

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

Hormone und Doping: Missbrauchspotenzial und analytische Möglichkeiten

Thevis M

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 5 (4), 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

Hormone und Doping: Missbrauchspotenzial und analytische Möglichkeiten

M. Thevis

Kurzfassung: Mit den kontinuierlich wachsenden Kenntnissen hinsichtlich neuer Möglichkeiten des pharmakologischen Eingriffs in potenziell leistungsbeeinflussende Mechanismen des menschlichen Organismus ergeben sich für die Dopinganalytik stets neue An- und Herausforderungen. Einerseits sind anabole Wirkstoffe, insbesondere anabol-androgene Steroide, nach wie vor häufige Vertreter unter den in Dopingkontrollen aufgefundenen verbotenen Substanzen, andererseits erfordern neue Kandidaten der Medikamentenentwicklung, wie zum Beispiel peptidische Wachstumshormon-Releaser („growth hormone-releasing peptides“ [GHRP]) erweiterte analytische Verfahren, um einen Missbrauch dieser Verbindungen weitestgehend einzuschränken. Die klinische Zulassung der GHRPs liegt in den meisten Fällen nicht vor, dennoch ist eine einfache Verfügbarkeit durch Beschlagnahmen belegt worden und somit der illegale Gebrauch nicht auszuschließen. Im folgenden Beitrag wer-

den kürzlich gewonnene Erkenntnisse zum Ge-/Missbrauch und Nachweis eines steroidhaltigen Produkts tierischer Herkunft sowie analytische Ansätze zur Bestimmung von GHRPs und deren Stoffwechselprodukten aus Humanurin für dopinganalytische Zwecke vorgestellt.

Schlüsselwörter: Doping, Sport, Analytik, Testosteron, Wachstumshormon

Abstract: Hormones and Doping: Potential for Misuse and Analytical Options. With the continuously growing knowledge concerning new options to pharmacologically influence potentially performance-enhancing mechanisms in the human organism, doping controls are facing new challenges concomitantly. On the one hand, anabolic agents, particularly anabolic-androgenic steroids, are still frequently represented among

the prohibited substances observed in sports drug testing specimens. On the other hand, new drug candidates such as peptidic growth hormone releasers (referred to as growth hormone-releasing peptides [GHRP]), necessitate expanded analytical methods to prevent their misuse as much as possible. GHRPs are in most cases not clinically approved; nevertheless, with the facile availability of these compounds as demonstrated by custom seizures, their illicit use cannot be excluded. In this contribution, recently acquired insights into the (mis-) use and detection of steroid-containing products of animal origin as well as analytical approaches towards the detection of GHRPs and corresponding metabolites from human urine for doping control purposes will be presented. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (4): 12–5.**

Key words: doping, sport, analysis, testosterone, growth hormone

■ Einleitung

Ein wesentlicher Aspekt der effektiven Dopinganalytik ist die stetige Verbesserung, Erweiterung und Anpassung der eingesetzten Nachweisverfahren, um den Missbrauch bekannter sowie neuer und zum Teil zunächst unbekannter Verbindungen im bestmöglichen Maße einzuschränken [1]. Trotz der bekanntermaßen guten Detektionsmethoden hinsichtlich anabol-androgener Steroide werden nach wie vor regelmäßig betrügerische Sportler des Dopings mit Präparaten dieser Kategorie überführt sowie aufgrund des Missbrauchs von testosteronhaltigen Produkten sanktioniert. Dies ist unter anderem den Erkenntnissen aus der Metabolismusforschung bezüglich synthetischer Anabolika zu verdanken, die in der Vergangenheit zur Charakterisierung verschiedener Langzeitmetabolite geführt und somit das Zeitfenster zur Auffindung verbotener steroidaler Substanzen deutlich vergrößert hat [2]. Des Weiteren hat die Implementierung der Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie die Option zur Differenzierung körpereigener Steroidhormone von strukturell identischen synthetischen Produkten (z. B. Testosteron) eröffnet und wird im Verdachtsfall, wie beispielsweise bei auffälligen Steroidprofilen, eingesetzt [3]. Neben diesen eher „traditionellen“ Dopingmitteln haben in den vergangenen Jahren neue Präparate ihren Weg

auf die Verbotsliste der Welt-Anti-Doping-Agentur (WADA) gefunden, zu denen unter anderem die Wachstumshormon-Releasing-Peptide („growth hormone releasing peptides“ [GHRP]) gehören. Diese besitzen bis auf die Ausnahme des GHRP-2 (Pralmorelin) keine klinische Zulassung und sind dennoch über illegale Kanäle in großem Umfang verfügbar [4]. Aus diesem Grund sind ergänzende komplementäre Nachweisverfahren erforderlich, die oft in Ermangelung von kontrollierten Applikationsstudien mithilfe von Zell- oder Tiermodellen entwickelt werden und potenzielle Abbaupfade und somit urinaire Zielanalyten für die Dopinganalytik bereitstellen.

Im Folgenden sollen an 2 ausgewählten Beispielen Teilaspekte der modernen Dopinganalytik illustriert werden, die sowohl den Steroidsektor als auch den Bereich der moderneren Peptidhormone betreffen.

■ Einsatz steroidaler Produkte tierischer Herkunft

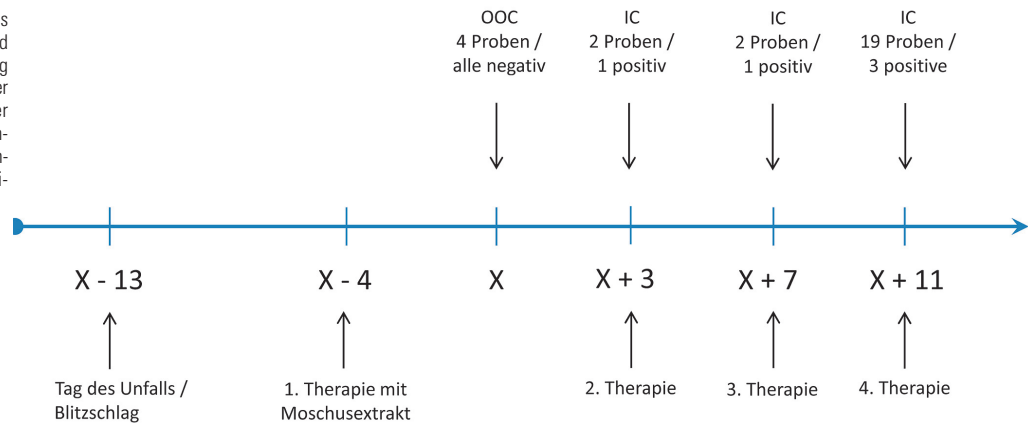
Das urinaire Steroidprofil von Athleten, bestehend aus zahlreichen, verschiedenen, endogenen steroidalen Komponenten (im Wesentlichen aus der Biosynthese und Verstoffwechselung des Testosterons), ist seit mehreren Jahrzehnten ein wichtiger Bestandteil der Dopinganalytik [5]. Mithilfe von populationsbasierten sowie intraindividuellen Referenzbereichen können atypische Steroidprofile ausgemacht und unnatürliche Schwankungen angezeigt werden, die im Falle von Grenzwertüberschreitungen weitergehende Analyseverfahren anstoßen [6]. Diese Verfahren beinhalten seit ca. 15 Jahren die als Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie („isotope-ratio

Eingelangt am 23. Juli 2012; angenommen am 24. September 2012; Pre-Publishing Online am 12. Oktober 2012

Aus dem Zentrum für Präventive Dopingforschung/Institut für Biochemie, Deutsche Sporthochschule Köln, Deutschland

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Mario Thevis, Zentrum für Präventive Dopingforschung/Institut für Biochemie, Deutsche Sporthochschule Köln, D-50933 Köln, Am Sportpark Müngersdorf 6; E-Mail: thevis@dshs-koeln.de

Abbildung 1: Zeitverlauf des Unfalls mit Blitzschlag und anschließender Verabreichung des Moschusextrakts sowie der Dopingkontrollen und positiver Befunde. Mod. nach [7]. IC: „in-competition“ (Wettkampfkontrolle); OOC: „out-of-competition“ (Trainingskontrolle).



mass spectrometry“ [IRMS]) bezeichnete Möglichkeit zur Differenzierung körpereigener (endogener) und synthetischer (exogener) Steroide. Dabei wird meist das Verhältnis der stabilen Kohlenstoffisotope ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$) in Betracht gezogen. Die Kombination dieser Strategien, d. h. Steroidprofilanalysen und IRMS, hat in der Vergangenheit zahlreiche positive Befunde aufgrund des Missbrauchs von Testosteron und verwandten Verbindungen ergeben und 2011 einen bis dahin unberücksichtigten Grund positiver Dopingproben erlaubt. Im Rahmen der Dopingkontrollen einer Weltmeisterschaft wurden bei insgesamt 5 Athletinnen eines Teams auffällige und zugleich unerklärliche Steroidprofile festgestellt, die (bestätigt durch IRMS) eindeutig auf exogene Steroide zurückzuführen waren [7]. Im Überblick gestaltete sich der Fall wie in Abbildung 1 zusammengefasst. Das Team, bestehend aus 21 Athletinnen, wurde am Tag X vor Beginn des Turniers einer Kontrolle außerhalb des Wettkampfes („out-of-competition control“ [OOO]) unterzogen, bei der 4 Spielerinnen (1–4) ausgewählt wurden. Alle diese Tests ergaben negative Befunde. Drei Tage später (X + 3) wurden nach dem ersten Spiel 2 Personen zur Dopingkontrolle gebeten, zu denen wiederum Athletin 1 gehörte. Hier ergab die Analytik einen positiven Befund für Athletin 1 hinsichtlich körperfremder Steroidhormone, im Speziellen bezüglich Etiocholanolon, einem Hauptmetaboliten des Testosterons. Weitere 4 Tage später (X + 7) wurden wiederum 2 Spielerinnen der Mannschaft nach deren zweitem Wettkampf kontrolliert, wobei auch eine Probe mit vergleichbarer Sachlage positiv zu bewerten war. Dies veranlasste den internationalen Fachverband, nach dem dritten Wettkampf des Teams (am Tag X + 11) alle verbliebenen 19 Spielerinnen zu kontrollieren, was 3 weitere positive Befunde aufzeigte. Um Aufklärung bemüht wurden die Verantwortlichen der Nationalmannschaft befragt und erläuterten den therapeutischen Einsatz traditionell chinesischer Medizin, basierend auf Extrakten des Granulats, das in der Präputialdrüse des Moschushirschs gebildet wird. Indikation der Therapie war ein Blitzschlag, der auf dem Trainingsgelände während der Vorbereitung auf das Turnier (am Tag X – 13) in einen Torpfosten einschlug und die Behandlung einer nicht genauer spezifizierten Anzahl von Spielerinnen mit dem Moschusextrakt in zeitlichen Abständen wiederholt erforderlich machte (Abb. 1). Überreste der Präputialdrüse wurden zu analytischen Vergleichszwecken dem Dopingkontrolllabor überlassen und > 16 verschiedene Steroide wurden festgestellt, von denen 8 namentlich auf der Verbotsliste der WADA zu finden

sind [8]. Diese sind bereits seit Mitte der 1970er-Jahre mehrfach in wissenschaftlichen Studien belegt worden [9–11], sodass eine Unkenntnis der Bestandteile des Moschusextrakts als unwahrscheinlich anzusehen war. Sowohl die relativen Mengen der Steroide in der Vergleichsprobe als auch die Kohlenstoffisotopensignatur spiegelten die Funde in den Urinproben der Athletinnen wider, sodass die Ursache der Befunde als identifiziert und bestätigt angesehen werden konnte. Als Konsequenz wurden die 5 Athletinnen mit Sanktionen zwischen 14 und 18 Monaten belegt und die Nation von den kommenden Weltmeisterschaften ausgeschlossen.

■ Wachstumshormon-Releasing Peptide (GHRP)

Spätestens seit der Entdeckung der Wachstumshormon-ausschüttenden Eigenschaften von peptidischen Verbindungen durch Bowers et al. 1977 [12] hat sich ein Forschungszweig entwickelt, der in mehrfacher Hinsicht Relevanz für die Dopinganalytik besitzt. Synthesen verschiedener Modellsubstanzen haben gezeigt, dass kurzkettige (bis zu 7 Aminosäuren lange) Peptide die Plasmakonzentration an humanem Wachstumshormon (hGH) kurzfristig um ein Vielfaches ansteigen lassen können. Eine Auswahl solcher Peptide ist in Tabelle 1 aufgeführt, von denen zumindest das GHRP-2 (Primorelin) sowohl oral als auch nach i.v. Gabe bioverfügbar ist. Inwiefern solche durch GHRPs ausgelöste hGH-Pulse bei trainierten Personen einen leistungsbeeinflussenden Effekt haben, ist nicht beschrieben; die Fähigkeit dieser Subs-

Tabelle 1: Aufstellung verschiedener GHRPs und deren Primärstrukturen. Aminosäuren sind im 3-Buchstaben-Code dargestellt.

Substanz	Primärstruktur
GHRP-1	Ala-His-(D-β-Nal)-Ala-Trp-(D-Phe)-Lys-NH ₂
GHRP-2	(D-Ala)-(D-β-Nal)-Ala-Trp-(D-Phe)-Lys-NH ₂
GHRP-4	(D-Trp)-Ala-Trp-(D-Phe)-NH ₂
GHRP-5	Tyr-(D-Trp)-Ala-Trp-(D-Phe)-NH ₂
GHRP-6	His-(D-Trp)-Ala-Trp-(D-Phe)-Lys-NH ₂
Alexamorelin	Ala-His-(D-Mrp)-Ala-Trp-(D-Phe)-Lys-NH ₂
Hexarelin	His-(D-Mrp)-Ala-Trp-(D-Phe)-Lys-NH ₂
Ipamorelin	Aib-His-(D-β-Nal)-(D-Phe)-Lys-NH ₂
GHRP-2-Metabolit	(D-Ala)-(D-β-Nal)-Ala

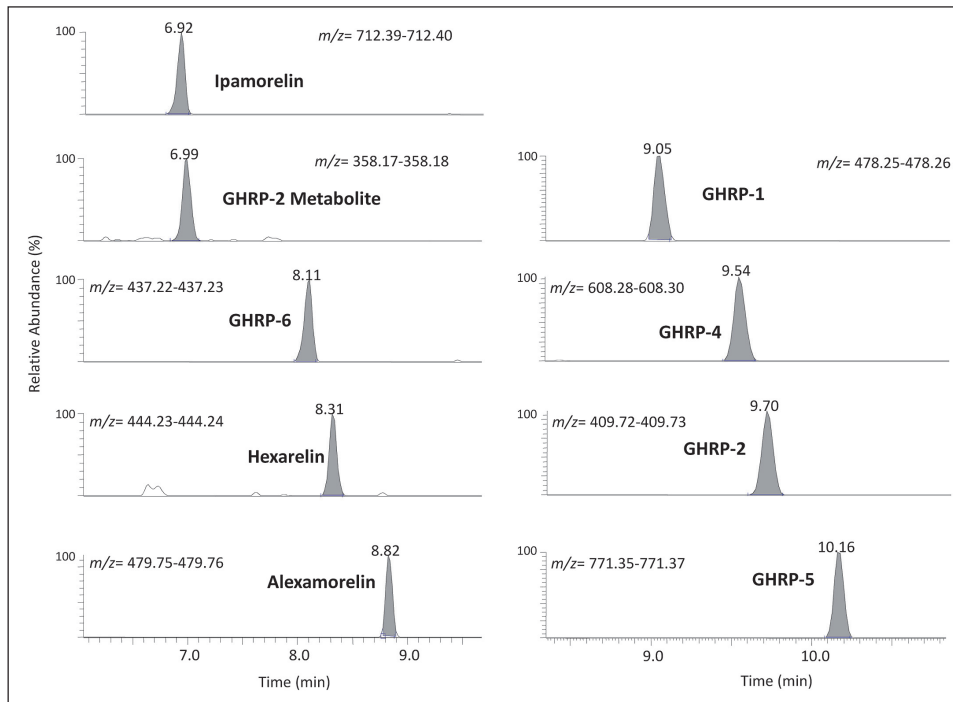


Abbildung 2: Extrahierte Ionenchromatogramme von 8 GHRPs und einem Metaboliten des GHRP-2 in einem künstlich angereicherten Urin. Die Probe wurde vor Analyse mit je 0,5 ng/ml der Zielanalyten versetzt, mittels entwickelter Vorbereitungsmethode präpariert und anschließend mit Flüssigkeitschromatographie und hochauflösender Massenspektrometrie vermessen.

tanzen, zum einen, unentdeckt bei konventionellen hGH-Tests zu bleiben, und zum anderen die Verabreichung von hGH in Dopingkontrollen zu maskieren, ist dagegen wissenschaftlich bewiesen. In einer Studie mit hGH und GHRP-2 wurde dargelegt, dass der gegenwärtig in Dopingkontrolllaboratorien eingesetzte hGH-Test für mehrere Stunden kompromittiert wird, wenn GHRP-2 kurz vor der Probennahme intravenös verabreicht wird [13]. Dies hat die Notwendigkeit ergänzender Nachweisverfahren bezüglich GHRPs verdeutlicht, die bevorzugt mittels Flüssigkeitschromatographie und (hochauflösender/hochakkurater) Massenspektrometrie erfolgen [14, 15]. Aufgrund der Tatsache, dass zahlreiche GHRPs keine klinische Zulassung besitzen und wenig über deren Stoffwechsel und Ausscheidung bekannt ist, wurden zunächst Methoden zur Erfassung der intakten Peptide in Plasma entwickelt. Mithilfe von In-vitro-Modellen und Applikationsstudien an Laborratten wurden daraufhin weitere Hinweise auf potenzielle Zielanalyten in Humanurin erhalten, sodass effektive und umfangreiche Analyseverfahren (mit den bekannten Limitationen des Speziesübertrags) ermöglicht wurden. Somit konnten in ersten Testläufen an humanen Urinproben nach oraler oder intravenöser Verabreichung von Pralmorelin sowohl das intakte Peptid als auch der Hauptmetabolit D-Ala-(β -Nal)-Ala detektiert werden. Insgesamt wurden in kürzlich veröffentlichten Studien jeweils 3–5 Metabolite der in Tabelle 1 aufgelisteten GHRPs nach intravenöser Gabe an Ratten festgestellt, die ein umfangreiches und zielführendes Nachweisverfahren für Dopinganalysen erlauben. Ein Beispiel-Chromatogramm einer Urinprobe, die mit 8 GHRPs und einem Metaboliten mit jeweils 0,5 ng/ml angereichert wurde, ist in Abbildung 2 dargestellt. Im Fall eines GHRP-Missbrauchs sind zu definierten Retentionszeiten Signale zu erwarten, die im hier abgebildeten Beispiel entweder

das verabreichte Peptidhormon (Alexamorelin, Hexarelin, Ipamorelin, GHRP-1, -2, -4, -5, -6) oder entsprechende Stoffwechselprodukte (z. B. GHRP-2-Metabolit) repräsentieren. Eine eindeutige Identifizierung erfolgt zum einen über die akkurate Masse der Analyten sowie diagnostische Produktionen, die im Massenspektrometer aus den protonierten Molekülen generiert werden. Zum anderen liefert die chromatographische Trennung, welche die Differenzierung der zu analysierenden Peptide mit D-Aminosäuren (Tab. 1) von gegebenenfalls natürlichen Analoga mit L-Aminosäurekomposition ermöglicht, die entsprechende Retentionszeit der Zielsubstanzen.

■ Schlussfolgerungen

Sowohl etablierte Substanzklassen, wie anabol-androgene Steroide, oder auch neue, zum Teil in klinischen Entwicklungsphasen befindliche Verbindungen (z. B. peptidische Releasing-Faktoren) stellen fortlaufend neue Herausforderungen an die Dopinganalytik. Diese hat in den vergangenen Jahren zu großen instrumentellen sowie methodischen Fortschritten geführt, wodurch man zahlreiche Analyten eindeutig als nicht der körpereigenen Biosynthese entstammend identifizieren kann. Dabei werden geringste Unterschiede wie beispielsweise die Kohlenstoffisotopie von Steroiden oder Isomeren einzelner Aminosäuren genutzt, um die komplexen analytischen Aufgaben reproduzierbar, empfindlich und spezifisch zu lösen. Während die Steroidanalytik bereits zahlreiche positive Befunde in der Vergangenheit zum Vorschein gebracht hat, ist die Bestimmung von GHRPs im Licht der präventiven Dopingforschung zu sehen, die in erster Linie auf die Einschränkung eines Missbrauchs neuer und meist gegenwärtig nicht zugelassener Substanzen abzielt.

■ Relevanz für die Praxis

Der Einsatz verbotener, jedoch mutmaßlich leistungssteigernder Substanzen im Sport zeigt vielfältige Facetten, zu denen seit einiger Zeit auch die Verabreichung klinisch nicht zugelassener Präparate zählt. Diese stellen ein besonderes Maß gesundheitlicher Risiken dar, da sie meist aus illegalen Kanälen stammen und somit keiner pharmazeutischen Qualitätskontrolle unterzogen wurden. Zudem sind in den meisten Fällen nur unzureichende Kenntnisse über die Gesamtheit der Wirkungen und Nebenwirkungen gegeben. In den dargestellten Fallbeispielen wurden einerseits analytische Möglichkeiten zum Nachweis von GHRPs, die u. a. in Schwarzmarkt-Beschlagnahmungen vorgefunden wurden, dargestellt; zum anderen wurde auf die nachgewiesene Anwendung von traditionell asiatischer Medizin im Sport eingegangen, die, zumindest sportrechtlich, eine Gefahr für Athleten darstellt. Besondere Aufmerksamkeit muss daher in der Dopingbekämpfung sowohl den „traditionellen“ Substanzen, aber auch vermehrt neuen sowie bisher nicht berücksichtigten „Strategien“ zugestanden werden.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Thevis M. Mass spectrometry in sports drug testing – characterization of prohibited substances and doping control analytical assays. Wiley, Hoboken, NJ, 2010.
2. Schänzer W, Geyer H, Fusshöller G, et al. Mass spectrometric identification and characterization of a new long-term metabolite of metandienone in human urine. *Rapid Comm Mass Spectrom* 2006; 20: 2252–8.
3. Piper T, Emery C, Saugy M. Recent developments in the use of isotope ratio mass spectrometry in sports drug testing. *Anal Bioanal Chem* 2011; 401: 433–47.
4. Thevis M, Schänzer W. Emerging drugs – potential for misuse in sport and doping control detection strategies. *Mini Rev Med Chem* 2007; 7: 533–9.
5. Donike M, Bärwald KR, Klostermann K, et al. The detection of exogenous testosterone. In: Heck H, Hollmann W, Liesen H (Hrsg). *Leistung und Gesundheit. Kongressband Deutscher Sportärztekongress*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 1983; 293–8.
6. Sottas PE, Saugy M, Saudan C. Endogenous steroid profiling in the athlete biological passport. *Endocrinol Metab Clinics North Am* 2010; 39: 59–73, viii–ix.
7. Thevis M, Schänzer W, Geyer H, et al. Traditional Chinese medicine and sports drug testing: identification of natural steroid administration in doping control urine samples resulting from musk (pod) extracts. *Br J Sports Med* 2012 [Epub ahead of print].
8. World Anti-Doping Agency. The 2012 prohibited List. Available at: www.wada-ama.org [gesehen 09.01.2012].
9. Do JC, Kitatsujii E, Yoshii E. Study on components of musk. 1. Ether soluble components. *Chem Pharm Bull* 1975; 23: 629–35.
10. Oh SR, Lee JP, Chang SY, et al. Androstane alkaloids from musk of *Moschus moschiferus*. *Chem Pharm Bull* 2002; 50: 663–4.
11. Sokolov VE, Kagan MZ, Vasilieva VS, et al. Musk deer (*Moschus moschiferus*) – re-investigation of main lipid components from preputial gland secretion. *J Chem Ecol* 1987; 13: 71–83.
12. Ankersen M, Johansen NL, Madsen K, et al. A new series of highly potent growth hormone-releasing peptides derived from ipamorelin. *J Med Chem* 1998; 41: 3699–704.
13. Okano M, Nishitani Y, Sato M, et al. Influence of intravenous administration of growth hormone releasing peptide-2 (GHRP-2) on detection of growth hormone doping: growth hormone isoform profiles in Japanese male subjects. *Drug Test Anal* 2010; 2: 548–56.
14. Okano M, Sato M, Ikekita A, et al. Determination of growth hormone secretagogue pralmorelin (GHRP-2) and its metabolite in human urine by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2010; 24: 2046–56.
15. Thomas A, Höppner S, Geyer H, et al. Determination of growth hormone releasing peptides (GHRP) and their major metabolites in human urine for doping controls by means of liquid chromatography mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2011; 401: 507–16.

Univ.-Prof. Dr. Mario Thevis

Forensischer Chemiker (GTFCh). Geboren 1973. Studium der Chemie (RWTH Aachen) und Sportwissenschaften (DSHS Köln), 2001 Promotion in Biochemie an der DSHS Köln. 2002 Post-Doc-Aufenthalt an der University of California, Los Angeles, im Department of Chemistry & Biochemistry. 2004 Habilitation in Biochemie an der DSHS Köln. 2006 Berufung zum Professor für Präventive Dopingforschung und Sprecher des gleichnamigen Zentrums.

Wissenschaftliche Arbeitsschwerpunkte: Entwicklung neuer Nachweisverfahren in der Dopinganalytik, Untersuchungen zum Metabolismus neuer dopingrelevanter Verbindungen, Strukturaufklärung organischer Verbindungen mittels Massenspektrometrie.



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