

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Statine in der Prävention des ischämischen zerebralen Insults

Bodlaj G

Journal für Kardiologie - Austrian

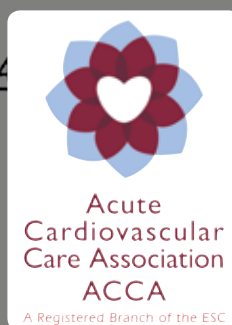
Journal of Cardiology 2002; 9

(7-8), 325-327

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

KUKI: KUNST hilft Kindern mit Herzleiden & Diabetes

Kunst hilft! Gemäß dem Logo und Motto „Sei ein bunter Vogel – heb mit uns ab“ möchte die Österreichische Gesellschaft für Kunst und Medizin (ÖGKM – www.oegkm.net) Kindern helfen, leichter ihren „Flug“ in ein erfülltes Leben anzutreten.



Die Kunsttherapie als eine psychodynamische Therapieform kann mit ihrem ganzheitlichen Ansatz die psychomotorischen, kognitiven, sprachlichen und psychosozialen Bereiche ansprechen und dabei Herzenswünsche und Herzenthemen sichtbar und begreifbar machen. Sie verfolgt das Ziel, Ressourcen zu aktivieren und den Betroffenen die Möglichkeit zu geben, psychische Inhalte symbolisch darzustellen, Gefühle auszudrücken und zu integrieren. Dies dient der Bewältigung von überfordernden Situationen, wie sie etwa durch den Verlust eines Teiles der Gesundheit und der Trauer darüber entstehen können, zur Stressbewältigung bzw. Burn-Out-Prophylaxe.

Dabei stehen meist bildnerische Tätigkeiten im Mittelpunkt, wie Fotografieren, Malen, Zeichnen und Töpfern.

Die ersten Projekte **heARTs** (Kinder und Jugendliche nach einer Herzoperation) und **diARTbetes** (Kinder und Jugendliche mit insulinpflichtigem Typ-1-Diabetes) haben bereits begonnen. Eine erfahrene Kunsttherapeutin wird über 25 Wochen einen kostenlosen, offenen Kurs abhalten, während dessen die Kinder mittels künstlerischen Gestaltens spielerisch lernen werden, sich für schwierige Alltagssituationen zu wappnen.

Die KUKI-Initiative konnte dank einiger Sponsoren initiiert werden. Allerdings ist eine Weiterführung und eventuelle Ausweitung nur durch Beteiligung weiterer Sponsoren und Privatpender möglich.

Die ÖGKM-Mitglieder stellen für diesen Zweck auch eigene Kunstwerke zur Verfügung. Die Einnahmen aus deren Verkauf fließen ebenfalls in das KUKI-Projekt.

Weitere Informationen:
www.oegkm.net/kuki

Unterstützende Spenden erbeten an:
IBAN AT20 2011 1827 4316 6202

Statine in der Prävention des ischämischen zerebralen Insults

G. Bodlaj

Kurzfassung: Neuere Studien zeigen, daß Statine nicht nur das KHK-Risiko, sondern auch das Risiko eines ischämischen zerebralen Insults bei KHK-Patienten vermindern, unabhängig davon, ob die Cholesterinspiegel erhöht sind oder nicht. Neben ihren lipidsenkenden Eigenschaften vermindern Statine entzündliche, proliferative und thrombogene Prozesse in der Plaque und vermindern die endotheliale Dysfunktion und Thrombozytenaktivierung, die mit der Hypercholesterinämie assoziiert ist.

Weitere klinische Studien sind erforderlich, um den Nutzen einer Statintherapie bei Insultpatienten ohne KHK und ihre Bedeutung in der Primärprävention zu untersuchen.

Abstract: Statins in prevention of stroke. Recent trials indicate that treatment with statins reduces not only the risk of coronary artery disease, but also the risk of stroke in patients with a history of coronary artery disease both with and without elevations of serum cholesterol. Beyond their effects on lowering chole-

sterol, statins reduce inflammatory, proliferative and thrombogenic processes in plaque and reverse the endothelial dysfunction and platelet activation accompanying hypercholesterolaemia.

Further clinical trials are required to evaluate the benefits of statin therapy in patients with cerebrovascular disease but who have no prior history of coronary artery disease and to investigate their role in primary prevention in patients with a high risk for the development of stroke. **J Kardiol 2002; 9: 325–7.**

■ Einleitung

Die Rolle der Hypercholesterinämie als wichtiger Risikofaktor der koronaren Herzkrankheit ist seit langem unbestritten. Eine Senkung des Cholesterinspiegels führt gleichzeitig zu einer Senkung der koronaren Ereignisrate [1]. Weit weniger klar war der Einfluß von Fettstoffwechselstörungen auf die Häufigkeit ischämischer zerebraler Insulte, die 80 % der Schlaganfälle ausmachen. Zahlreiche Studien ergaben keinen Zusammenhang mit erhöhten Cholesterinwerten. Die Autoren des Multiple Risk Factor Intervention Trials, in dem 707 Schlaganfälle bei 350.977 Personen in 12 Jahren untersucht wurden, erklärten diese negative Korrelation mit einer Abnahme der ischämischen zerebralen Insulte bei gleichzeitiger Zunahme von hämorrhagischen Ereignissen [2]. Eine der größten Metaanalysen, in der 13.000 Schlaganfälle bei 450.000 Personen untersucht wurden, zeigte wiederum keine Assoziation zwischen Cholesterin und Ereignis [3].

Der Grund für die fehlende Korrelation zwischen Hypercholesterinämie und Schlaganfall in früheren Studien war, daß Personen eingeschlossen wurden, die noch kein koronares oder zerebrales Ereignis gehabt hatten und mit lipidsenkenden Maßnahmen vor der Statinära behandelt wurden.

■ Klinische und experimentelle Ergebnisse

Die Scandinavian Simvastatin Survival-Study (4S), die den Effekt von 20 bis 40 mg Simvastatin pro Tag bei Patienten mit bekannter KHK untersuchte, zeigte in einer Nebenanalyse, daß dieses Statin die Häufigkeit ischämischer zerebraler Insulte deutlich vermindern konnte [4]. In der Cholesterol and Recurrent Events Study (CARE) führten 40 mg Pravastatin pro Tag ebenfalls zu einer signifikanten Reduktion der Insultrate bei KHK-Patienten mit durchschnittlichen Cholesterinspiegeln [5], und die West of Scotland Primary Prevention Study (WOSCOPS), die das Insultrisiko bei Männern mit Hypercholesterinämie untersuchte, ergab eine nichtsignifikante 11%ige Ereignisreduktion, ebenfalls mit Pravastatin [6].

Der Nutzen einer Statintherapie in der Prävention des ischämischen zerebralen Insults wird von 2 Metaanalysen untermauert, die zeigten, daß Statine das Insultrisiko um bis zu 30 % senken können [7, 8].

Die ACAPS-Studie ergab eine Verlangsamung oder sogar Rückbildung der Intima-Media-Verdickung der Karotiden bei Patienten, die mit Lovastatin über 3 Jahre behandelt wurden [9]; ähnliche Ergebnisse gibt es für Pravastatin (PLAC-II- und LIPID-Studie) [10, 11].

Da der protektive Effekt jedoch wesentlich früher eintrat, als durch die Lipidsenkung zu erwarten gewesen wäre, lag die Vermutung nahe, daß Statine neben ihrer cholesterinsenkenenden Wirkung noch andere Effekte haben [12]. Diese Vermutung wurde durch koronarangiographische Untersuchungen, in denen eine nur geringe Plaquerregression bei deutlicher klinischer Prognoseverbesserung beobachtet wurde, bestärkt.

Die Atorvastatin Versus Revascularization Treatment-Study (AVERT) zeigte bereits nach 18 Monaten eine 36%ige Risikoreduktion für ischämische Ereignisse bei KHK-Patienten, die mit 80 mg Atorvastatin pro Tag behandelt wurden, verglichen mit KHK-Patienten, die nur einer Angioplastie unterzogen wurden [13].

Man kann prinzipiell 2 Arten von Statineffekten unterscheiden:

1. Cholesterinsenkung und damit verbundene Effekte
2. Pleiotrope Effekte

Statine führen zu einer Verminderung des Cholesteringehaltes und der Anzahl von Schaumzellen in der Plaque durch geringere Ablagerung und vermehrtem Efflux. Diese Veränderungen bewirken eine Stabilisierung und vermindern das Risiko einer Plaqueruptur [14].

Weiters konnte sowohl *in vitro* als auch *in vivo* gezeigt werden, daß Pravastatin die Cholesterinsynthese in Makrophagen direkt beeinflusst und deren Aktivität hemmt [15]. Eine Verminderung der Makrophagenaktivität führt ebenfalls zur Plaquestabilisierung, da Makrophagen Metalloproteinasen produzieren (Kollagenase, Gelatinase und Stromelysin), die Teile der fibrösen Plauekappe auflösen können und so die Rupturgefahr erhöhen [16]. Fluvastatin hemmt die Freisetzung des Tissue Factor aus kultivierten Makrophagen, was zur Verminderung thrombotischer Ereignisse beitragen könnte [17].

Korrespondenzadresse: Dr. med. Gerd Bodlaj, AKH Linz, A-4020 Linz, Krankenhausstr. 9

Statine hemmen auch die Proliferation von glatten Muskelzellen der Gefäßwand und vermindern die Synthese von Intermediärprodukten im Cholesterinstoffwechsel, wie den Isoprenoiden, die eine Rolle bei der Zellproliferation spielen [18, 19].

Weiters haben Statine eine immunmodulierende Wirkung und können die Regulation der DNA-Transkription verändern wie auch die Zytotoxizität natürlicher Killerzellen und die antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität [20]. Es wird vermutet, daß diese immunologischen Mechanismen in der Atherogenese eine zentrale Rolle spielen und Statine so der lokalen Entzündung in der Gefäßwand entgegenwirken.

Vom Endothel produzierte vasoaktive Substanzen haben einen großen Einfluß auf den Tonus der Hirngefäße. NO wird vom Endothel gebildet und vermittelt die endothelabhängige Vasodilatation. Diese ist bei Patienten mit Atherosklerose und Hypercholesterinämie verändert [21]. LDL wird in vaskulären Endothelzellen zu oxLDL oxidiert und verursacht eine Dysfunktion des Endothels durch Störung der NO-Funktion [22]. Dies wiederum begünstigt Thrombozytenadhäsion, Makrophagenmigration, Vasokonstriktion und Leukozytenadhäsion.

Einige Studien haben gezeigt, daß sich diese endotheliale Dysfunktion unter Therapie mit Statinen rückbildet [23–25].

Da Thrombozyten eine große Rolle sowohl in der Atheroskleroseentstehung als auch in der Thrombosebildung spielen, wurde ihre Bedeutung in der Pathogenese des ischämischen zerebralen Insults in mehreren Studien untersucht. Es fanden sich eine erhöhte Aggregationsneigung, eine Zunahme des Durchschnittsvolumens und eine Verminderung der Thrombozytenzahl in der akuten und subakuten Phase der zerebralen Ischämie [26, 27]. Bei Patienten mit Hypercholesterinämie ist die Aggregationsneigung auf bestimmte Reize ebenfalls erhöht [28], eine cholesterinsenkende Therapie führt aber zu deren Verminderung. In einer Studie konnte gezeigt werden, daß Lovastatin die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation bei Patienten mit einer Typ-IIa-Hypercholesterinämie reduziert [29]. Die Mechanismen, die dazu führen, daß Statine die Plättchenaggregationsneigung vermindern, sind noch nicht ganz geklärt. Man nimmt an, daß dieser Effekt auf eine verminderte Thromboxanproduktion und eine Normalisierung der beim Hypercholesterinämiepatienten erhöhten intrazellulären Kalziumkonzentration in den Thrombozyten zurückzuführen ist [30, 31].

Neben diesen plättchenassoziierten Effekten entfalten Statine aber auch antithrombotische Wirkungen in der plasmatischen Gerinnung. So können sie zu einer Reduktion der bei der Hypercholesterinämie erhöhten Fibrinogen-, Thrombin-Antithrombin-III-Komplex-, Fibrinopeptid A-, Thrombomodulin- und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1-Spiegel führen [32–35]. All diese prothrombotischen Veränderungen scheinen auch beim ischämischen zerebralen Insult eine zentrale Rolle zu spielen.

Konklusion

Trotz zahlreicher älterer Studien, die keinen Zusammenhang zwischen erhöhten Cholesterinwerten und ischämischen Insulten herstellen konnten, ist mittlerweile unbestritten, daß die Hypercholesterinämie ein wichtiger Risikofaktor ist.

Allein die Tatsache, daß viele ischämische Schlaganfälle durch Thromboembolien hervorgerufen werden, die ihren Ursprung außerhalb des Gehirns haben, meist in den Karotiden [36], dem Aortenbogen [37] oder dem Herz [38], wo Fettstoffwechselstörungen ein wichtiger Atherosklerosierisikofaktor sind, zeigt die Bedeutung der Hypercholesterinämie in der Pathogenese des ischämischen Insults.

Der Einsatz von Statinen kann das Risiko eines ischämischen zerebralen Insults bei Gefäßpatienten um bis zu 30 % vermindern, wobei neben der Cholesterinsenkung den pleiotropen Effekten eine besondere Bedeutung zukommt.

Doch welches Statin bringt in welcher Dosierung den größten Nutzen? Und welchen Effekt haben Statine bei Personen ohne KHK? Die Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels-Studie (SPARCL) ist eine placebo-kontrollierte, prospektive Doppelblindstudie, die derzeit den Nutzen einer Therapie mit 80 mg Atorvastatin pro Tag bei 4200 Insultpatienten ohne KHK untersucht. Weiters ist derzeit die Medical Research Council/British Heart Foundation Heart Protection Study im Laufen, in die auch 2706 Insultpatienten ohne KHK eingeschlossen sind. Diese Studie untersucht den Nutzen von 40 mg Simvastatin pro Tag versus Placebo.

Weitere Studien müssen klären, ob Statine bei Hochrisiko-Patienten nicht bereits in der Primärprävention eingesetzt werden sollten.

Literatur

- Levine GN, Keaney JF, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease: clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1995; 332: 512–21.
- Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD for the MRFIT Research Group. Serum cholesterol levels and six year mortality from stroke in 350.977 men screened for the Multiple Risk Factor Interventional Trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904–10.
- Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective studies. *Lancet* 1995; 346: 1647–53.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–9.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–7.
- Blaauw GJ, Lagaay AM, Smelt AHM, Westendorp RGJ. Stroke, statins and cholesterol: a meta-analysis of randomized, placebocontrolled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 1997; 28: 946–50.
- Crouse JR, Byington RP, Hoen HM, Furberg CD. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1305–10.
- Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, Hunninghake DB, Lefkowitz DS, Probstfield J, Riley WA, Young B. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90: 1679–87.
- Crouse JR, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD. Pravastatin, lipids and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75: 455–9.
- MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, White H. Effect of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. *Circulation* 1998; 97: 1784–90.
- Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348: 1079–82.
- Pitt B, Waters D, Brown VW, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease: Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70–6.
- Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781–91.
- Keidar S, Aviram M, Maor I, Oiknine J, Brook JG. Pravastatin inhibits cellular cholesterol synthesis and increases low density lipoprotein receptor activity in macrophages: in vitro and in vivo studies. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 513–9.
- Galis Z, Sukhova G, Lark M, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaque. *J Clin Invest* 1994; 94: 2493–503.
- Colli S, Eligini S, Lalli M, Camera M, Paoletti R, Tremoli E. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages: a novel mechanism of protection against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 265–72.
- Rogler G, Lackner KJ, Schmitz G. Effects of fluvastatin on growth of porcine and human vascular smooth muscle cells in vitro. *Am J Cardiol* 1995; 76: 114A–116A.

19. Munro E, Patel M, Chan P, Betteridge L, Clunn G, Gallagher K, Hughes A, Schachter M, Wolfe J, Sever P. Inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by lovastatin: the role of isoprenoid intermediates of cholesterol synthesis. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 766–72.
20. McPherson R, Tsoukas C, Baines MG, Vost A, Melino MR, Zupkis RV, Pross HF. Effects of lovastatin on natural killer cell function and other immunological parameters in man. *J Clin Immunol* 1993; 13: 439–44.
21. Harrison DG, Freiman PC, Armstrong ML, Marcus ML, Heistad DD. Alterations in vascular reactivity in atherosclerosis. *Circ Res* 1987; 61: 1174–80.
22. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270: 319–24.
23. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, Takeshita A. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89: 2519–24.
24. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Bocuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481–7.
25. O'Discroll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95: 1126–31.
26. Dougherty JH, Levy DE, Weksler BB. Platelet activation in acute cerebral ischemia: serial measurements of platelet function in cerebrovascular disease. *Lancet* 1977; 309: 821–4.
27. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke* 1995; 26: 995–9.
28. Badimon JJ, Badimon L, Turitto VT, Fuster V. Platelet deposition at high shear rates is enhanced by high plasma cholesterol levels: in vivo study in the rabbit model. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 395–402.
29. Mayer J, Eller T, Brauer P, Solleder EM, Schafer RM, Keller F, Kochsiek K. Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. *Ann Hematol* 1992; 64: 196–201.
30. Notarbartolo A, Davi G, Averna M, Barbagallo CM, Ganci A, Giammarresi C, La Placa FP, Patrono C. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 247–51.
31. Le Quan Sang KH, Levenson J, Megnien JL, Simon A, Devynck MA. Platelet cytosolic Ca⁺⁺ and membrane dynamics in patients with hypercholesterolemia: effects of pravastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 759–64.
32. Wada H, Mori Y, Kaneko T, Wakita Y, Nakase T, Minamikawa K, Ohiwa M, Tamaki S, Tanigawa M, Kageyama S, Deguchi K, Nakano T, Shirakawa S, Suzuki K. Elevated plasma levels of vascular endothelial cell markers in patients with hypercholesterolemia. *Am J Hematol* 1993; 44: 112–6.
33. Resch KL, Ernst E, Matrai A, Paulsen HF. Fibrinogen and viscosity as risk factors for subsequent cardiovascular events in stroke survivors. *Ann Intern Med* 1992; 117: 371–5.
34. Lindgren A, Lindoff C, Norrving B, Astedt B, Johansson BB. Tissue plasminogen activator and plasminogen inhibitor-1 in stroke patients. *Stroke* 1996; 27: 1066–71.
35. Altes A, Abellan MT, Mateo J, Avila A, Marti-Vilalta JL, Fontcuberta J. Hemostatic disturbances in acute ischemic stroke: a study of 86 patients. *Acta Haematol* 1995; 94: 10–5.
36. Autret A, Saudeau D, Bertrand P, Pourcelot L, Marchal C, De Boisvilliers S. Stroke risk in patients with carotid stenosis. *Lancet* 1987; 329: 888–9.
37. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, Chauvel C, Touboul PJ, Bousser MG. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994; 331: 1474–9.
38. Hart RG. Cardiogenic embolism to the brain. *Lancet* 1992; 339: 589–94.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)