

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Blutungsrisiko und Transfusionspolitik beim akuten Koronarsyndrom: ein Paradigmenwechsel

Metzler B

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2009; 16

(1-2), 26-28

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,-

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

Blutungsrisiko und Transfusionspolitik beim akuten Koronarsyndrom: ein Paradigmenwechsel

B. Metzler

Kurzfassung: In den im Jahr 2007 publizierten neuen Guidelines der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) zur Therapie des Myokardinfarktes wird auf das Thema „Blutungsrisiko und Transfusionspolitik“ in einem eigenen Kapitel Bezug genommen. Der Umstand, dass die Risikofaktoren für eine Blutung und die für ein neuerliches ischämisches Ereignis weitgehend die gleichen sind und dass die Hochrisikopatienten beiden Risiken ausgesetzt sind, macht bei dieser Patientengruppe eine besonders überlegte Vorgehensweise erforderlich.

Das Auftreten einer Blutung im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms (AKS) ist mit einer signifikant höheren Mortalität verbunden, ebenso ist eine Bluttransfusion in dieser Situation nachteilig bzw. bestenfalls neutral. Die Erkenntnis,

dass ein höherer Hämoglobingehalt und somit scheinbar mehr Sauerstoffträger nicht zu einer besseren Sauerstoffversorgung des Gewebes führen, ist derzeit noch ein ungeklärtes Paradoxon. Aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse wird derzeit von der ESC beim hämodynamisch stabilen Patienten eine Bluttransfusion im Rahmen eines AKS erst ab einem Hämoglobinwert von < 8 g/dL empfohlen.

Abstract: Bleeding Risk and Blood Transfusion in Acute Coronary Syndromes: a Paradigm Shift. The new European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the treatment of acute coronary syndrome published in 2007 deal with the issue of “bleeding risk and red cell transu-

sion” in a special chapter. The knowledge that the risk factors for both bleeding and ischaemic events are mostly the same, and that high-risk patients are exposed to both risks, must be kept in mind when planning therapeutic strategies in these patients. Bleeding in the setting of acute coronary syndrome is associated with a significantly higher mortality and the same or at best a neutral association has been shown for red cell blood transfusions. It is paradoxical that greater oxygen delivery does not lead to an improvement in tissue use. The new guidelines of the ESC based on published studies do not recommend at present blood cell transfusion in haemodynamically stable patients until haemoglobin level drops below 8 g/dL. **J Kardiologie 2009; 16: 26–8.**

■ Zunehmende Blutungshäufigkeit

Durch die, im Vergleich zur früheren Infarktbehandlung, heutzutage wesentlich stärkeren gerinnungshemmenden (antithrombotisch und Anti-Plättchen) Medikamente bzw. die Mehrfachtherapien mit gerinnungshemmenden Substanzen, die an verschiedenen Punkten angreifen, wie beispielsweise Aspirin, Clopidogrel, Heparin und GPIIb/IIIa-Antagonisten oder direkte Thrombininhibitoren, rückt die Behandlung der möglichen Blutungskomplikationen zunehmend in das Interesse der Kardiologen. In den im Jahr 2007 von der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft neu herausgegebenen Richtlinien zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms (AKS) ist dieser Thematik ein eigenes Kapitel gewidmet worden [1].

■ Blutung: Ursache oder Folge?

Die beschriebene Verbindung zwischen Blutungsereignissen und weiteren ischämischen Ereignissen kann einerseits eine Blutung als Folge einer ischämischen Komplikation und deren Behandlung sein, andererseits kann die Blutung einer thrombotischen Komplikation vorausgehen [2]. Diese Frage wurde bisher in keiner Studie analysiert, für die erste Erklärung spricht, dass Patienten mit einem Thrombus einer längeren und höher dosierten antithrombotischen Therapie ausgesetzt werden, für die zweite mögliche Erklärung spricht hingegen, dass eine Blutung ein sehr starker Stimulus für eine Thrombose ist. Als Folge dieser schwierigen Frage, nämlich ob die Blutung zu einer thrombotischen Komplikation führt

oder aber Folge einer solchen ist, ist die Blutung in einigen rezenten Studien als primärer Endpunkt definiert worden. Da potentere gerinnungshemmende Medikamente typischerweise die Häufigkeit der thrombotischen Ereignisse reduzieren, im Gegenzug dafür aber die Häufigkeit der Blutungsereignisse steigern, sind so definierte Endpunkte problematisch und nicht allgemein akzeptiert [2].

Durch neue Erkenntnisse in zuletzt publizierten Arbeiten ist die über viele Jahre befolgte „10/30-Regel“, d. h. ein anzustrebender Ziel-Hämoglobinwert (Hb) von ≥ 10 g/dL bzw. ein Hämatokritwert von ≥ 30 %, in Frage gestellt [3, 4]. Blutungskomplikationen sind die häufigsten nicht-ischämischen Komplikationen bei der Behandlung eines AKS. Die Blutungen können ihrer Schwere entsprechend in „major“, „minor“ oder „minimal“ unterteilt werden. Als „major“ wird eine intrazerebrale Blutung oder eine Blutung mit einem Hb-Abfall von ≥ 5 g/dL bezeichnet, als „minor“ eine Blutung mit einem Hb-Abfall von 3 bis < 5 g/dL, als „minimal“ eine mit einem Hb-Abfall von < 3 g/dL. Trotz aller Limitationen dieser Einteilung und der oft in den verschiedenen Studien nicht einheitlich definierten bzw. dokumentierten Blutungen wird angenommen, dass zwischen 2 und 8 % aller Patienten mit einem nicht ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI-AKS) eine „major“ Blutung erleiden [1]. Naturgemäß sind die aus Registern gewonnenen Zahlen über die Blutungshäufigkeit etwas höher als diejenigen aus randomisierten Studien.

■ Risikofaktoren

Die wichtigsten Prädiktoren für ein Blutungsereignis sind Alter, weibliches Geschlecht, Blutungsanamnese, arterielle Hypertonie und Niereninsuffizienz (Tab. 1). Für einige dieser Faktoren ist eine strenge Dosisabhängigkeit gezeigt, für die Niereninsuffizienz sogar ein exponentieller Zuwachs des Risikos in Abhängigkeit von der Kreatininclearance [5]. Das Risiko einer „major“ Blutung im Rahmen eines AKS wird in

Eingelangt am 1. April 2008; angenommen nach Revision am 5. Juli 2008.

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin III/Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Mag. Dr. Bernhard Metzler, Universitätsklinik für Innere Medizin III/Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: bernhard.metzler@uki.at

Tabelle 1: Prädiktoren für das Auftreten einer „major“ Blutung im Rahmen eines AKS (multivariates Modell).

	OR	98 %-CI	p-Wert
Alter (pro 10 Jahre)	1,22	1,1–1,3	0,0002
Weibl. Geschlecht	1,36	1,1–1,7	0,0116
Renale Retention	1,53	1,1–2,1	0,0062
Blutungsanamnese	2,18	1,1–4,1	0,014
MAP (pro 10 mmHg)	1,14	1,0–1,3	0,019
Diuretika	1,91	1,5–2,5	< 0,0001
GPIIb/IIIa	1,86	1,4–2,4	< 0,0001
Thrombolyse und GPIIb/IIIa	4,19	1,7–10,4	0,002
i.v. inotrope Medikation	1,88	1,3–2,6	0,0002
Rechtsherzkatheter	2,01	1,4–2,9	0,0003
PCI	2,24	1,5–2,5	< 0,0001

Tabelle 2: Mögliche Nebenwirkungen einer Bluttransfusion

- Reduzierte 2,3-DPG (Diphosphoglycerin)-Spiegel, dadurch höhere O₂-Affinität
- Gesteigerte Viskosität
- Veränderungen im NO-Haushalt der Erythrozyten-Konzentrate
- Veränderte Gerinnung
- Kreislaufüberlastung
- Hämolytische Transfusionsreaktion

einer von Santopino et al. publizierten Arbeit, in welche fast 12.000 Patienten eingeschlossen wurden, bei normaler Nierenfunktion mit 2,3 % angegeben. Bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion steigt es schon auf 4,3 %, bei hochgradiger Einschränkung der Nierenfunktion gar auf 8,1 % [6]. Besonders für die oben genannten Patientengruppen scheint eine individuelle Entscheidung über das jeweilige Vorgehen und eine kritische Wahl von Art und Dosis der gerinnungshemmenden Medikation bei einem AKS entscheidend. Dies gilt auch deswegen, weil die Risikofaktoren sowohl für eine Blutung als auch für ein neuerliches thrombotisches Geschehen weitgehend die gleichen sind. Daher kann man von keiner (neuen) antithrombotischen Therapie erwarten, dass sie die Mortalität, welche von nichtmodifizierbaren Risikofaktoren (siehe oben) abhängt, zu reduzieren imstande ist.

■ Einfluss einer Blutung auf die Prognose

Verschiedene Faktoren, wie beispielsweise die hämodynamischen Konsequenzen einer Blutung, aber auch die potenziell nachteiligen Effekte einer Bluttransfusion, tragen zum schlechteren Outcome nach einer Blutung bei (Tab. 2) [3, 7]. Sowohl die In-hospital- als auch die 30-Tages-Mortalität sind nach stattgehabter „major“ Blutung im Rahmen eines AKS hochsignifikant größer [7, 8]. Während die In-hospital-Mortalität ohne Blutung mit 5,1 % angegeben wird, steigt sie beim Auftreten einer „major“ Blutung fast um den Faktor 4 auf 18,6 % an [8]. Eine Blutung triggert einen prothrombotischen und proinflammatorischen Prozess, weiters ist das Absetzen der gerinnungshemmenden Therapie bei einer Blutung, teilweise durch einen Rebound-Mechanismus, mit einem hohen Risiko verbunden [9]. Sowohl das Absetzen von Aspirin als auch das von Thienopyridinen beim Auftreten einer „major“ Blutung im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes ist mit einer ca. fünffach erhöhten In-hospital-Mortalität ver-

Tabelle 3: Empfehlungen für Blutungskomplikationen

- Abschätzen des tatsächlichen individuellen Blutungsrisikos (Dosis, Dauer, Komb.-Th., Wechsel zw. versch. Therapien, Alter, Nierenfunktion, Körpergewicht, weibl. Geschlecht, Ausgangs-Hb, invasive Therapie)
- Berücksichtigung des Risikos für Wahl der Strategie; bei Hochrisikopatienten die „schonungsvollste“ Strategie wählen
- Minor Blutung ohne Absetzen der Therapie behandeln
- Major Blutung erfordert meist Absetzen u./o. Neutralisation der Gerinnungstherapie
- KEINE Bluttransfusion bei hämodyn. stabilen Pat. mit Hb > 8 g/dL

bunden, das Absetzen von Heparin (niedermolekulares oder unfractioniertes Heparin) mit einer doppelt so hohen In-hospital-Mortalität, verglichen mit der bei kontinuierlicher Gabe der jeweiligen gerinnungshemmenden Therapie [9]. Dabei ist besonders das Risiko einer Stentthrombose beim Absetzen der dualen Antiplättchentherapie zu berücksichtigen. Eine bei einer Blutung gegebenenfalls erforderliche Operation stellt ebenfalls ein erhöhtes Risiko dar. Nach erforderlichem Absetzen der gerinnungshemmenden Therapie wird nach Sistieren der Blutung der Wiederbeginn der gerinnungshemmenden Therapie innerhalb eines Tages empfohlen [10]. Dies bedarf aber naturgemäß, vor allem bei kritischen Operationsregionen wie beispielsweise neurochirurgischen Eingriffen oder auch bei transurethralen Prostataresektionen, aufgrund der großen Wundfläche und der nicht gezielt möglichen Blutstillung, oft einer individuell zu treffenden Entscheidung. Eine „minor“ Blutung bedarf üblicherweise nicht des Pausierens der gerinnungshemmenden Therapie, sehr wohl aber eine „major“ Blutung, es sei denn, sie ist durch eine lokale Behandlung der Blutung stillbar. Eine „major“ Blutung erfordert gegebenenfalls nicht nur das Absetzen, sondern sogar das umgehende Aufheben der gerinnungshemmenden Therapie (Tab. 3). Da sowohl Aspirin als auch Clopidogrel irreversible Plättchen-Inhibitoren sind und die kontinuierliche Neubildung nach Absetzen der Therapie nur ca. 10–20 % pro Tag beträgt, ist mit dem Fortbestehen eines Antiplättcheneffektes für weitere 5–10 Tage zu rechnen. Da es bisher keine geeignete medikamentöse Beeinflussung der gehemmten Plättchenfunktion gibt, ist die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (ev. sind zusätzlich auch Fibrinogen-enthaltende Plasmakonzentrate zur Wiedererlangung der Plättchenfunktion erforderlich) gegebenenfalls die einzig sinnvolle Möglichkeit, eine Blutung zu stoppen. Im Einzelfall ist das Risiko bedingt durch das Absetzen der antithrombotischen und Anti-Plättchentherapie gegenüber dem Risiko eines neuerlichen ischämischen Ereignisses abzuwägen, dies umso mehr, wenn der Patient mittels Stentimplantation behandelt worden ist! In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das (frühzeitige) Absetzen der dualen Plättchenhemmertherapie die Gefahr einer Stentthrombose um den Faktor 30 erhöhen kann [7].

■ Bluttransfusion

Die bei Blutung gegebenenfalls erforderliche Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sollte neueren Studien zufolge, zumindest beim hämodynamisch stabilen Patienten, mit großer Zurückhaltung erfolgen. In einer *Post-hoc*-Analyse von ca. 24.000 Patienten mit einem AKS zeigte sich sogar eine höhere Mortalität in der Gruppe, die während des stationären

Aufenthaltes eine Bluttransfusion erhalten hatte [3]. Im Gegensatz zu anderen Studien wurde hier die Entwicklung der Anämie während des stationären Aufenthaltes berücksichtigt und nicht die bereits bei Aufnahme ins Krankenhaus bestehende Anämie [11]. Weitere Untersuchungen mit kardiologischen Patienten, die eine restriktive (Ziel-Hb: 7–9 g/dL, Transfusion falls Hb < 7 g/dL) versus eine liberale (Ziel-Hb: 10–12 g/dL, Transfusion falls Hb < 10 g/dL) Transfusionspolitik untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass eine restriktive Therapie mit Bluttransfusionen zumindest gleich wirksam ist [12]. Im 30-Tages-Überleben zeigten sich in beiden Gruppen völlig deckungsgleich verlaufende Kaplan-Meier-Kurven mit einem p-Wert von 0,95. Das vermehrte Auftreten von lebensbedrohlichen Komplikationen, u. a. von mehr Myokardinfarkten und mehr Lungenödemen, war eindeutig mit der liberalen Transfusionspolitik assoziiert [12, 13]. Anzumerken ist für die oben genannten Studien, dass die verabreichten Blutkonserven noch nicht „leukozytenarm“ gefiltert worden sind. Neuere Studien weisen auf einen kürzeren Intensivstationsaufenthalt, eine geringere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines postoperativen Multiorganversagens, jedoch auf keinen Mortalitätsunterschied bei Verabreichung von leukozytenarmen Blutkonserven hin [14].

Eine große retrospektive Studie, die einen Zusammenhang zwischen Hämoglobinwert und Überleben bei Herzinfarktpatienten zeigen konnte, ist wegen mehrerer methodischer Schwächen in ihrer Aussage fraglich, u. a. sind keine Patienten < 65 Jahre inkludiert worden, weiters wurden die Blutungen, die innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme ins Krankenhaus aufgetreten sind, nicht berücksichtigt, ebenso die innerhalb der ersten 48 Stunden verstorbenen Patienten. Weiters waren in der Gruppe von Patienten mit dem niedrigsten Hb (1,7–8,1 g/dL) die Zahl der schockierten Patienten am höchsten [11]. Die Annahme, dass ein durch Verabreichen von Erythrozytenkonzentraten erreichter höherer Hb-Wert eine bessere Sauerstoffversorgung des Gewebes mit sich bringt, konnte auch in (tier-) experimentellen Studien nicht bestätigt werden [15]. Erst bei einer sehr schweren Anämie kommt es durch eine gesteigerte Sauerstoffzufuhr auch zu einer gesteigerten Gewebsoxygenierung [13]. Der Mechanismus für dieses scheinbare Paradoxon ist noch nicht geklärt. Veränderungen in der NO-Biologie der Erythrozyten und vor allem ein erniedrigter 2,3-Diphosphoglycerinsäure-Wert in den Erythrozyten der Blutkonserven, welcher die Sauerstoffabgabe an das Gewebe negativ beeinflusst, scheinen mögliche Erklärungen zu sein [16, 17]. Dabei dürfte das Alter der Blutkonserven eine bedeutende Rolle spielen. In einer rezent publizierten Arbeit, die fast 3000 Patienten nach einer kardialen Operation umfasste, konnte gezeigt werden, dass Erythrozytenkonzentrate, die länger als zwei Wochen gelagert wurden, sowohl mit einem signifikant höheren Risiko für die Entwicklung von postoperativen Komplikationen als auch einem schlechteren Langzeitüberleben verbunden sind [18].

Hb-Wert von > 8 g/dL keine Erythrozytenkonzentrate zu verabreichen [1]. Weiters zeigten die jüngeren Studien, dass für die Prognose eines Patienten nach AKS die Verhinderung einer Blutung gleich bedeutend wie die Verhinderung eines neuen ischämischen Ereignisses ist und daraus eine signifikante Reduktion der Mortalität resultiert. Die Berücksichtigung des individuellen Blutungsrisikos (z. B. gerinnungshemmende Kombinationstherapien, Alter, weibliches Geschlecht, eingeschränkte Nierenfunktion) sollte für die Wahl der Behandlungsstrategie beim Patienten mit einem AKS herangezogen werden. Weiters ist auf eine dem Patienten angepasste Dosis der gerinnungshemmenden Therapie und zusätzlich auf einen möglichst schonenden Gefäßzugang (radial vor femoral) bei einer geplanten perkutanen Koronarintervention (PCI) zu achten.

Literatur:

- Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598–660.
- Berger PB, Manoukian SV. Bleeding is bad ... Isn't it? *Circulation* 2007; 116: 2776–8.
- Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292: 1555–62.
- Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, Henderson KM. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD0002042.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–305.
- Santopino JJ, Fox KAA, Golberg RJ, Budaj A, Pinero G, Avezum A, Gulba D, Esteban J, Gore JM, Johnson J, Gurfinkel EP. Creatine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2003; 89: 1003–8.
- Eikelboom JW, Metha SR, Anand SS, Xie C, Fox KAA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis on patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774–82.
- Moscucci M, Fox KAA, Cannon C, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1815–23.
- Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, Goldberg RJ, Steg PG, Goodman SG, Budaj A, Fitzgerald G, Fox KAA. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007; 116: 2793–801.
- Schroeder WS, Gandhi PJ. Emergency management of hemorrhagic complications in the era of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists, clopidogrel, low molecular weight heparin, and third-generation fibrinolytic agents. *Curr Cardiol Rep* 2003; 5: 310–17.
- Wu W, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345: 1230–6.
- Hebert PC, Hu LQ, Biro GP. Review of physiologic mechanisms in response to anemia. *Can Med Assoc J* 1997; 156: S27–S40.
- Hebert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, Tweeddale M, Pagliarello G, Schweitzer I. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular disease? *Crit Care Med* 2001; 29: 227–33.
- van Hilten JA, van de Watering LMG, van Bockel JH, van de Velde CJ, Kievit J, Brand R, van den Hout WB, Geelkerken RH, Roumen RM, Wesselink RM, Koopman-van Gemert AW, Koning J, Brand A. Effects of transfusion with red cells filtered to remove leukocytes: randomised controlled trial in patients undergoing major surgery. *BMJ* 2004; 328: 1281–8.
- Wilkerson DK, Rosen AI, Sehgal LR, Gould SA, Sehgal HL, Moss GS. Limits of cardiac compensation in anemic baboons. *Surgery* 1988; 103: 665–70.
- Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992; 116: 393–402.
- Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Buurman W. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 1999; 116: 1233–92.
- Koch CG, Li L, Sessler D, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, Blackstone EH. Duration of Red-Cell Storage and Complications after Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2008; 358: 1229–39.

Schlussfolgerungen

Diese neuen Erkenntnisse im Zusammenhang mit Blutung und Transfusionspolitik beim AKS führten zu der in den neuen ESC-Guidelines angegebenen Richtlinie, beim hämodynamisch stabilen Patienten mit einem AKS bei einem

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