

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Thrombolytische Therapie während der
kardiopulmonalen Reanimation (Ergebnisse
Innsbruck)

Lederer W

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2003; 10 (Supplementum E)
10-12*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

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

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

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

Thrombolytische Therapie während der kardiopulmonalen Reanimation (Ergebnisse in Innsbruck)

W. Lederer

Kurzfassung: Die retrospektive Datenauswertung von Patienten mit präklinischem Herz-Kreislauf-Stillstand, die vom NAW-Team Innsbruck reanimiert worden sind, zeigt signifikant bessere primäre und sekundäre Reanimationserfolge, wenn während der kardiopulmonalen Reanimation (CPR) auch eine thrombolytische Therapie durchgeführt wurde. Eine thrombolyseassoziierte Erhöhung der Blutungskomplikationen konnte nicht festgestellt werden. Das neurologische Endergebnis war in den meisten Fällen sehr gut. Für die Notfallmedizin gilt die Lysetherapie während der Reanimation derzeit nur als optionales therapeutisches Verfahren. Sie sollte speziell dann in Erwägung gezogen werden, wenn die begleitenden Umstände des Herzstillstandes günstig sind (z. B. beobachteter Herz-Kreislauf-Stillstand, Laienreanimation, persistierendes Kammerflimmern), durch die konventionellen Maßnahmen der Reanimation aber kein Wiedereintritt eines spontanen Kreislaufes (ROSC) erzielt wird. Die thrombolytische Therapie ist bestimmt

keine „Ultima-ratio“-Therapie. Die Entscheidung zur Durchführung der Thrombolyse soll frühzeitig während der CPR getroffen werden und bedeutet immer auch eine Fortsetzung der Reanimationsbemühungen für weitere 20 bis 30 Minuten. Eine prospektive, randomisierte Multizentren-Untersuchung über die Bedeutung der Thrombolyse während des Herz-Kreislauf-Stillstandes (TROICA) ist beantragt und erlaubt hoffentlich eine genauere Beurteilung der Wirkung auf Reanimierbarkeit, neurologisches Outcome und Langzeit-Überleben.

Abstract: Thrombolytic Therapy During Cardiopulmonary Resuscitation: A retrospective chart review of patients with out-of-hospital cardiac arrest who underwent attempted resuscitation by the emergency medical services (EMS) Innsbruck indicates significantly improved primary and secondary survival when thrombolytic therapy is performed during cardiopulmonary resuscitation (CPR). Increased frequency of thrombolysis-

associated bleeding complications was not observed. The neurological outcome was excellent in most cases. Administration of thrombolytics during CPR by EMS is still optional. The treatment should be considered, whenever there are favourable circumstances of cardiac arrest (e.g. witnessed cardiac arrest, bystander CPR, persistent ventricular fibrillation) and conventional resuscitation attempts fail to restore spontaneous circulation (ROSC). Thrombolytic therapy is definitely no „ultima-ratio“ therapy. The decision to start with thrombolysis should be made early during CPR and always means that resuscitation attempts are pursued for another 20 to 30 minutes. There is a proposed multicentred randomised prospective trial to investigate the impact of thrombolysis in cardiac arrest (TROICA) that hopefully allows more precise judgement regarding effectiveness on increased frequency of ROSC, neurological outcome and long-term survival. **J Kardiologie 2003; 10 (Suppl E): 10–2.**

■ Einleitung

Die Reanimierbarkeit eines Patienten hängt sowohl von patientenspezifischen Variablen (Gefäßalter, Geschlecht, Ischämietoleranz, Komorbiditäten, laufende Medikation, protektive Umstände) als auch von der Qualität der Wiederbelebungsmaßnahmen durch Laien, qualifizierte Ersthelfer und notfallmedizinisches Personal ab. Das endgültige Outcome aber wird nicht nur von den Maßnahmen am Notfallort bestimmt, sondern auch von der Qualität der intensivmedizinischen und stationären Versorgung und den Rehabilitationsmaßnahmen (Abb. 1). Die Wirksamkeit der thrombolytischen Therapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder massiver Pulmonalembolie wurde in zahlreichen Studien beschrieben. Beim akuten Myokardinfarkt kann die Prognose durch Lysetherapie nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ verbessert werden, wenn die Lysierung möglichst frühzeitig, also noch am Notfallort, durchgeführt wird [1]. Es verwundert aber, daß bei vergleichbarem Pathomechanismus mit zusätzlichen Rhythmusstörungen und kardialem Stillstand die Indikation zur Lysetherapie so zurückhaltend gestellt wird. Gerade beim Herz-Kreislauf-Stillstand aus nichttraumatischer Ätiologie kann durch frühzeitige Lysetherapie eine bessere Reanimierbarkeit erreicht werden und ist bei ca. 70 % der Patienten, deren Herz-Kreislauf-Stillstand eine thromboembolische Ursache hat, auch ein erster Schritt zur Behandlung der zugrundeliegenden Ursachen.

Bereits kurz nach dem Sistieren des Kreislaufes wird durch Hypoxie und Ischämie das Gerinnungssystem aktiviert und massiv Fibrin gebildet. Die gegenregulierende endogene Fibrinolyse ist aber nicht ausreichend durch die Bildung von

Thromben zu unterbinden. Intravasale Fibrinablagerungen führen zu Hypoperfusion und Dysfunktion von Organen und sind mit signifikant höherer Mortalität assoziiert [2]. Die Aktivierung der Blutgerinnung nach Herzstillstand wird nicht durch adäquate Aktivierung der endogenen Fibrinolyse ausgeglichen [3]. Trotz der guten Behandlungsergebnisse nach thrombolytischer Therapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder massiver Pulmonalembolie ist bisher nur wenig berichtet worden, ob durch das Auflösen frischer Thromben, Viskositätsverminderung und durch Verbesserung der Mikroperfusion während der kardiopulmonalen Reanimation (CPR) auch das Ausmaß der Reperfusion/Ischämie (Postreanimationssyndrom) verringert werden kann und die zerebrale Perfusion nachhaltig verbessert wird [4].

■ Patienten und Methoden

In einer retrospektiven Datenanalyse wurden alle Reanimationen untersucht, die in einem Zeitraum von 6 Jahren (1. 1. 1993–31. 12. 1998) vom NAW-Team Innsbruck durch-

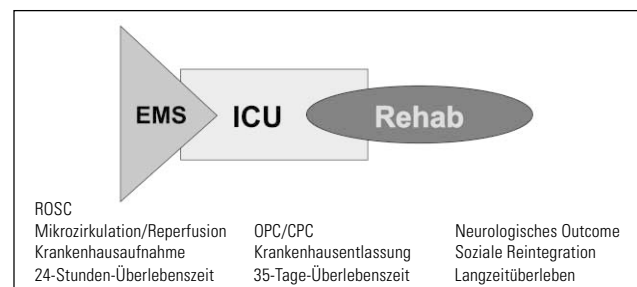


Abbildung 1: Das Outcome wird wesentlich beeinflusst vom Zusammenwirken der Erstversorgung, Intensivpflege und Rehabilitation: Die Qualität der Maßnahmen am Notfallort und in der Notaufnahme (EMS) bestimmen das Ausmaß der primären Überlebenschance, die Qualität der intensivmedizinischen und stationären Versorgung (ICU) verbessert die sekundäre Überlebbarkeit, die Rehabilitationsmaßnahmen (Rehab) erhöhen den Grad der letztlich erreichbaren Überlebensqualität.

Von der Universitätsklinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin, Innsbruck.

Korrespondenzadresse: Dr. med. Wolfgang Lederer, Universitätsklinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck; E-Mail: wolfgang.lederer@uibk.ac.at.

geführt wurden [5]. Die Verwendung der Lysetherapie unter Reanimation unterlag dem Ermessen des einzelnen Notarztes. Bei 401 Herz-Kreislauf-Stillständen aus vermuteter kardiovaskulärer Ursache wurde in 108 Fällen rekombinanter Gewebeplasminogenaktivator (50 mg rt-PA, Alteplase, Actilyse®) verabreicht. Alteplase ist die rekombinante Version des natürlichen t-PA und bewirkt durch Aktivierung von fibringebundenem Plasminogen die Spaltung von Fibrin. Eine systemische Wirkung wird besonders nach Bolusgabe erreicht und führt zusätzlich zur Spaltung von Fibrinogen, Faktor V und Faktor VIII. Zusätzlich zur Fibrinolyse wurde in einem Fünftel der Fälle Heparin 5.000 bis 10.000 I.U. gegeben, in einem Viertel der Fälle wurde Acetylsalicylsäure 300–500 mg injiziert.

■ Ergebnisse

In einer telefonischen Befragung von 51 Notärzten des EMS Innsbruck im Jahre 1998 waren 2/5 der Befragten durchaus bereit, während der CPR eine fibrinolytische Therapie durchzuführen, weitere 2/5 konnten sich vorstellen, daß es einzelne Fälle geben könnte, bei denen eine Fibrinolyse indiziert sein könnte, 1/5 lehnte die präklinische Lyse unter den Bedingungen der Reanimation generell ab. Aus einer Gesamtzahl von 712 Reanimationen zwischen 1. 1. 1993 und 31. 12. 1998 wurden 401 Reanimationen von 30- bis 80jährigen Patienten ausgewählt, bei denen weder Trauma, Beinahe-Ertrinken, Intoxikation oder Suizid zugrundeliegende Ursache waren. In 108 Fällen wurde präklinisch lysiert. Durch die fehlende Randomisierung sind die präklinischen Bedingungen der CPR nur bedingt vergleichbar. Kreislaufstillstand wurde in ca. 41 % der Fälle beobachtet, eine Laienreanimation vor Eintreffen der EMS aber nur in 26 % durchgeführt. In etwa der Hälfte der Fälle ereignete sich der Stillstand in der Wohnung. Der häufigste Rhythmus im Erst-EKG war Kammerflimmern bei 51 %, Asystolie wurde bei 35 % vorgefunden. Wiederkehr eines spontanen Kreislaufes (70 % vs. 53 %; $p = 0,001$), 24-Stunden-Überlebenszeit (48 % vs. 33 %; $p = 0,003$), 35-Tage-Überlebenszeit (26 % vs. 15 %; $p = 0,021$) und Krankenhausentlassung (25 % vs. 14 %; $p = 0,018$) wurden signifikant häufiger bei Patienten erreicht, die zusätzlich zu den Standardmaßnahmen der CPR Alteplase erhalten hatten (Tab. 1). Von den 27 überlebenden Patienten, die vom Krankenhaus entlassen worden waren, konnten 19 Patienten direkt nach Hause zurückkehren, 7 wurden in ein Rehabilitationszentrum aufge-

nommen, und ein Patient wurde auf eine neurologische Station transferiert.

Die Anzahl von CPR- und thrombolyseassoziierten Blutungskomplikationen war in beiden Gruppen niedrig. Das neurologische Ergebnis zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung nach der Cerebral Performance Category (CPC) war sehr gut. Ein CPC von 1 wurde bei den meisten Patienten diagnostiziert. CPC 2 war selten, CPC 3 wurde nur bei zwei Patienten festgestellt und korrelierte mit langen Stillstandszeiten vor Eintreffen des NAW-Teams. In einer Nachfolgeuntersuchung 5 Jahre nach erfolgreicher CPR waren noch 2/3 der Patienten am Leben. Wenn sich auch mehr als die Hälfte der Patienten im Ruhestand befanden, konnten die meisten ihren früheren Tätigkeiten nachgehen. Mit Ausnahme zweier Patienten mit apallischem Syndrom wurden alle CPC-Werte mit 1 kategorisiert.

■ Diskussion

Hypothese I: Thrombolyse verbessert die Perfusion durch Auflösen frischer Thromben

Bei mehr als 70 % der akuten Herz-Kreislauf-Stillstände aus nichttraumatischer Ursache liegen kardiovaskuläre Erkrankungen zugrunde. Wenn die Lysetherapie bei akutem MCI und massiver PE so effizient ist, müßte durch Lysierung während der CPR ein besseres Reanimationsergebnis zu erreichen sein. Zu Erwarten ist einerseits das Auflösen eines frischen Thrombus und damit eine Verbesserung der Perfusionsbedingungen. Andererseits sollte die durch Lyse erreichte Viskositätsverminderung gerade unter den eingeschränkten Bedingungen einer Herz-Kreislauf-Wiederbelebung (unter guten Bedingungen wird ca. ein Fünftel des ursprünglichen Herzminutenvolumens erreicht) zu besseren Flußbedingungen in der Mikrozirkulation führen. Gando hat in einer japanischen Untersuchung bei 63 Patienten, die nach Herz-Kreislauf-Stillstand unter Reanimation in die Notaufnahme gebracht worden waren, über einen femoralen Katheter Blut zur Bestimmung der Gerinnungsparameter abgenommen [2]. Die Abnahmen erfolgten 30 Minuten und 60 Minuten nach Stillstand. Bei den primär erfolgreich reanimierten Patienten ($n = 28$) wurden weitere Bestimmungen nach 24 und 48 Stunden durchgeführt. Gando konnte feststellen, daß bereits kurz nach Sistieren des Kreislaufs die Aktivierung des Gerinnungssystems erfolgt und massiv Fibrin gebildet wird. Die gegenregulierende endogene Fibrinolyse war nicht in der Lage, die Bildung von Thromben zu unterbinden. Die Gerinnungsparameter waren besonders hoch bei jenen Patienten, bei denen es nicht mehr gelungen war, einen spontanen Kreislauf wiederherzustellen. Initial stiegen Fibrinopeptid A (FPA) auf das ca. 100fache, die quervernetzten Fibrinbruchstücke (D-Dimer) auf das ca. 50- bis 100fache. Auch die Gewebeplasminogenaktivatorenaktivität erhöhte sich auf das ca. 50fache. Plasminogenaktivatorinhibitor-1-Antigen vervierfachte sich nach 1–2 Tagen.

Diese Ergebnisse konnten zum Teil in einer deutschen Untersuchung von Böttiger und Mitarbeitern bestätigt werden [3]. Bei 23 Patienten mit außerklinischem Herz-Kreislauf-Stillstand wurde die Gerinnung zu Beginn der erweiterten Wiederbelebensmaßnahmen nach 15 Minuten und nach 30 Minuten Reanimationszeit untersucht. Bei allen Patienten

Tabelle 1: Reanimationserfolg und neurologisches Outcome bei 108 lysierten Patienten (NAW Innsbruck)

Reanimationserfolg	n = 108
Beobachteter Stillstand (%)	59 (55)
Laienreanimation (%)	22 (20)
Spontaner Kreislauf nach CPR (%)	76 (70)
24-Stunden-Überleben (%)	52 (48)
Entlassung nach Hause (%)	27 (25)
Neurologisches Outcome	n = 27
CPC=1 (Entlassung) (%)	22 (81)
CPC=1 (5 Jahre) (%)	17 (89)

CPC = cerebral performance category

wurde eine markante Aktivierung der Gerinnung nachgewiesen. Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT) war ca. 200fach, die Fibrinmonomerkonzentration ca. 10- bis 20fach erhöht. Im Vergleich zu Gando waren die Meßwerte der endogenen Fibrinolyse (D-Dimer und PAI-I) nur leicht erhöht. Bei 7 Patienten konnte das Wiedereintreten eines spontanen Kreislaufes (ROSC) erreicht werden.

Hypothese 2: Die Thrombolyse verringert Reperfusion/Ischämie durch Verbesserung der Mikroperfusion

Das unter konventioneller Herz-Kreislauf-Wiederbelebung (CPR) erzielbare Herzminutenvolumen beträgt oft weniger als 25 % der normalen Leistung. Folglich kann über eine verbesserte Mikroperfusion auch bei eingeschränkter kardialer Funktion ein insgesamt besseres Outcome erreicht werden. Das Gesamtschadensereignis, das einem Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand widerfährt, ist nicht nur auf die Zeit der primären Ischämie/Hypoxie beschränkt. Gelingt es, einen spontanen Kreislauf wiederherzustellen, so bedeutet dies nicht gleichzeitig, daß auch die Organperfusion wieder ausreichend stattfindet. Die Folge ist, daß in minderperfundierten Organanteilen der Ischämieschaden und der damit verbundene Gewebsuntergang weitergehen und damit das letztlich erreichbare Outcome der CPR schlechter ist, als es durch die primäre Stillstandszeit zu erwarten wäre [4]. Die Ursache für dieses Postreanimationssyndrom liegt zum Teil in einer durch Thrombenbildung verlegten Mikrozirkulation. Ein rasches Wiederherstellen insbesondere der zerebralen Perfusion ist daher unbedingt anzustreben.

Für die Untermauerung der zweiten Hypothese möchte ich die Ergebnisse eines Tierversuches heranziehen, auch wenn ich mir durchaus bewußt bin, daß man Ergebnisse aus Tierversuchen nur bedingt auf den Menschen übertragen kann. Fischer hat 14 Katzen in allgemeiner Narkose intubiert und beatmet [7]. Anschließend wurde mittels Strom ein Herz-Kreislauf-Stillstand ausgelöst, die Beatmung wurde unterbrochen. Nach 15 Minuten wurden die Tiere reanimiert und defibrilliert. Ein Teil der Tiere wurde mit Gewebefibrinogenaktivatoren (rt-PA) lysiert. Ungefähr 30 Minuten nach ROSC wurde der Versuch terminiert. Die mikroskopische Untersuchung der zerebralen Perfusion zeigte bei 5/5 der lysierten Tiere homogene Verhältnisse, während dies nur bei 1/8 der Kontrolltiere beobachtet wurde. Die Untersuchung von Frontalschnitten zeigt immerhin noch in 7 % der Schnitte bei den lysierten Tieren Regionen mit Minderperfusion im Vergleich zu 28 % der Frontalhirnschnitte bei den Kontrolltieren.

Hypothese 3: Verbessertes neurologisches Ergebnis nach Lysetherapie während der CPR

Hinweise für verbesserte neurologische Ergebnisse nach Thrombolyse sind in kleineren Patientengruppen beschrieben worden [8–10]. Mikrothromben, welche die Zirkulation verlegen, sind durch Lysierung auflösbar und können damit zu einer qualitativ besseren Perfusion im Kapillarbereich der Organe führen. Insbesondere der neurologische Zustand des Patienten ist damit deutlich besser zu erwarten als nach konventioneller Reanimationen. Die guten neurologischen Ergebnisse unserer Untersuchung wurden von Ruiz-Bailen et al.

bestätigt [9]. Bei 67 Patienten, die nach thrombolytischer Therapie bei akutem MCI einen Herz-Kreislauf-Stillstand erlitten hatten und erfolgreich wiederbelebt worden waren, war die Mortalität deutlich niedriger (18 % vs. 46 %), das Auftreten eines kardiogenen Schocks seltener (14 % vs. 39 %) und eine hypoxische Enzephalopathie signifikant weniger häufig (9 % vs. 40 %) als bei nichtlysierten reanimierten Patienten. Voipio et al. beobachteten verbesserte Ergebnisse in einer retrospektiven Untersuchung, in der die Thrombolyse erst nach erfolgreicher CPR durchgeführt worden war [10]. Bei 64 von insgesamt 68 Patienten wurde eine Verbesserung der Reperfusion erreicht, 63 (93 %) wurden in ein Krankenhaus gebracht, 36 (53 %) konnten lebend entlassen werden. Eindrucksvoll ist das neurologische Ergebnis mit einer Overall performance category bei Entlassung von immerhin OPC = 1–2 bei 60 %.

■ Schlußfolgerung

Die retrospektiven Auswertungen von Reanimationsergebnissen und die Untersuchung von Langzeitüberlebenden am NAW Innsbruck ergeben:

1. Die thrombolytische Therapie unter CPR beim prähospitalen Herz-Kreislauf-Stillstand ist wirksam und sicher.
2. Durch thrombolytische Therapie während der CPR können signifikant bessere primäre und sekundäre Reanimationserfolge erreicht werden.
3. Massive Blutungskomplikationen unter Reanimation und Lysetherapie werden nicht signifikant häufiger beobachtet als unter Reanimation ohne Lysetherapie.
4. Das neurologische Ergebnis nach Krankenhauserkrankung und bei Langzeitüberlebenden ist insgesamt sehr gut.

Weitere prospektive, randomisierte Untersuchungen über die Thrombolyse während des Herzstillstandes (TROICA) sind notwendig, um den eigentlichen Stellenwert der präklinischen Lysetherapie unter den Bedingungen der Reanimation zu ermitteln.

Literatur:

1. Grijsseels EW, Bouten MJ, Lenderink T, Deckers JW, Hoes AW, Hartman JA, van der Does E, Simoons ML. Pre-hospital thrombolytic therapy with either alteplase or streptokinase. Practical applications, complications and long-term results in 529 patients. *Eur Heart J* 1995; 16: 1833–8.
2. Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Nakanishi Y. Massive fibrin formation with consecutive impairment of fibrinolysis in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Thrombosis Haemostasis* 1997; 77: 78–82.
3. Böttiger BW, Motsch J, Bohrer H, Boker T, Aulmann M, Nawroth PP, Martin E. Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation* 1995; 92: 2572–8.
4. Safar P, Behringer W, Böttiger BW, Sterz F. Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest. *Crit Care Med* 2002; 30: 140–4.
5. Lederer W, Lichtenberger C, Pechlaner C, Kroesen G, Baubin M. Recombinant tissue plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in 108 patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2001; 50: 71–6.
6. Böttiger BW, Bode C, Kern S, Gries A, Gust R, Glatzer R, Bauer H, Motsch J, Martin E. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 1583–5.
7. Fischer M, Böttiger BW, Popov-Cenic S, Hossmann KA. Thrombolysis using plasminogen activator and heparin reduces cerebral no-reflow after resuscitation from cardiac arrest: an experimental study in the cat. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1214–23.
8. Schreiber W, Gabriel D, Sterz F, Muellner M, Kuerkciyan I, Holzer M, Laggner AN. Thrombolytic therapy after cardiac arrest and its effect on neurological outcome. *Resuscitation* 2002; 52: 63–9.
9. Ruiz-Bailen M, Aguayo-de-Hoyos E, Serrano-Corcoles MC, Diaz-Castellanos MA, Ramos-Cuadra JA, Reina-Toral A. Efficacy of thrombolysis in patients with acute myocardial infarction requiring cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1050–7.
10. Voipio V, Kuisma M, Alaspa A, Manttari M, Rosenberg P. Thrombolytic treatment of acute myocardial infarction after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2001; 49: 251–8.

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](#)