

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

**Für Sie gelesen: Recommendations
for Raloxifene Use in Daily
Clinical Practice in the Swiss
Setting**

Die Redaktion

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2012; 19 (4), 203-205

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



Für Sie gelesen

■ Recommendations for Raloxifene Use in Daily Clinical Practice in the Swiss Setting

Lippuner K, Buchard PA, De Geyter C, Imthurn B, Lamy O, Litschgi M, Luzuy F, Schiessl K, Stute P, Birkhäuser M. *Eur Spine J* 2012 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00586-12-2404-y.

Schweizer Experten, bestehend aus Gynäkologen, Osteologen, Endokrinologen und Rheumatologen, trafen sich im März 2011, um individuelle Patienten-Schlüsselcharakteristika hinsichtlich einer Behandlung mit Raloxifen in der täglichen Praxis zu evaluieren. Diese Patientencharakteristika wurden mit der publizierten Evidenz verknüpft und ein Konsensus über die Einbindung dieser Erkenntnisse in die Entscheidungsfindung in der täglichen Praxis gefunden. Darüber hinaus wurde ein Algorithmus zur Verschreibung von Raloxifen in der täglichen Praxis erstellt.

Die Schlüsselcharakteristika umfassen das Alter, das Vorhandensein klimakterischer Symptome, das Frakturrisiko (T-Score, gemessen mit DXA, bzw. FRAX®-Score), das Brustkrebsrisiko und das kardiovaskuläre Risiko.

Seit der Markteinführung von Raloxifen wurden 4 große internationale klinische Endpunktstudien durchgeführt und publiziert: MORE [1], CORE [2], RUTH [3], STAR [4, 5]. Diese Studien umfassten mehr als 37.000 postmenopausale Frauen mit verschiedenen klinischen Risikoprofilen, mit Daten zum Langzeit-Follow-up bis zu 8 Jahren [6, 7].

Raloxifen in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Zur Wirksamkeit von Raloxifen auf Frakturunizidenz und BMD bei postmenopausalen Frauen liegen Daten über 3 Jahre vor: Die MORE-Studie [1] war eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multinationale Osteoporose-Behandlungsstudie. Die Studienpopulation umfasste 7705 postmenopausale Frauen mit Osteoporose, definiert durch entweder einen T-Score von $\leq 2,5$ SD an der Lendenwirbelsäule oder der Hüfte ohne Wirbelbrüche oder das Vorhandensein von

einem oder mehreren Wirbelbrüchen zu Studienbeginn. Im Vergleich zu Placebo verbesserte die Behandlung mit Raloxifen den BMD an der Lendenwirbelsäule und der Hüfte signifikant zu allen Messzeitpunkten (12, 24 und 36 Monate). Nach 36 Monaten war das Risiko für neu auftretende Wirbelfrakturen unter Raloxifen signifikant um 30–50 % geringer als unter Placebo; diese Effekte hielten auch über die weitere Beobachtungsdauer an. Auch in einer neuerlichen Analyse der Daten hinsichtlich der Effektivität von Raloxifen auf das Frakturrisiko mittels FRAX® [8] wurden diese Effekte bestätigt.

Die weiterlaufende Studie wurde als CORE-Studie publiziert [2, 6, 9], welche allerdings als primären Endpunkt die Risikoreduktion von Mamma-Ca untersucht hat und daher Aussagen zum Knochenstoffwechsel nur limitiert gemacht werden können. Die Studie enthält Auswertungen jener Patientinnen der MORE-Studie, die einer Weiterführung über 4 Jahre zustimmten. Die Erhöhung der BMD an Lendenwirbelsäule und Hüfte von Raloxifen hielt über 7 Jahre an, jedoch konnte hinsichtlich des Risikos nicht-vertebraler Frakturen nach 8 Jahren kein Effekt mehr festgestellt werden.

Auch in der RUTH-Studie [3], in der die Patientinnen aufgrund ihres erhöhten kardiovaskulären Risikos aufgenommen wurden, zeigte sich eine signifikante Reduktion des Risikos von Wirbelbrüchen (sekundärer Endpunkt) um 35 % unter Raloxifen 60 mg/d, verglichen mit Placebo über einen Zeitraum von 5,6 Jahren.

Raloxifen in der Prävention postmenopausaler Osteoporose

Die Wirksamkeit von Raloxifen auf die BMD postmenopausaler Frauen wurde in zwei Studien untersucht: eine europäische [10] und eine nordamerikanische Studie [11] mit ähnlichem Design (randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Osteoporose-Präventionsstudie über 2 Jahre) mit 604 bzw. 544 Studienteilnehmerinnen, wobei alle mit Kalzium (400–600 mg/d) supplementiert wurden. Das mittlere Alter der Studienteilnehmerinnen betrug 55 Jahre, wobei im Mittel 5 Jahre seit der Menopause vergangen waren. Die mittlere BMD lag bei Aufnahme in die Studie

bei –1,01 bis –0,74, gemessen an der Lendenwirbelsäule. Die Gabe von 60 mg/d Raloxifen verbesserte die BMD an Hüfte, Wirbelsäule und im gesamten Körper signifikant gegenüber der alleinigen Kalzium-Supplementierung bereits 12 Monate nach Beginn der Medikation. Dieser Effekt hielt auch bei längerer Anwendung über 24, 36 und 60 Monate an.

Raloxifen und invasiver Brustkrebs

Bereits in der MORE-Studie [1] fiel auf, dass Raloxifen eine wichtige Rolle in der Reduktion der Inzidenz von invasivem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen spielen könnte. Es traten 13 Fälle von Brustkrebs bei den 5129 Frauen, die Raloxifen erhielten, auf, gegenüber 27 bei 2576 Frauen unter Placebo, was einer relativen Risikoreduktion von 76 % entspricht. Raloxifen senkte das Risiko von Estrogenrezeptor- (ER-) positivem Brustkrebs um 90 %, hatte jedoch keine Auswirkung auf ER-negativen Brustkrebs, wobei der Effekt bei jenen Frauen größer war, die einen Baseline-Serum-Estradiolspiegel von > 10 pg/ml aufwiesen. Diese Ergebnisse wurden später in der CORE-Studie [2] bestätigt, die als primären Endpunkt den invasiven Brustkrebs hatte. Während der 4-jährigen Studienperiode traten 31 Fälle von Brustkrebs bei den 3510 Patientinnen unter Raloxifen auf, während es 30 Fälle in der 1703 Frauen umfassenden Placebogruppe waren. Die Gesamtinzidenz von Brustkrebs – ungeachtet der Invasivität – wurde um 50 % in der Raloxifen-Gruppe reduziert, verglichen mit der Placebogruppe ($p = 0,005$). Die Inzidenz von invasivem Brustkrebs wurde signifikant um 59 % reduziert ($p < 0,001$) und jene von ER-positivem Brustkrebs um 66 % ($p < 0,001$). Besonders wirkungsvoll war Raloxifen bei Frauen mit erhöhtem Estrogenspiegel bei Studienbeginn, die älter als 65 Jahre waren und in der Anamnese Brustkrebs bei Verwandten 1. Grades aufwiesen.

In einer weiteren großen Studie („Study of Tamoxifene and Raloxifene“ [STAR]) [4, 5] mit prospektivem, randomisiertem, doppelblindem, aktiv kontrolliertem Design wurden 19.747 postmenopausale Frauen mit hohem Risiko für Brustkrebs, von denen 82 % zwischen 50 und 69 Jahren alt waren, untersucht. Die Teilnehmerinnen erhielten randomisiert entwe-

der 20 mg/d Tamoxifen oder 60 mg/d Raloxifen über 5 Jahre; der primäre Endpunkt war die Inzidenz von invasivem Brustkrebs. Nach im Mittel 3,2 Jahren Therapie lag die Inzidenz für invasiven Brustkrebs in der Tamoxifen-Gruppe bei 4,3 pro 1000 versus 4,4 pro 1000 für Raloxifen (RR = 1,02; 95%-CI: 0,82–1,28).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Raloxifen als Estrogen-Antagonist im Brustgewebe wirkt und das Risiko für invasiven ER-positiven Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose [2, 12] sowie bei Frauen mit erhöhtem Risiko für invasiven Brustkrebs [5] senkt.

Weitere gynäkologische Effekte von Raloxifen

Die Inzidenz von uterinen Blutungen, Endometriumhyperplasie und Uterus- sowie Ovarialkarzinomen war in den Studien MORE, CORE und RUTH mit der Placebogruppe vergleichbar. Im STAR-Trial war die Inzidenz von Endometriumshyperplasie unter Raloxifen signifikant geringer als unter Tamoxifen (RR = 0,16; 95%-CI: 0,09–0,29). Daraus kann geschlossen werden, dass Raloxifen keine nachteilige Wirkung auf das Endometrium hat bzw. gegenüber Tamoxifen Vorteile zeigt.

Sicherheitsprofil von Raloxifen

1. Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

Bei den 4011 Teilnehmerinnen der MORE-/CORE-Trials war nach 8-jähriger Therapie mit entweder Raloxifen (n = 2725) oder Placebo (n = 1286) das Risiko für VTE in der Raloxifen-Gruppe 1,7-fach erhöht (absolute VTE-Raten von 2,2 bzw. 1,3 pro 1000 Patientenjahre, p = 0,094). Während tiefe Beinvenenthrombose und Retina-Venenthrombose unter Raloxifen nur numerisch häufiger auftrat, war die Pulmonalembolie signifikant häufiger unter Raloxifen zu beobachten (17 vs. 2 Events, p = 0,048). Auch im RUTH-Trial wurde über ähnliche Ergebnisse berichtet. Diese Beobachtungen aus der MORE-Studie konnten indessen in anderen Studien nicht bestätigt werden [7, 13]. Im STAR-Trial war die Inzidenz von VTE unter Raloxifen signifikant geringer als unter Tamoxifen (2,61 vs. 3,71 Events pro 1000 Patientenjahre [RR = 0,70; 95%-CI: 0,54–0,91]).

Hohes Alter, Immobilisierung, Operationen, Unfälle und Krebs zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren für VTE; da zwei Drittel der Patientinnen in MORE, die eine VTE erlitten, einen jener Gründe aufwies – am häufigsten Immobilisierung –, sollte Raloxifen nicht bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für eine VTE bzw. VTE in der Anamnese angewandt werden.

2. Akute koronare Ereignisse

In der MORE- und in der CORE-Studie waren koronare Ereignisse zwar nicht als primäre Endpunkte, jedoch als Sicherheitsendpunkte enthalten; Raloxifen zeigte in MORE und CORE keine erhöhte Inzidenz koronarer Ereignisse [3, 14]. Im RUTH-Trial, der postmenopausale Frauen mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einschloss, konnte unter Raloxifen im Vergleich mit Placebo keine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen werden, jedoch auch kein Anstieg des Risikos.

3. Schlaganfall

Ein überraschendes Ergebnis der RUTH-Studie war die erhöhte Inzidenz für tödliche Schlaganfälle unter Raloxifen vs. Placebo (59 vs. 39 Ereignisse während 5,6 Jahren Studiendauer [Hazard Ratio 1,49; 95%-CI: 1,0–2,24; p = 0,05]). Solch ein Ergebnis konnte in keiner der anderen Studien gefunden werden, sodass man daraus schloss, dass dies an den heterogenen Patientengruppen lag, die im RUTH-Trial eine höhere Prävalenz für Hypertonie und Diabetes aufwiesen als in den anderen Studien. Eine Post-hoc-Analyse der RUTH-Daten zeigte, dass Frauen mit einem Framingham Stroke Risk Score (FSRS) < 13 keine erhöhte Inzidenz an Schlaganfällen aufwiesen [15].

Bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sollte Raloxifen nur nach einer vorsichtigen Risiko-Nutzen-Abwägung verschrieben werden; die Risikogruppe umfasst insbesondere Patientinnen mit zerebrovaskulären Erkrankungen (Schlaganfall, TIA) in der Anamnese, mit Vorhofflimmern, Hypertonie sowie Raucherinnen.

4. Gesamtmortalität

In einer gepoolten Analyse der Mortalitätsdaten aus großen klinischen Raloxifen-Studien ergaben sich in der MORE-CORE-Auswertung 45 mit Raloxifen assoziierte Todesfälle gegenüber 65 un-

ter Placebo [16]. Die Gesamtmortalität war bei jenen Patientinnen, die 60 mg/d Raloxifen erhielten, um 32 % niedriger als in der Placebogruppe (1,8 vs. 2,5 %, p = 0,04), mit einer geringeren Krebs-todesrate (0,5 vs. 1,0 %, p = 0,04) und einem nicht-signifikanten Unterschied bei den Todesfällen aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen (0,6 vs. 0,8 %). Im RUTH-Trial gab es für die Gesamt- und die kardiovaskuläre Mortalität zwischen den Behandlungsgruppen einen numerischen Vorteil für Raloxifen; die zerebrovaskuläre Mortalität war jedoch in der Raloxifen-Gruppe größer und die nicht-kardiovaskuläre Mortalität signifikant niedriger (3,7 vs. 4,6 %, p = 0,03). Die Gesamtmortalität in der gepoolten Analyse war unter Raloxifen um 10 % geringer.

Weitere Patientencharakteristika für eine Raloxifen-Behandlung

1. Klimakterische Symptome

In der MORE-Studie traten Hitzewallungen signifikant häufiger unter Raloxifen als unter Placebo auf (Raloxifen 60 mg/d 9,7 %, Raloxifen 120 mg/d 11,6 %; Placebo 6,4 %, p < 0,001); diese Ergebnisse konnten in den CORE- und RUTH-Studien bestätigt werden. Eine randomisierte, kontrollierte Studie untersuchte Raloxifen im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hitzewallungen [17]: 487 postmenopausale Frauen wurden randomisiert entweder der Behandlungsgruppe (Raloxifen über 8 Monate) oder der Placebogruppe zugeteilt. Zu Studienbeginn hatten 40,4 % der Frauen Hitzewallungen, wobei eine kurze Zeit seit der Menopause, chirurgische Menopause oder die vorangehende Behandlung mit Estrogen-Präparaten signifikante Prädiktoren für Hitzewallungen darstellten. Die langsame Dosiseskalation – d. h. jeden 2. Tag 60 mg Raloxifen über 2 Monate, dann erst auf die Zieldosis von 60 mg/d gehen – kann das Auftreten von Hitzewallungen reduzieren [18].

2. Alter

Die klinischen Studien umfassten Teilnehmerinnen im Alter von 31–92 Jahren, jedoch stellt die Mehrzahl der in den Studien untersuchten Frauen postmenopausale Patientinnen zwischen 50 und 70 Jahren dar. Daher ist die typische Raloxifen-Patientin eine postmenopausale Frau zwischen 50 und 70 Jahren ohne Hitzewallungen in der Anamnese.

Abbildung siehe Printausgabe

Abbildung 1: Algorithmus zur Verschreibung von Raloxifen in der täglichen Praxis. Mit Genehmigung von Springer aus: [Lippuner K, et al. Recommendations for raloxifene use in daily clinical praxis in the Swiss setting. Eur Spine J 2012, DOI: 10.1007/s00586-012-2404-y, Online First™].

Empfehlungen zur Raloxifen-Anwendung in der täglichen Praxis für die Schweiz

Basierend auf den vorangegangenen Überlegungen fassten die Experten die folgenden Empfehlungen zusammen (siehe auch Abbildung 1).

1. Schritt: Patientinnen-Evaluierung: Alle postmenopausalen Frauen zwischen 50 und 70 Jahren ohne klimakterische Symptome.

2. Schritt: Bewertung der Kontraindikationen (unter Berücksichtigung der Fachinformation Schweiz): Patientinnen mit venöser Thromboembolie in der Anamnese oder aktuell (inklusive tiefer Beinvenenthrombose, Retina-Venenthrombose, Pulmonalembolie) oder mit typischen Risikofaktoren dafür; Patientinnen mit vasomotorischen Symptomen. Bei Frauen mit erhöhtem Risiko für Koronarerkrankungen sollte Raloxifen nur vorsichtig angewendet werden. Des Weiteren ist Raloxifen kontraindiziert [19]: bei Schwangeren; bei Überempfindlichkeit gegen Raloxifen oder einen der Hilfsstoffe; bei Leberinsuffizienz (inkl. Cholestase) oder Niereninsuffizienz; bei Uterusblutungen unklarer Genese; bei klinischen Zeichen oder Symptomen eines Endometriumkarzinoms.

3. Schritt: Patientinnenauswahl: Die Entscheidung für oder gegen eine Therapie

sollte auf der Klassifizierung der Patientinnen hinsichtlich Osteoporose oder Osteopenie (WHO) basieren; das individuelle Brustkrebs-Risiko sollte mittels modifiziertem Gail-Modell, das auch in der STAR-Studie verwendet wurde, evaluiert werden (Abb. 1). Die weitere Entscheidung kann durch die Bestimmung der biochemischen Knochenstoffwechselparameter unterstützt werden; auch der FRAX®-Score kann zur Orientierung dienen. Bei Frauen mit Osteopenie und hohem Risiko für Brustkrebs kann Raloxifen für die meisten Frauen ohne Kontraindikationen empfohlen werden; ähnliche Überlegungen gelten für Patientinnen mit Osteoporose und hohem Brustkrebsrisiko.

Der empfohlene Algorithmus zur Verschreibung von Raloxifen in der täglichen Praxis ist Abbildung 1 zu entnehmen.

Die Redaktion

Literatur:

1. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999; 282: 637–45.
2. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al.; CORE Investigators. 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.

3. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al.; Raloxifene Use for the Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006; 355: 125–37.

4. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al.; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 2006; 295: 2727–41.

5. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 2006; 295: 2742–51.

6. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al.; Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. J Bone Miner Res 2005; 20: 1514–24.

7. Martino S, Disch D, Dowsett SA, et al. Safety assessment of raloxifene over eight years in a clinical trial setting. Curr Med Res Opin 2005; 21: 1441–52.

8. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX. Bone 2010; 47: 729–35.

9. 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.

10. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak AL, 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.

11. Johnston CC Jr, Bjarnason NH, Cohen FJ, et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Arch Int Med 2000; 160: 3444–50.

12. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA 1999; 281: 2189–97.

13. Goldstein SR, Duvernoy CS, Calaf J, et al. Raloxifene use in clinical practice: efficacy and safety. Menopause 2009; 16: 413–21.

14. 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.

15. Barrett-Connor E, Cox DA, Song J, et al. Raloxifene and risk for stroke based on the framingham stroke risk score. Am J Med 2009; 122: 754–61.

16. Grady D, Cauley JA, Stock JL, et al. Effect of raloxifene on all-cause mortality. Am J Med 2010; 123: 469.e1–7.

17. Aldrich JM, Quail DC, Levy-Frebault J, et al. Predictors of hot-flashes in postmenopausal women who receive raloxifene therapy. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 1979–88.

18. Palacios S, Farias ML, Luebbert H, et al. Raloxifene is not associated with biologically relevant changes in hot flashes in postmenopausal women for whom therapy is appropriate. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 121–31.

19. Patienteninformation Evista. Arzneimittelkompendium der Schweiz 2011. <http://www.kompndium.ch> (zuletzt gesehen: 19.08.2011).

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](#)