

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Kongressbericht:

Rheuma-Wintersymposium 2012 -

Update Rheumatologie. Seefeld

19.-22. Jänner 2012

Herold M

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskelettale Erkrankungen

2012; 19 (1), 38-40

Homepage:

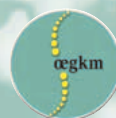
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

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

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

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

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, 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



Rheuma-Wintersymposium 2012 – Update Rheumatologie

Seefeld, 19.–22. Jänner 2012

M. Herold

Im Jänner 2012 fand in Seefeld zum 9. Mal das Rheumawintersymposium statt. In bewährter Weise wurde in 6 wissenschaftlichen Sitzungen unter den Arbeitstiteln „Akute-Phase-Reaktanten“, „Biologika-Monotherapie in der RA“, „Biologika bei moderater Krankheitsaktivität“, „Biologika in neuen Indikationen“, „Biologikaregister“ und „Biologika bei Lupus“ versucht, über neue und aktuelle Entwicklungen in der Rheumatologie zu informieren und die Basis für ergänzende Diskussionen zu schaffen.

In der einführenden Sitzung gab **Manfred Herold** einen Überblick über IL-6, seine vielfältigen Wirkungen und potenziellen Möglichkeiten von therapeutischen Effekten bei Blockierung der IL-6-Signale.

In der 2. Sitzung wurde über vorliegende Berichte und eigene Erfahrungen mit Biologika-Monotherapie in der Behandlung der chronischen Polyarthrit (cP; rheumatoide Arthritis [RA]) diskutiert. Die meisten Studiendaten bezüglich Biologika-Monotherapie liegen für TNF-Hemmer vor, wie von **Ernst Wagner**, Baden, berichtet wurde. Zur TNF-Hemmer-Monotherapie liegen Studiendaten und Daten aus Biologikaregister für Adalimumab (ADA), Certolizumab (CTP), Etanercept (ETA), Golimumab (GOL) und Infliximab (IFX) vor. Die meisten klinischen Studien untermauern die höhere Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von klassischen Basistherapeutika („disease modifying antirheumatic drugs“ [DMARDs]) mit TNF-Blockern (TNF-Hemmer, Anti-TNF-Therapie), während im direkten Vergleich einer Monotherapie mit Methotrexat (MTX) oder TNF-Hemmern überwiegend gleiche klinische Effektivität gesehen wurde. Eine Ausnahme bildet eine Vergleichsstudie von Monotherapien bei früher Arthritis (3-armige Studie; ETA 25 mg 2 × pro Woche, ETA 10 mg 2 × pro Woche und MTX; ERA-Studie). Die ERA zeigte die klinische Überlegenheit von ETA 25 mg.

Sowohl betreffend klinischer Daten (Composite-Scores wie DAS28 oder die ACR-Response-Kriterien), Entzündungsparameter, als auch in Bezug auf die radiologische Progression der Erkrankung sind Kombinationstherapien im Gruppenvergleich einer Monotherapie überlegen. Dies gilt sowohl für MTX-naive Patienten als auch für solche mit MTX-Vorbehandlung, aber ineffizientem Ansprechen. Betrachtet man nur die radiologische Progression der Erkrankung, sind TNF-Blocker auch in der Monotherapie einem klassischen DMARD überlegen.

In aktiver RA trotz Vorbehandlung mit MTX bringen alle TNF-Blocker signifikanten Zusatznutzen. Monotherapien mit TNF-Blockern bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit von MTX oder einem anderen DMARD sind nachweislich wirksam und als Alternative zur Kombinationstherapie möglich. Diese Ergebnisse gelten auch für ältere Patienten (> 65 Jahre).

Infektionsbedingte Hospitalisierungsraten sind unter einer Kombinationstherapie nicht erhöht. Aus britischen Registerdaten geht hervor, dass eine Kombinationstherapie mit DMARDs (vorzugsweise MTX) auch die Persistenz der TNF-Hemmer verbessert. Daraus ergibt sich, dass bei gegebener Indikation für einen TNF-Hemmer das DMARD beibehalten werden sollte.

Gabriele Eberl, Baden, präsentierte die Daten zu Tocilizumab (TCZ-) Monotherapie. Erfahrungen aus mehreren Biologikaregistern (Healthcare Claims Database, USA; BSRBR Registry, Vereinigtes Königreich; RABBIT Register, Deutschland; ARTIS Registry, Schweden) bestätigen übereinstimmend, dass nahezu 1/3 der mit Biologika behandelten Patienten (30–33,6 %) das Biologikum als Monotherapie erhalten. Ursache ist zumeist die Unverträglichkeit der konventionellen DMARDs (vorwiegend MTX).

Mit TCZ-Monotherapie wurden mehrere Studien durchgeführt. In der Studie AMBITION (n = 673; TCZ-Monotherapie n = 286) zeigt die TCZ-Monotherapie Überlegenheit gegenüber einer MTX-Monotherapie in der frühen Phase der RA bei bisher MTX-unbehandelten Patienten. In der ACT-RAY-Studie erfolgte der Vergleich der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von MTX und TCZ vs. TCZ-Monotherapie bei Patienten mit mäßig bis stark aktiver RA unter MTX-Therapie. Die Studie wurde über 2 Jahre doppelblind geführt. Patienten unter stabiler MTX-Dosis wurden randomisiert (MTX gleiche Dosis plus TCZ 8 mg/kg KG alle 4 Wochen, n = 277, vs. Placebo plus TCZ 8 mg/kg KG alle 4 Wochen, n = 276). Klinisch konnte keine Überlegenheit eines Therapiearms gesehen werden. Die radiologische Progression war in beiden Gruppen nach 24 Wochen fast vollständig zum Stillstand gekommen (Total Genant-Modified Sharp Score [GSS]; Joint Space Narrowing Score [JSN]; Erosion Score). Die Sicherheitsdaten bestätigen die Erfahrungen aus früheren Studien, dass die Kombination TCZ mit MTX häufiger zu einem Anstieg der Leberwerte führt. Die Ergebnisse der ACT-RAY-Studie lassen den Schluss zu, dass eine TCZ-Monotherapie klinisch gute Ergebnisse erzielt und die Kombination mit MTX nicht unbedingt gefordert werden muss. Die ACT-SURE-Studie diente dem Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit einer TCZ-Monotherapie vs. einer Behandlung TCZ plus DMARDs. Die ACT-SURE-Ergebnisse sollen die Ergebnisse aus der ACT-RAY-Studie unter Bedingungen des täglichen Lebens ergänzen. Die ACT-SURE-Studie wurde einarmig offen über 6 Monate mit Patienten geführt, die auf DMARDs oder TNF-Hemmer nicht ausreichen angesprochen hatten. Die Patienten erhielten TCZ 8 mg/kg KG alle 4 Wochen als Monotherapie (n = 239) oder in Kombination mit einem (n = 1124) oder mehreren (n = 318) DMARDs. Die ACT-SURE-Studie, die unter Bedingungen durchgeführt wurde, die näher an die tägliche Praxis herankommen als andere typische Phase-III-Studien, ergab eine hohe

Wirksamkeit der TCZ-Monotherapie nach 24 Wochen. TCZ plus DMARDs zeigte identische Resultate wie TCZ alleine und lässt den Schluss zu, dass die TCZ-Monotherapie für Patienten, welche MTX nicht tolerieren, eine gute Option darstellt. Das Sicherheitsprofil aller 3 Behandlungsarme zeigte keine wesentlichen Unterschiede.

Erfahrungen mit anderen Biologika in der Monotherapie der RA wurden von **Rudolf Puchner**, Wels, berichtet. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abatacept (ABA) in der Monotherapie der RA wurden im Rahmen einer Phase-IIa-Dosisfindungsstudie untersucht, in der Patienten mit aktiver RA eingeschlossen wurden, die auf mindestens ein traditionelles DMARD oder ETA unzureichend angesprochen hatten. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 3,2 Jahre, im Mittel waren 22 geschwollene Gelenke zu beobachten. Nach 3 Monaten zeigten 53 % der Patienten in der ABA-Gruppe (10 mg/kg KG) und nur 32 % in der Placebogruppe ein ACR20-Ansprechen! Daraus kann gefolgert werden, dass der Einsatz von ABA unter bestimmten Umständen und Voraussetzungen auch als Monotherapie in Erwägung gezogen werden kann. Bezüglich Rituximab (RTX) wurden mehrere Studien und Ergebnisse aus Registerdaten präsentiert, aus denen deutlich erkennbar ist, dass auch RTX in der täglichen Praxis als Monotherapie gegeben wird und auch als Monotherapie wirksam ist, wenngleich die bessere Wirkung in Kombination mit MTX erreicht wird. Das Ausmaß der De- und Repopulation von B-Zellen im peripheren Blut unterscheidet sich allerdings nicht bei der Behandlung von RA mit RTX allein oder in Kombination von RTX mit MTX.

Die nachfolgende Sitzung beschäftigte sich mit der Anwendung von Biologika zur Behandlung der RA mit moderater Krankheitsaktivität. **Bernhard Rintelen**, Stockerau, erläuterte ausführlich, dass niedrige Krankheitsaktivität bei der RA je nach verwendetem Messverfahren zu unterschiedlichen Ergebnissen führt. So definierte in einer Erhebung aus Ambulanzassessments aus der Rheumaambulanz in Stockerau (über 700 Patienten) der DAS28 dieses Therapieziel strenger als der SDAI, CDAI oder RADAI-5, die auf Gruppenniveau vor allem in der Remission vergleichbar sind. Die Remission ist hingegen im DAS28 großzügiger gestellt als in den anderen 3 Krankheitsaktivitätsmessverfahren. Sowohl in milder als auch höherer Krankheitsaktivität werden ca. 40 % der Assessments unter Therapie mit Biologika gemacht, Glukokortikoide werden in etwa 30 % bei niedriger und knapp 50 % bei höherer Krankheitsaktivität gegeben, NSAR werden in 35–60 % täglich verwendet. Nur in etwa 53 % der Assessments nach dem DAS28 oder RADAI-5 in moderater und hoher Krankheitsaktivität wurde die Therapie (DMARDs oder Glukokortikoide) eskaliert (hingegen in ca. 70 % nach dem SDAI und CDAI), was nicht unbedingt der Therapieempfehlungen von „Treat to Target“ (T2T) entspricht. Dies mag möglicherweise mit der durchschnittlichen Krankheitsdauer von 7 Jahren und den damit erschwerten Bedingungen, Remission oder niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen, zusammenhängen.

Burkhard Leeb, Stockerau, ergänzte die Ausführungen in nochmaliger Darlegung der Erwartung vonseiten des Arztes im Vergleich zum Blickpunkt des Patienten. Remission ist das Fehlen von Krankheitsaktivität bei Patienten mit bekannter

chronischer Erkrankung. Im Gegensatz zu Heilung bedeutet Remission einen asymptomatischen Zustand unter laufender Therapie und Präsenz von Krankheitszeichen. Das Ziel der Behandlung, die bei der RA so früh wie möglich begonnen werden sollte, ist es, Stillstand der Erkrankung zu erzielen, den Patienten in Remission zu bringen. 2003 wurde in ganz Österreich eine Umfrage an insgesamt 467 Patienten (Alter im Median 58 Jahre; 77 % Frauen; Krankheitsdauer im Median 8 Jahre) durchgeführt, mit einer sehr hohen Rücklaufquote von 62 %. Patienten erwarten von einer wirkungsvollen Therapie einen Rückgang der Krankheitssymptome mit Erreichen einer normalen Lebensqualität. Die häufigsten Gründe für eine Unzufriedenheit mit der medikamentösen Therapie sind das anhaltende Fehlen der Beschwerdefreiheit, die beklagten Nebenwirkungen und die Anzahl der einzunehmenden Tabletten. Patienten wollen eine optimale Wirkung bei möglichst geringem Risiko. Sie wollen vor allem eine Verbesserung der aktuellen Krankheitsaktivität, haben Sorge vor Verschlechterung und Angst vor unerwünschten Nebenwirkungen.

In Ergänzung zur Überlegung der Therapiestrategie und ob nur eine hohe Krankheitsaktivität Voraussetzung für den Einsatz eines Biologikums sein soll, wurde in Österreich die OPTIMISE-Studie initiiert, über die **Burkhard Leeb** ergänzend berichtete. OPTIMISE ist eine multizentrische Studie (15 Zentren in Österreich) über die Sicherheit und den Einfluss auf die Krankheitsaktivität von Tocilizumab (TCZ) in Kombination mit Methotrexat (MTX), verglichen mit Tocilizumab-Monotherapie bei Patienten mit milder bis moderater rheumatoider Arthritis (RA), welche nicht ausreichend auf eine Behandlung mit MTX angesprochen haben (definiert als DAS 28 $\leq$ 4,5 und $>$ 2,6).

In der anschließenden Diskussion wurde von **Franz Mayrhofer**, Bad Schallerbach, über einen Leitfaden zur zielorientierten Behandlung der RA berichtet, der von einem Expertenkomitee publiziert wurde [1]. Dieser beinhaltet in 4 übergeordneten Prinzipien und 10 Empfehlungen Grundsätze zur Behandlung der chronischen Polyarthrit. Die Inhalte und Formulierungen sind das Ergebnis eines Delphi-Prozesses. Sie orientieren sich teils an der Internationalen Klassifikation von Funktionsfähigkeit (ICF), Behinderung und Gesundheit (WHO 2001) und vermitteln unter Angabe des Evidenzlevels einerseits die wissenschaftlich geprüften und andererseits die auf Erfahrung beruhenden medikamentösen Behandlungsgrundsätze (Ziel und Wirksamkeit).

In der Rehabilitation werden die Zielformulierungen zur Behandlung der RA aus den Domänen der ICF hergeleitet. Teil 1 beinhaltet die Domänen Körperstrukturen und Körperfunktionen, Aktivitäten und Teilhabe, Teil 2 den Kontext mit Umgebungs- und Persönlichkeitsfaktoren. Die ICF ermöglicht, den Gesundheitszustand einer Person umfassend oder krankheitszentriert („core sets“) abzubilden. Damit lassen sich die zur Wiederherstellung eines Patienten notwendigen Ziele umfassend darstellen und auch fördernde oder hemmende Faktoren einbinden.

Die ausführliche Diskussion ergab, dass die in der T2T-Aktivität enthaltenen Grundsätze und Empfehlungen in das ICF-basierende Behandlungskonzept gut einzubinden sind, weil damit evidenzbasierend die Verhinderung oder Verminderung der Ge-

lenkzerstörung durch das Anstreben einer Remission oder niedrigen Krankheitsaktivität zielorientiert betrieben wird und sich das Rehabilitationspotenzial verbessert. Dieses auszunützen erfordert jedoch die umfassende Beurteilung der Situation mit Planung eines individuellen und komplexen Rehabilitationsprozesses, jeweils nach ICF.

Die 4. Wissenschaftliche Sitzung hatte den Arbeitstitel „Biologika in neuen Indikationen“. **Hans Peter Brezinsek**, Graz, berichtete über Studienergebnisse mit Rituximab (RTX) zur Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitis. Im Vergleich zu Cyclophosphamid war RTX nicht schlechter im Erreichen der Remission, zeigte aber Hinweise für einen besseren Therapieerfolg in Bezug auf die Relapse-Rate (RAVE-Studie [2]). Auch die RITUXIVAS-Studie (RTX vs. Cyclophosphamid in ANCA-assoziiierter renaler Vaskulitis [3]) brachte ähnliche Ergebnisse. RTX war in der Behandlung der schweren ANCA-assoziierten Vaskulitis gegenüber Cyclophosphamid nicht überlegen. Ergänzend wurde noch über die erfolgreiche Behandlung von 87 Patienten mit behandlungsbedürftigem schwerem Syndrom der gemischten Kryoglobulinämie berichtet [4].

Über den Einsatz von RTX bei anderen Indikationen sprach **Jeanette Wolf**, Wien. Bezüglich des Einsatzes von RTX beim Sjögren-Syndrom zeigte sich in 2 Studien (prospektiv, doppelblind, placebokontrolliert) eine signifikante Steigerung der Speichelproduktion sowie der Tränenflüssigkeit und eine deutliche Verminderung der allgemeinen Müdigkeit unter 2-maliger RTX-Gabe im Abstand von 2 Wochen und zusätzlicher Kortisongabe (Methylprednisolon 100 mg vor der Infusion, Prednisolon oral 60 mg Tag 1 und 2, 30 mg Tag 3 und 4, danach täglich 15 mg).

Bei SLE zeigte eine Studie (doppelblind, placebokontrolliert) mit insgesamt 144 Patienten unter zusätzlicher Gabe von Kortison und Mycophenolat Mofetil kein unterschiedliches klinisches Ansprechen der Lupusnephritis im Stadium III und IV zwischen der RTX- und der Placebogruppe mit jeweils 72 Patienten. Auch hier erhielten die Patienten entweder 2× 1000 mg RTX im Abstand von 2 Wochen und einer Wiederholung nach 6 Monaten oder Placebo als Infusion. Der Anti-dsDNA-Titer konnte in der RTX-Gruppe signifikant gesenkt werden, die Untersucher konnten jedoch keine Korrelation zwischen Absinken des Titers und Besserung der Nephritis finden.

Das Thema RTX und Malignome wurde von **Ulrike Stuby**, Linz, besprochen. Der Einsatz von Rituximab ist bei RA-Patienten mit Malignomanamnese, aber auch bei nicht kurativ behandelten Malignomen oder aktueller Tumorerkrankung möglich. Erfahrungen in der Lymphomtherapie sowie Registerdaten und Studien zeigen weder ein erhöhtes *De-novo*-Malignomrisiko noch ein erhöhtes Rezidivrisiko. Es besteht auch keine Kontraindikation für den Einsatz bei Tumorpatienten in der Fachinformation. Erfahrungen bei anderen Autoimmunerkrankungen mit erhöhtem Malignomrisiko (DM, Hemmkörperhämphilie) sowie anderen lymphoproliferativen Erkrankungen (Myelom) unterstreichen die positive Datenlage für RTX. In diesen Situationen ist Rituximab gegenüber anderen Biologika, speziell TNF-Blockern, der Vorzug bei der Behandlung der RA zu geben.

Das letzte Referat dieser Sitzung wurde von **Johann Hitzelhammer**, Wien, über den Einsatz von Tocilizumab (TCZ) bei anderen Indikationen gehalten. Aufgrund der vielfältigen An-

griffspunkte von IL-6 ist anzunehmen, dass eine Blockade von IL-6 in anderen Autoimmunerkrankungen und chronisch entzündlichen Konditionen wirkungsvoll ist. Außerhalb der RA wurde TCZ in der Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) und bei der in Asien vorkommenden Erkrankung Castleman's Disease versucht. TCZ ist in Japan zur Behandlung von Castleman's Disease sowie in Japan und in Europa seit 2011 zur Behandlung der JIA zugelassen.

In der nachfolgenden Sitzung wurde über den bisherigen Verlauf des österreichischen Biologikaregisters BioReg gesprochen. **Franz Singer**, Wien, Geschäftsführer von Bioreg, berichtete über die erfreuliche Zunahme an Teilnehmern und die starke Zunahme an zugesandten Patientenbögen. Am Stichtag 14. Jänner 2012 waren insgesamt 902 Patientenbögen („case report files“ [CRF]) eingetroffen, davon 495 Basisuntersuchungen und 407 Folgeuntersuchungen. Die CRFs, aufgeschlüsselt auf die einzelnen Krankheitsgruppen, sind in der RA 288 Basis und 255 Folge, in der Spondyloarthritis 139 Basis und 103 Folge, in der Psoriasisarthritis 68 Basis und 49 Folge.

Nach neuerlicher Erläuterung einzelner organisatorischer Abläufe einschließlich der Besprechung bezüglich der vereinbarten Annäherung an die ÖGR wurde von allen Teilnehmern über Verbesserungen und vor allem eine Vereinfachung in der Datenerhebung diskutiert. Vor allem im niedergelassenen Bereich besteht die Sorge, dass der administrative Aufwand zum Ausfüllen eines CRF die Möglichkeiten in der Ordination limitiert.

Wie in den vergangenen Jahren zeichnete sich das Wintersymposium wieder durch eine außergewöhnlich aktive Teilnahme aller Tagungsteilnehmer mit lebhaften Diskussionen und sachlich relevanten Beiträgen aus. Als Organisator des Wintersymposium dankte ich allen Teilnehmern (neben den oben erwähnten Referenten in alphabetischer Reihenfolge: Johann Bröll, Wien; Karl Fenzl, Roche Austria Wien; Johann Gruber, Innsbruck; Wolfgang Halder, Hochzirl; Gert Hofer, Roche Austria Wien; Erich Mur, Innsbruck; Andrea Österbauer, Hochzirl; Martin Steinhart, Roche Austria Wien) für die sachkundige Diskussion und aktive Mitarbeit.

Literatur:

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631–7.
2. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221–32.
3. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al.; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211–20.
4. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter color study and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2011; 11: 48–55.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Manfred Herold
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Rheumaambulanz & Rheumalabor
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail: manfred.herold@i-med.ac.at,
manfred.herold@uki.at

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](#)