 80: 410–4.
- Auer J, Berent R, Kirchgatterer A, et al. Klinik der instabilen Angina pectoris. *J Kardiologie* 1999; 6: 246–50.
- Benzer W. Instabile Angina pectoris. Nichtinvasive und invasive Diagnostik. *J Kardiologie* 1999; 6: 252–5.
- v. Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, et al. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286–92.
- Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. Prospective validation of the Braunwald classification of the unstable angina pectoris: Results from the thrombolysis in myocardial ischemia (TIMI) III registry. *Circulation* 1995; 92: 1–9.
- Klotwijk P, Hamm C. Acute coronary syndromes: Diagnosis. *Lancet* 1999; 353 (Suppl I): 10–5.
- Braunwald E, Jones RH, Mark DB, et al. *Circulation* 1994; 90: 613.
- The TIMI IIb-Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and the comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIb trial. *Circulation* 1994; 89: 1545–56.
- Savonitto S, Ardissino D, Ottani F et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. Results from GUSTO-IIb trial. *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl): 812.
- The global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO) IIb investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 75–82.
- Nyman I, Areskog M, Areskog NH et al. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med* 1993; 234: 293–301.

12. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH et al. The electrocardiogram predicts one year outcome in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Results of the TIMI III registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in myocardial ischemia*. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 133–40.
13. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolisation cumulating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 72: 699–708.
14. Lindhal B, Venge P, Wallentin L for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1651–7.
15. Ohmann EM, Topol EJ, Califf RM et al for the GUSTO IIa Investigators. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333–41.
16. Antman EM, Braunwald E, Wybenga D, et al. Cardiac specific troponin I to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342–9.
17. Toss H, Lindhal B, Siegbahn A et al for the FRISC Study Group. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4141–2.
18. Morrow DA, Rifai N, Antman EM et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460–5.

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](#)