

Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban: Aktuelles zu den neuen oralen Antikoagulantien

Damian Ratano^a, Philippe Beuret^a, Sébastien Dunner^b, Alain Rossier^b, Marc Uhlmann^b, Gérard Vogel^b, Nicolas Garin^b

Quintessenz

- Die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) ermöglichen eine den Vitamin-K-Antagonisten ebenbürtige Antikoagulation bei geringerem Risiko für intrakranielle Blutungen.
- Bei Therapie mit NOAK ist keine routinemässige Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung nötig.
- Unter NOAK verändern sich Thromboplastinzeit bzw. Thromboplastinratio (PR) und partielle Thromboplastinzeit (PTT), die Tests eignen sich jedoch nicht zur Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung dieser Wirkstoffe.
- Die Grenzen der Anwendung sind unbedingt einzuhalten, speziell bei Niereninsuffizienz oder mechanischer Herzklappe.
- Ebenso wichtig wie die Auswahl des Medikaments ist es, dafür zu sorgen, dass der Patient dieses korrekt einnimmt.

Seit kurzem stehen mehrere neue Wirkstoffe zur oralen Antikoagulation zur Verfügung. Diese neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) haben gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) einige wesentliche Vorteile. Die gerinnungshemmende Wirkung setzt rasch ein, so dass sich eine Begleittherapie mit einem parenteralen Gerinnungshemmer während der ersten Tage erübrigt. Dank der sehr gut voraussehbaren gerinnungshemmenden Wirkung ist eine fixe Dosierung ohne weitere Laborkontrollen möglich. Schliesslich ist das Risiko für intrakranielle Blutungen offenbar geringer als unter VKA. Aber auch bei diesen Medikamenten gibt es Indikationseinschränkungen und spezifische Risiken. Insbesondere fehlt ein spezifisches Antidot. Ziel dieses Beitrags ist es, eine Übersicht darüber zu geben, in welchen Situationen die NOAK eine Alternative zu den bisherigen VKA darstellen, wie sie praktisch anzuwenden sind und was für Fragen derzeit noch offen sind.




Damian Ratano

PB: Beraterhonorare von Bayer AG.
GV: Beraterhonorare von Bayer AG.
NG: Referentenhonorar von Bayer AG.

Die anderen Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Das Blutgerinnungssystem und die neuen oralen Antikoagulantien

Die derzeit auf dem Schweizer Markt verfügbaren neuen oralen Antikoagulantien lassen sich in zwei Klassen einteilen: die «-xabane» (Rivaroxaban oder Xarelto[®] und Apixaban oder Eliquis[®]) hemmen die gemeinsame Endstrecke der Blutgerinnungskaskade durch direkte Neutralisierung des aktivierten Faktors X (Xa); Dabigatran (Pradaxa[®]) greift am Ende dieser Wirkungskette durch

direkte Hemmung des aktivierten Faktors II (IIa) ein (Abb. 1 ). Im Gegensatz zu Heparin oder VKA, bei denen die Dosis je nach PR oder PTT in der Laborkontrolle angepasst werden muss, ist die gerinnungshemmende Wirkung bei den NOAK voraussehbar, und eine regelmässige Kontrolle der Blutgerinnung erübrigt sich.

Die NOAK haben zwar durchaus Einfluss auf bestimmte Gerinnungstests. Bei therapeutischen Dosen verlängern sie PTT und PR, aber nicht proportional zu ihrer gerinnungshemmenden Wirkung, so dass die beiden Tests nicht zur Kontrolle der Plasmakonzentration dieser Wirkstoffe verwendet werden können. Auch bestimmte Untersuchungen auf Thrombophilie (Bestimmung von Antithrombin III, Protein S, Protein C, Suche nach Antiphospholipid-Antikörpern) können beeinträchtigt sein. In bestimmten Situationen (Hämorrhagie, chirurgischer Eingriff, Rezidiv eines thromboembolischen Ereignisses unter der Therapie) kann es nötig sein, die gerinnungshemmende Wirkung der NOAK genau zu bestimmen. In diesen Fällen sollte man für -xabane die anti-Xa-Aktivität mit Hilfe eines für das entsprechende Medikament geeichten Plasmas, für -gatrane eine standardisierte Thrombinzeit (z.B. Hemoclot-Test) messen.

Im Vergleich zu den VKA ist bei den NOAK die Gefahr von Interaktionen mit anderen Medikamenten und Lebensmitteln geringer.

Die Plasmaspiegel der drei Wirkstoffe werden durch P-Glykoprotein-Inhibitoren (Chinidin, Verapamil, Amiodaron, Clarithromycin, Ritonavir, Cyclosporin, Tacrolimus, Azol-Antimykotika) erhöht und durch P-Glykoprotein (Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut, Tenofovir) erniedrigt. Die Plasmaspiegel von Rivaroxaban und Apixaban werden überdies durch starke CYP-3A4-Inhibitoren und -Induktoren (Voriconazol, Posaconazol, Ritonavir, Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital) beeinflusst [1–2]. Die klinischen Konsequenzen dieser Interaktionen sind derzeit schlecht erforscht. Gemäss den Empfehlungen der Arbeitsgruppe «Hämostase» der Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie und der Fachinformation aus dem Arzneimittelkompendium dürfen Verapamil, Amiodaron und Clarithromycin trotzdem ohne Dosisanpassung gleichzeitig eingenommen werden. Bei den übrigen Medikamenten wird von einer gleichzeitigen Einnahme mit NOAK abgeraten. Bei zwingender Notwendigkeit ist ein Monitoring vorzusehen.

^a Service des soins intensifs, Hôpital du Chablais

^b Service de Médecine, Hôpital du Chablais

NOAK und venöse thromboembolische Erkrankung

Die heutige Standardtherapie der venösen thromboembolischen Erkrankung (VTEK: tiefe Venenthrombose und Lungenembolie) besteht aus einem Heparinpräparat während mindestens 5 Tagen, gefolgt von einem VKA. Dieses vielfach erprobte Schema hat jedoch Nachteile: einen Zeitraum, in dem zwei Antikoagulantien gleichzeitig verwendet werden, was ein erhöhtes Blutungsrisiko mit sich bringt und häufigere Blutkontrollen nötig macht; hinzu kommt zu Beginn die parenterale Darreichung. Die NOAK sind für diese Indikation geprüft worden. In der RE-COVER-Studie wurde gezeigt, dass Dabigatran nach einer parenteralen Therapie von im Mittel 9 Tagen nicht schlechter abschneidet als VKA [3]. Die EINSTEIN-Studien zeigten, dass Rivaroxaban bei

der Initialbehandlung von tiefer Venenthrombose und Lungenembolie der Standardtherapie nicht unterlegen ist [4–5]. Die Anwendung von Rivaroxaban von Anbeginn weg ohne initiale parenterale Therapie ist sehr angenehm. Rivaroxaban ist in den USA als Initialtherapie für beide Indikationen zugelassen, in der Schweiz hingegen lediglich für die TVT. Schliesslich wurde kürzlich in der AMPLIFY-Studie gezeigt, dass Apixaban – auch hier ohne parenterale Initialbehandlung – nicht schlechter abschneidet als das Standardschema mit niedermolekularem Heparin gefolgt von VKA [6].

Oft wird diskutiert, ob die antithrombotische Therapie nach einer ohne äusseren Grund aufgetretenen thromboembolischen Attacke angesichts des hohen Rezidivrisikos ohne Antikoagulation über 6 Monate hinaus weitergeführt werden sollte. Eine weitere Therapie mit VKA ist wirksam, bringt aber eine nicht unerhebliche Gefahr von Hämorrhagien mit sich. In dieser Situation sind Rivaroxaban und Dabigatran bei akzeptablem Blutungsrisiko nachweislich wirksamer als Placebo [5, 7]. Dabigatran war – bei geringerem Blutungsrisiko – ebenso wirksam wie Warfarin. Eine Überraschung war das Resultat von Apixaban, dank dem in einer prophylaktischen Dosis von 2,5 mg zweimal täglich das absolute Risiko eines Thromboembolieresezidivs um 7,1% gesenkt wurde, dies bei einer mit Placebobehandlung vergleichbaren Anzahl von hämorrhagischen Komplikationen [8].

Weniger hämorrhagische Komplikationen bei gleicher Wirkung wie mit VKA vereinfacht die Anwendung. So dürften dank diesen Wirkstoffen durchaus mehr Patienten von einer Langzeittherapie nach einem ersten ohne äusseren Grund aufgetretenen venösen thromboembolischen Ereignis profitieren.

In der Schweiz sind Rivaroxaban und Apixaban in niedriger Dosis zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen nach grösseren orthopädischen Eingriffen zugelassen, nicht aber bei aus anderen Gründen hospitalisierten Patienten.

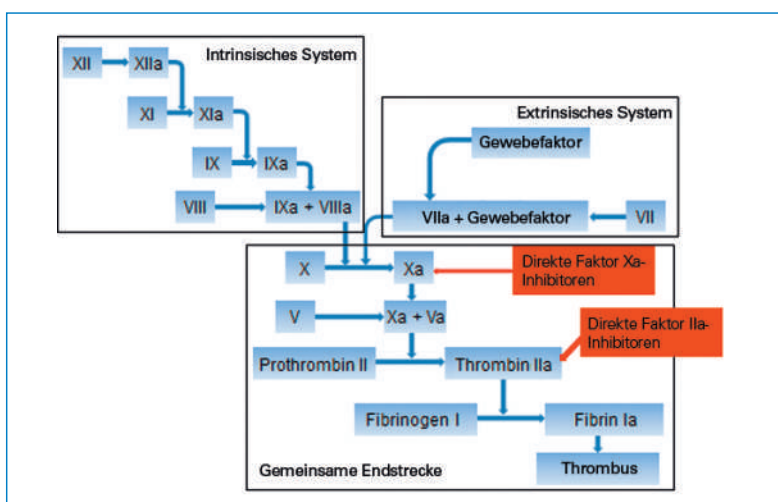


Abbildung 1 Angriffspunkte der neuen oralen Antikoagulantien.

Tabelle 1 Vor- und Nachteile der NOAK und VKA.

VKA	NOAK
Tiefer Preis	Feste Dosis
Bei Niereninsuffizienz verwendbar	Beständige Antikoagulation
Spezifisches Antidot verfügbar	Keine Gerinnungskontrollen nötig
Bei künstlicher Herzklappe einsetzbar	Weniger zerebrale Hämorrhagien

Tabelle 2 Vorteile der verschiedenen NOAK im Vergleich zu VKA bei VF.


	Zerebrovaskuläre Ereignisse oder systemische Embolie	Intrakranielle Hämorrhagien	Schwere Hämorrhagien	Gesamt-mortalität
Apixaban	↓	↓	↓	↓
Dabigatran 110 mg	=	↓	↓	=
Dabigatran 150 mg	↓	↓	=	=
Rivaroxaban	Keine Daten verfügbar	↓	=	=

NOAK und Vorhofflimmern

Das Risiko thromboembolischer Komplikationen ist bei dauerndem wie bei intermittierendem Vorhofflimmern (VF) gleich. Es wird anhand der CHADS2 und CHA₂DS₂-VASc-Scores bestimmt. Europäische und amerikanische Gesellschaften für Kardiologie empfehlen eine Antikoagulation bei allen Patienten mit einem Score von mehr als 0. Azetylsalizylsäure wird als Behandlungsmöglichkeit nicht mehr empfohlen, ausser vielleicht in den amerikanischen Empfehlungen für Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc von 1 [9].

Neben den VKA sind nun auch Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban für die Antikoagulation bei nichtvalvulärem VF zugelassen. Prospektive randomisierte Studien bei Patienten mit nichtvalvulärem VF zeigten, dass NOAK den VKA bezüglich Thromboembolieprophylaxe und Blutungsrisiko zumindest ebenbürtig sind [10–12]. Kontraindiziert sind sie bei Patienten mit künstlichen Herzklappen sowie bei Niereninsuffizienz, wenn die glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/Std. liegt. Rivaroxaban wird einmal täglich eingenommen, die Übrigen zwei-

mal. Tabelle 1  zeigt einen allgemeinen Vergleich zwischen VKA und NOAK.

Wenn sich die verschiedenen NOAK auch in mancherlei Hinsicht ähnlich sind, bestehen doch auch Unterschiede im jeweiligen Vergleich mit VKA. Diese Unterschiede sind in Tabelle 2  zusammengefasst.

Da keine Studie die verschiedenen NOAK untereinander verglichen hat, kann man keines der Präparate speziell empfehlen [13]. Bei der Auswahl werden Nierenfunktion, Nebenwirkungen und Kontraindikationen eine Rolle spielen. Speziell indiziert könnten NOAK bei Patienten mit schwer einstellbarem INR, mit erhöhtem Hämorrhagierisiko sowie Patienten auf Reisen (keine INR-Kontrollen nötig) sein, ihre Rolle bleibt aber im Detail noch zu bestimmen.

NOAK und Niereninsuffizienz

Zwar werden manche klassische Indikationen zur Antikoagulation (Lungenembolie, mechanische Herzklappe) durch Niereninsuffizienz nicht beeinflusst, bei VF ist die Situation jedoch weniger eindeutig. Solange noch keine terminale Insuffizienz vorliegt, ist eine Antikoagulation mit VKA für Patienten mit Niereninsuffizienz offenbar von Nutzen [14]. Im Terminalstadium ist das nicht mehr der Fall, ja die Therapie schadet möglicherweise sogar [15–16]. Anhand der üblichen Scores wie CHADS-VASc oder HAS-BLED lässt sich nicht mehr korrekt unterscheiden, bei welchen Patienten die Antikoagulation nützt und bei welchen sie potentiell gefährlich ist.


Über die Anwendung der NOAK bei schwerer Niereninsuffizienz gibt es kaum Erfahrung. In sämtlichen Studien mit Dabigatran und Rivaroxaban wurden Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von weniger als 30 ml/Min. ausgeschlossen. Lediglich in den Studien mit Apixaban wurden Patienten mit einer GFR bis zu 20 ml/Min. eingeschlossen. Die meisten Dosierungsempfehlungen beruhen auf pharmakokinetischen Berechnungen und nicht auf klinischen Studien. Wegen dieser Ausschlusskriterien fehlen wichtige Daten wie Bioverfügbarkeit, Proteinbindung, Vorliegen aktiver Metaboliten, Halbwertszeit oder Wirkungsdauer bei Niereninsuffizienz.

Deshalb ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder älteren Patienten unter Therapie mit Medikamenten, die eine akute Niereninsuffizienz hervorrufen können, grösste Vorsicht mit NOAK angebracht.

Perioperatives Management der NOAK

Jedes Jahr müssen sich fast 10% der Patienten unter VKA-Therapie einem chirurgischen Eingriff unterziehen [17]. Ein gutes Management der Antikoagulation in der perioperativen Phase muss gleichzeitig das Blutungsrisiko durch die Operation und die Gefahr von Thromboembolien aufgrund des Unterbruchs der gerinnungshemmenden Therapie so gering wie möglich halten.

Das Blutungsrisiko hängt hauptsächlich von der Art des Eingriffs ab. Allgemein gelten urologische, neurochirurgische, gefässchirurgische und kardiale Eingriffe als Interventionen mit hohem Risiko [18]. Auch gewisse sogenannte kleinere Eingriffe (perkutane Gastrostomie, Resektion von Polypen) können ein hohes Blutungsrisiko mit sich bringen.

Mit Hilfe der vom *American College of Chest Physicians* vorgeschlagenen, auf indirekter Evidenz beruhenden Einteilung des Thromboembolierisikos kann entschieden werden, ob ein Patient unter VKA prä- und/oder postoperativ als Überbrückung eine parenterale Antikoagulation benötigt [18]. Wegen der rasch einsetzenden Wirkung und kurzen Halbwertszeit der NOAK empfehlen die Experten, bei diesen Wirkstoffen auf eine parenterale Überbrückungstherapie zu verzichten [17]. Ausgenommen sind Patienten, die lange keine Nahrung zu sich genommen haben, sowie Patienten mit sehr hohem Embolie- oder Blutungsrisiko. Die Empfehlungen betreffend Unterbruch und Wiederaufnahme der oralen Antikoagulation beruhen im Wesentlichen auf pharmakokinetischen Überlegungen. Sie sind in Tabelle 3  im Detail zusammengestellt. Speziell komplexe Situationen sollten im Rahmen der präoperativen Abklärung multidisziplinär besprochen werden.

In der Praxis war in einer der wenigen verfügbaren Studien das perioperative Hämorrhagie- und Embolierisiko unter Dabigatran im Vergleich zu Warfarin nicht erhöht. Die Eingriffe fanden bei Patienten mit Dabiga-

Tabelle 3

Abbruch und Wiederaufnahme der Therapie mit NOAK bei chirurgischen Eingriffen.

Wirkstoff	Letzte Dosis	Anzahl auszulassende Dosen	Halbwertszeit	Wiederaufnahme nach Eingriff
Rivaroxaban 20 mg 1×/die	2 Tage vor Eingriff	1 Dosis	5–13 Std.	Tag 1 bei geringem Hämorrhagierisiko ⁵
	3 Tage vorher bei Hochrisikoeingriff	2 Dosen		
	3–4 Tage vorher bei beeinträchtigter Nierenfunktion	2–3 Dosen		
Dabigatran 150 mg 2×/die	2 Tage vor Eingriff	2 Dosen	12–14 Std. (bis 35 Std. bei schwerer Niereninsuffizienz)	Tag 2–3 bei erhöhtem Hämorrhagierisiko
	3 Tage vorher bei Hochrisikoeingriff	4 Dosen		
	4–5 Tage bei beeinträchtigter Nierenfunktion	6–8 Dosen		
Apixaban 5 mg 2×/die	2 Tage vor Eingriff	2 Dosen	8–15 Std.	
	3 Tage vorher bei Hochrisikoeingriff	4 Dosen		
	3–4 Tage bei beeinträchtigter Nierenfunktion	4–6 Dosen		

⁵ Dabigatran 110 mg, Rivaroxaban 10 mg oder Apixaban 2,5 mg am Abend nach dem Eingriff bei hohem Embolierisiko zu erwägen.

tran rascher statt, vermutlich ist die kurze Halbwertszeit der NOAK bei dringenden Eingriffen ein Vorteil [19].

NOAK und hämorrhagische Komplikationen

NOAK bringen wie alle Antikoagulantien ein erhöhtes Risiko schwerer Blutungen mit sich. Dieses lag in den oben zitierten VF-Studien für NOAK bei 2,7 bis 3,6% pro Jahr verglichen mit 3,4% pro Jahr für Warfarin. Die Risikofaktoren für eine schwere Blutung sind offenbar dieselben wie für Warfarin. Im Speziellen erhöhte die Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern das Risiko schwerer Blutungen bei Patienten unter Dabigatran und Warfarin in vergleichbarer Weise [20]. Eine Kombination von Thrombozytenaggregationshemmern und Dabigatran darf trotzdem verwendet werden, wenn der erwartete Zusatznutzen grösser ist als die Erhöhung des Blutungsrisikos. Dasselbe gilt für die Kombination mit nonsteroidalen Entzündungshemmern. Eine mässige Niereninsuffizienz (GFR 30–49 ml/Min.) lässt die Rate schwerer Hämorrhagien unter Rivaroxaban von 3,4 auf 4,5% ansteigen, verglichen mit einem Anstieg von 3,2 auf 4,7% unter Warfarin. Bei mehr als 50% der Patienten, die unter Dabigatran eine schwere Hämorrhagie entwickelten, lag eine mässige oder schwere Niereninsuffizienz vor [21].

Im Falle einer Blutung unter NOAK steht derzeit kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Auf der anderen Seite wurde die Wirksamkeit unspezifischer koagulationsfördernder Massnahmen (gefrorenes Frischplasma, Konzentrate von II, VII, IX und X oder aktiviertem Faktor VII) bisher nur in Tierversuchen oder bei gesunden Freiwilligen getestet [22]. Aufgrund dieser dünnen Faktenlage empfehlen die Experten, bei lebensbedrohender oder trotz rigoroser lokaler Blutstillungsmassnahmen nicht zu stoppender Blutung Konzentrate der Faktoren II, VII, IX und X (z.B. Prothromplex®) in einer Dosis von 50 IU/

kg. Einige empfehlen als Alternative den aktivierten Faktor VII (Novoseven®) oder Konzentrate aktivierter Faktoren (Feiba®) [23–25].

Schliesslich sei darauf hingewiesen, dass Dabigatran dialysierbar ist und eine Hämodialyse daher nützlich sein kann, speziell wenn die Blutung mit akuter Niereninsuffizienz einhergeht. Abbildung 2 fasst die Behandlung von Blutungen unter NOAK zusammen.

Offene Fragen

Wie bei allen neuen Medikamenten lassen sich anhand der Studien, die der NOAK-Zulassung zugrunde liegen, seltene Nebenwirkungen nicht vollständig erfassen. Überdies ist der Gesundheitszustand der in Phase-3-Studien eingeschlossenen Patienten im Allgemeinen besser und die Überwachung intensiver als bei den unselektionierten Patienten, bei denen das Medikament später angewendet wird. Deswegen wird erst die Zukunft aufgrund sorgfältiger Beobachtung die Antwort auf manche Fragen zu den NOAK bringen.

Dabigatran und Infarktrisiko

In der RE-LY-Studie wurde im Dabigatran-Arm gegenüber Warfarin eine signifikante Erhöhung der Anzahl akuter Koronarsyndrome festgestellt, mit einem relativen Risiko von 1,38. Zwei spätere Metaanalysen, die stark von RE-LY beeinflusst waren, kamen zu einem ähnlichen Resultat [26]. Die Erhöhung des absoluten Risikos unter Dabigatran blieb aber gering. Dabei könnte es sich eher um ein Anzeichen für die bekannte gute, Dabigatran möglicherweise überlegene Wirksamkeit von Warfarin in der Prävention des akuten Koronarsyndroms handeln als um eine Nebenwirkung von Dabigatran. Im Gegensatz dazu wirkte Rivaroxaban bei akutem koronarem Ereignis protektiv [27].

NOAK und gastrointestinale Nebenwirkungen

Ein im Vergleich zu Warfarin erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen zeigte für Rivaroxaban die Rocket-AF-Studie, für Dabigatran in der Dosis von 150 mg die RE-LY-Studie. Es ist unklar, ob diese Risikoerhöhung auf einen spezifischen toxischen Effekt dieser Wirkstoffe auf den Verdauungstrakt oder aber auf eine besonders starke gerinnungshemmende Wirkung zurückzuführen ist. Überdies wurden dyspeptische Symptome unter Dabigatran häufiger beobachtet als unter Warfarin.

NOAK und mechanische Herzklappen

Da entsprechende Studien fehlen, dürfen NOAK nicht zur Antikoagulation bei mechanischer Herzklappe eingesetzt werden.

Kosten der NOAK

In verschiedenen Studien wurde untersucht, ob NOAK bei VF ein besseres Kosten-Nutzen-Verhältnis haben als VKA. Wenn auch manche Modelle stark vom absoluten Risiko ischämischer Zwischenfälle, Hämorrhagien und Qualität der INR-Kontrolle abhängen, kamen doch die meisten zum Schluss, dass NOAK eine ökonomisch valable Alternative zu VKA darstellen [28].

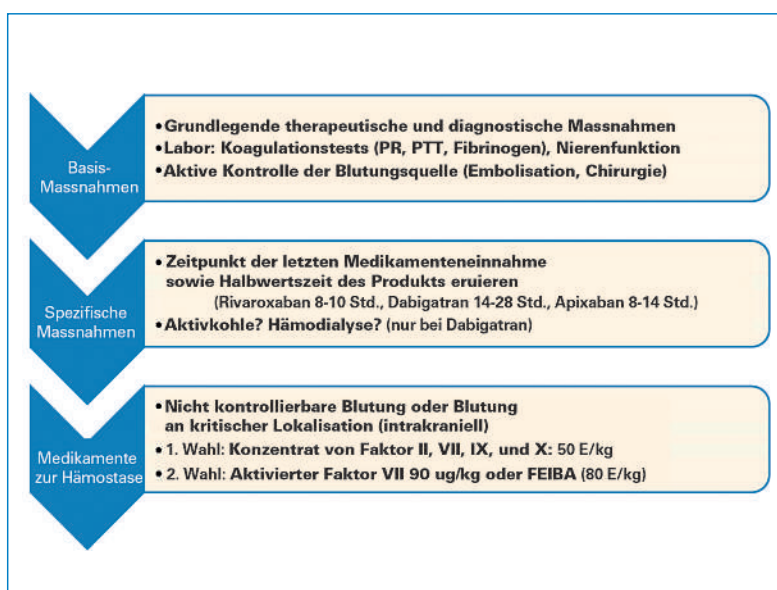


Abbildung 2

Management von Blutungen unter den neuen oralen Antikoagulantien.

FEIBA = factor VIII inhibitor bypassing activity.

Therapietreue bei NOAK

Bei Patienten unter VKA garantieren die regelmässigen INR-Kontrollen eine regelmässige Bewertung der Therapietreue. Bei der Verschreibung von NOAK muss man sich im Klaren darüber sein, dass ein einmal täglich anzuwendendes Medikament bestenfalls zu 80% auch eingenommen wird und diese Quote mit zunehmender Anzahl von Tagesdosen noch schlechter wird [29]. Schon wenn eine einzige Dosis ausgelassen wird, geht wegen der kurzen Halbwertszeit der gerinnungshemmende Effekt verloren. Da die Routinekontrollen des INR wegfallen, muss man sich andere Wege zur Überwachung und Bestärkung der Therapietreue einfallen lassen. Eine gute Patientenbetreuung und speziell die Überwachung der Compliance sind wohl ebenso wichtig wie die Wahl des Medikaments.

Schlussfolgerungen

Dank NOAK steht nun eine breitere Auswahl an Medikamenten zur Antikoagulation bei häufigen Indikationen wie Vorhofflimmern oder venöser thromboembolischer

Krankheit zur Verfügung. Diese Wirkstoffe sind in Wirksamkeit und Sicherheit den VKA zumindest ebenbürtig, mit einer nur halb so hohen Inzidenz intrakranieller Blutungen. Da Laborkontrollen wegfallen, sind sie einfach anzuwenden. Trotzdem bleibt ein reales Hämorrhagierisiko, speziell bei sehr alten Patienten und Patienten mit Niereninsuffizienz. Auf gewisse Sicherheitsprobleme (Fehlen eines Antidots, koronares Risiko unter Dabigatran) bleibt stets zu achten.

Dank

Wir danken Herrn Dr. med. Didier Grob, Spezialarzt FMH Innere Medizin mit Praxis in Aigle (VD), für die sorgfältige Durchsicht des Manuskripts und wertvolle Kommentare.

Korrespondenz:

Dr. med. Nicolas Garin
Médecin chef, responsable de l'unité de gestion
Service de médecine, Hôpital du Chablais-Monthey
Hôpital du Chablais
CH-1860 Aigle

[Nicolas.Garin\[at\]hopitalduchablais.ch](mailto:Nicolas.Garin[at]hopitalduchablais.ch)

Literatur

Die vollständige Literaturliste findet sich unter www.medicalforum.ch.