

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Endokrinologie in der Lebensmitte: Die Perimenopause.

Seifert-Klauss V

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 5 (3), 12-15*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Endokrinologie in der Lebensmitte: Die Perimenopause

Östradiol ultra-low-dose/low-dose: Wie niedrig ist wann sinnvoll?

V. Seifert-Klauss

Kurzfassung: Anhand dreier Kasuistiken aus der gynäkologischen Hormonsprechstunde werden beispielhaft besondere Situationen und eine darauf individuell abgestimmte Hormontherapie während der Perimenopause vorgestellt.

Der erste Fall beschreibt eine 47-jährige Patientin mit ausgeprägter perimenopausaler Symptomatik und Östrogen-Dominanz. Die Dokumentation über 5 Jahre illustriert die Probleme, die perimenopausal durch die endogene Überstimulation der Ovarien entstehen können. Über die Unvorhersehbarkeit der perimenopausalen Hormonschwankungen, die sich in Brustspannen und Wassereinlagerungen bei hohen Östrogenspiegeln sowie Hitzewallungen und Schweißausbrüchen bei Abfall der endogenen Östrogenspiegel äußern, sollten Patientinnen aufgeklärt werden. Durch eine zyklische Gestagensubstitution kann bei Östrogendominanz unter Umständen mehr Beschwerdeerleichterung erreicht werden als durch eine hochdosierte Östrogen-therapie.

Fall 2 stellt eine 47-jährige Patientin mit Epilepsie vor, deren perimenopausal bedingte Hormonschwankungen zu vermehrten Anfällen füh-

ren. Hier gilt es abzuklären, ob die Anfälle durch stark erhöhte Estradiolspiegel, die zum Ende des Zyklus hin abfallen, begünstigt werden oder aber die Art und Entstehungsgeschichte der Epilepsie nicht auf eine andere Interaktion zwischen Perimenopause und Anfällen hindeuten.

In der dritten Kasuistik geht es um eine 54-jährige Patientin mit Morbus Basedow, bei der die ausgeprägte Interaktion zwischen der Schilddrüsen-einstellung und den steigenden FSH-, LH- sowie unvorhersehbar wechselnden Östrogenspiegeln aufgezeigt und eine individuelle symptombezogene Hormontherapie erforderlich ist.

Schlüsselwörter: perimenopausale Risikosituationen, symptomorientierte Hormontherapie, Östrogendominanz, endogene Überstimulation, ovariell-thyroidale Interaktionen

Abstract: Midlife Endocrinology: Perimenopause. Estradiol Ultra-Low Dose/Low-Dose: How Low Is Reasonable and When? On the basis of 3 case histories from a gynecologic hormone outpatient clinic, typical perimenopausal

risk factor situations and individually customized hormone therapy options are presented.

The first case describes a 47-year-old patient with distinctive perimenopausal symptoms reflecting estrogen dominance. Documentation over 5 years illustrates the problems arising due to perimenopausal endogenous ovarian hyperstimulation.

Case 2 is a 47-year-old patient with epilepsy and the question of whether perimenopausal hormone fluctuations induce more seizures and how this may be prevented.

The third case depicts a patient aged 54 years with Morbus Basedow. The distinct perimenopausal interaction between thyroidal adjustment and the rising FSH, LH, and unpredictably changing estrogen levels is shown and the necessity of an individual symptom-matched hormone therapy approach is emphasized. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (3): 12–5.**

Key words: perimenopausal risk situations, symptom-oriented hormone therapy, estrogen dominance, endogenous overstimulation, ovarian-thyroid interactions

■ Einleitung

Nur 5 % der 52–56-jährigen Frauen hatten nach einer Erhebung an 5510 finnischen Frauen niemals Wechseljahresbeschwerden erlebt, 11 % hingegen berichteten schwerwiegende Symptome [1, 2]. Dies erklärt, warum in den S3-Leitlinien zur Hormontherapie manche Beschwerden beim Übergang von Prämenopause zu Postmenopause als „inkonsistent berichtet“ bezeichnet werden. Auch 42–46-jährige Frauen erleben zu 64 % bereits klimakterische Beschwerden, 2 % haben schwerwiegende Symptome. In diesem Alter ist zumeist noch kein Östrogenmangel vorhanden. Für eine phasengerechte Therapie ist das Verständnis der Physiologie der Perimenopause entscheidend. Tabelle 1 zeigt die 3 wichtigsten perimenopausalen Phasen sowie frühe und späte Postmenopause in einem Diagramm, das als Ergebnis eines Workshops zu „Stages of Reproductive Aging“ (STRAW) veröffentlicht wurde und das der Standardisierung von Definitionen dienen soll, um Studien an perimenopausalen Frauen überhaupt vergleichbar machen zu können. Dies war nötig, da gerade der

Begriff „perimenopausal“ sehr vieldeutig verwendet wurde und wird.

■ Perimenopause: Eine Begriffsbestimmung

Als „Menopausale Transition“ wird die Zeit der Perimenopause bis zur letzten spontanen Menstruation (Menopause; „final menstrual period“ [FMP]) bezeichnet. Das Jahr danach gehört definitionsgemäß noch zur Perimenopause, da die Postmenopause erst ein Jahr nach der letzten Blutung beginnt. Ihr Beginn kann demnach nur retrospektiv festgestellt werden.

Vergleicht man peri- und postmenopausale Beschwerden, so sind diese hinsichtlich der vegetativen Symptome Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlafstörungen, Nervosität und Ängste einander fast gleich. Auch Haarausfall, unter Umständen Akne, Gelenksbeschwerden, Nachlassen der Leistungsfähigkeit, depressive Verstimmungen, Stimmungslabilität sowie Palpitationen und Herzrasen kommen in Peri- und Postmenopause gleichermaßen vor. In der Postmenopause treten typischerweise Östrogenmangelsymptome auf, wie Schleimhauttrockenheit (urogenital, aber auch an Augen- und Mundschleimhaut), die mit Harninkontinenz, urogenitaler Entzündungsneigung und Dyspareunie einhergehen kann. Die Perimenopause hingegen ist häufig gekennzeichnet von Zeichen der Östrogendominanz, die sich in phasenweisem Brustspannen, Spannungsgefühl im ganzen Körper, Zyklus- und Blutungsstörungen, vor allem Hypermenorrhö äußern. Während der Perimenopause kommt es zu einer Abnahme der ovariell-

Eingelangt am 2. Februar 2012; angenommen nach Revision am 8. Juli 2012

Aus der Gynäkologischen Endokrinologie, Frauenklinik und Poliklinik der TU München, Klinikum rechts der Isar, München, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Vanadin Seifert-Klauss, Gynäkologische Endokrinologie, Frauenklinik und Poliklinik der TU München, Klinikum rechts der Isar, D-81675 München, Ismaninger Straße 22; E-Mail: Vanadin.Seifert-Klauss@lrz.tu-muenchen.de

Tabelle 1: Phasen der Perimenopause: Das Diagramm der „Stages of Reproductive Aging in Women“ (STRAW) identifiziert die Stadien von Pubertät, „peak fertility“ und spätem reproduktivem Alter, in dem manche Frauen typische perimenopausale Veränderungen/Beschwerden erleben. Mod. nach [1].

Stadium	Terminologie		Phasendauer	Menstruationszyklus	Endokriner Status	
−5	Reproduktive Phase	Früh	Variabel	Variabel bis regelmäßig	Normales FSH	
−4		Gipfel		Regelmäßig		
−3		Spät				FSH ↑
−2	Menopausaler Übergang	Früh	Variabel	Variable Zykluslänge (> 7 Tage abweichend vom normalen Zyklus)	FSH ↑	
−1		Spät*		≥ 2 entfallene Zyklen und ein Amenorrhö-Intervall (≥ 60 Tage)		
0	Final Menstrual Period (FMP)		Perimenopause			
+1	Postmenopause	Früh*		I: 1 Jahr	Amenorrhö × 12 Monate	FSH ↑
				II: 4 Jahre	Keine	
+2		Spät	Bis zum Ableben			

↑: erhöht; * Phasen sind am wahrscheinlichsten durch Vasomotorsymptome gekennzeichnet

len Follikel von 1–2 Mio. auf zuletzt ca. 1000 Follikel. Die Alterungsvorgänge im Ovar führen zu einer Verminderung zuerst von Inhibin B, später auch von Inhibin A. Dadurch kommt es zu einem Anstieg von FSH, später auch von LH; die zyklische Estradiol- und Progesteron-Produktion nimmt ab, es kommt durch die erhöhten FSH-Spiegel zu einer endogenen Überstimulation mit stark schwankenden, z. T. überhöhten Estradiolspiegeln. Zugleich treten gehäuft Follikelreifungsstörungen auf. Die Folge hiervon sind zunehmend anovulatorische Zyklen und häufige Lutealinsuffizienz. Durch die niedrige oder fehlende Progesteronwirkung bleibt die sekretorische Umwandlung und Differenzierung des Endometriums aus, die allein wirksame proliferative Estradiolwirkung führt zu Hyperplasien und damit assoziierten Hypermenorrhöen und Menorrhagien. Erst in der Postmenopause kommt es dauerhaft zu sehr niedrigen Estradiolspiegeln. Für ca. 5 Jahre steigen die Gonadotropine FSH und LH weiter an, dann fallen sie langsam wieder ab.

Führt man sich die Verläufe und Wirkungen der involvierten Hormone vor Augen, so wird verständlich, dass in der Perimenopause ein vermeintlicher Estradiolmangel oft nur in der ersten Zykluswoche besteht, während in der zweiten Zyklushälfte zum Teil sogar stark überhöhte endogene Estradiolwerte vorkommen, die bis zu 1000 pg/ml erreichen (Abb. 1).

■ Perimenopause als Risikofenster?

Kanadische und australische Forscher haben aus diesem Grund die Perimenopause sogar als potenzielles Risikofenster für östrogenabhängige Erkrankungen benannt (z. B. [4]). Eine zusätzliche Östrogengabe, die zu der endogenen Östrogendominanz noch hinzukommt, erscheint daher potenziell ungünstig.

Ähnliche Schlüsse legt eine neue Auswertung der WHI-Studie nahe, in der bei der Berechnung der Brustkrebsinzidenz erstmals ebenfalls nach Abstand von der Menopause unterschieden wurde: Frauen, die zu Studienbeginn bis zu 5 Jahre

nach der Menopause waren, hatten mit einer Hazard Ratio von 1,41 ein höheres Risiko als Frauen, die mehr als 5 Jahre nach der Menopause waren (HR 1,15).

Auch Daten aus unserer Klinik sprechen für einen Unterschied zwischen Peri- und Postmenopause im Hinblick auf Brustkrebs, in diesem Falle bezüglich der Prognose bei den hormonabhängigen (hormonrezeptorpositiven) Tumoren. Bei 726 Frauen mit Erstdiagnose eines Mammakarzinoms in der Postmenopause war die Prognose für das Gesamtüberleben nicht schlechter, wenn die Frauen eine Hormontherapie angewendet hatten, sondern sogar geringfügig besser (HR 0,68; 95%-CI: 0,45–1,02; $p = 0,059$), für 126 Frauen mit Erstdiagnose in der Perimenopause hingegen war jedoch nach Hormontherapie die Zeit bis zur Progression ihrer Brustkrebserkrankung etwas kürzer als ohne vorangegangene Hormontherapie (HT) (Abb. 2).

Eine praxisnahe Auswertung der WHI-Studie hat die Risiken für Brustkrebs mit dem Auftreten neuen Brustspanns mit und ohne Hormontherapie in Zusammenhang gebracht. Brustspannen ist ein klinisches Zeichen hoher Östrogen-

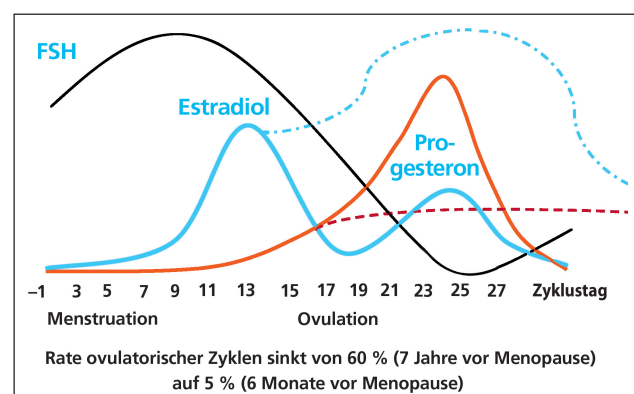


Abbildung 1: Zyklusabhängige Hormonveränderungen in perimenopausalen ovulatorischen (durchgezogene Linien) und anovulatorischen (gestrichelte Linien) Zyklen. Erstellt nach Daten aus u. a. [3].

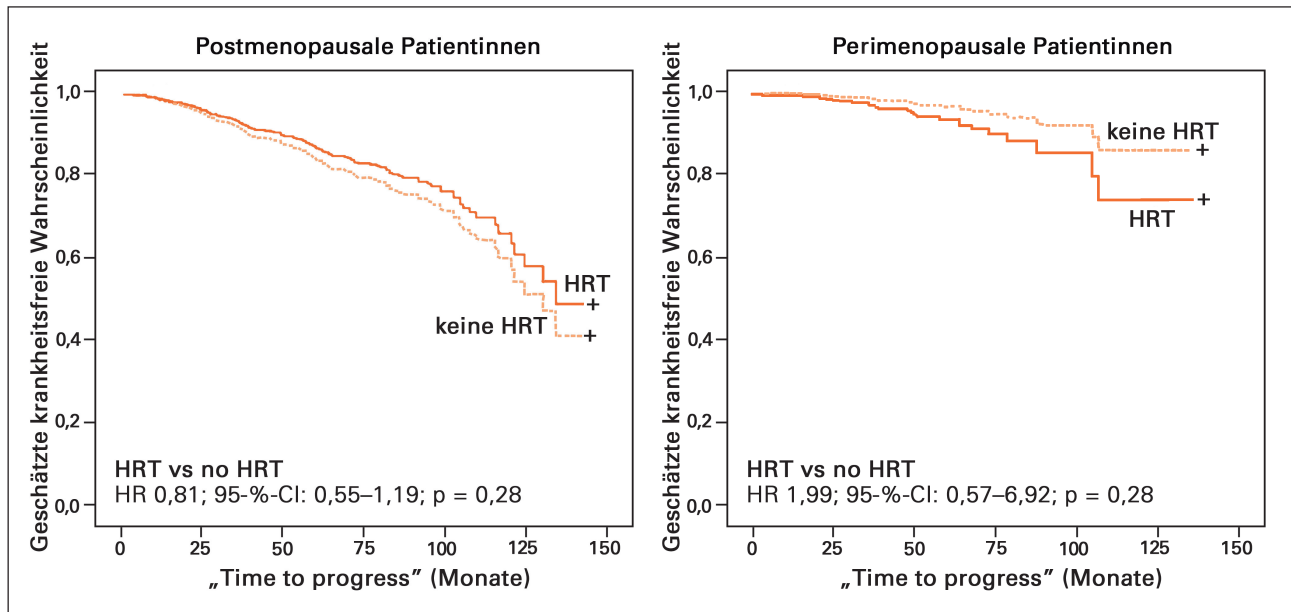


Abbildung 2: Vergleich der Prognose einer hormonrezeptorpositiven Brustkrebskrankung zwischen Hormontherapie-Anwenderinnen und Nicht-Anwenderinnen bei Diagnose in der Postmenopause (linkes Diagramm, n = 620) und in der Perimenopause (rechtes Diagramm, n = 119). HRT: „hormone replacement therapy“. Reprinted from [Breast, vol 20, issue 5; Baumgärtner AK, Häusler A, Seifert-Klauss V, Schuster T, Schwarz-Boeger U, Kiechle M. Breast cancer after hormone replacement therapy – does prognosis differ in perimenopausal and postmenopausal women?, pp. 448–54, © 2011, with permission from Elsevier].

wirkung und tritt häufig in der zweiten Zyklushälfte bis ca. 3–4 Tage vor der darauffolgenden Menstruation auf. Frauen, die unter Hormontherapie Brustspannen (Mastodynie) neu entwickelten, hatten das höchste kumulative Risiko für eine spätere Brustkrebsdiagnose.

■ Individuell abgestimmte Östrogentherapie

Diese Ausführungen waren notwendig, um nun die Frage nach der Sinnhaftigkeit einer „Low-dose“- bzw. „Very-low-dose“- oder „Micro-dose“-Östrogentherapie zu erörtern. Als niedrigste effektive Estradioldosis gegen Hitzewallungen wurde in einer der größten, bisher vorliegenden Studien ein Low-dose-Estradiol-Spray mit 0,021 mg/d versus Placebo bei 454 Frauen mit Beschwerden verglichen. Nach 5 Wochen wurde als Ansprechen auf die Therapie eine Verminderung der Zahl von Hitzewallungen um durchschnittlich 8 pro Tag festgestellt. Dabei wurde der Placeboeffekt mit 46 % Verbesserung und für Estradiol mit „mindestens 50 %“ angegeben [6]. Dieser sehr geringe Unterschied steht im Widerspruch zu den in Cochrane-Metaanalysen für die Estradiolwirkung beschriebenen Beschwerdeverbesserungen von ca. 75–80 % hinsichtlich Frequenz und Ausprägung.

Ein weitere, prospektive randomisierte Studie an 425 Frauen verglich 2 transdermale Präparate, ein Low-dose-Pflaster mit 0,023 mg/d Estradiol in Kombination mit 0,0075 mg/d Levonorgestrel und ein reines Estradiol-Micro-dose-Pflaster mit 0,014 mg/d Estradiol-Abgabe. Die Hitzewallungen verminderten sich mit dem höher dosierten Kombinationspflaster um 51,8/Woche (entspricht 7–8 pro Tag), mit dem Micro-dose-Estradiol-Mono-Pflaster um 38,5/Woche (ca. 5–6 pro Tag) [7]. Die maximale Studiendauer in der Literatur zu dem Thema beträgt 12 Wochen, was u. a. mit der bei vielen (aber nicht allen) Frauen flüchtigen Natur der Beschwerden zusammenhängt.

Eine neue, große kanadische Beobachtungsstudie der „Canadian Multicenter Osteoporosis Study Group“ (CAMOS) hat in seriellen DXA-Messungen über 5 Jahre die jährliche individuelle Rate der Knochendichteänderung berechnet. Die Basis-DXA-Messung erfolgte 1996–1997 mit Follow-up-Messungen nach 3 und 5 Jahren. Bei unbehandelten Frauen wurde in der menopausalen Transition (Definition siehe Tabelle 1) die stärkste jährliche Änderung beobachtet.

Bezüglich der Wirkung auf Knochendichte und Mammographie wurde Mikrodosis-Estradiol (0,014 mg/Tag) in einer 2-jährigen, randomisierten doppelblinden Studie an 500 gesunden, osteopenen postmenopausalen Frauen mit Raloxifen 60 mg/Tag verglichen. Die Knochendichte der Lendenwirbelsäule zeigte einen Zuwachs um 2,4 % (95%-CI: 1,9–2,9) mit Mikrodosis-Estradiol gegenüber einer Steigerung um 3,0 % (95%-CI: 2,5–3,5) mit Raloxifen. 77,3 % der Frauen unter Estradiol und 80,5 % unter Raloxifen hatten während der 2 Jahre keinen BMD-Verlust in der LWS. Hinsichtlich der mammographischen Dichte waren die Mittelwerte der Dichteareale in der Mammographie gleich: 19,8 % (Estradiol) vs. 19,0 % (Raloxifen), eine gering erhöhte Rate an endometrialen Veränderungen zeigte sich unter Estradiol: 1 % vs. 0 % histologisch auffälliges Endometrium. In ihrem Fazit bezeichneten die Autoren transdermales Mikrodosis-Estradiol als ähnlich effektiv wie Raloxifen [9].

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend erscheint eine Estradiol-low-dose-Therapie in der Perimenopause aufgrund der noch vorhandenen, wenn auch schwankenden endogenen Estradiol-Versorgung hinsichtlich potenzieller Risiken durch Hormontherapie (z. B. Mammarkarzinomrisiko) sicherer als die Zufuhr von mehr exogenem Östrogen in dieser Phase von passagerem endogenem Hyperöstrogenismus. Eine symptomadaptierte Hormontherapie (z. B.

selektiv nur in den Östrogenmangelphasen) wäre ideal, kann jedoch nicht von allen Patientinnen verstanden und durchgeführt werden. Für diese Patientinnen ist der leichter verständliche schematische Ansatz einer östrogensparsamen Therapie in der Perimenopause sinnvoll, jedoch sind die sehr niedrigen Dosierungen in den intermittierenden Östrogenmangelphasen dann unter Umständen auch nur wenig effektiver als Placebo. Dass auch mit reinem Progesteron alleine eine gute Beschwerdebesserung erzielt werden kann, wurde bisher zwar für postmenopausale Patientinnen in einer 12-Wochen-Studie belegt [9], aber ebenso wenig wie Low-dose- oder Mikrodosis-Estradiol bislang in perimenopausalen Frauen untersucht.

Bei starken und anhaltenden Beschwerden sollte bei unzureichendem Ansprechen insbesondere postmenopausal auch auf die bisherige Standarddosierung der Hormontherapie zurückgegriffen werden, um nicht in therapeutischem Nihilismus die alltägliche Leistungsfähigkeit der betroffenen Patientin zu gefährden.

■ Relevanz für die Praxis

In den deutschsprachigen Ländern erreichen die geburtenstärksten Jahrgänge (um 1964) derzeit die so genannten „Wechseljahre“ – moderner: Perimenopause – und werden 2016 das mittlere Menopausenalter von derzeit 52 Jahren überschreiten. Elf Prozent dieser Frauen erleben diese hormonelle Umstellung mit starken Beschwerden. Der vorliegende Artikel zeigt Ansätze, wie die von den Betroffenen oft chaotisch erlebten Symptome physiologisch erklärt werden können, wie anhand neuer Klassifikationen eine klinische Einordnung gelingen kann und wie sichere und adäquate Therapiekonzepte zur Linderung der Beschwerden in dieser bisher zu wenig beachteten, oft hyperöstrogenen Phase vor der Menopause aussehen könnten, die jedoch auch durch Studien abgesichert werden sollten.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin und Mitglieder ihrer Arbeitsgruppe haben Honorare für Vorträge oder Reisekosten für Kongressteilnahmen

von den Firmen Amgen, Besins und MSD erhalten, erhielten Forschungsförderungen von den Firmen Diasorin, Danone, Roche Diagnostics und Novartis Oncology, besitzen keine Firmenaktien und waren nicht als Gutachter für Firmen tätig.

Literatur:

1. Prior JC, Seifert-Klauss V, Hale G. The endocrinology of perimenopause – new definitions and understandings of hormonal and bone changes. In: Dvornyk V (ed). Recent Advances in Menopause Research. Bentham Publishers, Bussum, Netherlands, 2012; 1–20.
2. Jokinen K, Rautava P, Mäkinen J, et al. Experience of climacteric symptoms among 42–46 and 52–56-year-old women. *Maturitas* 2003; 46: 199–205.
3. Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev* 1998; 19: 397–428.
4. Hale GE, Hughes CL, Cline JM. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal “window of risk,” and isoflavones. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3–15.
5. Baumgärtner AK, Häusler A, Seifert-Klauss V, et al. Breast cancer after hormone therapy – does prognosis differ in perimenopausal and postmenopausal women? *Breast* 2011; 20: 448–54.
6. Buster JE. Low-dose estradiol spray: a novel treatment for vasomotor instability in postmenopausal women. *Womens Health (Lond Engl)* 2009; 5: 23–8.
7. Bachmann GA, Schaefers M, Uddin A, et al. Lowest effective transdermal 17beta-estradiol dose for relief of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 771–9.
8. Berger C, Langsetmo L, Joseph L, et al. Change in bone mineral density as a function of age in women and men and association with the use of antiresorptive agents. *CMAJ* 2008; 178: 1660–8.
9. Hitchcock CL, Prior JC. Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms – a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2012; 19: 886–93.
10. Schaefers M, Muysers C, Alexandersen P, et al. Effect of microdose transdermal 17beta-estradiol compared with raloxifene in the prevention of bone loss in healthy postmenopausal women: a 2-year, randomized, double-blind trial. *Menopause* 2009; 16: 559–65.

PD Dr. med. Vanadin Regina Seifert-Klauss

Geboren 1963. 1981–1988 Medizinstudium in München (LMU), Belfast (Queen's University), San Diego (UCSD) und Boston (Harvard). 1995 Promotion über „Kinetische Untersuchungen zur Aufnahme von konjugierten Steroiden durch Zellen“. 1999 Fachärztin für Frauenheilkunde und fakultative Weiterbildung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. Seit 2001 Oberärztin der gynäkologischen Ambulanz und Leitung der gynäkologisch-endokrinologischen Spezialsprechstunden, Frauenklinik TU München. 2006 Erteilung der Weiterbildungsbefugnis für gynäkologische Endokrinologie durch die LÄK. 2008 Habilitation zum Thema „Knochenstoffwechsel in der Perimenopause – endokrinologische und prognostische Aspekte“ und Erteilung der Lehrbefähigung und Lehrbefugnis durch die Medizinische Fakultät der Technischen Universität, Ernennung zur Privatdozentin.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung