

Journal für

Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

Osteoporose bei polyzystischem Ovarsyndrom

Lerchbaum E

Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

2015; 22 (4), 99-104

Homepage:

www.kup.at/mineralstoffwechsel

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031108M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

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



Osteoporose bei polyzystischem Ovarsyndrom

E. Lerchbaum

Kurzfassung: Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) ist die häufigste Endokrinopathie bei Frauen im gebärfähigen Alter und geht mit Oligo- oder Anovulation, klinischem oder biochemischem Hyperandrogenismus und polyzystischen Ovarien einher. Während die Hyperandrogenämie einen potenziell protektiven Faktor hinsichtlich der Osteoporose darstellt, könnte das im Rahmen der gestörten Ovulation häufig vorhandene Östrogendefizit den Knochenstoffwechsel und das Osteoporoserisiko ungünstig beeinflussen. Weiters treten beim PCOS gehäuft metabolische Probleme wie Adipositas, Insulinresistenz, Glukosestoffwechselstörungen und das metabolische Syndrom auf, die ebenfalls Einfluss auf den Knochen nehmen können. Auch die medikamentöse Therapie des PCOS wie hormonelle Kontrazeptiva, Antiandrogene und Insulinsensitizer können das Osteoporoserisiko modifizieren. Die bisherige Datenlage zur Knochendichte (BMD) beim PCOS ist unklar, die Ergebnisse reichen von ähnlichen Werten bei PCOS und gesunden Frauen, über bessere BMD-Werte bei PCOS-Frauen bis hin zu schlechteren BMD-Werten vor allem bei amenorrhöischen Frauen mit PCOS. Die bislang einzige Studie zum Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen mit PCOS ergab keinen Unterschied zwischen PCOS-Frauen und gesunden Kontrollen. Somit kann anhand der derzeitigen Datenlage nicht zufriedenstellend beurteilt werden, ob das PCOS einen möglichen

Risikofaktor für die Osteoporose darstellt oder, im Gegenteil, ein eher protektiver Faktor ist. Es besteht ein großer Bedarf an prospektiven Studien mit adäquater Fallzahl auch bei postmenopausalen Frauen mit PCOS, um diese Frage beantworten zu können. Derzeit muss jede Frau mit PCOS, das ein sehr heterogenes Krankheitsbild darstellt, individuell hinsichtlich des möglichen Osteoporoserisikos beurteilt werden. Der Zusammenhang zwischen PCOS und Osteoporose sollte in Zukunft sowohl in der klinischen Routine als auch bei künftigen Studien vermehrt Beachtung finden.

Schlüsselwörter: polyzystisches Ovarsyndrom, Osteoporose, Hyperandrogenismus, Östrogendefizit, metabolische Störungen

Abstract: Osteoporosis and Polycystic Ovary Syndrome. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age and associated with oligo- or anovulation, clinical and/or biochemical hyperandrogenism, and polycystic ovaries. On the one hand, hyperandrogenism might have a protective effect on bone metabolism in affected women. On the other hand, estrogen deficiency is a common feature in PCOS women due to anovulation and might have a negative influence on bone metabolism and peak bone mass in PCOS women. Further, PCOS women frequently

suffer from metabolic disturbances such as obesity, insulin resistance, a disturbed glucose metabolism, and the metabolic syndrome, which might also influence bone metabolism. Moreover, pharmaceutical PCOS treatment such as hormonal contraceptives, antiandrogens, and insulin sensitizer might modify risk of osteoporosis and fractures. So far, the literature reports conflicting results on bone mineral density (BMD) in PCOS. Some authors reported no significant differences between PCOS and control women, whereas others found higher or even lower BMD in PCOS women. To date there is only one study on fracture risk in postmenopausal PCOS women and this investigation revealed no significant differences between PCOS and control women. Thus, there is insufficient evidence to answer the question whether PCOS is a risk factor for osteoporosis or not. Therefore, prospective studies among postmenopausal PCOS women including a large number of cases and controls are warranted. So far, every woman affected by PCOS should be evaluated individually regarding risk of osteoporosis and fractures. The relationship of PCOS with osteoporosis should be kept in mind in clinical routine as well as in future studies. **J Miner Stoffwechs Muskuloskelet Erkrank 2015; 22 (4): 99–104.**

Key words: polycystic ovary syndrome, osteoporosis, hyperandrogenism, estrogen deficiency, metabolic disturbances

● Einleitung

Das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) betrifft bis zu 20 % aller Frauen und stellt somit die häufigste endokrine Störung von Frauen im gebärfähigen Alter dar [1]. Gemäß den Rotterdam-Kriterien [2] liegt ein PCOS vor, wenn 2 der 3 folgenden Kriterien vorhanden sind: klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus, Oligo- oder Anovulation sowie polyzystische Ovarien. Andere Erkrankungen, die sich klinisch ähnlich präsentieren können, wie ein „late-onset“ adrenogenitales Syndrom oder androgensezernierende Tumoren, müssen differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

Das PCOS beinhaltet mehrere klinische Aspekte, die hinsichtlich Knochenstoffwechsel und Osteoporose von Interesse sind.

Einerseits geht die Oligo- oder Anovulation meist mit einer Hypoöstrogenämie und somit mit potenziell negativen Konsequenzen auf den Knochenstoffwechsel bei Frauen einher. Da das PCOS und der damit verbundene Östrogenmangel meist schon in der Pubertät manifest werden, ist zu befürchten, dass Frauen mit PCOS, im Vergleich zu gesunden Frauen, eine schlechtere Peak Bone Mass erreichen werden. Andererseits besteht bei den meisten Frauen mit PCOS eine Hyperandrogenämie, welche sich hinsichtlich Knochendichte und -stoffwechsel günstig auswirken sollte. Neben der genannten Androgen-Östrogen-Imbalance gibt es jedoch auch eine Reihe metabolischer Probleme, die bei Frauen mit PCOS auftreten können. Die Insulinresistenz wird von vielen Autoren als zentraler Faktor in der Pathogenese des PCOS erachtet, mit möglichen anabolen Effekten der Hyperinsulinämie auf den Knochen. Andererseits sind Störungen des Glukosestoffwechsels, wie ein Typ-2-Diabetes-mellitus (T2DM), sowie ein metabolisches Syndrom bei Frauen mit PCOS häufig [2]. Da der T2DM und ev. auch das metabolische Syndrom mit negativen Effekten auf den Knochen und einer erhöhten Frakturrate verbunden sind [4], könnte das PCOS auch einen Risikofaktor für Osteoporose darstellen. Eine Reihe weiterer Faktoren,

Eingelangt am 30. Jänner 2015; angenommen am 16. März 2015

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Elisabeth Lerchbaum, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: elisabeth.lerchbaum@medunigraz.at

wie mangelnde körperliche Bewegung, Depressionen sowie der Vitamin-D-Status, muss ebenfalls berücksichtigt werden, wenn das Thema Osteoporose und PCOS erörtert wird. Nicht zuletzt haben nahezu alle medikamentösen Therapieformen, die beim PCOS zum Einsatz kommen, wie orale Kontrazeptiva zur Behandlung von Menstruationsstörungen und Hirsutismus, Antiandrogene zur Therapie von Hirsutismus und Akne, Insulinsensitizer wie Metformin oder Glitazone einen möglichen Effekt auf den Knochenstoffwechsel. Neben der Tatsache, dass das PCOS ein sehr heterogenes Krankheitsbild ist, wurden die meisten Untersuchungen bei Frauen mit PCOS aus naheliegenden Gründen (Zyklusstörungen betreffen nur prämenopausale Frauen; uneinheitliche Kriterien zur Diagnose des PCOS bei postmenopausalen Frauen [5]) bei relativ jungen prämenopausalen Frauen durchgeführt, was die Einschätzung des Osteoporose- bzw. Frakturrisikos erschwert.

Ziel dieses Übersichtsartikels ist es, die möglichen pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen PCOS und Osteoporose darzustellen sowie die vorhandene Evidenz zum Thema PCOS und Osteoporose zu diskutieren. Dafür wurde in PubMed mit den Begriffen „PCOS and bone“, „PCOS and bone mineral density“, „PCOS and osteoporosis“ sowie „PCOS and fractures“ nach relevanter Literatur gesucht, ebenso in den Literaturverzeichnissen der hierdurch gefundenen Artikel. Die mögliche Assoziation des PCOS mit Knochenumbauparametern, wie z. B. Osteocalcin oder Osteoprotegerin, und deren potenzielle Rolle als kardiovaskulärer Risikomarker liegen außerhalb des Fokus dieses Übersichtsartikels.

● Mechanismen

Androgene

Schon seit Längerem wird das PCOS als „natürliches Modell“ angesehen, anhand dessen der Einfluss der Androgene auf die Knochenmasse bei Frauen evaluiert werden kann. Die vermehrte Androgenproduktion beim PCOS findet einerseits in den Ovarien und andererseits auch in den Nebennieren statt; ca. 25 % der Androstendion- und Testosteronproduktion erfolgt im Ovar, 25 % in der Nebenniere und die restlichen 50 % entstehen in den peripheren Geweben [6]. Eine Reihe von Studien unterstützt die Hypothese, dass es einen unabhängigen Zusammenhang zwischen dem Erreichen der Peak Bone Mass und deren Erhalt sowohl bei Frauen mit als auch ohne Androgenexzess gibt [7]. Der günstige Effekt der Hyperandrogenämie auf den Knochen könnte einerseits direkt über die Androgenrezeptoren im Knochen vermittelt werden und andererseits indirekt nach der Umwandlung von Androgenen zu Östradiol und Östron, was in peripheren Geweben wie dem Fettgewebe [7] oder auch in den „osteoblast-like cells“ im Knochen [8] stattfindet. Als direkter, über den Androgenrezeptor vermittelter Effekt wird z. B. eine Stimulation der Knochenformation genannt, indirekte Effekte beinhalten eine Inhibierung der Knochenresorption, eine Inhibierung der PTH-Wirkung auf die Osteoblasten oder auch eine günstige Beeinflussung des Kalziumstoffwechsels wie eine erhöhte intestinale Kalziumresorption [7]. Weiters wurde ein Einfluss von Testosteron auf die regionale Knochenmineraldichte (BMD), vermittelt durch eine lokal erhöhte Muskelmasse, beschrieben [9]. Ergebnisse aus Tierversuchen am PCOS-Modell zeigen ein größeres Kno-

chenvolumen und einen niedrigeren Knochenabbau bei Ratten mit testosteroninduziertem PCOS im Vergleich zu Kontrollen [10]. Bei prämenopausalen Frauen besteht ein positiver Zusammenhang zwischen Androgenen und der BMD, wobei sowohl ein ausreichender Spiegel von Östrogenen als auch von Androgenen vorhanden sein muss, um eine normale Knochendichte bzw. adäquate Peak Bone Mass erreichen zu können [7]. So wurde beispielsweise in einer Studie der größte Teil der Varianz der Peak Bone Mass bei prämenopausalen kaukasischen Frauen durch die Kombination aus bioverfügbarem Testosteron und Östradiol erklärt [11]. Ein Östrogenmangel bzw. statische Spiegel ohne Peak (siehe unten), wie sie bei Zyklusstörungen und chronischer Anovulation meist vorhanden sind, könnten den günstigen anabolen Effekt der Androgene auf den Knochen abschwächen.

Östrogendefizit

Frauen mit PCOS haben häufig eine azyklische Östradiolproduktion mit Spiegeln ähnlich derer in der Follikelphase von ovulatorischen Frauen, jedoch deutlich niedriger als die durchschnittlichen Konzentrationen während eines Menstruationszyklus [12]. Dieser fehlende Anstieg der Östradiolspiegel um den Zeitpunkt der Ovulation hat vermutlich negative Auswirkungen auf die Knochenmasse bei Frauen mit PCOS [7].

Insulinresistenz

Neben der Hyperandrogenämie stellt die Insulinresistenz einen weiteren zentralen Faktor in der Pathogenese des PCOS dar [13]. Die damit verbundene Hyperinsulinämie ist positiv mit der BMD assoziiert, was einerseits durch direkte stimulatorische Effekte auf die Osteoblasten und andererseits indirekt über die insulininduzierte Suppression der Produktion von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) sowie „insulinlike growth factors (IGF-) binding proteins“ vermittelt wird [7]. Diese Suppression der Bindungsproteine resultiert in einer vermehrten Exposition der Zielgewebe, wie auch des Knochens, gegenüber freien Sexualhormonen und IGF [7]. Weiters sollen die „advanced glycation end products“ (AGEs) erwähnt werden, deren Rolle in der funktionellen und strukturellen Beeinträchtigung des Knochens, wie sie typischerweise bei der Osteoporose vorliegt, bereits seit Längerem bekannt ist [14]. Diese AGEs könnten jedoch auch in der Ätiologie des PCOS eine wichtige Rolle spielen und zu Aspekten wie Granulosazelldysfunktion, Adipositas und Insulinresistenz beitragen [15].

Adipositas

Etwa die Hälfte aller Frauen mit PCOS in Österreich ist übergewichtig oder adipös [16], in anderen Ländern, wie beispielsweise den USA, ist die Prävalenz der Adipositas beim PCOS noch deutlich höher [17]. In diesem Kontext ist es von Interesse, dass Adipozyten und Stromazellen des Fettgewebes die Cytochrom-P450-Aromatase exprimieren und somit in der Lage sind, Testosteron und Androstendion, welche in der Nebenniere oder dem Ovar synthetisiert wurden, in Östradiol umzuwandeln. So ist es wenig überraschend, dass Adipositas und eine hohe Fettmasse mit einer erhöhten Knochendichte assoziiert sind [18].

Ein Merkmal des PCOS ist die zentrale Fettakkumulation, die neben metabolischen Problemen [19, 20] auch zu Besonderheiten hinsichtlich der BMD, wie eine ortsspezifische Zunahme der Knochenmasse, führen könnte [9]. So ergab die Untersuchung von 123 amenorrhöischen Frauen mit PCOS eine positive Korrelation zwischen Fettmasse am Stamm und Magermasse des linken Arms mit der Arm-BMD, wohingegen es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen peripherer Fettmasse und Testosteronspiegel mit der BMD gab [21]. In einer multiplen Regressionsanalyse wurde eine von Alter und Größe unabhängige Korrelation zwischen Stammfettmasse und BMD gefunden.

Vitamin D und Kalziumstoffwechsel

Ein bedeutender Faktor im Zusammenhang zwischen PCOS und Osteoporose könnte auch der Vitamin-D-Stoffwechsel sein. So beträgt die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels bei Frauen mit PCOS in Österreich 73 % und ist mit Adipositas, Glukosetoleranzstörungen, Insulinresistenz und dem metabolischen Syndrom assoziiert [22, 23]. Weiters konnte gezeigt werden, dass bestimmte, mit dem Vitamin D-Status assoziierte genetische Polymorphismen nicht nur zu einem Vitamin-D-Mangel prädisponieren, sondern auch mit Stoffwechseleränderungen, wie z. B. Insulinresistenz, beim PCOS verbunden sind [24]. In letzter Zeit konnte im Rahmen einiger randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) dargestellt werden, dass die Vitamin-D-Supplementierung bei Frauen mit PCOS günstige Effekte auf Fertilität, Lipidstatus und Insulinresistenz haben könnte [25, 26]. Auch eine Erhöhung des „soluble receptor for AGEs“ (sRAGE), der die zirkulierenden AGEs bindet, wurde im Rahmen eines RCT bei Frauen mit PCOS gefunden [27]. Interessanterweise ist der LCT- (T/C-13910) Polymorphismus, die genetische Grundlage der adulten Laktoseintoleranz, der mit reduzierter BMD, erhöhtem Frakturrisiko, subjektiver Milchintoleranz und reduzierter Kalziumzufuhr verbunden ist [28], bei Frauen mit PCOS signifikant häufiger als bei gesunden Frauen [29]. Zusätzlich ist eine niedrige Kalziumzufuhr auch mit Hyperandrogenämie und metabolischen Problemen beim PCOS verbunden [29].

● PCOS und Knochendichte

Nachstehend werden die bislang publizierten Studien, in denen die BMD bei Frauen mit PCOS untersucht wurde, beschrieben. Es zeigen sich insgesamt sehr unterschiedliche Ergebnisse, wobei ein grundlegendes Problem ist, dass in vielen Studien kein Matching hinsichtlich Alter und BMI bei Frauen mit PCOS und Kontrollen durchgeführt wurde, die Fallzahlen gering sind und sehr unterschiedliche Kontrollkollektive verwendet wurden (gesunde Frauen, Frauen mit Amenorrhö anderer Ursachen, Frauen mit idiopathischem Hirsutismus). Auch sind die untersuchten PCOS-Kollektive sehr unterschiedlich hinsichtlich BMI und Zyklus (Eumenorrhö vs. Amenorrhö), was die Interpretation der Ergebnisse zusätzlich erschwert.

Eine Reihe von Studien zeigt eine niedrigere BMD bei Frauen mit PCOS. So ergab eine Untersuchung bei 69 Frauen mit PCOS und 30 altersgematchten Kontrollen eine signifikant niedrigere BMD im Bereich der LWS bei Frauen mit PCOS

[30]. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass dieser Unterschied nur bei normalgewichtigen Frauen mit PCOS, nicht jedoch bei übergewichtigen oder adipösen PCOS-Frauen signifikant war. Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass der negative Effekt des Östrogendefizits nicht durch die Hyperandrogenämie ausgeglichen wird, zumindest bei normalgewichtigen Frauen. Die Untersuchung von 28 amenorrhöischen Frauen mit PCOS, 11 amenorrhöischen Frauen ohne PCOS und 15 alters- und BMI-gematchten gesunden Frauen ergab eine signifikant niedrigere BMD in der PCOS-Gruppe im Vergleich zu gesunden Kontrollen und signifikant höhere Werte verglichen mit den amenorrhöischen Frauen ohne PCOS [31]. Die LWS-BMD war signifikant positiv mit dem Insulinspiegel korreliert und negativ mit der Insulinsensitivität, letzteres unabhängig von BMI, Insulin und Androgenen. Weiters konnte eine signifikant niedrigere totale Knochenmasse bei 10 normalgewichtigen Frauen mit PCOS im Vergleich zu 10 alters-, gewichts- und BMI-gematchten gesunden Frauen gezeigt werden, die BMD war nicht signifikant unterschiedlich [32]. Ebenso zeigte der Vergleich der BMD (DXA und periphere qCT) bei 37 Jugendlichen mit PCOS und 40 normalgewichtigen Jugendlichen mit Eumenorrhö eine signifikant niedrigere BMD im Bereich der LWS [33]. Die Subgruppen-Analyse ergab signifikant niedrigere Werte für die WS, Trochanter und volumetrische „distal tibia core sites“ (normalgewichtige PCOS vs. Kontrollen), wohingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen adipösen PCOS (n = 12) und Kontrollen gefunden wurde.

Im Gegensatz dazu fanden einige Autoren auch bessere BMD-Ergebnisse bei Frauen mit PCOS im Vergleich zu verschiedenen Kontrollkollektiven. Kassanos et al. [34] untersuchten die Knochendichte mittels pQCT bei 30 Frauen mit PCOS sowie 15 altersgematchten gesunden Kontrollen und fanden eine signifikant höhere „volumetric cortical density“ (CBD) bei PCOS-Frauen vs. Kontrollen. Eine Fall-Kontroll-Studie unter 77 weißen und 43 schwarzen PCOS-Frauen und 35 weißen und 87 schwarzen Kontrollen ergab eine signifikant höhere Gesamt-BMD bei schwarzen Frauen mit PCOS im Vergleich zu schwarzen Kontrollen (bei allerdings höherem BMI der PCOS-Gruppe), wohingegen kein Unterschied bei weißen Frauen mit und ohne PCOS festgestellt werden konnte [35]. Die Analyse von 12 normalgewichtigen Frauen mit PCOS und 10 gesunden Frauen gematcht für Alter, Gewicht und Rasse ergab eine signifikant höhere BMD beider Arme, jedoch keinen signifikanten Unterschied der Gesamt-BMD [36]. Der Testosteronspiegel korrelierte signifikant mit der „Upper-body“-BMD.

Eine retrospektive Studie bei 122 Frauen mit hypothalamischer Amenorrhö (davon 41 mit suspektem PCOS als Ursache der hypothalamischen Amenorrhö) ergab eine signifikant höhere BMD (LWS und Hüfte) in der PCOS-Gruppe, jedoch keinen Unterschied hinsichtlich Prävalenz von Osteoporose, Osteopenie und Stressfrakturen [37]. Das mediane Alter betrug 24 Jahre, Daten zur BMD (DXA) waren vorhanden bei 15 PCOS-Frauen (davon 2 Fälle mit Osteoporose, 3 Fälle mit Osteopenie der Hüfte, 4 Fälle Osteopenie der WS) und 27 Frauen mit hypothalamischer Amenorrhö aufgrund anderer Ursachen (davon 3 Fälle mit Osteoporose, 5 Fälle mit Osteopenie der Hüfte, 14 Fälle mit Osteopenie der WS). Somit ist die Aussagekraft dieser Studie aufgrund der geringen Fallzahl eingeschränkt. Weiters war bei amenorrhöischen Frauen mit sono-

graphischem PCO (aber ohne PCOS-Diagnose; $n = 65$) die BMD signifikant höher als bei amenorrhöischen Frauen mit normalem sonographischem Befund ($n = 142$). Allerdings wurden in diesen Analysen weder Alter noch Dauer der Amenorrhö oder Unterschiede in Gewicht und BMI berücksichtigt. In einer weiteren Analyse wurde die BMD (gesamt und LWS) von 32 hirsuten Frauen (10 mit PCOS, 22 mit idiopathischem Hirsutismus) mit jener von 25 altersgematchten Kontrollen ohne Hirsutismus verglichen [38]. Frauen mit Hirsutismus hatten eine signifikant höhere BMD (gesamt, LWS) als Frauen ohne Hirsutismus und sowohl eumenorrhöische als auch oligomenorrhöische Frauen mit Hirsutismus hatten eine höhere BMD und Knochenmasse als Kontrollen. Weiters wurde in einer Untersuchung von 266 Frauen mit Amenorrhö eine signifikant höhere BMD (WS) bei amenorrhöischen Frauen mit PCOS verglichen mit Frauen mit Amenorrhö aufgrund anderer Ursachen beschrieben [39].

Ein Teil der bislang veröffentlichten Untersuchungen zeigte keinen signifikanten Unterschied der BMD bei Frauen mit und ohne PCOS. So ergab eine Studie bei 95 PCOS-Frauen und 90 alters- und gewichtsgematchten Kontrollen keinen signifikanten Unterschied in Knochenmasse und -dichte trotz höherer Magermasse in der PCOS-Gruppe [40]. Auch die Untersuchung von 29 PCOS-Patientinnen und 17 alters- und BMI-gematchten gesunden Kontrollen ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich BMD, eine signifikante positive Korrelation zwischen Insulin und BMD bzw. Glukose/Insulin-Ratio und L2–L4-BMD wird beschrieben [41]. Auch Glinborg et al. fanden keinen signifikanten Unterschied in der BMD (Schenkelhals, Ward's triangle) bei 30 Frauen mit PCOS und 14 alters- und BMI-gematchten gesunden Frauen [42]. Eine weitere Studie, in der 50 Studentinnen (10 mit und 40 ohne PCOS) untersucht wurden, fand keinen signifikanten Unterschied in der Knochendichte, wobei die PCOS-Gruppe ein signifikant höheres Körpergewicht aufwies [43]. Auch die Untersuchung von 42 Frauen mit PCOS ergab keinen signifikanten Unterschied bei Knochenbauparametern oder BMD im Vergleich zu alters- und BMI-gematchten Frauen mit idiopathischem Hirsutismus ($n = 23$) und gesunden Frauen ($n = 20$) [44]. Die Untersuchung der BMD bei 51 Frauen mit PCOS, 24 Frauen mit idiopathischem Hirsutismus, 26 Frauen mit hypothalamischer Amenorrhö und 35 gesunden Frauen ergab eine signifikant niedrigere BMD (WS, Schenkelhals, Ward's triangle) sowie erhöhte Knochenbauparameter der Frauen mit hypothalamischer Amenorrhö im Vergleich mit den anderen Gruppen [45]. Eine Subgruppenanalyse der PCOS-Frauen mit Amenorrhö ($n = 38$) ergab eine signifikant erniedrigte BMD (WS, SH) im Vergleich zu nichtamenorrhöischen Frauen mit PCOS und jenen mit idiopathischem Hirsutismus; kein signifikanter Unterschied in der BMD konnte zwischen allen Frauen mit PCOS und gesunden Kontrollen gefunden werden.

● PCOS und Frakturen

Bislang gibt es nur eine Studie, in der die Assoziation von PCOS und Frakturen in einem postmenopausalen Kollektiv untersucht wurde [46]. Bei dieser prospektiven Studie bei 25 PCOS-Frauen und 68 alters- und BMI-gematchten Frauen wurde die BMD 1987 (mittels „single-photon absorptiometry“) und 2008 (mittels DXA) gemessen, Frakturen wurden

per Röntgen verifiziert. Zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung konnte bei diesen postmenopausalen Frauen (medianes Alter 68 Jahre) kein signifikanter Unterschied hinsichtlich BMD oder Frakturrate (PCOS 56 %, Kontrollen 41 %, n.s.) festgestellt werden, obwohl der freie Androgen-Index (FAI) bei Frauen mit PCOS signifikant höher war. Interessanterweise konnte in dieser Studie eine signifikante positive Korrelation von BMD mit dem FAI und Östradiol nur in der Kontrollgruppe, nicht jedoch bei Frauen mit PCOS festgestellt werden.

● Therapie des PCOS

Eine ursächliche Therapie des PCOS ist derzeit nicht möglich, dementsprechend sollten die jeweiligen klinischen Manifestationen bzw. Symptome, je nach individueller Ausprägung sowie dem Leidensdruck der Betroffenen, therapiert werden. So stellen hormonelle Kontrazeptiva (HK) die First-line-Therapie bei Zyklusstörungen, Hirsutismus und Akne bei PCOS dar [5]. In der Behandlung von Übergewicht und Adipositas sollte beim PCOS körperliche Bewegung forciert werden [5]. Metformin sollte bei Frauen mit T2DM oder Prädiabetes eingesetzt werden, wenn eine Lebensstilintervention allein nicht ausreichend ist, sowie als Second-line-Therapie bei Frauen mit Zyklusstörungen, wenn Kontraindikationen für HK bestehen oder diese nicht vertragen werden [5]. Andere Insulinsensitizer sollten wegen mangelnder Wirksamkeit (z. B. Inositol) sowie dem ungünstigen Nebenwirkungsprofil (z. B. Thiazolidindione) nicht eingesetzt werden [5]. Bei anovulatorischer Infertilität sollte Clomifen als First-line-Therapie bei PCOS-Frauen mit eingesetzt werden [5]. Sämtliche genannten Therapieoptionen können den Knochenstoffwechsel und das Osteoporoserisiko beeinflussen. Doch obwohl die Prävalenz des PCOS hoch und ein medikamentöser Therapiebedarf häufig ist, gibt es nur einige wenige Untersuchungen, welche die Nebenwirkungen einer PCOS-Therapie auf den Knochen untersuchen.

Insulinsensitizer

Sowohl Metformin als auch Thiazolidindione finden beim PCOS als Insulinsensitizer Verwendung, obwohl letztere aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils beim PCOS nicht mehr eingesetzt werden sollten [5]. Thiazolidindione sind sowohl mit Abnahme der Knochendichte bei prä- und postmenopausalen Frauen als auch mit einer deutlichen Erhöhung des Frakturrisikos assoziiert. Im Gegensatz dazu verbessert Metformin die Insulinresistenz, kann die negative Wirkung der AGEs rückgängig machen, die Differenzierung der Osteoblasten beschleunigen, jene der Osteoklasten jedoch inhibieren und so den Verlust von Knochenmasse verhindern [4]. Nur wenige Studien haben bislang den Effekt dieser Insulinsensitizer auf den Knochen beim PCOS untersucht: Ladson et al. [47] konnten eine signifikante Zunahme der Gesamt-BMD nach einer 6-monatigen Metformintherapie ($n = 55$) im Vergleich zu Placebo ($n = 59$) bei Frauen mit PCOS feststellen. Weiters wurde der Effekt einer 2-jährigen Behandlung mit Metformin ($n = 17$) vs. Metformin + Antiandrogen ($n = 21$) auf die BMD und geometrische Parameter auf den Unterarm bei Jugendlichen mit PCOS untersucht [48]. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in BMD und geometrischen Parametern, wohingegen FAI und „grip strength“ in der Antiandrogen-Gruppe sanken. Ein möglicher

Einfluss dieser abnehmenden Muskelkraft auf den Knochen könnte sich später manifestieren. Glinborg et al. [49] untersuchten den Effekt von Pioglitazon vs. Placebo auf Knochenumbauparameter und BMD bei 30 Frauen mit PCOS und 14 alters- und gewichtsgematchten Kontrollen über 16 Wochen. Die Pioglitazon-Therapie führte zu einer signifikanten Reduktion der BMD (LWS und Hüfte) und suppressierte die Knochenumbauparameter.

Antiandrogene/orale Kontrazeptiva

Der Effekt von „Gonadotropin-releasing hormone“-Agonisten (GnRHa; Triptorelin, 3,75 mg, i.m., monatlich) allein (n = 12) oder in Kombination mit Spironolacton (100 mg/d; n = 14) oder Flutamid (250 mg/d; n = 15) über 6 Monate auf die BMD wurde bei PCOS-Frauen untersucht [50]. Die Therapie mit GnRHa allein und in Kombination mit Flutamid führte zu einer signifikanten Reduktion der BMD (L2–L4, Schenkelhals, Ward's triangle), während keine signifikante Änderung unter GnRHa + Spironolacton gefunden wurde [50]. Die Reduktion der BMD unter GnRHa über 6 Monate bei PCOS konnte auch von Falsetti et al. [51] beim PCOS gezeigt werden, wohingegen keine signifikante Änderung unter GnRHa + kombinierte HK auftrat. Eine unkontrollierte Studie bei 20 Frauen mit PCOS ergab ebenfalls eine signifikante Reduktion der BMD unter 6-monatiger Therapie mit GnRHa [52]. Im Gegensatz dazu konnten Dahlgren et al. [53] keine signifikante Änderung der Knochendichte nach einer 6-monatigen Therapie mit Ethinylestradiol (50 mg) + Cyproteronacetat (100 mg; n = 20) bzw. GnRHa (Goserelin, 3,6 mg s.c., alle 28 d) bei Frauen mit PCOS finden. Auch die 1-jährige Therapie mit Triptorelin (3,75 mg/Monat i.m.) + OC (30 µg Ethinylestradiol + 150 mg Desogestrel; n = 23) sowie HK (35 µg Ethinylestradiol + 2 mg Cyproteronacetat; n = 25) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die BMD bei Frauen mit PCOS [54].

● Diskussion

Obwohl es eine Vielzahl von möglichen pathophysiologischen Zusammenhängen zwischen dem PCOS und der Osteoporose

se gibt, kann anhand der derzeitigen Datenlage nicht beurteilt werden, ob das PCOS ein möglicher Risikofaktor oder aber im Gegenteil ein möglicher protektiver Faktor ist. Die Beobachtung, dass die BMD bei oligo- bzw. amenorrhöischen Frauen mit PCOS niedriger ist als bei eumenorrhöischen Frauen mit PCOS, weist auf eine Interaktion zwischen Androgenen und Östrogenen hin, die letztlich die Knochendichte bei Frauen bestimmt. So könnte der positive Einfluss der Androgene auf den Knochen nur bei einem adäquaten Östrogenspiegel wirksam werden. Andererseits können jene Studien, die keinen signifikanten Unterschied zwischen PCOS und gesunden Frauen zeigen, auch so interpretiert werden, dass der negative Effekt des Östrogendefizits im Rahmen der Oligo- bzw. Anovulation durch den günstigen Effekt der Hyperandrogenämie kompensiert wird. Weiters müssen die Faktoren Hyperinsulinämie und Adipositas und deren potenziell protektiver Effekt auf den Knochen berücksichtigt werden.

Auch die Tatsache, dass das PCOS ein sehr heterogenes Syndrom ist, mit einer sehr unterschiedlichen Ausprägung der einzelnen Komponenten, erschwert die Beurteilung des möglichen Risikofaktors PCOS. So wird eine normalgewichtige Frau mit PCOS, die keine Hyperinsulinämie, einen nur milden Hyperandrogenismus, aber eine chronische Amenorrhö aufweist, ein höheres Risiko für eine Osteopenie bzw. Osteoporose aufweisen als eine übergewichtige Frau mit PCOS und Eumenorrhö, ausgeprägter Hyperandrogenämie und Insulinresistenz, aber noch normalem Glukosestoffwechsel. Problematisch ist auch die Tatsache, dass nahezu alle Studien in einem jungen prämenopausalen Kollektiv durchgeführt wurden und so kaum Aussagen über die Knochendichte in späteren Jahren und das Frakturrisiko getroffen werden können. So besteht ein großer Bedarf an prospektiven Studien mit einer adäquaten Fallzahl, auch bei postmenopausalen Frauen mit PCOS, um den Einfluss von Therapieebenenwirkungen, Androgenen, Zyklusstörungen und metabolischen Problemen und deren Interaktion auf das Erreichen der Peak Bone Mass, deren Erhalt sowie Verlust von Knochenmasse und das Frakturrisiko beurteilen zu können. Derzeit muss jede Frau mit PCOS auch hinsichtlich der Knochengesundheit individuell beurteilt wer-

den, wobei das Thema Osteopenie/Osteoporose beim PCOS sowohl beim klinisch tätigen Arzt als auch bei künftigen Studien vermehrt berücksichtigt werden sollte.

● Relevanz für die Praxis

- Es gibt einige mögliche pathophysiologische Zusammenhänge zwischen PCOS und Osteoporose, wie beispielsweise Hyperandrogenämie, Östrogendefizit im Rahmen der Anovulation und metabolische Probleme wie Adipositas, Insulinresistenz und Störungen im Glukosestoffwechsel.
- Auch die medikamentöse PCOS-Therapie wie hormonelle Kontrazeptiva, Antiandrogene und Insulinsensitizer können den Knochenstoffwechsel und das Osteoporoserisiko beeinflussen.
- Die bisherige Datenlage zu Knochendichte und Frakturrisiko bei PCOS zeigt widersprüchliche Ergebnisse.
- Jede Frau mit PCOS sollte individuell hinsichtlich des möglichen Osteoporoserisikos beurteilt werden, wobei der mögliche Zusammenhang zwischen PCOS und Osteoporose künftig sowohl klinisch als auch in der Forschung vermehrt berücksichtigt werden sollte.

● Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2012; 27: 3067–73.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–7.
- Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, et al. Assessment of glucose metabolism in polycystic ovary syndrome: HbA1c or fasting glucose compared with the oral glucose tolerance test as a screening method. *Hum Reprod* 2013; 28: 2537–44.
- Antonopoulou M, Bahtiyar G, Banerji MA, et al. Diabetes and bone health. *Maturitas* 2013; 76: 253–9.
- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4565–92.
- Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, et al. Opposing effects of DHEAS and free testosterone on metabolic phenotype in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2012; 98: 1318–25.
- Zborowski JV, Cauley JA, Talbot EO, et al. Clinical Review 116: Bone mineral density, androgens, and the polycystic ovary: the complex and controversial issue of androgenic influence in female bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3496–506.
- Purohit A, Flanagan AM, Reed MJ. Estrogen synthesis by osteoblast cell lines. *Endocrinology* 1992; 131: 2027–9.
- Douchi T, Oki T, Yamasaki H, et al. Relationship of androgens to muscle size and bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 445–9.
- Tamura N, Kurabayashi T, Nagata H, et al. Effects of testosterone on cancellous bone, marrow adipocytes, and ovarian phenotype in a young female rat model of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005; 84: 1277–84.
- Buchanan JR, Myers C, Lloyd T, et al. Determinants of peak trabecular bone density in women: the role of androgens, estrogen, and exercise. *J Bone Miner Metab* 1988; 3: 673–80.
- Barnes R, Rosenfield R. The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1989; 110: 386–99.
- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223–36.
- Sanguineti R, Puddu A, Mach F, et al. Advanced glycation end products play adverse proinflammatory activities in osteoporosis. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 975872.
- Merhi Z. Advanced glycation end products and their relevance in female reproduction. *Hum Reprod* 2014; 29: 135–45.
- Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, et al. Influence of a positive family history of both type 2 diabetes and PCOS on metabolic and endocrine parameters in a large cohort of PCOS women. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 727–39.
- Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165–9.
- Reid IR, Ames R, Evans MC, et al. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women – a key role for fat mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 45–51.
- Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, et al. Hypertriglyceridemic waist is associated with impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: e15–e16.
- Wehr E, Möller R, Horejsi R, et al. Subcutaneous adipose tissue topography and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 262–9.
- Yanazume Y, Kawamura Y, Kuwahata A, et al. Difference in non-weight-bearing effects on bone mineral density between trunk and peripheral fat mass in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36: 352–6.
- Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 575–82.
- Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility – a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 765–78.
- Wehr E, Trummer O, Giuliani A, et al. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 741–9.
- Asemi Z, Foroozanfar F, Hashemi T, et al. Calcium plus vitamin D supplementation affects glucose metabolism and lipid concentrations in overweight and obese vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome. *Clin Nutr* 2015; 34: 586–92.
- Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26: 145–50.
- Irani M, Minkoff H, Seifer DB, et al. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E886–E890.
- Obermayer-Pietsch BM, Bonelli CM, Walter DE, et al. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 42–7.
- Lerchbaum E, Giuliani A, Gruber H, et al. Adult-type hypolactasia and calcium intake in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 834–43.
- Katalski K, Slawek S, Czyzyk A, et al. Bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2014; 37: 1219–24.
- Yüksel O, Dökmetaş HS, Topcu S, et al. Relationship between bone mineral density and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 257–62.
- Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 1255–60.
- To WW, Wong MW. A comparison of bone mineral density in normal weight and obese adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012; 25: 248–53.
- Kassanos D, Trakakis E, Baltas CS, et al. Augmentation of cortical bone mineral density in women with polycystic ovary syndrome: a peripheral quantitative computed tomography (pQCT) study. *Hum Reprod* 2010; 25: 2107–14.
- Ladson G, Dodson WC, Sweet SD, et al. Racial influence on the polycystic ovary syndrome phenotype: a black and white case-control study. *Fertil Steril* 2011; 96: 224–229.e2.
- Good C, Tulchinsky M, Mauger D, et al. Bone mineral density and body composition in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 21–5.
- Sum M, Warren MP. Hypothalamic amenorrhea in young women with underlying polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009; 92: 2106–8.
- Dagogo-Jack S, al-Ali N, Qurtom M. Augmentation of bone mineral density in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2821–5.
- Di Carlo C, Shoham Z, MacDougall J, et al. Polycystic ovaries as a relative protective factor for bone mineral loss in young women with amenorrhea. *Fertil Steril* 1992; 57: 314–9.
- Carmina E, Guastella E, Longo RA, et al. Correlates of increased lean muscle mass in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 583–9.
- Noyan V, Yucel A, Sagsoz N. The association of bone mineral density with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115: 200–5.
- Glintborg D, Hermann AP, Rasmussen LM, et al. Plasma osteoprotegerin is associated with testosterone levels but unaffected by pioglitazone treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 460–5.
- Attlee A, Nusralla A, Egbal R, et al. Polycystic ovary syndrome in university students: occurrence and associated factors. *Int J Fertil Steril* 2014; 8: 261–6.
- Berberoglu Z, Aktas A, Fidan Y, et al. Association of plasma GDF-9 or GDF-15 levels with bone parameters in polycystic ovary syndrome. *J Bone Miner Metab* 2015; 33: 101–8.
- Adami S, Zamberlan N, Castello R, et al. Effect of hyperandrogenism and menstrual cycle abnormalities on bone mass and bone turnover in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 169–73.
- Schmidt J, Dahlgren E, Brännström M, et al. Body composition, bone mineral density and fractures in late postmenopausal women with polycystic ovary syndrome – a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 77: 207–14.
- Ladson G, Dodson WC, Sweet SD, et al. The effects of metformin with lifestyle therapy in polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind study. *Fertil Steril* 2011; 95: 1059–66.e1–7.
- Bechtold S, Dalla Pozza R, Putzker S, et al. Effect of antiandrogen treatment on bone density and bone geometry in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012; 25: 175–80.
- Glintborg D, Andersen M, Hagen C, et al. Association of pioglitazone treatment with decreased bone mineral density in obese premenopausal patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1696–701.
- Moggetti P, Castello R, Zamberlan N, et al. Spironolactone, but not flutamide, administration prevents bone loss in hyperandrogenic women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1250–4.
- Falsetti L, Pasinetti E, Ceruti D. Gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-A) in hirsutism. *Acta Eur Fertil* 1994; 25: 303–6.
- Lupoli G, Di Carlo C, Nuzzo V, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists administration in polycystic ovary syndrome. Effects on bone mass. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 493–6.
- Dahlgren E, Landin K, Krotkiewski M, et al. Effects of two antiandrogen treatments on hirsutism and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13: 2706–11.
- Castelo-Branco C, Martínez de Osaba MJ, Pons F, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog plus an oral contraceptive containing desogestrel in women with severe hirsutism: effects on hair, bone, and hormone profile after 1-year use. *Metabolism* 1997; 46: 437–40.

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](#)