

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Antikörpertherapie in der
Osteologie**

Kocijan R

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2015; 22 (1), 10-12

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



Antikörpertherapie in der Osteologie

R. Kocijan

Kurzfassung: Die Langzeitdaten zu der derzeit einzigen zugelassenen Antikörpertherapie in der Osteologie zeigen auch nach 8 Jahren Denosumab-Therapie einen weiteren Anstieg der Knochendichte, eine suffiziente Suppression der Knochenumbaumarker und eine niedrige Frakturinzidenz. Die zur Verfügung stehenden Daten für Denosumab bei männlicher Osteoporose sind mit denen der postmenopausalen Osteoporose durchaus vergleichbar.

Mit den Sclerostin-Antikörpern Romosozumab und Blosozumab stehen zukünftig weitere osteoanabole Therapiekonzepte in der Osteologie zur Verfügung. Unter Romosozumab kam es in einer Phase-II-Studie zu einem signifikanten Knochendichteanstieg an LWS und Hüfte. Die Knochenresorptionsmarker stiegen unter Sclerostin-Antikörpertherapie rasch an, Knochenresorptionsmarker fielen ab.

Auch der Dickkopf-1-Antikörper, der ebenfalls über den WNT-Signalweg wirkt, könnte bald in der Osteologie eingesetzt werden. Präklinische Studien zeigen gute Daten bezüglich Frakturheilung und Therapie osteolytischer Läsionen bei Patienten mit Multiplem Myelom.

Schlüsselwörter: Denosumab, Sclerostin-Antikörper, Romosozumab, Blosozumab, Dickkopf-1-Antikörper

Abstract: Antibody Treatment in Osteology.

Long-term treatment with denosumab, the only drug-approved antibody in osteology, shows an increase in bone mineral density, a sufficient suppression of bone turnover markers, and a low incidence of fractures after 8 years of therapy. Data

regarding male osteoporosis are comparable with postmenopausal women.

In future, the sclerostin antibodies romosozumab and blosozumab will be available for osteoanabolic treatment. In a phase-II trial, therapy with romosozumab was associated with increased bone mineral density at the lumbar spine and hip. Bone formation markers were increased, bone resorption markers were decreased.

In addition, the Dickkopf-1 antibody, also acting at the WNT pathway, could be of interest in osteology. Preclinical studies have shown promising data regarding fracture healing and treatment for osteolytic lesions in patients with multiple myeloma. **J Miner Stoffwechs 2015; 22 (1): 10–2.**

Key words: denosumab, sclerostin antibody, romosozumab, blosozumab, Dickkopf-1 antibody

■ Einleitung

Während in der Rheumatologie, Onkologie und Gastroenterologie die Therapie mittels Antikörpern bereits etabliert ist, steht in der Osteologie derzeit lediglich der RANKL-Antikörper Denosumab als Biologikum zur Verfügung. Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie hergestellt wird [1]. Seit 2010 ist Denosumab in Österreich zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, des Knochendichteverlustes durch eine hormonablativ Therapie (Androgendeprivation) bei Männern mit Prostatakarzinom (Prolia® 60 mg) sowie ossärer Metastasen bei Malignomen (Xgeva® 120 mg) zugelassen. Seit Juli 2014 steht Denosumab nun auch für die Therapie der Osteoporose des Mannes zur Verfügung.

■ Denosumab

Zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose mittels Denosumab liegen mittlerweile Langzeitdaten vor, die erstmals am ASBMR 2013, dem weltweit größten osteologischen Kongress, präsentiert wurden. Während in der Zulassungsstudie (FREEDOM-Trial) Denosumab gegen Placebo getestet wurde (Jahr 1–3) [2], erhielten in der Verlängerungsphase des FREEDOM-Trials alle Patientinnen Denosumab. Es liegen somit 8-Jahres-Daten von allen Patientinnen vor, die durchgehend Denosumab erhielten („long-term“ Denosumab, n = 1382),

bzw. 5-Jahres-Daten von Patientinnen, die nach 3 Jahren Placebo auf Denosumab gewechselt wurden („cross-over“ Denosumab, n = 1296) [3]. In der Long-term-Denosumab-Gruppe stieg nach 8 Jahren ununterbrochener Therapie die Knochendichte um 18,5 % an der LWS und um 8,2 % an der Hüfte an. In der Cross-over-Gruppe kam es nach 3 Jahren Placebo und anschließendem Wechsel auf Denosumab zu einem Knochendichtezugewinn von 13,8 % an der LWS und 4,8 % an der Hüfte. Der Anstieg zeigte sich in beiden Gruppen ähnlich steil, mit einer entsprechenden Latenz von 3 Jahren in der Cross-over-Gruppe. Bemerkenswert ist, dass auch nach 8 Jahren Therapie kein Plateau erreicht wurde und die Knochendichte weiter anstieg.

Bekannterweise zeigt sich unter Denosumab-Therapie ein rascher Abfall der Knochenresorptions- und -formationsmarker. In der Extensionsphase des FREEDOM-Trials und einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass die Suppression der Knochenumbaumarker über 8 Jahre Therapie anhält [4]. Eine ähnliche Unterdrückung des Knochenstoffwechsels konnte in der Cross-over-Gruppe für 5 Jahre beobachtet werden. Wie aus der Zulassungsstudie (FREEDOM-Trial) bekannt ist, kommt es unter Denosumab-Therapie zu einer signifikanten Reduktion der vertebralen, nichtvertebralen und Hüftfrakturen. Die 8-Jahres-Daten bestätigen nun die niedrige Frakturinzidenz unter Therapie mit dem RANKL-Inhibitor. Das Nebenwirkungsprofil von Denosumab nach 5 bzw. 8 Jahren Therapie war generell gut. Die aktuell häufig diskutierten Phänomene der Kiefergelenksnekrose („osteonecrosis of the jaw“ [ONJ]) und der atypischen Femurfrakturen (AFF) traten sowohl in der Long-term- als auch in der Cross-over-Gruppe in äußerst niedriger Inzidenz auf (< 0,1/100 Patientennjahre für ONJ und AFF), sodass insgesamt von einem guten Sicherheitsprofil für Denosumab zu sprechen ist.

Denosumab ist in den USA und seit Juli 2014 in Europa für die Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen

Eingelangt am 10. April 2014; angenommen am 11. April 2014

Aus der II. Medizinischen Abteilung, VINFORCE Study Group, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Roland Kocijan, II. Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, A-1060 Wien, Stumpergasse 13; E-Mail: roland.kocijan@bhs.at

und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen. In der amerikanischen Zulassungsstudie von 2012, einer placebo-kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Wirkung und Sicherheit von Denosumab in der üblichen Dosis (60 mg/6 Monate) an 242 Männern (durchschnittliches Alter: 65 Jahre) mit niedriger Knochendichte untersucht [5]. Primärer Endpunkt war der Knochendichteanstieg an der LWS nach 12 Monaten Therapie. In der Denosumab-Gruppe kam es zu einem signifikanten Zugewinn an Knochendichte von 5,7 % an der LWS, 2,4 % an der gesamten Hüfte und 2,1 % am Schenkelhals. Die Knochenresorptionsmarker (CTX) waren supprimiert, die Nebenwirkungen vergleichbar mit denen der Placebogruppe. Der Knochendichteanstieg war unabhängig von Alter, Rasse, Vortherapie und CTX-Level. Darüber hinaus war die Effektivität von Denosumab auf die Knochendichte unabhängig vom Testosteronspiegel. Diese Daten geben Hinweis darauf, dass der RANKL-Inhibitor auch bei Patienten mit Hypogonadismus und sekundärer Osteoporose wirksam sein könnte. Insgesamt sind die Ergebnisse sowohl des Knochendichteanstiegs als auch der Serummarkeränderungen vergleichbar mit den Resultaten der FREEDOM-Studie an postmenopausalen Frauen.

■ Sclerostin-Antikörper

Neue Therapiekonzepte stehen zukünftig mit der Blockade des WNT-Signalwegs zu Verfügung. Sclerostin, das in erster Linie von Osteozyten gebildet wird, ist ein Inhibitor der Osteoblastendifferenzierung und wirkt über eine Blockade des WNT-Signalwegs („wingless type and integrase“) [6]. Bei einem Defekt im SOST-Gen und damit fehlendem Sclerostin, wie es bei den seltenen autosomal-rezessiven Erkrankungen Sclerosteosis bzw. Van-Buchem-Erkrankung der Fall ist, kommt es zu einer Hyperostosis mit gesteigerter Knochenformation sowie extrem hoher Knochendichte bei jedoch erhaltener Knochenqualität [7, 8]. Den Effekt der gesteigerten Knochenformation durch Inhibition von Sclerostin erhofft man sich nun auch durch den Einsatz des Sclerostin-Antikörpers. Durch die Hemmung des WNT-Signalwegs kommt es zu einer intrazellulären Akkumulation von β -Catenin, einer erhöhten Gentranskription, einer Osteoblasten-Stimulation und in weiterer Folge zur Knochenformation [9]. Es handelt sich somit bei der Blockade des WNT-Signalwegs um ein osteoanaboles Therapiekonzept. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Sclerostin-Knockout-Mäuse eine hohe Knochenmasse- und -dichte und darüber hinaus eine gesteigerte Knochendicke haben [10].

Romosozumab

Die Firma Amgen hat mit Romosozumab (AMG-785) den ersten monoklonalen Sclerostin-Antikörper vorgestellt. In einer Studie an ovariektomierten Ratten konnte gezeigt werden, dass es durch die Sclerostin-Blockade mittels Sclerostin-AK zu einer Steigerung der trabekulären und kortikalen Knochenmasse und einer Verbesserung der mechanischen Eigenschaften des Knochens kommt [11].

Nach einmaliger, subkutaner Verabreichung von Romosozumab in einer doppelblinden, placebokontrollierten Phase-I-Studie an postmenopausalen Frauen und gesunden Männern

kam es nach 85 Tagen zu einer dosisabhängigen Zunahme der Knochendichte. Die Knochenresorptionsmarker sanken signifikant ab, die Knochenformationsmarker stiegen signifikant an (osteoanaboles Fenster). Die Verträglichkeit des Sclerostin-Antikörpers war allgemein gut [12]. Im *NEJM* wurde 2014 die erste multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie zu Romosozumab publiziert [13]. Eingeschlossen wurden 419 postmenopausale Frauen (55–85 Jahre) mit einem T-Score von $\leq -2,0$ und $\geq -3,5$ an Lendenwirbelsäule (LWS), gesamter Hüfte oder Schenkelhals. Primärer Endpunkt dieser Studie war der Knochendichtezuwachs an der LWS nach 12 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren die Knochendichte an anderen Messregionen sowie die Veränderungen der Knochenumbaumarker. Die Patientinnen wurden in insgesamt 8 Subgruppen randomisiert: Romosozumab s.c. 140 mg/3 Monate, 210 mg/3 Monate, 70 mg/3 Monate, 140 mg/monatlich, 210 mg/monatlich, Alendronat p.o. 70 mg/wöchentlich, Teriparatid s.c. 20 μ g/täglich und Placebo. Nach 12 Monaten Beobachtungszeitraum kam es in allen Romosozumab-Gruppen zu einem signifikanten Anstieg der Knochendichte an der LWS. Der höchste Anstieg an Knochendichte im Vergleich zur Baseline wurde erwartungsgemäß in der monatlichen 210-mg-Dosis Romosozumab verzeichnet: +11,3 % an der LWS, +4,1 % an der gesamten Hüfte und +3,7 % am Schenkelhals. Der Anstieg der Knochendichte war signifikant größer als in der Alendronat- und der Teriparatid-Gruppe. Knochenformationsmarker stiegen in allen Romosozumab-Gruppen bereits nach 1 Woche an, hatten einen Peak nach 1 Monat und fielen zwischen Monat 2 und 9 wieder ab. Die Resorptionsmarker sanken bereits nach 1 Woche ab.

Schwere Nebenwirkungen (SAE) waren zwischen Romosozumab- und Placebogruppe vergleichbar. Dosisabhängige Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Injektionsreaktionen an der Einstichstelle traten in der Romosozumab-Gruppe häufiger auf. In der Romosozumab-Gruppe entwickelten 20 % der Patientinnen Antikörper, 3 % neutralisierende Antikörper [13]. Ob diese Antikörper klinisch relevant sind, die Wirkung herabsetzen oder das Nebenwirkungsprofil erhöhen, muss in weiteren Studien überprüft werden.

Nicht nur zur Behandlung der Osteoporose, sondern auch zur Frakturheilung könnte Romosozumab zukünftig eingesetzt werden. In einer Studie zeigten Mäuse, die den Sclerostin-Antikörper nach Fraktur appliziert bekamen, nach 2 Wochen eine erhöhte Knochenformation, nach 4 Wochen ein erhöhtes Knochenvolumen und nach 6 Wochen eine gesteigerte mechanische Knochenqualität [14].

Blosozumab

Der zweite Sclerostin-AK, der kürzlich vorgestellt wurde, ist Blosozumab der Firma Eli Lilly. Bei Blosozumab handelt es sich um einen humanisierten, monoklonalen Antikörper der IgG4-Klasse. Präklinische Studien an Affen und ovariektomierten Ratten konnten bereits die positive Wirkung von Blosozumab auf die Knochenformation zeigen [15].

In einer kürzlich erschienenen Phase-I-Studie wurde nun die osteoanabole Wirkung von Blosozumab untersucht. Im ersten Teil der Arbeit wurde eine randomisierte Single-dose-Studie an postmenopausalen Frauen (40–75 Jahre) vorgestellt, in

der die Probandinnen verschiedene Dosen Blosozumab i.v. (7,5 mg, 25 mg, 75 mg, 225 mg oder 750 mg), Blosozumab s.c. (150 mg) oder Placebo erhielten. Zusätzlich wurden 2 Gruppen an Patientinnen eingeschlossen, die bereits mittels Bisphosphonaten vorbehandelt waren (225 mg oder 750 mg Blosozumab i.v.).

Der zweite Teil der Studie war eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der Blosozumab mehrfach verabreicht wurde: alle 2 Wochen (270 mg s.c., 750 mg i.v.) oder alle 4 Wochen (180 mg s.c., 270 mg s.c. oder 540 mg i.v.). Verglichen wurde mit einer Placebogruppe (i.v. und s.c.).

Blosozumab wurde in beiden Studien bis zur höchsten Dosis (750 mg) gut toleriert. Die meisten Nebenwirkungen („adverse events“ [AE]) waren mild: Arthralgien, Rückenschmerzen, Fatigue, Kopfschmerzen, Hautreaktionen an der Einstichstelle, Übelkeit, Erbrechen und Infektionen des oberen Respirationstrakts. Antikörper gegen Blosozumab wurden in 23 % der Probandinnen nach einfacher Gabe und in 36 % der Probandinnen nach Mehrfachgabe beobachtet. Die Antikörpertiter waren in der Regel niedrig und hatten keinen Einfluss auf das Sicherheitsprofil. Hinweise auf Neutralisierung wurden nicht gefunden.

Die Knochendichte an der LWS stieg nach mehrfacher i.v. und s.c. Verabreichung von Blosozumab dosisabhängig an. Nach 85 Tagen kam es zu einem Zugewinn an Knochendichte zwischen 2,5 % (180 mg s.c./4 Wochen) und 7,7 % (750 mg i.v./2 Wochen) an der LWS. Keine signifikanten Zugewinne gegenüber Placebo konnten an der Hüfte beobachtet werden. Die Ergebnisse hinsichtlich des Knochendichtezuwachses sind jedoch mit Vorbehalt zu sehen, da diese Studie nicht Knochendichte als Primary-Outcome-Parameter hatte. Knochenumbaumarker verhielten sich in dieser Studie sehr ähnlich wie bei Romosozumab.

■ Dickkopf-1- (DKK-1) Antikörper

Der zweite Antagonist am WNT-Signalweg ist Dickkopf-1 (DKK-1). Tiermodellstudien konnten bereits einen signifikanten Zugewinn an Knochendichte und -masse unter DKK-1-AK-Therapie bestätigen. Knochenformationsmarker stiegen nach kurzer Zeit unter Therapie an, Knochenresorptionsmarker blieben unverändert [16]. Diese Effekte wurden interessanterweise stärker bei jungen als bei adulten Tieren beobachtet. Darüber hinaus führte DKK-1-Inhibition zur beschleunigten Knochenheilung in Femurfrakturstudien an Ratten [17]. Ein weiteres Einsatzgebiet des DKK-1-AK könnte zukünftig die Osteonkologie sein. Erhöhte DKK-1-Spiegel wurden in Patienten mit Multiplem Myelom beschrieben. Durch den Einsatz des DKK-1-AK kam es einerseits zu einer Verringerung der osteolytischen Läsionen, andererseits wurde das trabekuläre und kortikale Knochenvolumen erhalten [18].

■ Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Mit Denosumab steht derzeit der einzige zugelassene Antikörper in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose und der Osteoporose des Mannes zur Verfügung. Die Langzeitdaten über 8 Jahre zeigen einen kontinuierlichen Anstieg der Knochendichte, eine anhaltende Suppression der Knochenumbaumarker und eine niedrige Frakturinzidenz unter Therapie mit dem RANKL-Inhibitor. Das Nebenwirkungsprofil ist generell niedrig.

Die vorliegenden Daten zu Denosumab bei der Osteoporose des Mannes sind gut und vergleichbar mit den Daten bei postmenopausaler Osteoporose.

Mit den Sclerostin- bzw. DKK-1-Antikörpern könnten zukünftig potente, osteoanabole Medikamente zur Behandlung der Osteoporose, in der Frakturheilung und in der Osteonkologie zur Verfügung stehen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Muschitz C, Fahrleitner-Pammer A, Huber J, et al. Update on denosumab in postmenopausal osteoporosis – recent clinical data. *Wien Med Wochenschr* 2012; 162: 374–9.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–65.
- Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. Eight years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the first five years of the FREEDOM extension. *ASBMR* 2013; abstract LB-MO26.
- McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int* 2013; 24: 227–35.
- Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3161–9.
- Amrein K, Amrein S, Drexler C, et al. Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 148–54.
- Wergedal JE, Veskovik K, Hellan M, et al. Patients with Van Buchem disease, an osteosclerotic genetic disease, have elevated bone formation markers, higher bone density, and greater derived polar moment of inertia than normal. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5778–83.
- Van Hul W, Balemans W, Van Hul E, et al. Van Buchem disease (hyperostosis corticalis generalisata) maps to chromosome 17q12-q21. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 391–9.
- Lippuner K. The future of osteoporosis treatment – a research update. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13624.
- Li X, Ominsky MS, Niu QT. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 860–9.
- Li X, Ominsky MS, Warmington KS, et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 578–88.
- Padhi D, Jang G, Stouch B, et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 19–26.
- McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014; 370: 412–20.
- Cui L, Cheng H, Song C, et al. Time-dependent effects of sclerostin antibody on a mouse fracture healing model. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2013; 13: 178–84.
- Ma YL, Page T, Zeng QQ, et al. Blosozumab, a humanized monoclonal antibody, and a chimeric rodent monoclonal antibody against sclerostin robustly increase bone formation activity in intact monkeys and ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2012; 27 (Suppl 1): presentation 1062.
- Glantschnig H, Scott K, Hampton R, et al. A rate-limiting role for Dickkopf-1 in bone formation and the remediation of bone loss in mouse and primate models of postmenopausal osteoporosis by an experimental therapeutic antibody. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338: 568–78.
- Li X, Grisanti M, Fan W, et al. Dickkopf-1 regulates bone formation in young growing rodents and upon traumatic injury. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2610–21.
- Heath DJ, Chantry AD, Buckle CH, et al. Inhibiting Dickkopf-1 (Dkk1) removes suppression of bone formation and prevents the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 425–36.

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](#)