JOURNAL FÜR MENOPAUSE

LEB G

Statement: "Neue Herausforderung in der Therapie der Osteoporose für den Experten"

Journal für Menopause 2004; 11 (1) (Ausgabe für Österreich) 35-38

Homepage:

www.kup.at/menopause

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-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



G. Leb

Statement: „Neue Herausforderungen in der Therapie der Osteoporose für den Experten“

In den letzten Jahren haben sich die Möglichkeiten und Grenzen der Osteoporosetherapie wesentlich verändert, einerseits durch die Entwicklung und Einführung neuer wirksamer Medikamente, andererseits durch die Neubewertung herkömmlicher Therapieformen aufgrund neuer epidemiologischer Studien. Diese Änderungen haben in der Erstellung von Richtlinien für die Behandlung der Osteoporose durch nationale und internationale Fachgesellschaften ihren Niederschlag gefunden.

Insbesondere die Veröffentlichung zweier großer epidemiologischer Studien (WHI-Studie und Million Women Study) haben die Grenzen, aber auch Vorteile der Hormonersatztherapie (HRT = Estrogen- oder kombinierte Estrogen/Gestagen-Therapie) aufgezeigt. Wesentlich bei der Bewertung der Ergebnisse dieser epidemiologischen Studien ist, daß diese nicht an Osteoporosepatienten und nicht an einem Krankengut mit hormondefizienten Frauen durchgeführt wurden. Es wird weiterer Untersuchungen bedürfen, um nachzuweisen, daß diese Ergebnisse auf Patientinnen mit Hormonmangel bzw. auf Osteoporosepatienten übertragbar sind. Bis zum Abschluß dieser Untersuchungen sind jedoch diese epidemiologischen Ergebnisse für den Osteoporosearzt als derzeitiger Stand der Wissenschaft zu akzeptieren.

Probleme der Hormonersatztherapie

Hinsichtlich der HRT-Wirkung bei Osteoporose konnte erstmals eindeutig nachgewiesen werden, daß durch den Einsatz einer kombinierten Estrogen/Gestagen-Therapie (EPT) in einem gemischten, mehr oder weniger gesunden Patientenkollektiv die Häufigkeit spinaler und peripherer Frakturen eindeutig reduziert werden kann, allerdings nicht in jenem Ausmaß, wie es durch andere antiresorptive Therapieformen bereits nachgewiesenermaßen bei osteoporosekranken Kollektiven möglich ist.

Betrachtet man die Vielzahl der in letzter Zeit erschienenen Behandlungsrichtlinien für die Osteoporose, so zeigt sich in den meisten Punkten eine Übereinstimmung für den Einsatz der Hormonersatztherapie. In vielen Punkten ist der Wissensstand jedoch noch nicht ausreichend, oder es bestehen divergente Auffassungen, die hauptsächlich in der unterschiedlichen Interpretation der vorliegenden Studien begründet sind.

Es besteht allgemeiner Konsens, daß die einzige primäre Indikation zur Verschreibung von Hormonen im Klimakterium bzw. der Menopause das Vorhandensein mittelgradiger oder schwerer menopausaler Beschwerden ist. Zur Osteoporosetherapie kann die HRT aber auch dann eingesetzt werden, wenn eine ausgeprägte menopausale Symptomatik besteht und Kontraindikationen gegen die Verschreibung anderer osteoporosewirksamer Medikamente vorliegen („Second line“-Therapie).

Individuelle Therapie: risikoorientiert und evidenzbasiert

Bei durch die Schleimhautatrophie hervorgerufenen Symptomen steht die Anwendung lokal wirksamer Estrogene nach wie vor außer Diskussion. Bei Frauen mit wesentlichen Beschwerden ist bei intaktem Uterus die Zugabe von Gestagenen zum Schutz des Endometriums nach wie vor notwendig, entweder in Form einer kontinuierlich-kombinierten oder zyklisch-sequentiellen Therapieform. Ungenügende Evidenz besteht jedoch bezüglich der Sicherheit und des endometrialen Schutzes bei intermittierender Gestagentherapie und beim gestagenhaltigen Intrauterindevice (IUD). Hier werden kurzfristigere als jährliche Kontrollintervalle empfohlen. Bei Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen können sowohl für die Estrogentherapie (ET) als auch für die EPT niedrigere Dosierungen als die Standarddosen empfohlen werden, da auch mit einer reduzierten Dosis gute Effekte auf die vasomotorischen und vulvovaginalen Symptome erzielt werden können. Allerdings liegen hier noch keine Langzeitstudien vor.

Negative Effekte der EPT und eine Zunahme kardiovaskulärer und thromboembolischer Komplikationen wurden vor allem in den ersten zwei Jahren nach Beginn der Einnahme registriert. Eine Indikation für den Einsatz einer Hormonersatztherapie zur primären oder sekundären Prävention kann nicht aufrechterhalten werden. Der Einsatz einer HRT zur Osteoporosetherapie ist nur dann gerechtfertigt, wenn eine andere wirksame Osteoporosemedikation aus anderen Gründen (z. B. Unverträglichkeit oder Kontraindikationen) nicht möglich ist. Primär sollten jedoch, wie auch zur Prävention, andere, erwiesenermaßen wirksame und nebenwirkungsärmere Medikationen eingesetzt werden.

Beim Einsatz einer EPT bzw. ET bei Frauen mit vorzeitiger Menopause und Ovarialinsuffizienz, die ja auch mit einer erhöhten Osteoporoserate einhergeht, ist es nicht klar, ob Morbidität oder Mortalität günstig beeinflußt werden. Es existiert jedoch eine Reihe von Publikationen, deren Ergebnisse darauf hinweisen, daß das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen wesentlich günstiger beurteilt werden kann. Andererseits besteht allgemeine Übereinstimmung, daß bei Frauen über 65 nicht mit einer Hormonersatztherapie (ET und EPT) begonnen werden soll, auch nicht zur Prävention einer Demenz, da hier die Datenlage noch unklar ist.

Brustkrebsrisiko

Das Brustkrebsrisiko nimmt unter einer ET und – im größeren Ausmaß – unter einer EPT zu. Es wird ein

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

deutlicher Anstieg nach 4 bis 5 Jahren Therapiedauer beobachtet. Gestagene tragen wesentlich zu diesem negativen Effekt bei. EPT und, in geringerem Ausmaß, auch die ET stimulieren die Proliferation und erhöhen die mammographische Dichte der Brust, sodaß die diagnostischen Voraussetzungen in der Mammographie verschlechtert werden.

Die Million Women Study zeigt eine signifikante Zunahme der Inzidenz von Brustkrebs für verschiedene Estrogen/Gestagen-Kombinationen, und zwar in kontinuierlicher und sequentieller Gabe, sowie für Tibolon und, in etwas geringerem Ausmaß, auch für die transdermale Anwendung und die ET. Das Risiko nimmt dabei mit der Dauer der Therapie kontinuierlich zu. Hinsichtlich der Brustkrebsmortalität unter diesen Therapieformen ist die Datenlage noch nicht ausreichend. Der Effekt der Hormonersatztherapie auf das Brustkrebsrisiko und die Häufigkeit osteoporotischer Frakturen bei größeren Kollektiven von symptomatischen perimenopausalen Patientinnen wurde bisher in randomisiert kontrollierten klinischen Studien noch nicht ausreichend untersucht. Die Ergebnisse epidemiologischer Studien in verschiedenen Patientenpopulationen können daher nicht direkt auf jüngere perimenopausale Patientinnen (unter 50 Jahre) übertragen werden. Andererseits besteht auch keine gesicherte Evidenz, daß sich diese Patientengruppe unter einer HRT wesentlich hinsichtlich des Krebsrisikos und der Frakturhäufigkeit von älteren Patientengruppen unterscheidet. Beurteilt man die Datenlage hinsichtlich kardiovaskulärer und thromboembolischer Ereignisse und hinsichtlich des erhöhten Brustkrebsrisikos, so ist prinzipiell eine Behandlungsdauer so kurz wie möglich in der niedrigsten Dosierung zu fordern. Es ist auch zu erwarten, daß die primäre Planung einer Kurzzeittherapie mit entsprechender Aufklärung der Patientin sowie regelmäßige jährliche Kontrollen die derzeit schlechte Compliance für eine Hormonersatztherapie wesentlich verbessern.

Unter welchen Umständen könnte man nun eine verlängerte Hormonersatztherapie vertreten?

Als Wichtigstes ist zu fordern, daß vor der Planung einer HRT das kardiovaskuläre, thromboembolische und Brustkrebsrisiko bei der Patientin objektiv und standardisiert in jedem individuellen Fall erhoben wird – am besten unter Verwendung standardisierter Risikoscores – und daß die Patientin über ein allfällig erhöhtes Risiko *in extenso* aufgeklärt wird. Bei jüngeren Patientinnen (unter 55 Jahre) wäre eine verlängerte Hormonersatztherapie im Fall von Frauen, bei denen aufgrund ihres Leidensdrucks und einer ausgeprägten Symptomatik die Vorteile einer Hormonersatztherapie eindeutig und objektiv die Risiken überwiegen, denkbar, insbesondere dann, wenn ein oder mehrere Auslaßversuche negativ ausfallen. Auch hier sollte die Hormondosis auf das mindestmögliche, aber wirksame Maß reduziert werden.

Bei Frauen mit eindeutig erhöhtem Frakturrisiko und mittelgradig bis schweren menopausalen Symptomen, bei denen eine Dosisreduktion nicht möglich ist, sollte auf eine andere Osteoporosetherapieform umgestellt werden. Eine Weiterführung der Hormonersatztherapie ist auch dann unter den oben angeführten Maßnahmen vertretbar, wenn eindeutige Kontraindikationen oder eine Unverträglichkeit für alle anderen in Frage kommenden Osteoporosetherapieformen besteht.

Offene Fragen – weitere Aufgaben

Eine Erhöhung des absoluten Risikos einer HRT ist im Vergleich zu anderen Risikofaktoren, wie es aus epidemiologischen Studien hervorgeht, relativ gering. Da jüngere Patientengruppen (unter 50 Jahren) in die großen epidemiologischen Studien nicht eingeschlossen waren, ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Schlaganfall, Brustkrebs, aber auch das reduzierte Risiko für osteoporotische Frakturen oder das Kolonkarzinom nicht sicher zu beurteilen. Möglicherweise ist das absolute Risiko bei dieser Patientengruppe geringer, als in der WHI-Studie dargestellt. Daher ist es notwendig, für jede Patientin ein individuelles Risikoprofil zu erstellen. Eine allgemeine Standardisierung der vor Einleitung einer Hormontherapie stattzufindenden Untersuchungen ist eine wesentliche Aufgabe, die in nächster Zeit gelöst werden muß.

Eine Reihe von Fragen kann also aufgrund der derzeitigen Datenlage nicht sicher und endgültig beurteilt werden.

Offene Fragen sind: Gibt es ein Sicherheitsfenster, innerhalb dessen generell eine Hormonersatztherapie mit akzeptablem Risiko bei jüngeren Patientinnen durchgeführt werden kann, bzw. lassen sich die Daten epidemiologischer Studien mit einem frühen Anstieg kardiovaskulärer und thromboembolischer Ereignisse und einem deutlich zunehmenden Brustkrebsrisiko nach 4 bis 5 Jahren auf jüngere selektierte Patientinnen mit erhöhtem Frakturrisiko oder mit nachgewiesenem Hormonmangel übertragen? Gibt es Patientinnengruppen, bei denen eine Hormonersatztherapie relativ gefahrlos länger durchgeführt werden kann? Was ist die beste Modalität, eine Hormontherapie abzusetzen oder auf eine andere Therapie umzustellen? Welche Formen der Hormonersatztherapie sollten bei welchen Patientinnen angewendet werden? Verbessert eine Hormonersatztherapie generell die Lebensqualität? – Zur Beantwortung dieser Fragen müssen noch weitere Studien an definierten Patientinnengruppen durchgeführt werden.

Derzeit leiden in Österreich etwa 750.000 Menschen an Osteoporose, jährlich werden allein ca. 12.000

Schenkelhalsfrakturen stationär behandelt – etwa 20 % der Patienten sterben innerhalb eines Jahres an den Folgen. Neben den volksgesundheitlichen Aspekten und der wesentlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen, insbesondere der älteren Bevölkerung, sind auch die hohen Behandlungskosten ein zunehmendes volkswirtschaftliches Problem. Alter ist nach wie vor einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten einer manifesten Osteoporose. Epidemiologische Trendberechnungen haben ergeben, daß bis zum Jahr 2040 in Europa und den USA bei steigender Lebenserwartung mit einer Verdoppelung der Erkrankungen zu rechnen ist. Um dieses Problem in den Griff zu bekommen, bedarf es neben allgemeinen gesundheitspolitischen Maßnahmen, wie gezielte Aufklärung der Risikogruppen, Weiterbildung der behandelnden Ärzte, Verbesserung der flächendeckenden Diagnosemöglichkeit und Änderung der Lebensstilfaktoren, vor allem auch der Entwicklung neuer, wirksamer medikamentöser Strategien für den Einsatz in der Prävention und Therapie.

Osteoporosetherapie: Neue Ergebnisse – differenzierte Behandlung?

Derzeit kommen im wesentlichen die in ihrer Wirkung durch große prospektive Studien belegten antiresorptiv wirksamen Substanzen, wie Bisphosphonate und selektive Estrogenrezeptormodulatoren (SERMs) zum Einsatz. Da für Bisphosphonate sowohl eine signifikante Reduktion der Frakturen im Bereich der Wirbelsäule und des Schenkelhalses sowie für andere periphere Frakturen als auch eine signifikante Zunahme der Knochendichte über 7 Jahre nachgewiesen werden konnte, werden diese Substanzen hauptsächlich bei deutlich erhöhtem Frakturrisiko bei älteren Patienten mit und ohne prävalente Frakturen, aber auch bei jüngeren Patienten mit einem hohen Risiko für nichtvertebrale Frakturen eingesetzt. Raloxifen, der derzeit einzige in Österreich zur Behandlung der Osteoporose zugelassene SERM, kommt vorzugsweise bei Frauen mit Osteoporose ohne ein wesentlich erhöhtes Risiko für periphere Frakturen zur Anwendung. Die Reduktion der spinalen Frakturinzidenz in der Größenordnung von mehr als 50 % über einen Zeitraum von 3 Jahren ist durchaus mit der Wirksamkeit der Bisphosphonate zu vergleichen, wobei allerdings keine unmittelbaren Vergleichsuntersuchungen vorliegen. Dabei sind auch nichtskeletale Wirkungen in Betracht zu ziehen, wie z. B. die Prävention des invasiven Brustkrebses, mögliche kardioprotektive Effekte bei Frauen mit erhöhtem kardiovaskulärem Grundrisiko, welche im Einzelfall den Anstieg des Risikos für thromboembolische Ereignisse aufwiegen können. Da die Prävention nichtvertebraler Frakturen über einen Zeitraum von mindestens 3 Behandlungsjahren nicht eindeutig nachgewiesen ist, wird diese Substanz nicht in erster Linie zur Behandlung älterer Patienten mit Osteoporose eingesetzt. Eine in letzter Zeit veröffentlichte nachträgliche Auswertung von Daten einer großen Raloxifen-Studie (MORE-Studie) zeigt jedoch, daß auch bei Frauen mit prävalenten schweren Wirbelkörperfrakturen eine Reduktion nichtvertebraler Frakturen nachweisbar ist.

Teriparatid

Einen wesentlichen Fortschritt brachte die Einführung von Teriparatid, einem rekombinanten menschlichen Parathormonfragment (Aminosäuren 1–34), in die Osteoporosetherapie. Damit steht erstmalig eine stark wirksame knochenanabole Substanz zur Verfügung. Im Unterschied zu bisher verwendeten knochenanabol wirksamen Substanzen, wie etwa Fluorid, weist der neu aufgebaute Knochen unter Teriparatid eine verbesserte Struktur und mechanische Belastbarkeit auf, die zu einer deutlichen Abnahme der Frakturhäufigkeit führt. Sowohl präklinische als auch klinische Studien haben gezeigt, daß mit dieser Substanz sowohl eine Zunahme der trabekulären als auch der kortikalen Knochenmasse mit einer deutlichen Verbesserung der Mikroarchitektur des trabekulären Knochens und meist auch eine Zunahme der Kortikalisdicke erzielt werden kann. In großen, prospektiv-randomisierten, kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, daß die tägliche subkutane Injektion von 20 µg Teriparatid zu einer Abnahme neuer vertebraler Frakturen um etwa 65 % führt. Mittelgradige und schwere Frakturen bzw. multiple vertebrale Frakturen konnten um 90 bzw. 77 % reduziert werden. Weiters konnte auch ein günstiger Effekt auf nichtvertebrale Frakturen (–35 %) nach einer Behandlungsdauer von 21 Monaten nachgewiesen werden, wobei der Effekt im Gegensatz zur Prävention von Wirbelkörperfrakturen hier erst nach etwa 8 bis 12 Monaten nachweisbar ist. Kleinere Studien haben gezeigt, daß es auch bei Männern im Vergleich zu postmenopausalen Frauen zu ähnlichen Effekten auf die Zunahme der Knochenmineraldichte und der Knochenumsatzmarker kommt. Die jährlichen Zunahmen der Knochendichte betrugen in verschiedensten Studien etwa 7 bis 10 %, gemessen mit DXA, und bis zu 40 % im trabekulären Knochen bei Messung mit der quantitativen Computertomographie. Allerdings war die Zunahme der Knochendichte an der Hüfte deutlich geringer, im Bereich des Unterarms stieg der Knochenmineralsalzgehalt nicht wesentlich an.

Es lag daher nahe, Überlegungen anzustellen, wie man diese hohen Knochenzuwachsraten unter Teriparatid etwa durch eine darauffolgende Behandlung mit antiresorptiv wirksamen Medikamenten erhalten bzw. durch Kombination mit Antiresorptiva noch

steigern könnte. Hinsichtlich der Knochenzuwachsraten in einer Kombinationstherapie mit Bisphosphonaten konnte gezeigt werden, daß hier kein additiver Effekt erzielt werden konnte, sondern im Gegenteil die Knochenzuwachsraten unter einer Kombinationstherapie deutlich geringer waren, als bei einer Monotherapie mit Teriparatid oder humanem PTH (1–84). Dies legt den Schluß nahe, daß PTH effektiver ist, wenn der Knochenumsatz vorher nicht supprimiert ist. Es konnte auch gezeigt werden, daß eine PTH-Therapie nach vorangegangener Vorbehandlung mit Bisphosphonaten weniger wirkungsvoll ist als eine PTH-Monotherapie. Diese Ergebnisse beeinträchtigen das ursprüngliche Konzept, PTH erst dann einzusetzen, wenn sich eine Vorbehandlung mit antiresorptiven Medikamenten als nicht wirkungsvoll erwiesen hat. Bisher vorliegende weitere Daten sprechen jedoch dafür, daß dieser Effekt nach einer Vorbehandlung mit einer HRT oder Raloxifen nicht eintritt.

Obwohl die Indikationen für den Einsatz von Teriparatid noch nicht genau definiert sind, wird derzeit eine primäre Therapie bei nachgewiesener schwerer oder progredienter manifester Osteoporose international für die Dauer von 18 bis 24 Monaten empfohlen. Nach Beendigung dieser Therapie nimmt die Knochendichte langsam ab. Weitere Studien haben gezeigt, daß die unter PTH erhöhte Knochendichte jedoch durch eine Nachbehandlung mit Estrogen bzw. Alendronat erhalten werden kann.

Neue Therapieoptionen

Eine weitere interessante Substanz, die in der nächsten Zeit in Europa erhältlich sein wird, ist das Strontium-Ranelat, das durch einen Effekt sowohl auf die Osteoblasten als auch die Osteoklasten zu einer Knochenneubildung führt. Eine internationale Phase-II-Studie ist abgeschlossen, Teilergebnisse aus Phase-III-Studien sind publiziert. Strontium-Ranelat führt zu einer Erhöhung der Knochendichte in den Wirbelkörpern und der Hüfte und reduziert gleichzeitig die Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen sowie von nichtvertebralen Frakturen. Die Substanz ist derzeit in Österreich noch nicht registriert.

Eine Reihe von interessanten neuen Substanzen ist derzeit noch im Entwicklungsstadium bzw. in klinischer Prüfung. Zu diesen zählen Kathepsin-K-Inhibitoren, Osteoprotegerine, monoklonale Antikörper gegen RANKL, Statine, wie Simvastatin, oder Nitrate, wie Isosorbit-Mononitrat. Um der Herausforderung der Osteoporose wirkungsvoll begegnen zu können, bedarf es im Bereich der medikamentösen Therapie noch weiterer klinischer Untersuchungen, bei denen die Patientengruppen identifiziert werden, die am ehesten positiv auf eine spezifische Behandlung ansprechen. Für alle diese neuen Substanzen werden in der nächsten Zeit Indikationsprofile zu entwickeln sein, um auch teure Therapieformen spezifisch jenen Patienten zukommen zu lassen, die am meisten davon profitieren.

Die internationale „Osteopororis Foundation“ hat im November 2003 dem Europäischen Parlament einen 8 Punkte umfassenden Aktionsplan zur Bekämpfung der Osteoporose vorgelegt. Um in den nächsten Jahren und Jahrzehnten die Osteoporoseepidemie in Europa einzudämmen und die Zunahme osteoporotischer Frakturen wirkungsvoll bekämpfen zu können, wird ein weiteres Vorgehen vor allem in drei Bereichen notwendig sein: Die koordinierte Erhebung und Auswertung von Frakturdaten – und zwar europaweit – ist dringend notwendig, um wirkungsvolle Präventivstrategien und einen rationellen Einsatz von Gesundheitseinrichtungen zu gewährleisten. Zweitens sollen evidenzbasierte Richtlinien mit finanzieller Unterstützung durch die Regierungen der Mitgliedsstaaten erstellt werden und schließlich eine entsprechende Vergütung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen durch die Krankenversicherungsträger sichergestellt werden, damit für alle EU-Bürger der gleiche Zugang zu einer rechtzeitigen Diagnose und wirksamen Therapie gewährleistet werden kann.

Korrespondenzadresse:
Univ.-Prof. Dr. med. Georg Leb
Klin. Abt. f. Endokrinologie u. Nuklearmedizin d. Med. Univ.-Klinik
LKH – Universitätsklinikum Graz
8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: georg.leb@meduni-graz.at

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**