

Zeitschrift für Gefäßmedizin

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

Riesenzellerteriitis - Diagnostik und Therapie // Giant cell arteritis – Diagnosis and Therapy

Hoke M

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2018;

15 (1), 11-14

Homepage:

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.

Riesenzellerarteriitis – Diagnostik und Therapie

M. Hoke

Kurzfassung: Die Riesenzellerarteriitis (RZA) ist eine vermutlich autoimmun getriggerte Vaskulitis, welche überwiegend in der zweiten Lebenshälfte auftritt. Betroffen sind häufig supraaortale Gefäßabschnitte bzw. die A. temporalis. Begleitet wird die RZA oftmals von Schmerzen des Bewegungsapparats; ca. die Hälfte aller RZA-Patienten leiden auch an Symptomen einer Polymyalgia rheumatica. Eine gefürchtete Komplikation der RZA ist ein permanenter Visusverlust, mehrheitlich hervorgerufen durch eine anteriore ischämische Optikusneuropathie. Die Therapie der Wahl ist die Gabe von Glukokortikoiden. Die Erkrankung

verläuft meist selbstlimitierend und verkürzt die Lebenserwartung in der Regel nicht.

Schlüsselwörter: Vaskulitis, A. temporalis, autoimmun, Glukokortikoide, Polymyalgia rheumatica

Abstract: Giant cell arteritis – Diagnosis and Therapy. Giant cell arteritis (GCA) is vasculitis of giant and medium size vessels. Its pathogenetic background is not fully understood as yet, but it seems so be an autoimmune related disease which predominantly affects patients af-

ter the age of 50. GCA is closely linked to polymyalgia rheumatica (PMR), up to 50% of GCA patients suffer from symptoms of PMR. One severe complication of GCA is transient or permanent loss of vision which is mainly caused by anterior ischemic optic neuropathy. Administration of glucocorticoids is the treatment of choice. The disease a self-limited course and overall survival should be not affected by GCA. **Z Gefäßmed 2018; 15 (1): 11–4.**

Key words: vasculitis, autoimmune, glucocorticoids, polymyalgia rheumatica

■ Epidemiologie

Die Riesenzellerarteriitis (RZA) ist ein immun-modulierter Prozess, der vorrangig Menschen > 50 Jahre betrifft. Der Altersgipfel der Erkrankung liegt zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr [1]. Sie ist eng mit der Polymyalgia rheumatica (PMR) vergesellschaftet; ca. 40–50 % aller RZA-Patienten weisen auch Symptome einer PMR auf [2]. Die RZA gilt als chronische Erkrankung. Das Risiko, einmal im Leben an einer RZA zu erkranken, beträgt ca. 1 % bei Frauen und 0,5 % bei Männern [3].

Klinische Symptomatik

Das Auftreten einer RZA ist häufig subakut, kann aber auch fulminant sein. Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Fieber, Schmerzen der Nackenmuskulatur und Gewichtsverlust können auftreten. Kopfschmerzen herrschen oftmals vor, ebenso eine Hypersensibilität der Kopfhaut. Bei bis zu 50 % der Patienten liegt auch eine mehr oder weniger ausgeprägte Claudicatio masseterica vor. Eine der schwerwiegendsten Symptome bzw. Komplikationen ist ein transienter Visusverlust. Dieses Symptom tritt meist monokulär auf und bedarf rascher Therapie, da es sonst zu einem permanenten Visusverlust kommen kann (in 15–20 % der Fälle). Grund hierfür ist in erster Linie die anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION), welche sich bei 80 % der Fälle findet [4]. Bei ca. 10 % findet sich ein Verschluss der A. centralis retinae.

Betroffene Gefäße

Als Synonym der RZA gilt auch die Arteriitis temporalis. Jedoch können durchaus auch andere Gefäßabschnitte betroffen bzw. die A. temporalis ausgespart sein [5]. Der Aortenbogen und supraaortale Äste können ebenso betroffen sein. Bei Befall der A. subclavia herrscht nicht selten eine Claudicatio-Symptomatik der oberen Extremitäten vor (Abb. 1).

Diagnose

Die Diagnose wird in Zusammenschau von Klinik, Laborparametern und Bildgebung gestellt.

Eingelangt am 17. Juli 2017; angenommen am 18. Juli 2017; Pre-Publishing Online am 18. Oktober 2017.

Korrespondenzadresse: Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Matthias Hoke, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: matthias.hoke@meduniwien.ac.at

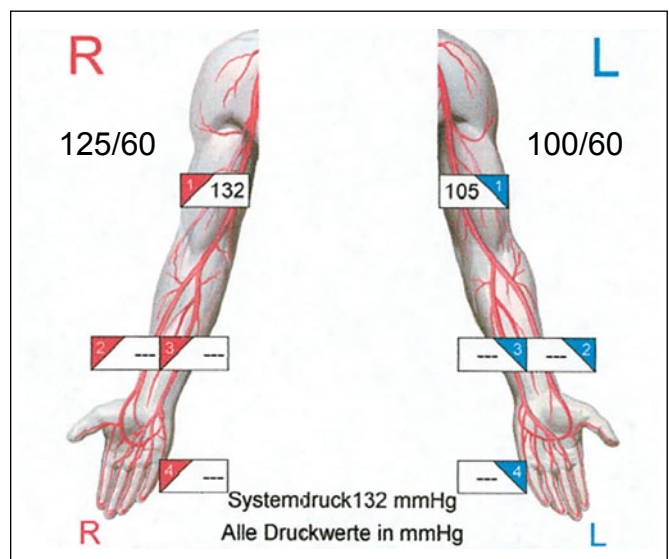


Abbildung 1: Periphere Arteriendruckmessung bei einer 68-jährigen Patientin mit RZA und Stenose der linken A. subclavia. Der Blutdruck findet sich im Seitenvergleich an der linken oberen Extremität erniedrigt. © M. Hoke

Labor

Im Blutbild kann sich eine normochrome Anämie und gelegentlich eine Thrombozytose zeigen. Eine Leukozytose ist jedoch nicht typisch.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) findet sich in der akuten Phase der Vaskulitis beinahe immer erhöht. Oftmals beträgt sie in der 1. Stunde > 100 mm. Das C-reaktive Protein (CRP) als Akutphase-Protein zeigt sich ebenso häufig erhöht, jedoch nicht in dem Ausmaß, wie man es sich korrespondierend zur BSG erwarten würde [6]. Bei Rezidiven oder subklinisch verlaufenden Formen ist es durchaus nicht ungewöhnlich, dass BSG oder CRP nur marginal bzw. nicht erhöht sind. Die BSG eignet sich ebenfalls, um den Therapieerfolg und die Krankheitsaktivität zu monitieren (Abb. 2).

Interleukin-6 (IL-6) ist ebenso in der akuten Phase der RZA erhöht und korreliert gut mit der BSG und dem CRP. Studien zeigten, dass IL-6 vermutlich ein besserer Verlaufparameter als die BSG darstellt.

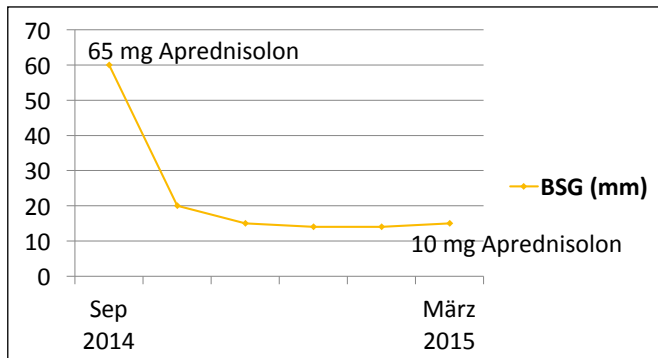


Abbildung 2: Therapie-Monitoring nach Tapering der Glukokortikoidtherapie mittels Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG; 1 Stundenwert) bei einer 72-jährigen Patientin mit Riesenzellarteriitis.

Histologie

Die Gewinnung einer Gewebeprobe stellt nach wie vor den Goldstandard in der Diagnosesicherung einer RZA dar. Dennoch hat diese Methode durchaus Schwachstellen. Durch verbesserte bildgebende Methoden ist der Stellenwert der Biopsie umstritten.

Die Biopsie der A. temporalis sollte unilateral erfolgen, die Länge des Biopsiepräparats sollte zwischen 1 und 2 cm liegen. Sollte das Resultat negativ sein, aber klinisch der hochgradige Verdacht auf eine RZA bestehen, sollte eine kontralaterale Biopsie erfolgen. Aufgrund von sogenannten „Skip areas“, also Regionen des Gefäßes, die eventuell nicht befallen sind, kann es dennoch zu falsch negativen Ergebnissen kommen [7].

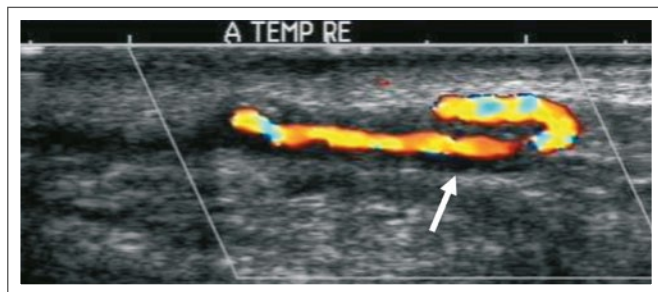


Abbildung 3: Farbkodierte Duplexsonographie der rechten A. temporalis bei RZA. Deutlich findet sich ein Halo-Zeichen (Pfeil) und eine Schlingelung des Gefäßes.

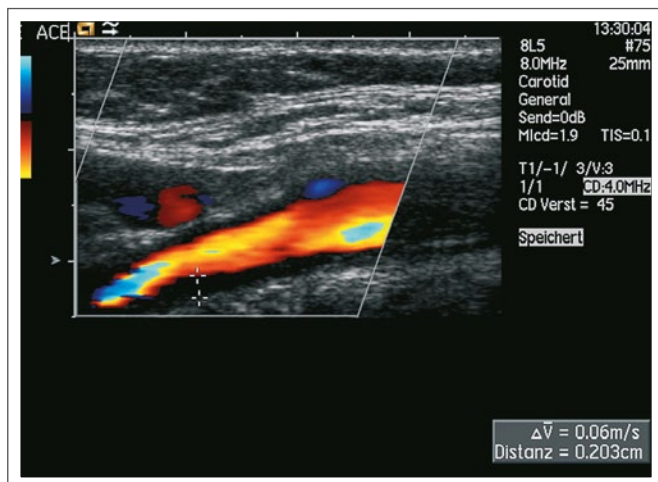


Abbildung 4: Farbkodierte Duplexsonographie der rechten A. carotis externa bei akuter, unbehandelter RZA. Deutlich findet sich eine homogene, echoarme Verdickung der Intima-Media (2 mm).

Histopathologisch finden sich charakteristisch für die RZA eine Panarteriitis mit prädominantem Befall der Tunica media. Hier findet sich Riesenzellen, CD⁴⁺-Lymphozyten und Makrophagen [8]. Bei größeren Nekroseanteilen ist differentialdiagnostisch auch an eine nekrotisierende Form einer Vaskulitis zu denken.

Selbst wenn eine Therapie mit Glukokortikoiden vor der Biopsie gestartet wurde, finden sich bis zu 1 Monat danach noch histopathologische Zeichen einer RZA.

Bildgebung

Die Duplexsonographie ist ein essentieller Bestandteil im Diagnoseweg der RZA. Die Methode ist jedoch stark untersucherabhängig. Typischerweise findet sich im Bereich der A. temporalis bei RZA das sogenannte „Halo Sign“, ein zirkumferenter, echoarmer Saum um das Gefäßlumen (Abb. 3). Dieses Bild kann auch in anderen Gefäßabschnitten bei akuter Vaskulitis beobachtet werden (Abb. 4, 5). Die Vorteile der Duplexsonographie sind sicher die rasche Verfügbarkeit, die gute Verträglichkeit (keine Nebenwirkungen) und die Flexibilität. Sämtliche supraaortale Abschnitte können gut untersucht werden, ebenso zentrale Gefäßanteile bei V. a. Involvierung der Aorta.

Weitere Bildgebung

Positronen-Emissionstomographie (PET), CT-Angiographie und MR-Angiographie (Abb. 6, 7) können auch in der Diagnostik der RZA von Nutzen sein. Allerdings ist gerade beim PET die Auflösung hinsichtlich der A. temporalis limitiert. Größere Gefäßabschnitte sind mittels PET gut zu evaluieren und können auch den Therapieerfolg dokumentieren. Eine Echokardiographie kann ebenfalls Aufschluss über aortale Gefäßabschnitte liefern.

Therapie

Zunächst muss klar festgehalten werden, dass es nur wenige, randomisierte, doppel-blind durchgeführte Studien zu diesem Thema gibt. Die Therapieempfehlungen stützen sich im Wesentlichen auf kleinere Studien, Fallberichte und empirische Daten.



Abbildung 5: Farbkodierte Duplexsonographie der rechten A. temporalis bei akuter, unbehandelter RZA. Deutlich findet sich eine homogene, echoarme Verdickung der Intima-Media (2 mm).

Immunmodulierende Therapie

Die derzeitige verfügbare Therapie besteht in erster Linie aus der Gabe von Glukokortikoiden. Diese sollten frühzeitig, bzw. schon bei Verdacht auf RZA gegeben werden. Selbst wenn histologisches Material (nach erfolgter Biopsie) keinen Hinweis auf eine Vaskulitis liefert, sollte bei hochgradigem V. a. auf RZA dennoch die Therapie mit Glukokortikoiden beibehalten werden.

Dosierung

Bei RZA ohne akute Komplikationen (v. a. Visusverlust) ist eine orale Therapie mit 1 mg Prednison-Äquivalent per kg Körpergewicht die Dosierung der Wahl. Die Medikation ist 1× pro Tag gegeben. Die Aufteilung auf 2 tägl. Dosen bringt keinen Vorteil [9]. Bei V. a. AION bzw. Visusverlust wird eine Dosierung von 1000 mg Prednison-Äquivalent intravenös 1× tägl. für 3 Tage empfohlen [10]. Danach ist auf eine orale Therapie (s. o.) umzustellen. Die Hochdosistherapie wird für mindestens 2 Wochen fortgesetzt. In der Regel kommt es schon in den ersten Tagen zu einer eindrucksvollen Verbesserung der Symptomatik. Die Laborparameter, insbesondere die BSG, zeigen rasch rückläufige Werte. Nach 2–4 Wochen initialer Hochdosistherapie kann, bei gebesserter Klinik, mit einer Dosisreduktion (Tapering) begonnen werden, zunächst in 14-Tagen-Intervallen um jeweils 10 mg Prednison-Äquivalent. Ab einer Dosis von 40 mg tgl. kann die Dosis alle 1–2 Wochen um jeweils 10 % reduziert werden. Ab einer Dosis von 10 mg tgl. sollte die Geschwindigkeit des Taperings weiter reduziert werden (Reduktion um 1 mg alle 2 Wochen) – dies alles natürlich in Zusammenschau der Laborbefunde und Klinik. Ab Unterschreiten der Cushing-Schwelle (7,5 mg) kann bis 5 mg tgl. reduziert werden. Danach sollte die Dosis nicht reduziert werden. Die Therapiedauer beträgt aufgrund der hohen Rezidivrate mindestens 9–12 Monate.

Methotrexat

Der Einsatz von Methotrexat (MTX) dient in erster Linie dazu, Glukokortikoide einzusparen. Randomisierte Studien zu diesem Thema kamen zu divergenten Aussagen [11–13]. Ein routinemäßiger Einsatz von MTX wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit starken Glukokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen kann an die Gabe von MTX gedacht werden. Die wöchentliche Maximaldosierung sollte jedoch 30 mg nicht übersteigen.

Tocilizumab

Der IL-6-Antagonist Tocilizumab ist ein potentieller Antikörper zur Behandlung der RZA. In einer rezenten, randomisierten Studie zeigte sich, dass eine Therapie mit Tocilizumab in Kombination mit Glukokortikoiden einer Therapie mit Glukokortikoiden alleine hinsichtlich einer anhaltenden RZA-Remission überlegen ist. Die Remissionsrate lag in der Tocilizumab-Gruppe > 50 %; in der Glukokortikoid plus Placebo-Gruppe < 20 %. Es fehlen allerdings noch Langzeitdaten, um eine fundierte Schlussfolgerung bezüglich dieser neuen Therapieoption ableiten zu können [14]. Eine weitere Studie kam zu ähnlichen Resultaten. Villinger et al. konnten zeigen, dass die Zugabe von Tocilizumab zu einer Einsparung von Glukokortikoiden führte und unter Tocilizumab rascher eine Remission erreicht werden konnte. Ebenso kam es zu weniger Rezidiven in der Tocilizumab-Gruppe [15].



Abbildung 6: MR-Angiographie des Aortenbogens und der supra-aortalen Gefäße bei einer 68-jährigen Patientin mit RZA und Stenosen der linken A. subclavia bzw. der linken Arteria axillaris (Pfeile).

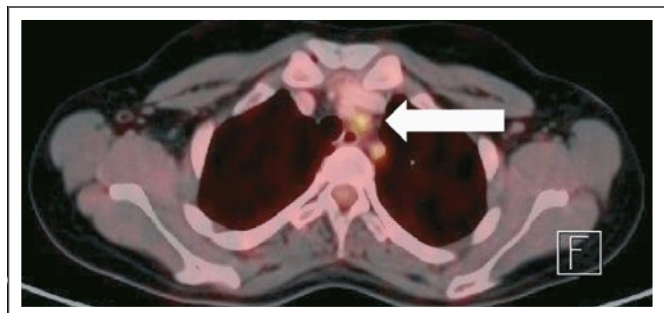


Abbildung 7: PET-CT bei Vaskulitis. Deutliche Tracer-Anreicherung (Pfeil) in der rechten A. carotis communis kurz nach dem Abgang.

Cyclophosphamid

Zu Cyclophosphamid gibt es einige kleinere Studien bzw. Fallberichte. Der Einsatz von Cyclophosphamid erfolgte hauptsächlich, um Glukokortikoide einzusparen, überzeugende Daten liegen nicht vor. Ca. 30 % aller Patienten unter Cyclophosphamid entwickelten Nebenwirkungen [16].

Anti-TNF-Therapie

TNF-alpha-Blocker konnten bis dato nicht wirklich überzeugen. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie konnte die Rezidivrate unter Infliximab nicht gesenkt werden. Zu nennenswerten Einsparungen von Glukokortikoiden kam es ebenso wenig [17].

Sonstige Therapiemöglichkeiten

Thrombozytenfunktionshemmer

Die Gabe von Acetylsalicylsäure in der Dosierung von 100 mg 1× tägl. wird bei Patienten mit RZA empfohlen. In retrospektiven Datenanalysen hatten RZA-Patienten, die zuvor schon eine thrombozytenfunktionshemmende Therapie erhielten, weniger zerebral-ischämische Ereignisse, verglichen mit Patienten ohne Thrombozytenfunktionshemmer [18].

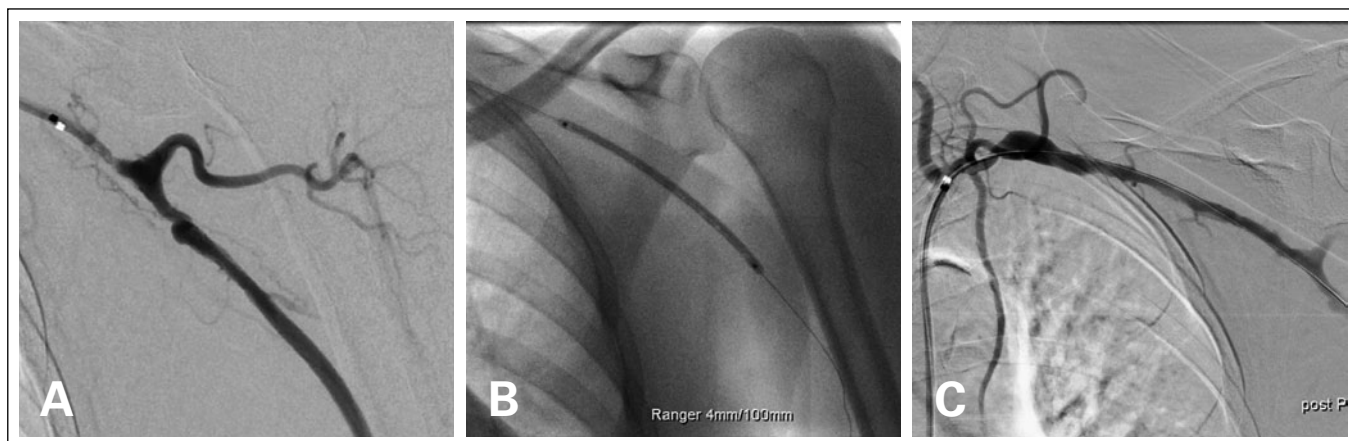


Abbildung 8: PTA einer linksseitigen A. subclavia/A. axillaris-Stenose (A) mittels DEB (B) bei einer 68-jährigen Patientin mit RZA mit gutem postinterventionellen Ergebnis (C).

Osteoporoseprophylaxe

Bei lang anhaltender Therapie mit Glukokortikoiden besteht die Gefahr einer raschen Abnahme der Knochendichte. Prophylaktisch empfiehlt sich die Gabe von Vitamin D. Kalzium sollte bei Bedarf ebenso substituiert werden. Auch die Gabe von Bisphosphonaten als Prophylaxe bzw. Therapie empfiehlt sich.

Revaskularisierende Eingriffe

Gefäßchirurgische oder endovaskuläre Eingriffe sind selten nötig bzw. genau zu evaluieren. Ein vaskulitisch verändertes Gefäß (gerade in der akuten Phase) reagiert auf Manipulation äußerst sensibel. Das Einbringen von Fremdkörpern (Stents) sollte vermieden werden. Bei starker, lebensqualitätslimitierender Symptomatik (z. B. ausgeprägte Claudicatio-intermittens-Symptomatik) ist eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mittels Einsatz von Drug-eluting-Ballonnen (DEB) anzudenken (Abb. 8).

Prognose

Bei den meisten Patienten verläuft die RZA selbstlimitierend. Die Therapie kann ebenso bei der Mehrheit der Patienten abgesetzt bzw. reduziert werden. Wichtig ist jedoch, dass dies nicht zu früh geschieht. Die Mindesttherapiedauer beträgt > 1 Jahr. Bei manchen Patienten ist eine niedrige Glukokortikoid-

Erhaltungsdosis zur Vermeidung von Rezidiven erforderlich. Die Lebenserwartung wird in der Regel nicht beeinträchtigt [19].

Relevanz für die Praxis

- Die Riesenzellarteriitis ist eine Erkrankung der zweiten Lebenshälfte.
- Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist meist massiv erhöht (>100 mm).
- Die Arteria temporalis muss nicht zwangsläufig befallen sein, oftmals sind auch andere Abschnitte großer und mittelgroßer Gefäße betroffen.
- Symptome einer Polymyalgia rheumatica herrschen zusätzlich bei 50 % der Patienten vor.
- Bei plötzlichem Visusverlust ist auch an eine Riesenzellarteriitis zu denken. Hier ist eine rasche Abklärung und Therapie (Glukokortikoide) indiziert.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Bildrechte

Alle Bildrechte dieses Artikels liegen beim Autor.

Literatur:

1. Gonzalez-Gay MA, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1454.
2. Samson M, et al. Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3788.
3. Crowson CS, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 633–9.
4. Biousse V, et al. Ischemic Optic Neuropathies. *N Engl J Med* 2015; 372: 2428–36.
5. Klein RG, et al. Large artery involvement in giant cell (temporal) arteritis. *Ann Intern Med* 1975; 83: 806–12.
6. Gonzalez-Gay MA, et al. Giant cell arteritis: laboratory tests at the time of diagnosis in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 277–90.
7. Ashton-Key MR, et al. False-negative temporal artery biopsy. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 634–5.
8. Jia L, et al. Is all inflammation within temporal artery biopsies temporal arteritis? *Hum Pathol* 2016; 57: 17–21.
9. Hunder GG, et al. Daily and alternate-day corticosteroid regimens in treatment of giant cell arteritis: comparison in a prospective study. *Ann Intern Med* 1975; 82: 613–8.
10. Foroozan R, et al. Recovery of visual function in patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Ophthalmology* 2003; 110: 539–42.
11. Hoffman GS, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1309–18.
12. Jover JA, et al. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 106–14.
13. Spiera RF, et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 495–501.
14. Stone JH, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017; 377: 317–28.
15. Villiger PM, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1921–7.
16. de Boysson H, et al. Is there a place for cyclophosphamide in the treatment of giant-cell arteritis? A case series and systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 105–12.
17. Hoffman GS, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 621–30.
18. Neshor G, et al. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1332–7.
19. Matteson EL, et al. Long-term survival of patients with giant cell arteritis in the American College of Rheumatology giant cell arteritis classification criteria cohort. *Am J Med* 1996; 100: 193–6.

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](#)