

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

**Aktuelles: Konsensus-Statement:
Therapie der postmenopausalen
Osteoporose - Anwendungsbereiche
von parenteralen Bisphosphonaten**

Holzer G, Bröll H, Resch H

Pietschmann P, Sieghart S

Dobnig H, Erlacher L

Finkenstedt G, Pecherstorfer M

Pirich C

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2007; 14 (1), 45-48

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



KONSENSUS-STATEMENT: THERAPIE DER POSTMENOPAUSALEN OSTEOPOROSE – ANWENDUNGSBEREICHE VON PARENTERALEN BISPHOSPHONATEN

AKTUELLES

Unter der Annahme einer Prävalenz von 30 % sind in Österreich rund 470.000 Frauen über 50 Jahren gefährdet, eine Osteoporose zu entwickeln [1, 2]. Aus der im Normalfall bestehenden Balance zwischen Knochenformation und -resorption verschiebt sich bei der Osteoporose die Aktivität von den Osteoblasten hin zu den Osteoklasten und führt zu dem charakteristischen Verlust an Knochenmasse, einer typischen Mikroarchitektur und dem bekannt erhöhten Frakturrisiko. In Europa verursacht die Osteoporose laut Kanis und Johnell jährlich direkte Kosten in der Höhe von 31,7 Milliarden Euro [3].

In Österreich befinden sich etwa 200.000 Frauen über 50 Jahren wegen Osteoporose in ärztlicher Behandlung. Eine Standardtherapie bei der postmenopausalen Osteoporose stellen die oralen Bisphosphonate dar. Bei einer ausreichenden Behandlungsdauer von 3–5 Jahren und entsprechender Therapietreue bzw. „Adherence“ (Compliance plus Persistenz) erweisen sie sich trotz der sehr geringen Bioverfügbarkeit von unter 1 % als effektiv in der Erhöhung der Knochendichte und in der Senkung osteoporotisch bedingter Frakturen [4].

Bei einem Teil der Patientinnen kann der mögliche klinische Benefit jedoch nicht erreicht werden. Die Gründe, die eine optimale Behandlung mit Bisphosphonaten auf oralem Weg verhindern, liegen prinzipiell auf zwei Ebenen. Zum einen sind es Kontraindikationen für die orale Verabreichung. Dabei handelt es sich um Erkrankungen des Ösophagus und alle anderen Faktoren, die die ösophageale Passage behindern, um Erkrankungen, die die Resorption bzw. verhindern sowie vor allem um das Unvermögen, 30 Minuten lang aufrecht sitzen oder stehen zu können oder den Einnahmevervorschriften zu folgen.

Zum anderen steht – belegt durch eine Reihe von Studien – einer optimalen Frakturprävention durch orale Bisphosphonate eine mangelnde Therapietreue im Wege. Eine deutsche Untersuchung [5] zum Beispiel hat ergeben, daß die Therapietreue bei der täglichen Einnahme oraler Bisphosphonate nach einem Jahr nur noch bei 28 % liegt. Bei Verlängerung des Einnahmeintervalls auf eine Woche liegt die Therapietreue nach einem Jahr bei 47 % (Abb. 1). Diese Daten zeigen zwar, daß sich eine Einnahme mit niedriger Frequenz positiv auswirkt, von einer optimalen Versorgung jedoch nicht die Rede sein kann.

GRÜNDE FÜR DEN THERAPIE-ABBRUCH BEI ORALEN BISPHOSPHONATEN

Eine Analyse der Abbruchgründe einer Therapie mit oralen Bisphosphonaten [6] zeigt, daß Nebenwirkungen an erster Stelle stehen, wobei fast die Hälfte auf den oberen Gastrointestinaltrakt entfällt. In der Tat gehören Dyspepsie und gastroösophagealer Reflux zu den häufigsten Nebenwirkungen bei oralen Bisphosphonaten. In diesem Zusammenhang sind weiters Diarrhö, Flatulenz und Verstopfung zu nennen.

Ein anderer häufiger Abbruchgrund ist die fehlende Bereitschaft, das Medikament einzunehmen. Es ist naheliegend, daß die relativ komplizierten Einnahmevervorschriften oraler Bisphosphonate eine bedeutende Rolle spielen und mit einem Hauptgrund für die mangelnde Adherence darstellen. Weiters fehlt vielen Patientinnen das Verständnis für die Notwendigkeit der Dauermedikation. Hier ist Bewußtseinsbildung notwendig, schließlich gehört die klinisch nicht

manifeste, sondern lediglich durch die Knochendensitometrie erfaßte Osteoporose zu jenen chronischen Erkrankungen, deren Schweregrad von den Betroffenen primär oft nicht wahrgenommen wird. Außerdem ist es den Patientinnen im allgemeinen schwer möglich, den Therapieerfolg nachzuvollziehen.

INTRAVENÖSE ALTERNATIVE

Im Hinblick auf den mit der zunehmenden Lebenserwartung zu erwartenden Anstieg an Patienten mit Osteoporose besteht ein dringender Bedarf an innovativen pharmakologischen Therapien, welche die Adherence verbessern können [7]. Behandlungsziel ist die Senkung der Inzidenz Osteoporose-bedingter Frakturen und der damit in Zusammenhang stehenden Morbidität und Mortalität.

Einschränkungen für orale Bisphosphonate

Kontraindikationen sind z. B.:

- Störungen der Ösophagusfunktion, die eine Entleerung behindern
- Unvermögen, 30 Minuten lang aufrecht sitzen oder stehen zu können

Vorsicht ist geboten bei folgenden Faktoren:

- Beschwerden bzw. Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts
- Gastrointestinale Nebenwirkung durch die Einnahme oraler Bisphosphonate
- Fehlende Bereitschaft, die Einnahmevervorschriften zu befolgen
- Schwierigkeiten aufgrund kognitiver Beeinträchtigungen, die Einnahmevervorschriften zu befolgen

Eine mögliche Lösung dieser Problematik sind intravenöse Bisphosphonate. Einige Präparate stehen zwar zur Verfügung, zugelassen sind diese jedoch für den Einsatz bei malignen Erkrankungen in der Indikation der Tumorhyperkalzämie oder bei Knochenmetastasen, wo sie die Therapie der ersten Wahl darstellen. Da der Bedarf für die parenterale Applikationsform aus den oben genannten Gründen auch bei der postmenopausalen Osteoporose seit langem besteht, wurden intravenöse Bisphosphonate auch bisher in dieser Indikation eingesetzt. Die Verschreibung mußte allerdings „off label“ erfolgen und war mit einer Reihe von Unsicherheiten und Risiken behaftet.

Die Ergebnisse aus klinischen Prüfungen zu Dosisfindung und Applikationsintervall waren bislang ausständig, ein indikationsgerechter Einsatz intravenöser Bisphosphonate daher nicht möglich. Verschiedene Bisphosphonate wurden im Hinblick darauf klinisch untersucht. Mit Ibandronat 3 mg i. v. (Bonviva® 3 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze) liegt nun das erste Produkt vor, das für die Indikation der postmenopausalen Osteoporose zugelassen ist.

IBANDRONAT 3 MG I. V. — ECKDATEN [8–11]

Ibandronsäure ist ein stickstoffhaltiges hochwirksames Bisphosphonat, das die Osteoklasten und damit die Knochenresorption spezifisch und dosisabhängig hemmt. Bei der i. v.-Verabreichung sinkt der Spiegel des CTX (C-terminales Telozeptid des Typ-I-Kollagens) innerhalb von 3 bis 5 Tagen signifikant ab. Innerhalb von 3 Monaten ist eine Abnahme des Osteokalzinspiegels festzustellen.

Wirksamkeit

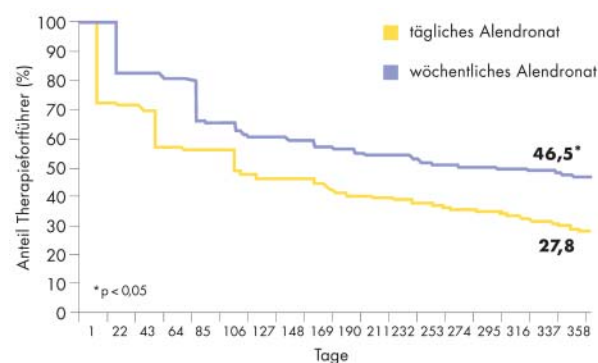
Studien zeigen, daß mit der intravenösen Verabreichung von Ibandronat i. v. zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bessere bzw. überlegene Ergebnisse bezüglich der Knochendichte erzielt werden können als mit der oralen Gabe von Ibandronat (Abb. 2). Verglichen wurde die Gabe von Ibandronat i. v. (3 mg/3 Monate) mit der Gabe von Ibandronat oral (2,5 mg/Tag). Nach zwei Jahren Behandlung zeigten 93 % der i. v.-Patientinnen eine höhere oder im Vergleich zu den Ausgangswerten gleichbleibende Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule. Bei Patientinnen

mit oralem Ibandronat waren es 85 %. Für die gesamte Hüftregion liegen die entsprechenden Werte bei 86 % für die intravenöse und 77 % für die orale Verabreichung.

Der Einfluß der i. v.-Therapie auf die Frakturrate wurde nicht eigens untersucht. Die oben angeführten Ergebnisse zur Knochenmineraldichte bei i. v.-Applikation wurden gemeinsam mit den Ergebnissen zur Frakturrate bei der oralen Applikation von Ibandronat von den Behörden als ausreichend gesichert angesehen, um eine Zulassung zu rechtfertigen. In der initialen dreijährigen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Frakturstudie für Ibandronat oral (2,5 mg/Tag) wurde bereits eine signifikante Abnahme der Inzidenz neuer radiologisch-morphologisch dokumentierter und klinisch relevanter vertebraler Frakturen nachgewiesen. Nach drei Jahren war das Risiko neuer radiologisch nachgewiesener vertebraler Frakturen um 62 % signifikant verringert. Die Inzidenz klinischer vertebraler Frakturen war um 49 % reduziert.

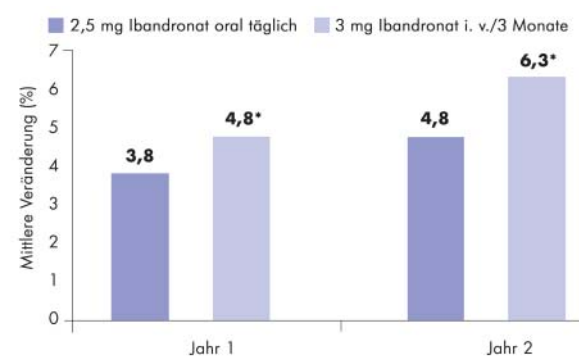
Beim nicht-vertebralen Frakturrisiko wurde in der Gesamtpopulation keine Reduktion beobachtet, dies war allerdings auch nicht Ziel der Studie. In

Abbildung 1: Wöchentliches Alendronat erhöht die Compliance, bleibt aber suboptimal (mod. nach [5]).



Mittlere Zeit bis zum Therapieabbruch: wöchentliches Alendronat = 227 Tage; tägliches Alendronat = 172 Tage

Abbildung 2: Mittlere Veränderung der Knochendichte an der Wirbelsäule nach einem und nach zwei Jahren im Vergleich zur oralen täglichen Gabe (mod. nach [10, 11] und Delmas PD et al. Osteoporos Int 2006; 17 [Suppl 1]: S12, Abstract OC32).



Per-protocol (PP) Analyse; * p < 0,001 vs. 2,5 mg oral täglich

einer Subpopulation mit hohem peripherem Frakturrisiko (BMD T-Score des Oberschenkelhalses $> -3,0$) wurde eine Reduktion des Risikos von nicht-vertebralen Frakturen um 69 % beobachtet. Die Wirkung der Therapie zeigt sich weiters in einer signifikanten Verringerung des Verlusts an Körpergröße im Vergleich zu Placebo.

Sicherheit und Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von Ibandronat i. v. (3 mg/3 Monate) ist dem der oralen Applikationsform (2,5 mg/Tag) vergleichbar. Wie bei allen intravenösen Bisphosphonaten kann es zu charakteristischen grippeähnlichen Symptomen wie Gliederschmerzen und Fieber kommen. Diese treten bei Ibandronat i. v. selten auf, die Häufigkeit liegt unter 5 %. Die grippeähnlichen Nebenwirkungen von Ibandronat i. v. werden vor allem in Verbindung mit der ersten Dosis gesehen und als leicht bis mäßig beschrieben.

Wie bei oralen Bisphosphonaten sind bei der intravenösen Anwendung keine metabolischen Wechselwirkungen nachgewiesen. Wechselwirkungen mit Tamoxifen oder Hormonersatztherapie konnten ebenfalls nicht gefunden werden. In der Schwangerschaft und Stillzeit ist Ibandronat i. v. kontraindiziert, obwohl im Tierversuch keine direkte Reproduktionstoxizität festgestellt wurde.

Da alle intravenösen Bisphosphonate zu einer vorübergehenden Reduktion des Serum-Kalziums führen können und eine optimale Wirkung in den Studien zusammen mit Kalzium und Vitamin D nachgewiesen wurde, ist wie bei jeder Osteoporosetherapie eine Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung erforderlich. Bei älteren Menschen ist generell keine spezielle Dosisanpassung notwendig, aber die Nierenfunktion muß bei diesen Patienten anhand des Serumkreatinins überprüft werden. Ist diese deutlich eingeschränkt (Serumkreatinin $> 200 \mu\text{mol/l}$ bzw. $> 2,3 \text{ mg/dl}$; Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/Min.}$ gemessen

oder geschätzt), wird der Einsatz nicht empfohlen. Ein generelles Nierenfunktionsmonitoring ist sinnvoll, jedoch nicht zwingend notwendig. In der DIVA-Studie hat sich gezeigt, daß die Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen von Ibandronat i. v. derjenigen von Ibandronat oral entspricht. Diese lag auf dem Niveau der Placebogruppe.

Kontraindiziert ist Ibandronat i. v. – so wie alle Bisphosphonate – bei Überempfindlichkeit oder Hypokalzämie. Nach Behebung der Hypokalzämie kann die Behandlung jedoch durchgeführt werden. Pathologische Leberfunktionsproben sind kein Ausschließungsgrund. Kieferknochennekrosen stellen eine äußerst seltene unerwünschte Wirkung der Therapie mit Bisphosphonaten dar. Daher sollte bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren (Chemo- und Radiotherapie bei Karzinomen sowie Kortikosteroidmedikation, aber auch mangelnde Mundhygiene) vor der Behandlung eine zahnärztliche Untersuchung mit dementsprechenden Präventionsmaßnahmen veranlaßt werden.

Dosierung, Verabreichung und Verordnungsregel

Die Dosierung beträgt 3 mg alle 3 Monate streng intravenös als Bolus-Injektion (15–30 Sekunden) mit einer Fertigspritze (3 ml).

Ibandronat i.v. ist in Österreich mit Einschränkungen (gelbe Box) kassenfrei verschreibbar. Die Verschreibungsregel im Erstattungskodex lautet wie folgt:

Behandlung der postmenopausalen Osteoporose (Knochendichte liegt mehr als 2,5 SD unter dem Durchschnittswert junger Erwachsener), wenn:

- a) Kontraindikationen laut Fachinformation gegen die orale Einnahme von Bisphosphonaten (ATC M05BA, welche zur Therapie der Osteoporose zugelassen sind) aus dem grünen Bereich bestehen oder die

Therapie mit oralen Bisphosphonaten entsprechend den Warnhinweisen in der Fachinformation abgesetzt werden soll;

- b) Schluckbeschwerden oder Schluckschmerzen eine orale Einnahme von Bisphosphonaten unmöglich machen;
- c) chronische gastrointestinale Erkrankungen eine ausreichende Resorption nach oraler Gabe nicht erwarten lassen;
- d) die Einnahmевorschriften der oralen Bisphosphonate laut Gebrauchsinformation wegen des Unvermögens, 30 Minuten lang zu stehen oder aufrecht zu sitzen oder aus anderen Gründen nachweislich nicht eingehalten werden können.

ANWENDUNGSBEREICHE VON IBANDRONAT I. V.

Angesichts der Vielfalt möglicher Einschränkungen bei oralen Bisphosphonaten in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose erscheint es zielführend, eine genauere Definition der Anwendungsbereiche für die Therapie mit intravenösem Bisphosphonat vorzunehmen.

- A. Erkrankungen des Ösophagus, die den Transport in den Magen verzögern können, stellen Kontraindikationen gegen die orale Einnahme von Bisphosphonaten dar. Zu diesen Erkrankungen zählen:
 - Strikturen, Ösophagusachalasie, Mega-Ösophagus: Die Verzögerung bei der Entleerung des Ösophagus birgt die Gefahr, daß die Tabletten an der Schleimhaut haften bleiben.
 - Myasthenia gravis: Obwohl es Patienten mit Myasthenia gravis gibt, die Bisphosphonate oral gut vertragen [12], ist es vorstellbar, daß es bei der Einnahme zu Problemen beim Schlucken kommt.

- Ösophagus-Divertikel: Tabletten können in die Ausstülpung des Ösophagus geraten.
- Neurogene Schluckstörungen.

Entsprechend den in der Fachinformation enthaltenen Warnhinweisen sollen die Patienten angewiesen werden, bei Auftreten von Schluckbeschwerden, Schluckschmerzen, retrosternalen Schmerzen, Sodbrennen bzw. Verschlechterung von Sodbrennen ein orales Bisphosphonat abzusetzen.

Zudem ist Vorsicht mit oralen Bisphosphonaten geboten bei Patienten mit bestehenden Problemen im oberen Gastrointestinaltrakt (z. B. Dysphagie, Gastritis, Duodenitis).

Zu den in der Fachinformation angeführten Kontraindikationen gehört auch das Unvermögen, die Einnahmeverordnungen einzuhalten. Auf diesen Aspekt wird unter (D) näher eingegangen.

- B. Schmerzen beim Schlucken sind subjektive Symptome. Wenn sie bei der Einnahme oraler Bisphosphonate ein Ausmaß erreichen, daß der Patient sich außerstande sieht, das Medikament weiter einzunehmen, ist dies als ausreichende Begründung für eine Umstellung auf intravenöse Bisphosphonate zu sehen. Neben den unter Punkt (A) angeführten Erkrankungen können verschiedene weitere Erkrankungen für Schluckbeschwerden verantwortlich sein, z. B.:
- Ösophagitis, Reflux-Ösophagitis (Symptom Sodbrennen).
- C. Bei sämtlichen Malabsorptionssyndromen besteht Grund zur Annahme, daß die Absorptionsfähigkeit des Darms beeinträchtigt sein kann. Daher kann es aus pathophysiologischer Sicht bei Vorliegen derartiger Krankheiten sinnvoll sein, Bisphosphonate in intravenöser Form zu verabreichen.

Aus der Reihe von Malabsorptionssyndromen seien hier beispielhaft herausgegriffen:

- Zöliakie, M. Whipple, instabiler M. Crohn, Amyloidose, chronische Pankreatitis, zystische Pankreasfibrose. Wenn sich eine Colitis ulcerosa im oberen Gastrointestinaltrakt manifestiert, was in seltenen Fällen vorkommen kann, dann kann es zu Resorptionsstörungen von oralen Bisphosphonaten kommen.

Weiters ist hier auch der Zustand nach Dünndarmresektion zu nennen.

D. Laut Fachinformation ist das Risiko für schwere Nebenwirkungen wie Dysphagie, Ösophagitis sowie Ösophagus- und Magenulzera erhöht, wenn die Einnahmeverordnungen für orale Bisphosphonate nicht eingehalten werden bzw. eingehalten werden können. Das Unvermögen, die Einnahmeverordnungen für orale Bisphosphonate einhalten zu können, kann zum Beispiel folgendermaßen begründet sein:

- Bettlägrigkeit: Meist wird es unmöglich sein, die nach der oralen Einnahme von Bisphosphonaten erforderlichen 30 Minuten in aufrechter Position zu verbleiben.
- Beeinträchtigungen kognitiver Fähigkeiten in einem Ausmaß, das das Einhalten von Einnahmeverordnungen nicht mehr gewährleistet, z. B.:
 - M. Alzheimer oder andere demenzielle Erkrankungen;
 - andere psychiatrische Erkrankungen.

Literatur:

1. Dimai HP, Pietschmann P, Resch H, Leb G, Klaushofer K. Guidelines for drug therapy of postmenopausal osteoporosis. Wien Med Wochenschr 2002; 152: 596–612.
2. Vereinte Nationen. <http://esa.un.org/>
3. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. Osteoporos Int 2005; 16: 229–38.

4. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23: 570–8.
5. Bartl R, Goette S, Hadji P, Hammerschmidt T. Persistence and compliance with daily and weekly-administered bisphosphonates for osteoporosis treatment in Germany. Poster presented at 5th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, 16–19 March 2005, Rome, Italy.
6. Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Hebert GM, Pressman AR, Ettinger B. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. Am J Med 2003; 115: 209–16.
7. Surgeon General. Bone health and osteoporosis: A report of the Surgeon General (2004). <http://www.hhs.gov/surgeongeneral/library/bonehealth/content.html>
8. Fachinformation Bonviva 3 mg Injektionslösung (Ibandronat i. v.).
9. Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD for the Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004; 19: 1241–9.
10. Emkey R, Zaidi M, Lewiecki EM, Burdick A, Mairon N, et al. Two-year efficacy and tolerability of intermittent intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: the DIVA study. Abstract presented at the Annual Meeting of the American College of Rheumatology, November 12–17, 2005, San Diego, USA.
11. Delmas PD, Adami S, Strigala C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenberg D, Christiansen C, Civitelli R, Drezner MK, Recker RR, Bolognese M, Hughes C, Masanaukaite D, Ward P, Sambrook P, Reid DM. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. Arthritis Rheum 2006; 54: 1838–46.
12. Lewis SJ, Smith PE. Osteoporosis prevention in myasthenia gravis: a reminder. Acta Neurol Scand 2001; 103: 320–2.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr.
 Peter Pietschmann
 Institut für Pathophysiologie
 Medizinische Universität Wien
 A-1090 Wien,
 Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail:
peter.pietschmann@meduniwien.ac.at

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](#)