

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

**Aktuelles: Prise de position du groupe d'experts
trinationnal en matiere d'osteoporose. Le traitement
individualise de l'osteoporose: traitement sequentiel et
groupes particuliers de patients**

Hadji P, Lippuner K, Concin H, Scharla S, Birkhäuser M,
Fahrleitner-Pammer A, Stute P, Finkenstedt G, Resch H,
Defer A, Minne HW, Ringe JD, Dimai H-P, Ziller V

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2011; 5 (3)
(Ausgabe für Schweiz), 24-31

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Prise de position du groupe d'experts trinational en matière d'ostéoporose

Le traitement individualisé de l'ostéoporose : traitement séquentiel et groupes particuliers de patients

P. Hadji¹, K. Lippuner², H. Concin³, S. Scharla⁴, M. Birkhäuser⁵, A. Fahrleitner-Pammer⁶, P. Stute⁷, G. Finkenstedt⁸, H. Resch⁹, A. Defèr¹⁰, H.-W. Minne¹¹, J. D. Ringe¹², H. Dimaj¹³, V. Ziller¹

■ Préface

De nos jours, les personnes chez lesquelles on diagnostique une ostéoporose ont généralement encore de nombreuses années ou des décennies d'espérance de vie devant elles. En raison du développement démographique, cette période se prolonge régulièrement. Il faut donc judicieusement définir le concept thérapeutique individuel pour assurer un rapport avantages-risques optimal.

Toutes les substances recommandées dans les directives de niveau S3 de la DVO ont fait preuve d'effets significatifs sur tous les critères cliniquement importants pour la réduction des fractures dans les études. Toutefois, les publications (surtout celles des dernières années) indiquent la possibilité d'événements indésirables rares, mais sévères, en association avec les traitements à long terme. C'est le cas pour tous les bisphosphonates. Des rapports signalant des complications telles que l'ostéonécrose du maxillaire, une toxicité rénale ou des fractures atypiques ont déclenché des discussions et créé une insécurisation parmi les professionnels de la santé et dans la population.

Dans le contexte de ces réserves de sécurité, mais aussi dans le sens d'une gestion idéale du traitement et de son déroulement dans le temps, les arguments sont en faveur de traitements séquentiels utilisant un médicament après l'autre. En exploitant les différents mécanismes, cette approche pourrait permettre d'établir pour chaque patient un concept thérapeutique adapté individuellement sur mesure. Vu le manque de données disponibles sur le traitement séquentiel, les recommandations au-delà de 5 années de traitement doivent cependant rester considérées comme de simples recommandations d'experts, et non comme des directives de médecine factuelle.

Du ¹service de gynécologie, d'endocrinologie gynécologique, de reproduction et d'ostéologie, Université de Marbourg, de la ²policlinique d'ostéoporose, Inselspital, hôpitaux universitaires de Berne, du ³service de gynécologie, hôpital régional de Bregenz, du ⁴cabinet de médecine interne et d'endocrinologie, Bad Reichenhall, de ⁵l'Association suisse contre l'ostéoporose (SVGO/ASCO), Bâle; Prof. émérité, clinique universitaire gynécologique, Inselspital, Berne, du ⁶service clinique d'endocrinologie et de médecine nucléaire, clinique universitaire médicale de Graz, du ⁷service d'endocrinologie gynécologique et de médecine de la reproduction, clinique universitaire de gynécologie, Inselspital, hôpitaux universitaires de Berne, des ⁸services de laboratoire d'endocrinologie et d'ostéologie, clinique universitaire de médecine interne, Innsbruck, du ⁹service médical II. de l'hôpital Barmherzige Schwestern, Vienne, du ¹⁰cabinet de médecine générale, Dresde, du ¹¹service d'ostéologie et d'endocrinologie, clinique « Der Fürstenhof », Bad Pyrmont, de la ¹²clinique médicale 4, endocrinologie, centre hospitalier de Leverkusen, du ¹³service clinique d'endocrinologie et de métabolisme, clinique universitaire médicale, Graz

■ Aspects de sécurité du traitement à long terme

Pour le groupe des bisphosphonates, on dispose de nombreuses données sur les effets indésirables à long terme, avec en particulier une description précise des domaines-clés suivants dans la littérature : fractures atypiques du fémur, ostéonécrose du maxillaire, fibrillation auriculaire et néphrotoxicité. Les résultats d'études à ce sujet sont en partie contradictoires.

Bisphosphonates

Ainsi, on a rapporté après la commercialisation de l'alendronate une survenue accrue d'œsophagites et d'ulcérations hémorragiques.

Les fractures du fémur dites atypiques sont des fractures sous-trochantériennes et diaphysaires allant de la face latérale à la face médiale en présentant une ligne de rupture horizontale ou en biais, sans que le patient ait subi traumatisme adéquat auparavant. On observe typiquement un épaississement de l'os cortical. Des fractures atypiques du fémur ont été mises en rapport avec une utilisation de bisphosphonates, mais l'analyse de Black n'a pas constaté de risque accru lié au traitement [1]. Les symptômes caractéristiques (douleurs inguinales et coxales) exigent rapidement des investigations diagnostiques d'imagerie médicale (radiographie ou scan). Dans certains cas, l'épaississement typique de l'os cortical peut être objectivé dans le cadre d'un examen par DXA. On ignore dans quelle mesure cela doit avoir des conséquences thérapeutiques.

Les rares cas d'ostéonécroses du maxillaire (ONM) ont été rapportés de façon accrue en rapport avec des interventions de médecine dentaire et de chirurgie maxillo-faciale chez des patients atteints de cancer ; les études cliniques ont enregistré 1 à 2 % de tels cas [2]. Chez les patients souffrant d'ostéoporose, cet effet indésirable est extrêmement rare. Il faut en tout cas considérer les différences entre les données d'études oncologiques et celles d'études ostéologiques. Ainsi que le montrent des données récentes, l'association temporelle entre l'intervention et l'administration de bisphosphonates est décisive. C'est pourquoi la Société allemande de sénologie recommande de suspendre le traitement 6 semaines avant et après une intervention chirurgicale des maxillo-faciale [3].

Une incidence accrue de fibrillations auriculaires a également été décrite, mais l'évidence récente telle qu'obtenue dans une méta-analyse en 2010 infirme l'hypothèse d'une augmentation significative de l'incidence. On sait que le zolédronate présente

une certaine néphrotoxicité se manifestant par des augmentations transitoires du taux de créatinine. Conformément à l'information professionnelle, il faut par conséquent examiner systématiquement la fonction rénale avant chaque perfusion.

Dénosumab

D'autres traitements médicamenteux également ont un profil d'effets indésirable méritant une prise en compte individuelle. Ainsi, les données d'études disponibles sur le dénosumab (un inhibiteur du RANK-ligand) suggèrent un risque accru d'infections sérieuses pouvant exiger une hospitalisation (endocardite !) [4]. Il faut différencier ici entre le profil des effets indésirables dans les études oncologiques et dans les études ostéologiques, étant donné qu'il s'agit de deux populations de patients très différentes, présentant chacune ses propres caractéristiques initiales et médications concomitantes.

Même sous ce traitement fortement antirésorptif, on n'observe que rarement des cas d'ONM dans le cadre d'intervention de médecine dentaire ou de chirurgie maxillo-faciale chez des patients atteints de cancer (1 à 2 % dans les études cliniques) [2]. Vu la courte durée d'homologation jusqu'à présent, on manque encore de recul pour une évaluation définitive des risques à long terme.

SERM

Sous un traitement au raloxifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM, selective estrogen receptor modulator), on a observé une incidence accrue de thromboembolies veineuses, en particulier lors de risques thromboemboliques préexistants et dans le cadre des premiers mois du traitement. L'étude RUTH a constaté un risque légèrement accru d'accidents vasculaires cérébraux mortels chez les patients présentant une maladie cardio-vasculaire préexistante (par exemple infarctus du myocarde) [5]. En rapport avec le traitement au long cours, les études MORE et CORE, portant sur une durée de > 8 ans, n'ont pas trouvé d'effets indésirables sérieux [6, 7]. Le profil des effets indésirables du nouveau SERM bazédoxifène est comparable au profil du raloxifène.

Ranélate de strontium

Aussi bien pour le traitement à court terme que pour le traitement au long cours, les effets indésirables rapportés sous ranélate de strontium englobent des thromboembolies veineuses, des céphalées, des troubles de la conscience, de convulsions, des nausées et des diarrhées [8]. On a également observé rarement une survenue de DRESS (drug rash with eosinophilia and

systemic symptoms) en tant que réaction médicamenteuse sous ranélate de strontium.

Parathormone

De rares cas d'hypercalcémie et d'hypercalciurie ont été observés dans l'étude d'homologation du téraparotide. La question de la tolérance clinique à long terme ne se pose pas pour les préparations à base de parathormone, puisque l'administration est limitée à 24 mois. Seules des études sur l'animal – dont les résultats ne peuvent pas être reportés 1:1 à la pratique clinique – ont montré un risque accru de développer un ostéosarcome. Aucun cas d'ostéosarcome sous parathormone n'a été décrit chez l'homme à ce jour.

■ Groupes particuliers de patientes au centre de l'attention

La femme en début de ménopause

Par définition, la phase précoce de la ménopause est celle des 5 années suivant les dernières règles, c'est-à-dire typiquement les âges de 51 à 56 ans. Dans cette phase, on observe surtout des symptômes climatiques (50 à 85 % des femmes), dont essentiellement des bouffées de chaleur.

Une ostéoporose n'est que rarement diagnostiquée dans cette tranche d'âge, mais le risque de fractures est néanmoins accru en comparaison avec les hommes du même âge. La plupart des femmes n'est guère consciente du risque de fracture individuel existant. Ainsi que l'a montré une enquête auprès de femmes de > 55 ans dans 10 pays, la plupart estiment que leur risque de fracture est très faible [9]. Un aspect favorable est que les femmes sont très disposées à profiter des examens de dépistage (frottis cervico-vaginal, mammographie) et qu'elles présentent une bonne observance des traitements (2/3 prennent régulièrement leurs médicaments).

Les caractéristiques susnommées prédestinent la femme en début de ménopause à un traitement au raloxifène en l'absence de symptômes climatiques prononcés. L'indication est définie en premier lieu par un risque accru de fractures, nécessaire pour justifier un besoin de traitement. Dans ce contexte, le thème de la prévention joue un rôle également en ce qui concerne le cancer du sein, étant donné que celui-ci se manifeste en moyenne à un âge de 63 ans (Fig. 1). Un tiers des diagnostics initiaux sont posés en début de ménopause.

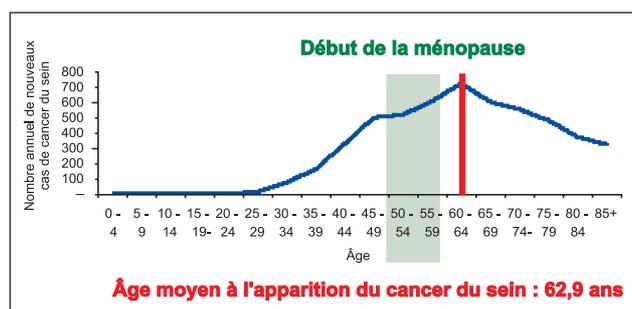


Figure 1 : Incidence du cancer du sein CH 2003–2007, moyenne annuelle, distribution des âges lors du diagnostic initial du cancer du sein (Adapté d'après [10]).

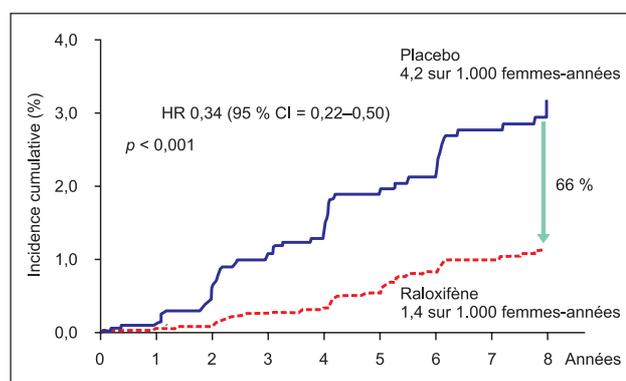


Figure 2 : Réduction de l'incidence du cancer du sein invasif sous raloxifène > 8 ans dans les études MORE et CORE (Adapté d'après [11]).

La patiente à risque élevé de cancer du sein

Dans toutes les études, le raloxifène a démontré de façon concordante des effets préventifs primaires contre l'incidence du cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (ce qui correspond à 60 à 70 % de tous les carcinomes postménopausiques). Les études MORE et CORE ont constaté en comparaison avec un placebo une réduction significative de 66 % de l'incidence du cancer du sein invasif au bout de 8 ans de traitement au raloxifène ($p < 0,001$; Fig. 2) [11]. Cet effet est indépendant de la présence des facteurs de risque enregistrés dans l'analyse par sous-groupes (âge, âge au début de la ménopause, BMI, taux d'œstradiol, traitements œstrogéniques antérieurs, antécédents familiaux de cancer du sein, bilan osseux) [12]. Aucune différence versus placebo n'a été observée pour les cancers à récepteurs œstrogéniques négatifs.

L'étude STAR (Study of Tamoxifene and Raloxifene) auprès de 19 747 femmes ménopausées a constaté que même les patientes présentant un risque accru de cancer du sein profitent du raloxifène [13]. Le raloxifène s'est montré ici équipaisant en comparaison avec le tamoxifène au cours d'un suivi de 5 ans. Globalement, tous les représentants du groupe des SERM (tamoxifène, raloxifène et lasofoxiène) réduisent le risque de cancer du sein invasif versus placebo, ainsi que le montre une méta-analyse de toutes les grandes études de prévention (Fig. 3) [14].

Dans un calcul modèle utilisant des algorithmes de risque, la rentabilité d'une prévention primaire de 5 ans au raloxifène a été démontrée chez des femmes ménopausées encore jeunes qui présentaient un risque de fracture inférieur au seuil classique de 30 % proposé par la DVO [15]. Une rentabilité du raloxifène a été constatée – même lors d'un faible risque de cancer du sein – pour un risque de fractures de 15 à 19,9 % selon le FRAX®. Les frais par année QALY (quality-adjusted life year) gagnée étaient compris entre 22 000 dollars américains (patient de 55 ans avec un risque de 5 % de développer un carcinome invasif et un risque de 15 à 19,9 % de subir une fracture) et 110 000 dollars (risque de carcinome de 1 %, risque de fractures de 5 à 9,9 %).

Dans le traitement de l'ostéoporose, ce potentiel préventif du raloxifène apparaît cliniquement, car ce traitement se distingue en ce point des autres substances. Un effet réducteur sur le risque de cancer du sein est important pour la définition de l'indication et l'argumentation par rapport au patient (dans le sens d'une « valeur ajoutée »).

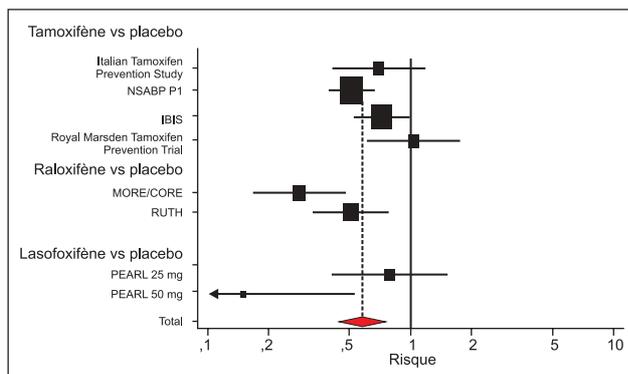


Figure 3 : Réduction régulière du risque de développer un cancer du sein invasif grâce aux SERM tamoxifène, raloxifène et lasofoxiène (Adapté d'après [14]).

Contrairement aux États-Unis, on ne dispose pas en Europe d'une homologation du raloxifène dans la prévention primaire du cancer du sein. Une utilisation correspondante est entravée par les restrictions de la liberté de choix thérapeutique au sein d'associations de médecins qui doivent respecter les conditions des caisses maladies (par exemple quotas de génériques d'alendronate en Allemagne).

La patiente ostéopénique

Le raloxifène est une des rares substances pouvant être utilisées conformément à la médecine factuelle dès le stade de l'ostéopénie et permettant ainsi de prévenir une progression à l'ostéoporose. L'efficacité du raloxifène dans ce contexte a été confirmée dans plusieurs études. Une étude multicentrique internationale a comparé chez 601 femmes (ménopausées depuis 2 à 8 ans) qui présentaient une ostéopénie ou une densité minérale osseuse dans la normale (score T moyen de 1 écart-type) les effets du raloxifène 30 mg/60 mg/150 mg versus placebo sur 2 ans [16]. Alors que les marqueurs de la résorption sont restés constants et que la densité minérale osseuse a baissé dans le groupe sous placebo, on a constaté une réduction des marqueurs de la résorption et en même temps une augmentation de la densité minérale osseuse dans les trois groupes sous raloxifène. Les participantes à l'étude MORE avec un score de $> -2,5$ écarts-types ont atteint sous raloxifène 60 mg une réduction significative de 47 % du risque de fractures vertébrales versus placebo (Fig. 4) [17].

L'établissement de l'indication présuppose cependant une évaluation individuelle du rapport risques-avantages, étant donné qu'une restriction du groupe de patients éligibles dans le sens des directives de la DVO (ou des directives de l'ASCO en Suisse, www.svgo.ch) et dans le sens de choix économiquement justifiables reste nécessaire. L'évaluation clinique doit tenir compte non seulement du score T, mais aussi de l'évaluation des facteurs de risque (cancer du sein, AVC).

Patientes atteintes d'insuffisance rénale

En présence d'une fonction rénale nettement restreinte (clairance de la créatinine < 35 ml/min), le traitement aux bisphosphonates est contre-indiqué. Les alternatives possibles englobent le dénosumab et le raloxifène, étant donné que ces substances ne sont guère éliminées par voie rénale (consulter les informations professionnelles actuelles à ce sujet). Une analyse de l'étude MORE n'a constaté aucune interaction entre les effets du raloxifène (augmentation de la densité minérale osseuse, incidence de fractures) et la fonction rénale [18]. Cette indépendance des

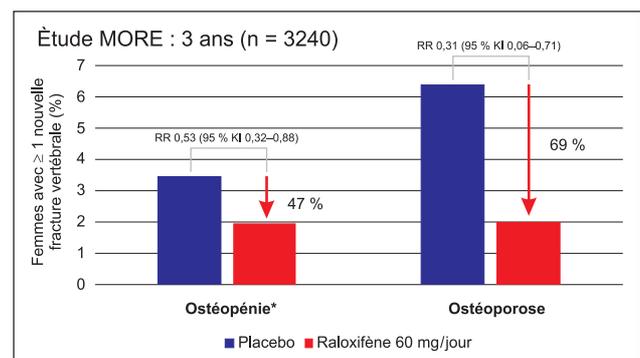


Figure 4 : Effets du raloxifène sur l'incidence de fractures vertébrales chez les femmes ménopausées présentant une ostéopénie/ostéoporose (Adapté d'après [17]).

effets a été démontrée également pour le dénosumab dans l'étude FREEDOM [19], mais avec un si faible nombre de cas dans le groupe des insuffisants rénaux très sévères (stade IV, clairance de la créatinine 15 à 29 ml/min) qu'une appréciation définitive est encore impossible.

La suspicion d'une ostéopathie rénale doit toujours conduire à des investigations en conséquence. Au stade IV de l'insuffisance rénale, le traitement doit impérativement être précédé d'exams de médecine interne et de néphrologie, étant donné que la composante d'une hyperparathyroïdie secondaire peut ici déjà être dominante et que les exams de type conservateur (marqueurs, DXA) peuvent alors ne pas être concluants au sujet du métabolisme réel. Une clarification néphrologique et ostéologique approfondie (éventuellement biopsie) est recommandée en tout cas lorsque la clairance de la créatinine est <30 ml/min.

Patientes atteintes de maladies cardio-vasculaires préexistantes

Il existe de nombreux indices d'une association physiopathologique entre l'ostéoporose et les maladies cardio-vasculaires. Dans la pratique également, on remarque que la grande majorité des patientes présentant une ostéoporose ont des problèmes cardio-vasculaires en même temps. Les chercheurs pensent qu'un trouble de la minéralisation est à l'origine des deux types de pathologies (calcification vasculaire) [20, 21]. La signification de facteurs génétiques communs et de facteurs de risque communs (tabagisme, déficit en œstrogène et en vitamines D et K, diabète sucré etc.) est évidente.

Une faible densité minérale osseuse dépend de l'âge, de l'activité physique, du BMI et d'autres co-facteurs liés à un risque accru de complications cardio-vasculaire et de mortalité y associée [22–24]. On observe souvent une athérosclérose périphérique et coronarienne chez la femme ménopausée [25, 26]. Dans une étude auprès de femmes d'un certain âge, une corrélation a été établie entre l'augmentation de la pression artérielle systolique dans le cadre d'une hypertension et les pertes osseuses au col du fémur [27].

Concernant la question de rapports éventuels entre l'ostéoporose et le risque cardio-vasculaire, les données disponibles sur le raloxifène sont les plus différenciées. Aucune augmentation du risque cardio-vasculaire n'a été constatée à court ou à long terme sous raloxifène dans les études MORE et CORE [6, 7]. Les femmes à risque accru ont présenté au bout de > 4 ans dans l'étude MORE une réduction significative du risque de complications cardio-vasculaires aiguës telles qu'un AVC mortel

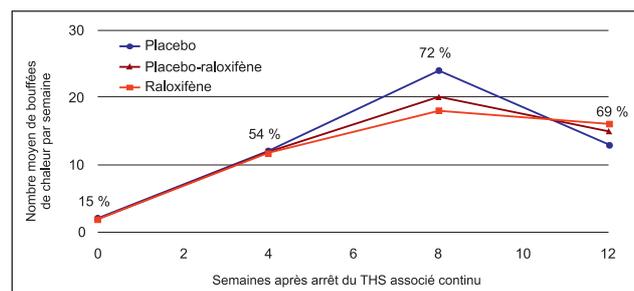


Figure 5 : Remplacement d'un THS par un traitement au raloxifène: sans augmentation des bouffées de chaleur en comparaison avec un placebo (Adapté d'après [29]).

ou non mortel (réduction de 40 % et de 62 % respectivement). D'autre part, l'étude RUTH a mis en évidence un risque accru d'AVC mortels sous raloxifène. Mais en examinant les données de près, ce risque concerne uniquement les patientes avec un score de risque de Framingham >13 [5]. L'étude ne constate aucune modification concernant les complications coronariennes, bien qu'un risque cardio-vasculaire accru ait fait partie des critères d'inclusion.

Aperçu des données disponibles sur le traitement séquentiel

Il n'existe que peu d'études sur le traitement séquentiel de l'ostéoporose dans la littérature. Ces études portent généralement sur de très faibles nombres de cas et ne donnent pas de données de fractures. Les résultats doivent donc être interprétés avec prudence.

THS → SERM

Un SERM constitue une prolongation imaginable et judicieuse du traitement hormonal substitutif. La praticabilité d'un passage lent d'un traitement à l'autre a été démontrée dans l'étude de Davis, dans laquelle les patientes ayant reçu un THS sont passées de façon randomisée au raloxifène en plus d'un système transdermique diffusant de l'œstrogène faiblement dosé ou un placebo [28]. Après la phase en double aveugle, tous les participants sont passés à un patch placebo plus administration de raloxifène (60 mg un jour sur 2 au début, puis quotidiennement par la suite). On a enregistré une satisfaction significativement supérieure chez les patients ayant reçu de l'œstrogène transdermique.

Une étude multicentrique auprès de 266 femmes a montré que le passage d'un THS à un traitement par raloxifène n'entraînait aucune augmentation de l'incidence ou sévérité des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes versus placebo (Fig. 5) [29]. Ce passage d'un traitement à l'autre pourrait aussi être réalisé sans période transitoire de wash-out.

Traitement antirésorptif → tériparatide

Ettinger et al. ont examiné les effets du tériparatide sur la densité minérale osseuse après un traitement antirésorptif au ralo-

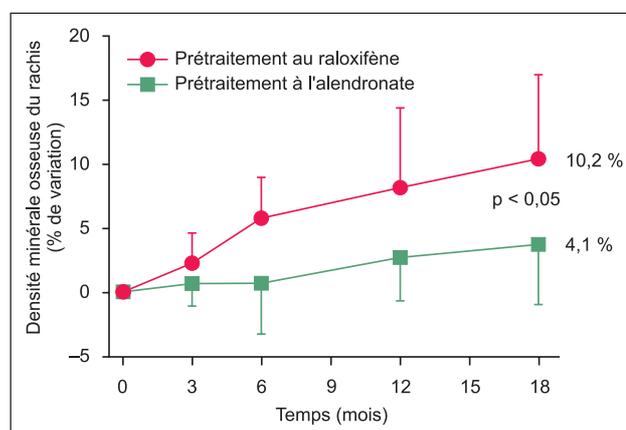


Figure 6 : Augmentation supérieure de la densité minérale osseuse sous tériparatide chez les patientes prétraitées au raloxifène en comparaison avec les patientes prétraitées à l'alendronate (Adapté d'après [30]).

xifène ou à l'alendronate [30]. En comparaison avec le prétraitement à l'alendronate, le prétraitement au raloxifène a conduit à une augmentation supérieure de la densité minérale osseuse et à une plus grande variation des marqueurs du remaniement osseux (Fig. 6).

Le traitement au téraparatide est jugé sûr et bien toléré, en particulier dans les cas d'ostéoporose sévère prétraités avec un agent antirésorptif. Le remplacement d'un traitement aux bisphosphonates n'exige pas de « wash-out ». Un traitement de 24 mois à la parathormone est associé à une augmentation significative de la densité minérale osseuse du rachis et de la hanche indépendamment d'un éventuel prétraitement antirésorptif [31].

Parathormone → traitement antirésorptif

L'étude EUROFORS, réalisée de façon randomisée et contrôlée, a examiné la séquence téraparatide → raloxifène [32]. Cette étude se distingue par un nombre relativement élevé de > 500 patients (âges moyen de 69 ans, ménopause depuis ≥ 2 ans). Les participantes ont été recrutées dans 95 centres européens. Les participantes ont été traitées en ouvert, recevant soit du téraparatide seul sur 24 mois, soit un traitement séquentiel comprenant 12 mois sous téraparatide et raloxifène et 12 mois de téraparatide et calcium + vitamine D (Fig. 7). Pour une inclusion à cette étude, les patients devaient présenter un score T ≤ -2,5 écarts-types et au moins une fracture de fragilité au cours de 3 dernières années.

Le traitement continu au téraparatide > 12 mois a entraîné une augmentation constante de la densité minérale osseuse lombaire, tandis qu'un passage au calcium + vitamine D a été suivi d'une réduction (Fig. 8) [33]. Le passage au raloxifène a permis une stabilisation de la densité minérale osseuse de toutes les zones examinées.

Adami et al. ont constaté une différence significative entre un traitement au raloxifène administré directement à la suite d'un an sous téraparatide et un passage retardé au raloxifène [34]. Ceci est en contradiction avec l'étude de Black, dans laquelle l'alendronate administré après un traitement de 12 mois à la PTH (1-84) a permis l'augmentation la plus prononcée de la densité minérale osseuse du rachis et du col du fémur en comparaison avec tous les autres schémas thérapeutiques [35]. Cette étude a établi la nécessité d'un traitement séquentiel avec un agent antirésorptif à la suite d'une administration de PTH, dans le sens d'une préservation de la structure osseuse et de la densité minérale osseuse.

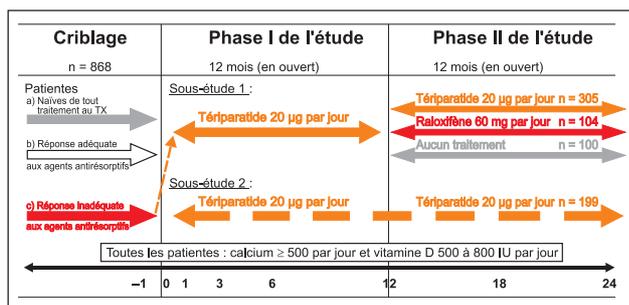


Figure 7 : Conception de l'étude EUROFORS (Adapté d'après [32]).

Bisphosphonate → ranélate de strontium

L'étude prospective de Busse, basée sur des analyses histomorphométriques de biopsies couplées de la crête iliaque, a montré une amélioration de la micro-architecture trabéculaire après passage d'un traitement aux bisphosphonates (de 32 mois en moyenne) à un traitement au ranélate de strontium > 12 mois [36]. Le volume trabéculaire a augmenté alors de 30 %.

Bisphosphonate → dénosumab

Dans l'étude STAND, réalisée de façon randomisée et en double aveugle, 504 femmes présentant des scores T < -2,0 écarts-types (rachis lombaire) et > -4,0 écarts-types (hanche) ont été randomisées après un traitement antérieur à l'alendronate et assignées soit à une administration poursuivie du bisphosphonate, soit à un passage au dénosumab [37]. Douze mois plus tard, le groupe sous dénosumab présentait une augmentation significativement supérieure de la substance osseuse au niveau de la hanche (1,9 % vs 1,05 % ; p < 0,0001).

Bisphosphonate → raloxifène

Au sujet des effets du raloxifène administré après un traitement prolongé à l'alendronate, on dispose des données d'une étude effectuée auprès de 99 patients [38]. Après le traitement au bisphosphonate, les participants ont été assignés de façon randomisée au remplacement de leur ancien traitement par une administration d'alendronate en ouvert (n = 33) ou une administration en aveugle de raloxifène (n = 33) ou d'un placebo (n = 33) pour une durée d'un an. Dans le cadre de la phase d'extension d'un an supplémentaire, les traitements actifs ont été poursuivis en ouvert.

La poursuite du traitement au raloxifène ou à l'alendronate a permis versus placebo une prévention de la perte de densité minérale osseuse du rachis lombaire (p < 0,05). Les deux agents actifs ont permis au cours de 12 mois une augmentation similaire de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche (tous deux p < 0,05 vs valeur initiale) ; cet effet n'a cependant pas atteint le seuil de signification statistique versus placebo. Le remaniement osseux a augmenté sous placebo et sous raloxifène, mais cet effet est resté faible dans le groupe sous traitement actif et complètement absent dans le groupe sous alendronate. Le raloxifène a le mieux permis d'atteindre un bilan du métabolisme osseux de niveau préménopausique.

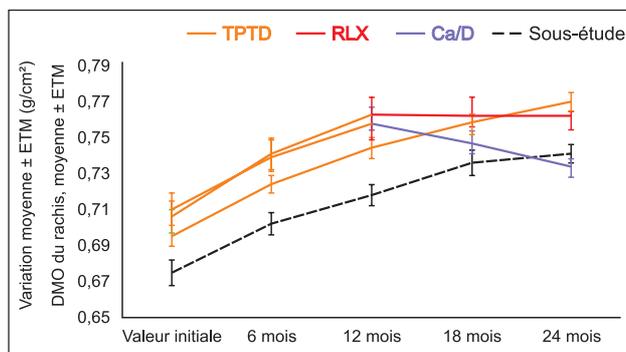


Figure 8 : EUROFORS : évolution de la densité minérale osseuse lombaire sous traitement continu au téraparatide et après remplacement de ce traitement par l'administration de raloxifène ou de calcium/vitamine D (Adapté d'après [33]).

Tériparatide → ranélate de strontium

Les effets du ranélate de strontium après un traitement par tériparatide ont été étudiés par Anastasilakis et al. – avec des résultats contradictoires – chez une faible population de 41 patientes seulement [39, 40].

Tériparatide → dénosumab

Il n'existe actuellement pas de données sur le dénosumab administré après ou avant un traitement à la parathormone.

■ Besoins individuels des patients : schémas de traitements séquentiels réalisables

Lors de la définition des schémas thérapeutiques séquentiels possibles, il faut considérer différents scénarios en fonction des différentes situations initiales et différents besoins des patients. Le premier contact du patient peut avoir lieu, selon l'âge et les symptômes prédominants, dans le domaine de la médecine générale, de la gynécologie, de l'endocrinologie, de la rhumatologie, de la médecine interne, de l'orthopédie ou de la traumatologie. De nombreux cas ne sont malheureusement pris en charge que dans la situation aiguë, par exemple dans le cas de fractures, sans que des mesures soient prises au-delà pour traiter une ostéoporose manifeste.

« Catégories de patients » importantes

Chez les patients au début de la ménopause, le rapport avec l'ostéoporose joue surtout un rôle en vue d'une prévention. Une ostéoporose est rarement observée dans ce groupe d'âge ; on trouve plus souvent une ostéopénie. Toutefois, les fractures du radius surviennent surtout entre 50 et 60 ans, en tant que fractures primaires dans le cadre de l'ostéoporose.

À partir d'un âge de 60 ans, les patients se présentent typiquement à cause de douleurs de la hanche ou du dos, dont l'origine est toutefois essentiellement de nature dégénérative. Les mesures de la densité minérale osseuse révèlent alors souvent déjà des valeurs réduites.

À partir d'un âge de 70 ans, le pourcentage des patients présentant des douleurs dues à des fractures augmente progressivement. Les résultats des examens révèlent souvent une ostéoporose manifeste. Les femmes âgées de plus de 80 ans font partie du groupe typiquement à risque de subir des fractures des corps vertébraux et du col du fémur.

Les patients sous corticostéroïdes forment une catégorie à part (patients traités pour asthme bronchique, BPCO, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, colite ulcéreuse, sclérose en plaques etc.) et peuvent développer une ostéoporose très tôt dans la vie. Une telle ostéoporose n'est généralement pas diagnostiquée. L'ostéoporose ne cause pas uniquement des effets directs au niveau du squelette, mais éventuellement aussi des effets sur les organes. Ainsi, les patients atteints de BPCO perdent 9 % de capacité vitale du poumon à chaque fracture vertébrale.

En Suisse, il est usuel de pratiquer une approche proactive sous forme de « case finding » systématique dans le groupe des personnes de 50 à 60 ans, c'est-à-dire que les personnes présentant un profil de risque correspondant (fractures d'ostéoporose ou

facteurs de risque de fractures) sont adressées par les généralistes et les gynécologues à des centres spécialisés dès avant l'apparition de signes cliniques ou d'une maladie manifeste. Si le diagnostic constate une ostéoporose ou un risque accru de fractures selon les résultats FRAX®, on recommande les différents médicaments d'un traitement conformément aux indications (Swissmedic) et limitations (Office fédéral de la santé publique) applicables [41, 42].

■ Suggestions de traitements séquentiels

Chez la femme de 50 ans sans facteur de risque, les directives de niveau S3 de la DVO considèrent qu'il n'y a pas d'indication pour un traitement. Néanmoins, il convient de discuter des mesures préventives générales. Le THS est le traitement de choix lors de symptômes climactériques. Il exerce en même temps des effets ostéoprotecteurs.

En présence d'un score T déjà réduit, la marche à suivre recommandée varie selon les pays : en Suisse le raloxifène est indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. La limitation est respectée en présence d'un score T de $-1,0$ écart-type et/ou d'une fracture. Dans la pratique, on n'agit pas en fonction du seul score T, mais tient compte également du risque accru de fractures. L'Association suisse contre l'ostéoporose (ASCO) a défini – avec une légère différence par rapport aux directives de la DVO – une valeur seuil du risque absolu de fractures à 10 ans conformément au FRAX® et en fonction de l'âge (www.svgo.ch). Chez les patients sans fractures, on recommande un traitement médicamenteux lorsque le risque absolu de fractures ostéoporotiques sur 10 ans (estimé sur la base des données épidémiologiques disponibles) correspond au risque absolu d'une personne du même âge avec antécédent de fracture ou lorsque le score T est $\leq -2,5$ écarts-types (rachis lombaire ou fémur). La valeur seuil FRAX® est plus faible chez les patients encore jeunes que chez les patients âgés (par exemple $\geq 10\%$ à 50 ans, $\geq 15\%$ à 60 ans, $\geq 30\%$ à 70 ans et $\geq 40\%$ à 80 ans). Des modélisations d'économie de la santé qui doivent permettre de calculer le risque de 10 ans à partir duquel le traitement est rentable sont actuellement en cours en Suisse.

En Allemagne, un traitement est instauré conformément aux directives S3 de la DVO lorsque le risque de fractures sur 10 ans dépasse 30 %. En Autriche, le traitement est recommandé à partir d'une valeur seuil de 20 %.

Dans cette situation, on recommandera logiquement des contrôles au bout de 2 à 3 ans selon les conditions présentes chez le patient individuel. Une prévention primaire est souvent souhaitée par les patients, mais le risque absolu est encore faible dans cette phase de la vie. L'expérience montre que lorsqu'on parvient à bien faire comprendre ce fait dans le cadre de l'entretien, les patientes l'acceptent.

Chez la femme de 60 à 65 qui n'a subi aucune fracture minimale, mais a déjà dépassé le seuil de risque de 30 %, le traitement est indiqué. En raison de la longue espérance de vie d'une telle patiente, le traitement ne devra pas être poursuivi de façon continue pour le reste de la vie. Avec du raloxifène en première

intention, la progression de l'ostéoporose peut être retardée dans une approche physiologique. En outre, le traitement offre l'avantage supplémentaire d'une réduction du risque de cancer du sein, particulièrement intéressant dans ce groupe d'âge. Après le traitement au raloxifène, on peut envisager par exemple une administration de bisphosphonates.

Parmi les raisons s'opposant au choix de la PTH en première intention, on doit compter l'effet transitoire qui ne permet qu'une seule utilisation d'une durée limitée de 2 ans et le fait que la structure osseuse à cet âge n'est généralement pas détruite au point de nécessiter un traitement anabolique. Cette forme de traitement devrait donc être réservée à un stade ultérieur ou aux cas sévères.

Si une patiente a déjà suivi un traitement de plusieurs années au raloxifène sans avoir subi de fracture, 3 scénarios sont possibles conformément au risque individuel : le traitement peut être arrêté, poursuivi ou remplacé par un autre traitement tel que par exemple un bisphosphonate. Une poursuite du traitement sera envisagée si le risque de fracture reste présent et que le médicament est bien toléré. Contrairement aux bisphosphonates, le raloxifène ne s'accumule pas dans le corps et ne modifie ni la structure osseuse, ni la matrice osseuse. Il n'existe aucun indice suggérant des effets nuisibles d'un traitement au long cours.

Chez une patiente de 60 à 65 ans ayant subi une fracture vertébrale associée à l'ostéoporose, les traitements de première intention recommandés dans les directives S3 de la DVO incluent le raloxifène, les bisphosphonates, le ranélate de strontium, la parathormone et les oestrogènes.

■ Réflexions générales au sujet du choix d'une substance

Fondamentalement, toutes les substances antirésorptives homologuées peuvent être utilisées en première intention, mais le raloxifène est recommandé pour ses effets positifs sur le tissu mammaire, en particulier chez les patientes qui présentent non seulement une ostéoporose diagnostiquée, mais aussi un risque élevé de cancer du sein. Étant donné que pour le dénosumab, homologué depuis peu, l'expérience hors d'études scientifiques est encore limitée, ce médicament est recommandé lorsque d'autres médicaments sont exclus ou chez les sous-groupes de patientes présentant une insuffisance rénale ou une grande probabilité de non-observance d'un traitement oral.

Une indication pour un traitement par PTH est donnée surtout lorsque le principe thérapeutique d'une antirésorption a échoué, lors d'une ostéoporose sévère (par exemple sous corticostéroïdes) ou chez les patients encore jamais traités qui présentent plusieurs fractures. Le ranélate de strontium n'est remboursé par les caisses qu'en Autriche, lorsque les bisphosphonates oraux sont exclus. Une situation similaire est donnée en Allemagne sur la base des recommandations du Comité fédéral commun (Gemeinsamer Bundesausschuss) de 2008, dans lesquelles la substance est nommée en tant que traitement de deuxième intention après le raloxifène et les bisphosphonates [43]. Le ranélate de strontium n'est pas homologué en Suisse.

■ Récapitulation

Des effets indésirables sévères du traitement au long cours de l'ostéoporose ont été documentés essentiellement dans le cadre d'administrations de bisphosphonates, avec 4 grands types de problèmes : fractures atypiques du fémur, ostéonécrose maxillaire, fibrillation auriculaire, néphrotoxicité. Les données concernant les incidences réelles de ces effets indésirables et leur relation causale avec le traitement aux bisphosphonates sont contradictoires. Il est en tout cas judicieux d'informer les patients dans la notice d'emballage et oralement, et de procéder régulièrement à des évaluations du rapport avantages-risques dans le cadre de contrôles cliniques.

Pour d'autres traitements tels que le ranélate de strontium (entre autres thromboembolies veineuses) ou la parathormone, les effets indésirables du traitement à long terme sont les mêmes que dans les études. Le raloxifène est associé à une incidence légèrement accrue de thromboembolies, surtout dans les trois premiers mois du traitement.

Les traitements séquentiels peuvent contribuer à l'amélioration du traitement individuel en utilisant les différentes substances successivement en adaptation aux conditions individuelles rencontrées chez le patient. Les études disponibles à ce jour ne portent malheureusement que sur de faibles nombres de cas.

La nécessité d'un traitement séquentiel avec un agent anti-résorptif après une administration de PTH est établie. De plus, on a pu démontrer que le raloxifène utilisé à la suite d'un THS est bien toléré. Dans l'étude EUROFORs, la séquence tériparatide → raloxifène a fait ses preuves en comparaison avec la séquence tériparatide → calcium + vitamine D. Après un traitement au long cours à l'alendronate, un passage au raloxifène permet une augmentation de la densité minérale osseuse similaire à celle observée lors d'une poursuite du traitement au bisphosphonate.

Du point de vue clinique, le raloxifène en première intention est un choix judicieux chez les patientes relativement jeunes présentant un risque accru ou les patientes ayant subi une fracture vertébrale associée à l'ostéoporose. Ce médicament offre l'avantage supplémentaire d'effets préventifs contre le cancer du sein. Fondamentalement, toutes les substances peuvent être utilisées en première intention. La parathormone ne doit généralement être envisagée que dans une phase ultérieure du traitement à cause du temps limité de ce traitement. Pour le dénosumab, on manque encore de données à long terme pleinement publiées. Les bisphosphonates peuvent être utilisés soit en tant que traitement primaire, soit à la suite d'un traitement au raloxifène. À cause du profil de sécurité bien documenté du raloxifène, ce médicament offre une option supplémentaire pour un traitement au long cours.

Les suggestions thérapeutiques présentées dans cet aperçu reposent sur les directives S3 de la DVO et sur les expériences cliniques du groupe d'experts. Du point de vue médical, il convient de rappeler que le traitement le moins cher n'est pas toujours le meilleur et qu'une maladie chronique telle que l'ostéoporose exige une considération de périodes de longue durée lors des réflexions et choix thérapeutiques.

Références :

- Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *New Engl J Med* 2010; 362: 1761–71.
- Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132–9.
- Fehm T, Felsenberg D, Krimmel M, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. *The Breast* 2009; 18: 213–7.
- Toulis KA, Anastasilakis AD. Increased risk of serious infections in women with osteopenia or osteoporosis treated with denosumab. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1963–4.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125–37.
- Barrett-Connor E, Grady D, Sahshyegi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: Four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847–57.
- Ensrud K, Genazzani AR, Geiger MJ, et al. Effect of raloxifene on cardiovascular adverse events in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Cardiol* 2006; 97: 520–7.
- Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 2009; 45: 1054–64.
- Ceausu I. Education and information: important tools in assessing the risks and prevention of osteoporosis fractures. *Climacteric* 2010; 13: 530–3.
- Statistisches Bundesamt Schweiz, 2010. http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/infothek/lexikon/bienvenue___login/blank/zugang_lexikon.topic.1.html (zuletzt gesehen: 1. März 2011).
- Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751–61.
- Lippman ME, Cummings SR, Disch DP, et al. Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5242–7.
- Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the national surgical adjuvant breast and bowel project study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial preventing breast cancer. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 696–706.
- Cuzick J. SERMs in the prevention of breast cancer. ASCO 2010, Extended Education Session, June 4.
- Ivergård M, Ström O, Borgström F, et al. Identifying cost-effective treatment with raloxifene in postmenopausal women using risk algorithms for fractures and invasive breast cancer. *Bone* 2010, doi:10.1016/j.bone.2010.07.024.
- Delmas P, Bjarnason N, Mitlak B, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641–7.
- Kanis JA, Johnell O, Black DM, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the multiple outcomes of raloxifene evaluation trial. *Bone* 2003; 33: 293–300.
- Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, et al. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1430–8.
- Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. The effects of denosumab on bone mineral density (BMD) and fractures by level of renal function. ECTS Kongress Glasgow 2010: PP355.
- Schoppert M, Shanahan CM. Role for alkaline phosphatase as an inducer of vascular calcification in renal failure? *Kidney Int* 2008; 73: 989–91.
- Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, et al. Vascular calcification and osteoporosis – from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int* 2007; 18: 251–9.
- Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, et al. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1991; 338: 355–8.
- Bauer DC, Palermo L, Black D, et al. Quantitative ultrasound and mortality: a prospective study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 606–12.
- Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1912–20.
- van der Klift M, Pols HA, Hak AE, et al. Bone mineral density and the risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam Study. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 443–9.
- Barengolts EI, Barman M, Kukreja SC, et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 209–13.
- Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, et al. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 971–5.
- Davis SR, O'Neill SM, Eden J, et al. Transition from estrogen therapy to raloxifene in postmenopausal women: effects of treatment satisfaction and the endometrium – a pilot study. *Menopause* 2004; 11: 167–75.
- Gordon S, Walsh BW, Ciaccia AV, et al. Transition from estrogen-progestin to raloxifene in postmenopausal women: effect on vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 267–73.
- Ettinger B, San Martin J, Crans G, et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 745–51.
- Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 852–60.
- Eastell R, Nickelsen T, Marin F, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, Controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res* 2009; 24: 726–36.
- Obermayer-Pietsch B, Marin F, McCloskey EV, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1591–600.
- Adami S, San Martín J, Muñoz Torres M, et al. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide (hPTH(1-34) treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008; 19: 87–94.
- Black DM, Bilezikian JP, Ensrud K, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 555–65.
- Busse B, Jobke B, Hahn M, et al. Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure. *Acta Biomater* 2010; 6: 4513–21.
- Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 72–81.
- Michalská D, Stepan JJ, Basson BR, et al. The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 870–7.
- Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA, et al. No difference between strontium ranelate and calcium/vitamin D on bone turnover markers in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 522–6.
- Anastasilakis AD, Polyzos SA, Avramidis A, et al. Effect of strontium ranelate on lumbar spine bone mineral density in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide. *Horm Metab Res* 2009; 41: 559–62.
- Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, et al. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1131–40.
- Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, et al. FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporosis Int* 2010; 21: 381–9.
- Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Strontiumranelate. *BAnz. Nr. 186 (S. 4 349) vom 5. 12. 2008.*

Correspondance :

Prof. Dr. med. Peyman Hadji

Schwerpunkt für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Osteologie

Philipps-Universität Marburg

D-35033 Marburg, Baldingerstraße

E-Mail: hadji@med.uni-marburg.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)