

# Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •  
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •  
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

**Kongressbericht: 10. Königsberger  
Gefäßdialog, 8. November 2014, Bad  
Schönau**

Minar E

*Zeitschrift für Gefäßmedizin 2014;*

*11 (4), 20-26*

Homepage:

[www.kup.at/gefaessmedizin](http://www.kup.at/gefaessmedizin)

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft  
für Phlebologie und  
dermatologische Angiologie**



**Offizielles Organ des Österreichischen  
Verbandes für Gefäßmedizin**



**Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für  
Internistische Angiologie (ÖGIA)**



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

## Datenschutz:

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

## Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe der Zeitschrift für Gefäßmedizin. 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

### Zeitschrift für Gefäßmedizin

- ✓ 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.

# Kongressbericht: 10. Königsberger Gefäßdialog

## 8. November 2014, Bad Schönau

E. Minar

### ■ Einleitung

Am 8. November 2014 fand in Bad Schönau der **10. Königsberger Gefäßdialog** statt. Das Ziel dieser vor 9 Jahren von der „Plattform Lebensadern – Initiative für gesunde Gefäße“ erstmals durchgeführten Veranstaltung ist es, allen an der Gefäßmedizin Interessierten eine Fortbildung auf hohem Niveau zu ermöglichen. Zwischenzeitlich hat sich dieser Gefäßdialog als eine der wichtigsten Veranstaltungen in Österreich auf dem Gebiet der Gefäßmedizin etabliert. Die Veranstaltung stand – ebenso wie in den vergangenen 6 Jahren – auch heuer wieder unter dem Generalthema „**Kontroversen in der Gefäßmedizin**“. Im Folgenden werden die Stellungnahmen der jeweiligen Pro- und Kontra-Referenten für die insgesamt 5 behandelten Kontroversen angeführt. Es soll dabei betont werden, dass die Aufgabe der Referenten primär in der Zusammenstellung von Argumenten für die unterschiedlichen Standpunkte bestanden hat und nicht unbedingt die persönliche Meinung des Vortragenden in allen Punkten widerspiegelt.

### ■ 1. Kontroverse: Ist den DOAKs der Durchbruch bereits gelungen?

**Ja – daran kann kein Zweifel mehr bestehen (OA Dr. Wolfgang Sturm, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck)**

Große epidemiologische Studien der vergangenen Jahre haben gezeigt, dass sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention des embolischen Schlaganfalles vielen Patienten mit VH-Flimmern die adäquate Therapie nicht verordnet wurde. Anstatt der Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten wurde häufig das im Vergleich zu Placebo in dieser Indikation nicht signifikant wirksamere Aspirin verordnet. Die Gründe, warum viele Ärzte ihren Patienten die VKA-Therapie nicht verschrieben oder bald wieder abgesetzt haben, liegen auf der Hand und sind in vielen Studien klar belegt: die bekannten Nachteile der Vitamin-K-Antagonisten mit Blutungskomplikationen, Interaktionen mit (fast allen) Medikamenten und Nahrungsmitteln, schmaler therapeutischer Breite mit max. 50 % der INR-Werte im Zielbereich, usw.

Seit Kurzem können wir in Österreich 3 neue Substanzen (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) in der Indikation „Embolioprophylaxe bei nicht-valvulärem VH-Flimmern“ verschreiben. Sowohl das American College of Chest Physicians (ACCP) als auch die European Society of Cardiology (ESC) empfehlen die neuen Substanzen anstatt eines VKA in dieser Indikation. Die ESC begründet diese Empfehlung für die neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs, DOAKs) mit besserer Wirkung, besserer Sicherheit und weniger Unannehmlichkeiten für die Patienten. Die ESC spricht für keine dieser Sub-

stanzen eine Präferenz gegenüber anderen NOAKs aus. Auch in der Indikation Venöse Thromboembolien (VTE) besteht eine EU-Zulassung für Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban. Rivaroxaban ist in dieser Indikation bereits länger verschreibbar, die Erstattung für Dabigatran und Apixaban folgt wohl 2015. Auch hier gibt es eine Empfehlung der ESC in der Indikation PE im Rahmen der neuen PE-Guidelines.

Für viele Ärzte ist der Einsatz der DOAKs mit einem gewissen Unbehagen verbunden, da jeder Mediziner Antikoagulantien (richtigerweise) prinzipiell als gefährliche Substanzen einstuft, die mit dem Risiko einer gefährlichen und möglicherweise nicht kontrollierbaren Blutung einhergehen. Ein guter Teil dieses Unbehagens beruht aber auch darauf, dass wir mit den DOAKs noch nicht 50 Jahre Erfahrung haben und der Wissenszuwachs in der antithrombotischen Therapie rasant ist. Dieses neue Wissen mit den daraus folgenden Konsequenzen muss erst im klinischen Alltag umgesetzt werden. Trotzdem dürfen an dieser Stelle wesentliche Vorteile der DOAKs nicht kleingeredet werden, insbesondere die 50 % reduzierte Rate an intrakraniellen Blutungen muss hier wohl an erster Stelle angeführt werden. Ganz wesentlich erscheint mir, dass die Daten der Phase-III-Studien in großen, nicht industriege-sponserten Studien bestätigt werden. Somit kann aus meiner Sicht kein Zweifel mehr bestehen: Ja, den DOAKs ist in der Antikoagulantientherapie der Durchbruch bereits gelungen, diese Substanzen können und sollen in der jeweils gültigen Indikation eingesetzt werden.

**Nein – wir brauchen mehr Langzeitdaten im „real life“**

**Univ.-Prof. Dr. Sabine Eichinger-Hasenauer, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien**

Als neue, direkte orale Antikoagulantien werden die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban sowie der direkte Thrombininhibitor Dabigatran bezeichnet.

Ihre Entwicklung folgte im Wesentlichen 2 Prinzipien:

1. Zum einen wurden Substanzen entwickelt, die im Gerinnungssystem „weiter oben“, das heißt auf Höhe des aktivierten Faktor X angreifen. Die Vertreter dieser Klasse sind Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban.
2. Das zweite Prinzip verfolgt den Angriff im Gerinnungssystem auf der Ebene des Thrombin. Der einzige Vertreter dieser Substanzklasse ist Dabigatran. Dabigatran ist die aktive Form von Dabigatranetexilat (einem Prodrug), das durch Esterasen hydrolysiert und in das pharmakologisch aktive Dabigatran umgewandelt wird. Obwohl direkte orale Antikoagulantien als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten entwickelt wurden, erhielten sie ihre Erstzulassung für die postoperative Thromboseprophylaxe nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz.

Mittlerweile sind sie aber in Indikationen der Langzeitanthikoagulation, das heißt für die Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern und für die Akut- und Langzeittherapie venöser Thromboembolien verfügbar.

Trotz zahlreicher Phase-III-Studien an insgesamt fast 100.000 Patienten und der bereits seit Jahren bestehenden Verfügbarkeit stellt uns der Umgang mit diesen Substanzen in der täglichen Praxis immer wieder vor neue Herausforderungen. Bei der Behandlung der venösen Thromboembolie stellt sich initial bereits die Frage, ob man sich für eine rein orale Therapie von Beginn an oder doch auf eine Substanz mit einer initial parenteralen Antikoagulation entscheidet. Die größte Herausforderung stellen aber sicherlich noch immer das perioperative Vorgehen und das Management von Notfällen und Blutungskomplikationen dar. Hierzu gibt es mittlerweile einige Subanalysen aus den interventionellen Studien und Empfehlungen nationaler und internationaler Gesellschaften, die jedoch erst langsam in die Routine übernommen werden. Die im Vergleich zur 60-jährigen Erfahrung mit Vitamin-K-Antagonisten noch immer extrem kurze Zeit der Verfügbarkeit der direkten oralen Antikoagulantien führt auch dazu, dass es vor allem im Bereich des perioperativen Managements und auch in Fragen der antithrombotischen Therapie bei Patienten mit arteriellen Interventionen zum Teil widersprüchliche und inkonsistente Empfehlungen gibt.

Nicht verwendet sollen die direkten oralen Antikoagulantien jedenfalls bei folgenden Patienten und klinischen Situationen werden:

1. Valvuläres Vorhofflimmern
2. Künstliche Herzklappen
3. Hämodynamisch instabile Pulmonalembolie
4. Patienten mit venöser Thromboembolie und einer aktiven Tumorerkrankung, die Interventionen und/oder Chemotherapie benötigen (Tumorpatienten)
5. Stark eingeschränkte Nierenfunktion
6. Schwangerschaft/Stillzeit
7. Komedikation mit speziellen Medikamenten
8. Kinder

Des Weiteren sind einige Punkte im Umgang mit den neuen Substanzen erwähnenswert, die im „real life“ durchaus weiterhin eine große Herausforderung darstellen werden:

1. Die renale Elimination aller Substanzen.
2. Es gibt keine Daten über die Beziehung zwischen den Ergebnissen von Gerinnungstests, die während einer Behandlung mit direkten oralen Antikoagulantien durchgeführt werden, und klinischen Endpunkten wie Blutungs- oder Thromboembolierisiko.
3. Derzeit gibt es noch kein Antidot, aber jede Herstellerfirma arbeitet an der baldigen Verfügbarkeit eines solchen. Ob die Nichtverfügbarkeit eines Antidots tatsächlich ein klinischer Nachteil ist oder ob die Verfügbarkeit eines solchen nicht mehr Fragen als Lösungen aufwirft, wird sich erst zeigen.
4. Monitoring nicht notwendig
  - a. Überprüfung der Adhärenz?
  - b. Medizinische Beobachtung?
  - c. Mangelndes Bewusstsein über Behandlung
5. Kosten.

## ■ 2. Kontroverse: Hat die endovaskuläre Therapie der (a)symptomatischen Karotisstenose noch einen Stellenwert?

### Ja – die Patienten wollen es Univ.-Prof. Dr. Martin Schillinger, Neue Wiener Privatklinik

Die Wertigkeit der endovaskulären Therapie der Karotisstenose durch Stent-gestützte PTA im Vergleich zur chirurgischen Endarterektomie war in den vergangenen Jahren Gegenstand zahlreicher randomisierter Vergleichstudien. Die Datenlage zur Behandlung der symptomatischen Karotisstenose zeigte zuletzt einen relativ deutlichen Vorteil der chirurgischen Methode im Vergleich zur endovaskulären Therapie. Die hierzu wichtigsten Studien waren:

1. Die SAPPHERE-Studie: Sie untersuchte die Ergebnisse von Endarterektomie vs. Stent-PTA bei chirurgischen Hochrisiko-Patienten. Bei diesem relativ kleinen Kollektiv fand sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsmethoden.
2. Die wesentlich größere SPACE-Studie verglich Chirurgie vs. Stent bei symptomatischen Patienten und zeigte bei etwas über 1200 Patienten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied, allerdings wurde beobachtet, dass vor allem ältere Patienten ein höheres Insult-Risiko beim Stent als bei der chirurgischen Behandlung hatten.
3. Die CREST-Studie in den USA und Kanada zeigte bei einem gemischten Kollektiv von symptomatischen und asymptomatischen Patienten keinen Unterschied hinsichtlich des primären Endpunktes Tod, Insult und Myokardinfarkt, hinsichtlich Insult-Rate erschien die Endarterektomie jedoch günstigere Ergebnisse zu liefern.
4. Die in Frankreich durchgeführte EVA-3S-Studie zeigte bei ausschließlich symptomatischen Patienten deutlich bessere Ergebnisse der Chirurgie im Vergleich zur Stent-Angioplastie, hier wurde allerdings die Qualität der Stent-Eingriffe in Frage gestellt.
5. Schließlich zeigte die größte bisher publizierte Studie, die ICSS aus Großbritannien, bei über 1700 symptomatischen Patienten mit Karotisstenose einen klaren Vorteil der Chirurgie im Vergleich zur Stent-Angioplastie hinsichtlich des Insult-Risikos.

Die Ergebnis dieser randomisierten Studien wurden kürzlich in einem Cochrane-Review zusammengefasst, hier ergab sich für die Behandlung der symptomatischen Karotisstenose ein etwa 50 % höheres Risiko für Insult bei der Stent-Implantation im Vergleich zur chirurgischen Sanierung, sodass derzeit die Endarterektomie als Goldstandard in der Behandlung der symptomatischen Karotisstenose gelten kann.

Bei der Behandlung der asymptomatischen Stenose ist die Datenlage dürftig. Aus randomisierten Studien stehen lediglich Daten aus der asymptomatischen Subgruppe der CREST-Studie zur Verfügung, weitere Studien wie ACST II und SPACE II untersuchen beide Methoden im Vergleich zu einer rein konservativ-medikamentösen Behandlung. Ergebnisse werden erst in einigen Jahren erwartet. Bis dahin ist generell die Indikation zur Stent-Angioplastie der Karotis zurückhaltend zu stellen. Bei asymptomatische Patienten mit geeigneter Anatomie und erhöhtem chirurgischen Risiko erscheint die Indikationsstellung dennoch gerechtfertigt.

## Nein – diese Methode erhält ein Begräbnis erster Klasse

**Prim. Doz. Dr. Afshin Assadian, Leiter der Abteilung für Chirurgie mit Schwerpunkt Gefäßchirurgie – vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie; Wilhelminenspital, Wien**

So wie die operative Behandlung der symptomatischen und asymptomatischen Karotisstenose in den vergangenen 2 Dekaden des vorigen Jahrhunderts auf dem Prüfstand war, ist dies in den ersten Jahren dieses Jahrhunderts für den Karotisstent der Fall gewesen.

Jenseits der schieren Machbarkeit musste und muss der Nutzen der endovaskulären Karotistherapie (CAS) gegen die Operation (CEA) und optimale medikamentöse Therapie alleine (BMT) bewiesen werden. Trotz aller Bemühungen, den Nutzen von CAS zu beweisen und Gruppen mit besonderem Nutzen für CAS darzustellen, scheint dieses Unterfangen bis jetzt gescheitert zu sein.

In allen randomisierten Studien – alle bis auf eine (CREST) mit ausschließlich symptomatischen Patienten – konnte ein signifikanter Vorteil der Operation gegenüber CAS sowohl perioperativ als auch im Langzeitverlauf dargestellt werden. Die Ergebnisse von CAS verbesserten sich im Trend von Studie zu Studie, gleichermaßen verbesserten sich auch operative (CEA-) Ergebnisse. Dies ist ein schöner Beweis der stetigen Verbesserung beider Methoden. Dennoch blieb der Unterschied zugunsten der CEA bestehen.

Ausreichende randomisierte Daten für den Beweis des Nutzens von CAS bei asymptomatischen Stenosen fehlen, der asymptomatische Anteil von CREST – immerhin mehr als 50 % der Population – zeigt ebenfalls den Nutzen von CEA gegenüber CAS.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Verfügbarkeit und Verbreitung der Methode. Aufgrund abnehmender Interventionszahlen und sehr rigider Forderungen der Fachgesellschaften ist es fast nicht möglich, neue Kollegen in der Methode zu unterweisen. Somit scheint es eine Frage der Zeit zu sein, bis CAS nur noch in wenigen Zentren für spezielle Indikationen angeboten wird – das Schicksal der Dinosaurier ist vorgezeichnet.

### ■ 3. Kontroverse: Hat die Komplementärmedizin einen Platz in der Gefäßmedizin?

**Ja – das ist eine wertvolle Ergänzung**

**OA Dr. Johannes Schuh, Ärztl. Leiter im Gesundheitsresort Königsberg, OA Interne Abteilung, KH Wr. Neustadt**

Komplementär wird hier im Sinne einer ergänzenden, bereichernden Methode verstanden: ein „add-on“ zur etablierten, schulmedizinischen Behandlung.

Die **vagale Stimulation (P\_STIM)** stammt aus der Ohrakupunktur und wurde primär zur Therapie akuter und chronischer Schmerzen verwendet. Beobachtungen bei PAVK-Patienten zeigten, dass es bei dieser Behandlung neben der Analgesie auch zu einer über Monate anhaltenden Verbesserung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke kommt.

Einsatz findet diese Methode mittlerweile bei der PAVK im Stadium II–III, als „bridging“ zur OP und bei PAVK IV mit chronischen Wunden. Erste Serien von PAVK-II-Patienten wurden mit beeindruckender Gehstreckenverbesserung publiziert [1]: 97 % der untersuchten Patienten sprachen auf die Behandlung an.

Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob hier tatsächlich eine neue, interessante Behandlungsmethode der Claudicatio intermittens vorliegt.

**Gefäßtherapie mit Kohlendioxid:** Die durchblutungsfördernde Wirkung des CO<sub>2</sub> ist in der Gefäßmedizin lange bekannt [2]. Es führt durch lokale Vasodilatation und Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve (Bohr-Effekt) zu einer Verbesserung der Oxygenierung in der Peripherie.

Im Rahmen einer 3-wöchigen Kur werden Patienten mit PAVK im Gesundheitsresort Königsberg in Bad Schönau behandelt. Der Schwerpunkt der Kurbehandlung liegt neben einem supervidierten Gehtraining auf täglichen Anwendungen mit natürlich vorkommendem CO<sub>2</sub>. Zu Beginn und am Ende des Aufenthaltes werden Verlaufsuntersuchungen durchgeführt: (Gehtest am Laufband – 3,6 km/h, 12 % Steigung, ABI und Labor).

Am 10. Königsberger Gefäßdialog wurde erstmals über die Ergebnisse der Behandlungen berichtet. 89 Patienten im mittleren Alter von 70a wurden untersucht (66 % Männer). Der Gehstreckentest zeigt nach 3-wöchiger Behandlung eine signifikante Erhöhung der schmerzfreie Gehleistung (+46,6 m; +52,9 %; p < 0,01). Auch die maximale Gehstrecke konnte signifikant verbessert werden (+51,7 m; +24,5 %; p < 0,01). Diese Verbesserung war bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen.

Während die schmerzfreie Gehstrecke unabhängig von der Ausgangsleistung verbessert wurde, zeigte sich bei der maximalen Gehstrecke der stärkste Effekt bei jenen Patienten, die eine besonders schlechte Ausgangsleistung aufwiesen hatten.

Der ABI konnte durch die 3-wöchige Behandlung nicht beeinflusst werden. Bei den Laboruntersuchungen fand sich eine signifikante Senkung des LDL-Cholesterins (–6,7 mg/dl; –7 %; p = 0,02). Damit konnte hier gezeigt werden, dass mit einer umfassenden Gefäßkur (CO<sub>2</sub>-Behandlungen, supervidiertes Gefäßtraining) eine signifikante Verbesserung der Gehleistung bei Patienten mit einer PAVK II erzielt werden kann. Diese „komplementäre Behandlung“ sollte den Patienten mit Claudicatio intermittens nicht vorenthalten werden.

#### Literatur:

1. Payrits T, Ernst A, Ladits E, Pokorný H, Viragos I, Längle F. [Vagal stimulation – a new possibility for conservative treatment of peripheral arterial occlusion disease]. *Zentralbl Chir* 2011; 136: 431–5.
2. Fabry R, Monnet P, Schmidt J, Lusson JR, Carpentier PH, et al. Clinical and microcirculatory effects of transcutaneous CO<sub>2</sub> therapy in intermittent claudication. Randomized double-blind clinical trial with a parallel design. *VASA* 2009; 38: 213–24.

## Nein – dafür gibt es keinerlei Evidenz Prim. Univ.-Prof. Dr. Mirko Hirschl, Leiter der Angiologischen Ambulanz, HanuschKranken- haus Wien

Unter Komplementärmedizin versteht man die Anwendung von Heilmethoden, die nicht Teil der Tradition des jeweiligen Landes und nicht in das dominante Gesundheitssystem integriert sind (WHO-Definition).

Komplementärmedizin versteht sich als Ergänzung der Schulmedizin und muss zur Alternativmedizin, die einen Ersatz der Schulmedizin anstrebt, abgegrenzt werden.

Untersuchungen zeigen, dass vor allem Selbständige, die Altersgruppe 40–59 Jahre, Patienten mit hohem Bildungsgrad und ausgeprägter Schmerzsymptomatik, sowie Depressive und Ängstliche den Komplementärmediziner aufsuchen. In der Gesamtheit der Anwendung der Komplementärmedizin spielen kardiovaskuläre Patienten eine eher untergeordnete Rolle. Hauptanwendungsgebiet der Komplementärmedizin sind chronische Schmerzpatienten.

Im Folgenden werden nun Daten der Komplementärmedizin bei kardiovaskulärer Prävention, bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit, bei koronarer Herzkrankheit und bei Raynaud-Syndrom beschrieben.

Das Problem der Beurteilung ist, dass es eine unübersehbare Vielzahl von komplementärmedizinischen Methoden gibt, diese reichen von Vitamingabe, pflanzlichen Arzneimitteln bis zu chinesischer Medizin, Yoga, Chiropraktik und Hypnose. Weiter machen die vorhandenen Datenmengen aufgrund der Inhomogenität oft Reviews unmöglich.

Ein Review aus dem Jahre 2013 zeigt für die kardiovaskuläre Prävention keinen Effekt von komplementärmedizinischen Maßnahmen. In diesem Review wurden die Daten von Vitaminen und Antioxidantien in 50 Studien mit fast 300.000 Patienten analysiert.

Bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit gibt es insgesamt 4 Cochrane-Reviews, die weder für Gingko biloba, Padma 28, Omega-3-Fettsäuren oder Knoblauchpräparate eine gesicherte Wirkung zeigen.

Für alle anderen Anwendungen, dies gilt von der Akupunktur bis zu Biofeedback, liegen nur vereinzelte Fallberichte vor.

In der koronaren Herzkrankheit ist das Spektrum der angewandten Methoden am breitesten. Es sei darauf hingewiesen, dass etliche der vor allem pflanzlichen Präparate relevante Interaktionen mit kardiovaskulären „schulmedizinischen“ Präparaten aufweisen. Weiters gibt es Reviews, dass diese Präparate oft gefährlich verunreinigt sind.

Für andere Therapien seien beispielhaft die Chelat-Therapie und die Akupunktur erwähnt – die vorhandenen Studiendaten lassen zu viele Fragen offen, um den Einsatz in der Routinemedizin zu empfehlen. Dieses skeptische Resümee kommt von den Studienautoren bzw. Verfassern des Reviews!

Sehr gut dokumentiert ist die Komplementärmedizin beim Raynaud-Syndrom, hier findet sich ein relativ rezenter Review, der Akupunktur, Antioxidantien, Biofeedback, ungesättigte Fettsäuren, L-Arginin, Laser- und Wärmehandschuhe als Intervention beurteilt. Nicht überraschend wirken Wärmehandschuhe, auch Akupunktur und Laser zeigen Vorteile. Für die Low-Level-Laser-Therapie liegt auch eine eigene Studie vor, die in einem placebokontrollierten, doppelblinden Versuch zeigte, dass während der Laserbestrahlung Anfallsintensität und Anfallsfrequenz reduziert werden konnten. Dieser Erfolg war aber nur sehr kurzfristig und damit von fraglicher praktischer Relevanz. Die Autoren des erwähnten Reviews kommen zu dem Schluss, dass auch für das Raynaud-Syndrom die vorhandene Literatur keine ausreichende Evidenz zeigt, um Komplementärmedizin in die Therapie einzubeziehen.

### Brauchen wir überhaupt Komplementärmedizin?

Die schulmedizinische Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen – diese reicht von Thrombozytenfunktionshemmung über Blutdrucktherapie bis zur lipidsenkenden Therapie – ist eine Erfolgsgeschichte der Medizin und einer der Grundpfeiler der deutlich höher gewordenen Lebenserwartung.

Bis zum Vorliegen von methodisch einwandfreien Studien, die zeigen, dass Komplementärmedizin additiv zu „best medical treatment“ Nutzen bringt, ist Komplementärmedizin bei kardiovaskulären Patienten als unnötig zu beurteilen.

## ■ 4. Kontroverse: Endovaskuläre Therapie der proximalen Venenthrombose?

### Ja – damit kann ich das postthrombotische Syndrom vermeiden

OA Dr. Hubert Wallner, Direktor Interdisziplinäres Gefäßzentrum, Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus, Schwarzach im Pongau

Ziel dieses Beitrags ist es, verschiedene endovaskuläre Therapieoptionen anhand von evidenzbasierten Empfehlungen in der Behandlung der proximalen Venenthrombose bzw. der Iliofemoralvenenthrombose mit dem Ziel, das postthrombotische Syndrom zu vermindern bzw. zu vermeiden, zu beleuchten.

Generell stellt sich die Frage, mit welchen Methoden eine Reduktion der Thrombusausdehnung bzw. eine Reduktion des Rezidiv-Risikos sowie Verminderung postthrombotischer Stase-Folgen, bei welchen Patienten durch konventionelle antikoagulatorische Behandlung oder invasive, vorzugsweise kombinierte kathetertechnische pharmakomechanische Therapieformen erreicht werden können. Bei auch zurückhaltender Indikationsstellung zur invasiven Therapie hilft die Erkenntnis, dass femorale bis popliteale Beinvenenthrombosen nicht gleichzusetzen und somit wahrscheinlich auch nicht gleich zu behandeln sind wie iliofemorale deszendierende Becken-Beinvenenthrombosen. Letzteren liegen anatomische Anlagevarianten oder eine iliokavale Anomalie zugrunde, die nach Thrombusentfernung kathetertechnisch mit Stenteinlage behandelt werden können.

Bei insuffizienter Behandlung einer tiefen Beinvenenthrombose können Spätfolgen in Sinne eines postthrombotischen

Syndroms auftreten. Dieses ist klinisch durch chronische Beinschmerzen, Schweregefühl, Schwellung und Hautveränderungen mit Ulzerationen gekennzeichnet. Bekannt ist, dass in 25–50 % die Symptome lebenslang mit Einschränkung der Lebensqualität bestehen bleiben.

Die Standardtherapie (orale Antikoagulation mit Kompressionsbehandlung) reduziert das Risiko einer komplizierenden Pulmonalarterienembolie und vermindert die Symptome. Nachteile sind jedoch die Blutungskomplikationen und die Tatsache, dass das Ausmaß der Thrombuslast nur gering vermindert wird und eine hohe Inzidenz (bis 50 %) zum postthrombotischen Syndrom besteht. Weiters ist das häufige Auftreten einer Klappeninsuffizienz trotz Langzeit-Antikoagulationstherapie bekannt und es finden sich in bis zu 80 % Residualthromben in der Phlebographie, in 40 % kommt es zu einer fortschreitenden Thrombosierung trotz Heparinbehandlung. Organisierte Thromben zerstören die Venenklappen, behindern den Blutfluss und bewirken eine venöse Hypertonie (> 200 mmHg). Evident ist, dass das Ausmaß der Thrombusentfernung parallel mit der Reduktion des postthrombotischen Syndroms geht und die Gesellschaft für Gefäßchirurgie (Society for Vascular Surgery) eine frühe Thrombusentfernung als wesentliche Strategie im Behandlungskonzept der akuten tiefen Venenthrombose in den Leitlinien empfiehlt. Unter Beachtung, dass ein wesentlicher Rezidiv-Prädiktor die iliofemorale Thrombose darstellt, ist dieses Behandlungskonzept in ausgewählten Fällen sinnvoll.

Eine intravenöse Lysetherapie der Becken-Beinvenenthrombose wird nicht mehr empfohlen, auch eine chirurgische Thrombektomie mit lokaler Lyse der femoropoplitealen Venen wird nur mehr selten praktiziert. Unter den mechanischen lumeneröffnenden Therapien werden kathetertechnische thrombusentfernende Techniken (Katheter direktionale Lyse/CDT), eventuell mit Stenteinlage kombiniert (bei Beckenvenensporn), favorisiert. Generell wird auch die Problematik einer evidenzbasierten Medizin im Vergleich zur konventionellen Therapie durch die im Einzelfall schwierige Indikationsstellung zur invasiven Thrombosebehandlung, durch die Logistik einer Apparate-technisch hochspezialisierten Therapie und durch nicht vergleichbare, individuelle, klinische Präsentation eines Thrombosepatienten erschwert. Die zurzeit besten Daten finden sich in der von Enden et al. in *The Lancet* 2012 publizierte CaVent-Studie (Long term outcome after additional catheter – Directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis). Das Studienziel war, bei Patienten mit akuter tiefer Venenthrombose die zusätzliche Therapie einer katheterbasierten Lyse mit Alteplase im Vergleich zur Standardtherapie mit dem primären Outcome der Häufigkeit eines postthrombotischen Syndroms nach 24 Monaten (beurteilt mit dem Villalta-Score) und die iliofemorale Offenheit nach 6 Monaten zu prüfen. Insgesamt wurden 209 Patienten der Studie zugeführt, im konventionellen Arm 108, in der kombinierten Therapie 101. In beiden Endpunkten zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der additiven katheterbasierten Therapie mit Alteplase, wobei das postthrombotische Syndrom in der kombinierten Therapie in 41,1 % in der Standardtherapie in 55,6 % ( $p = 0,047$ ) und die iliofemorale Offenheit nach 6 Monaten in der kombinierten Therapie 65,9 %, in der Standardtherapie 47,4 % ( $p = 0,012$ ) dominierte.

An invasiven Behandlungsmöglichkeiten sind über die katheterbasierte Lyse mit geringeren Mengen eines Lytikums auch Endo-Phlebektomiemaßnahmen möglich, sowie die Implantation von Stents in die Beckenvenen bzw. Vena cava inferior. Im Vorfeld ist unter den bildgebenden Verfahren ein venöses „Roadmap“ mit einer ausreichend nicht-invasiven Bildgebung in Form einer Magnetresonanzenzvenographie oder CT-Venographie durchzuführen. Weiters ist die tiefe venöse Obstruktion nach internen (Immobilität, Thrombophilie, Schwangerschaft) und externen Ursachen (May-Thurner, externe Kompression, Karzinom, Lymphozele, Fibrose, Aneurysma) zu unterscheiden. Wie angeführt ist die invasive, vorzugsweise kathetertechnisch-kombinierte pharmakomechanische Therapie bei der ausschließlich femoral-poplitealen Venenthrombose nicht anzuwenden, jedoch bei der iliofemoral-deszendierenden Becken-Beinvenenthrombose oft kombiniert mit anatomischen Anlagevarianten bzw. einer ilio-kavalen Anomalie von Vorteil. Bei Iliofemoralthrombosen findet sich als Ursache relativ häufig (ca. 20 %) ein May-Thurner-Syndrom, wobei auf die linke Vena iliaca communis durch die darüber liegende rechte Arteria iliaca communis ein mechanischer Druck gegen die Wirbelsäule ausgeübt wird und auf dem Boden der Stase eine meist aufsteigende Thrombose bis in die Vena cava inferior resultiert. Nach Thrombusentfernung ist hier insbesondere die Einlage von speziell für das Venensystem konzipierten Stents von Vorteil, die Langzeitoffenheitsraten sind aufgrund der neuen Stentechnologie (hohe Flexibilität und hohe radiale Kräfte) von Vorteil.

Im Behandlungsalgorithmus der tiefen Venenthrombose muss zwischen der akuten Phase (binnen 4 Wochen nach Symptombeginn) und der chronischen (nach 4 Wochen) unterschieden werden. Bei ersterer sind Lyseverfahren sinnvoll, bei den chronischen ausschließlich die mechanischen Therapieverfahren unter Anwendung der Ballonangioplastie bzw. Stenteinlage. Generell werden auch bei Interventionen von chronischen proximalen tiefen Venenthrombosen keine Vena-cava-Filter verwendet, da das Risiko von Embolien minimal ist und häufig unter Mitbeteiligung der Vena cava inferior ein Schirm (auch transjugulär) praktisch nicht platzierbar ist.

Zusammenfassend kann in ausgewählten Fällen bei iliokavalen Thrombose eine invasive thrombusentfernende Therapie mit gleichzeitiger Behandlung einer vorliegenden anatomischen Variante empfohlen werden. Diese soll interdisziplinär abgestützt und an Orten mit entsprechender Erfahrung und apparatetechnischer Ausrüstung erfolgen.

**Nein – dafür gibt es (fast) keine Indikation**  
**Univ.-Prof. Prim. Dr. Ansgar Weltermann, Leiter**  
**der 1. Internen Abteilung, Krankenhaus der**  
**Elisabethinen, Linz**

Der Einsatz endovaskulärer Methoden (Katheter-geführte Thrombolysen [CDT], Pharmako-mechanische Katheterlyse, Angioplastie ± Stent) zur Behandlung der akuten, proximalen Venenthrombose klingt verlockend. Rasche Rekanalisation und damit eine höhere Chance, ein postthrombotisches Syndrom (PTS) zu verhindern, haben dazu geführt, dass gerade in den USA die klinische Anwendung endovaskulärer Katheterbehandlungen deutlich zugenommen hat [1]. Zu hinterfragen

ist, ob die aktuelle Datenlage diese Entwicklung rechtfertigt. Die entscheidenden Fragen sind:

- Gibt es einen gesicherten medizinischen Langzeit-Benefit? (Reduktion des schweren PTS, Reduktion der Thrombose-rezidivrate, ...?)
- Gibt es eine Patientengruppe, die besonders profitiert?
- Wie steht es um die Vergleichbarkeit der verschiedenen Techniken?
- Wie hoch ist das Interventionsrisiko (Blutungen, Pulmonalembolie)? Wer braucht periinterventionell einen Vena-cava-Filter?
- Gibt es gesicherte Qualitätskriterien, z. B. eine Mindestzahl an jährlichen Interventionen?
- Wie hoch sind die Kosten?

Bis 2012 war die klinische Datenlage gering. Daher war die Aussage der ACCP-Guideline sehr eindeutig: Bei Patienten mit akuter proximaler Beinvenenthrombose wird eine alleinige Antikoagulantientherapie gegenüber einer zusätzlichen Katheterlyse bzw. pharmakomechanischen Thrombolysen empfohlen (Grad 2C). Jedoch wird auch festgehalten, dass in selektierten Patienten mit ausgeprägter akuter proximaler TVT (iliofemorale), gutem AZ, Lebenserwartung > 1 Jahr und niedrigem Blutungsrisiko eine kombinierte pharmakomechanische Katheterlyse erwogen werden kann (Benefit: niedrigere Rate an PTS, rasche Symptombesserung). Wenn man diese Kriterien heranzieht, müsste bei etwa 5 % der Patienten mit der Diagnose einer akuten Beinvenenthrombose eine endovaskuläre Therapie in Erwägung gezogen werden [2].

Kürzlich wurden 2 prospektive, randomisierte Studien zum Nutzen der Katheter-Lyse (mit oder ohne zusätzliche mechanische Intervention) publiziert. In der CaVenT-Studie (randomisiert, offen, multizentrisch) wurden 209 Patienten mit der Erstmanifestation einer Beinvenenthrombose in der oberen Hälfte des Oberschenkels oder weiter proximal eingeschlossen [3]. Im experimentellen Arm wurde eine lokale Thrombolysen (Actilyse) für eine mittlere Dauer von 2,4 Tagen durchgeführt. Eine zusätzliche endovaskuläre Therapie erfolgte bei 44 % der Patienten (Ballonangioplastie, Stent). Ein ähnliches Studiendesign weist die Torpedo-Studie auf [4], in der 189 Patienten randomisiert wurden. In der Studie erhielten Patienten im experimentellen Arm, d. h. mit endovaskulärer Therapie, zusätzlich eine Thrombozytenfunktionshemmertherapie (Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel). Primärer Endpunkt beider Studien war das Auftreten eines postthrombotischen Syndroms, wobei nur in der CaVenT-Studie ein etablierter PTS-Score (Villalta-Score) verwendet wurde. In beiden Studien zeigt sich eine signifikante Senkung des PTS wie auch der Rezidivthromboserate nach 2 Jahren. Diese Abnahme betrifft jedoch nur das milde postthrombotische Syndrom, während die Häufigkeit eines schweren PTS sehr niedrig und nicht signifikant unterschiedlich war. Beide Studien weisen mehrere methodische Schwächen auf, insbesondere zur Sekundärprophylaxe mit Antikoagulantien. In der CaVenT-Studie erhielten signifikant mehr Patienten eine therapeutische Antikoagulation nach 6 und 24 Monaten, was einen großen Einfluss auf das Studienergebnis haben könnte. Subanalysen zu diesem potenziellen Bias liegen nicht vor. In der TORPEDO-Studie werden keinerlei Angaben zur Antikoagulation (Dauer und Qualität der INR-Einstellung) gegeben.

Zusammenfassend lassen die beiden Studien derzeit sicher keinen generalisierten Einsatz der endovaskulären Therapie der proximalen Venenthrombose zu, zumal die Kosten für die endovaskuläre Therapie bei unklarem medizinischen Benefit das 3-Fache der konventionellen Therapie betragen [1]. Oben angeführte Fragen konnten durch die beiden Studien nur unzureichend beantwortet werden. Die Katheterlyse sollte daher aktuell Patienten mit einer Extremitäten- oder Organ-bedrohenden akuten Venenthrombose sowie Patienten mit einer zunehmenden Klinik (Schwellung, Schmerzen) und gleichzeitig bildgebendem Progress trotz Antikoagulation vorbehalten bleiben. Das Ergebnis weiterer Studien, insbesondere der ATTRACT-Studie, kann mit Spannung erwartet werden (erwartet für 2016). Eine adäquate Antikoagulation zur Verhinderung einer ipsilateralen Rezidivthrombose ist derzeit die effektivste Maßnahme, ein schweres PTS zu verhindern.

#### Literatur:

1. Bashir R, Zack CJ, Zhao H, Comerota AJ, Bove AA. Comparative outcomes of catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation vs anticoagulation alone to treat lower-extremity proximal deep vein thrombosis. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1494–501.
2. Saunders JH, Arya PH, Abisi S, Yong YP, MacSweeney S, et al. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis. *Br J Surg* 2013; 100: 1025–9.
3. Ender T, Haig Y, Kløw NE, Slagsvold CE, Sandvik L, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 31–8.
4. Sharifi M, Bay C, Mehdipour M, Sharifi J; TORPEDO Investigators. Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion (TORPEDO) trial: midterm results. *J Endovasc Ther* 2012; 19: 273–80.

## ■ 5. Kontroverse: Renale Denervation zur Behandlung der Hypertonie?

**Ja – ich will nicht auf Dauer viele Antihypertensiva schlucken**

**Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann, Abteilung Angiologie, Medizinische Universität Graz**

Was ist das Problem in der Therapie der arteriellen Hypertonie? Wie im Titel angeführt das Schlucken der „vielen Pillen“.

Die Adhärenz zu chronischen medikamentösen Therapien ist prinzipiell schlecht und nie 100%ig. Untersuchungen haben gezeigt: Je komplizierter ein Therapieregime ist, umso schlechter ist die Compliance der Patienten. So ist zum Beispiel die Compliance der Medikamenteneinnahme umso größer, je seltener das Dosierungsintervall ist, das heißt, eine 1x wöchentliche Gabe eines Medikaments hat eine weitaus größere Compliance als mehrmals täglich verabreichte Medikamente. Im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen liegt gerade bei Hypertonie-Patienten die Adhärenz zur Therapie nur zwischen 50 und 70 % und ist daher mit der schlechten Compliance bei Patienten mit Diabetes mellitus, intestinalen Erkrankungen und Schlafapnoe-Syndrom zu vergleichen. Untersuchungen zeigten, dass innerhalb des ersten Jahres 42 % der Patienten mit einem neu diagnostizierten Hypertonus die Therapie wieder absetzen, in besonders hohem Ausmaß Frauen und Patienten mit schwerer Hypertonie. Mit zunehmender Therapiedauer nimmt das Ausmaß der Compliance zusätzlich ab, auch elektronische Dosierungshilfen helfen hier nicht.

Die schlechte Adhärenz ist natürlich mit einer hohen kardiovaskulären Mortalität und Morbidität verbunden.



Eine Therapieform, die nun in der Pathophysiologie der Entstehung der arteriellen Hypertonie basal eingreift, wie die renale Denervation – die eine Sympathikus-Blockade bewirkt – ist ideal, gerade weil in der Pathophysiologie der therapieresistenten Hypertonie der Aktivierung des vegetativen Nervensystems mit Dysbalance zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivität eine übergeordnete Bedeutung zukommt.

Die ersten Studien der renalen Denervation zeigten vielversprechende Ansätze und gaben Anlass zur Hoffnung, den „Pillenkonsum“ in der Behandlung der Hypertonie, vor allem der therapieresistenten Hypertonie, eindämmen zu können. Leider hat nun eine große multizentrische randomisierte Studie (Symplicity III) diese Hoffnung widerlegt oder zumindest einen gewissen Schritt zurückbewegt. Allerdings müssen die Daten mit großer Vorsicht betrachtet werden, weil hier doch einige Ansätze im Design und Ablauf der Studie für die enttäuschenden Ergebnisse verantwortlich sein könnten.

Zusammenfassend ist der Ansatz der renalen Denervation pathophysiologisch einfach und simpel, allerdings bestehen derzeit noch viele offene Fragen.

**Nein – viel Lärm um wenig  
OA Dr. Markus Haumer, OA Interne Abteilung,  
LK Thermenregion, Mödling**

Die diuretische Wirkung einer Durchtrennung renaler Sympathikusfasern am Versuchstier wurde bereits vor etwa 150 Jahren durch den Pariser Physiologen Claude Bernard beobachtet. In den 1930er-Jahren wurde die chirurgische renale Sympathektomie am Menschen zur Behandlung der Hypertonie entwickelt und bis in die 1950er-Jahre routinemäßig durchgeführt [1]. Wegen der mitunter beträchtlichen Morbidität und dank der Entwicklung medikamentöser Alternativen wurde dieser Weg aber wieder verlassen. Seit etwa 2009 erregt die minimal-invasive Ablationsbehandlung des renalen Sympathikus-Systems zur Behandlung der „therapie resistenten“ arteriellen Hypertonie mit einer geschätzten Prävalenz von 10–20 % großes Interesse auf dem Gebiet der transarteriellen Kathethertherapie. In ersten, teilweise nicht-kontrollierten Studien wurden mit unterschiedlichen Denervationssystemen im Beobachtungszeitraum von mittlerweile bis zu 3 Jahren anhalten-

de Senkungen des systolischen Blutdrucks um rund 30 mmHg beobachtet. Naturgemäß weist das Design dieser Studien methodische Schwächen auf, sodass der in kontrollierten Studien erzielte Behandlungseffekt mit 10–15 mmHg deutlich geringer ausfällt [2, 3]. In der bisher größten Studie (Symplicity-HTN-3) konnte an insgesamt 535 Patienten im Vergleich zu einer mittels Katheter scheinbehandelten Kontrollgruppe überraschenderweise keine signifikante Blutdrucksenkung erreicht werden [4]. Seit Bekanntwerden des Studienergebnisses wird diese neue Behandlungsmodalität, die an spezialisierten Zentren bereits Eingang in den klinischen Routinebetrieb gefunden hatte, kaum mehr durchgeführt. Detaillierte Analysen des Studienergebnisses lassen u. a. technische bzw. methodische Mängel in der Durchführung des therapeutischen Eingriffes, aber auch am verwendeten Kathetersystem der ersten Generation vermuten. Dadurch könnte eine quantitativ ungenügende Modifikation des sympathischen Nervensystems erreicht worden sein. Diese Untersuchung belegt nicht zuletzt die Notwendigkeit rigoros kontrollierter Studien zur Objektivierung von Nutzen und Risiken neuer Therapien. Das therapeutische Potenzial der renalen Denervation ist gegenwärtig wohl keinesfalls erschöpft, ein Therapieangebot sollte derzeit aber nur jenen Patienten gemacht werden, welche zur Teilnahme an adäquat geplanten klinischen Studien bereit sind.

**Literatur:**

1. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension results in 1,266 cases. JAMA 1953; 152: 1501–4.
2. Shun-Shin MJ, Francis DP. Why even more clinical research studies may be false: effect of asymmetrical handling of clinically unexpected values. PLoS ONE 2013; 8: e65323.
3. Howard JP, Nowbar AN, Francis DP. Size of blood pressure reduction from renal denervation: insights from meta-analysis of antihypertensive drug trials of 4,121 patients with focus on trial design: the CONVERGE report. Heart 2013; 99: 1579–87.
4. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. NEJM 2014; 370: 1393–40.

**Korrespondenzadresse:**

*Univ.-Prof. Dr. Erich Minar  
Abteilung Angiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II  
Medizinische Universität Wien  
A-1090 Wien  
Währinger Gürtel 18–20  
E-Mail: erich.minar@meduniwien.ac.at*

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

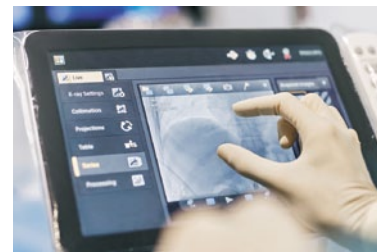
## [Medizintechnik-Produkte](#)



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](#)