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

Für Sie gelesen

Journal für Mineralstoffwechsel

2009; 16 (1), 52-56

Homepage:

www.kup.at/mineralstoffwechsel

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Member of the DOAJ

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

NEUES AUS DEM VERLAG

Abo-Aktion zum Kennenlernen

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

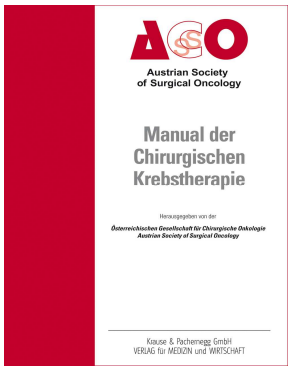
☑ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere **zeitschriftenübergreifende Datenbank** mit zahlreichen Artikeln, Fallberichten und Abbildungen – teilweise durch Videoclips unterstützt!

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Manual der chirurgischen Krebstherapie



Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

1. Auflage 2011; ISBN 978-3-901299-60-5

356 Seiten, brosch., Format A4.

Verkaufspreis: € 95.00

☑ **Bestellung**

Für Sie gelesen

Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial

Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R; OPTION Investigators. Lancet 2008; 371: 987–97.

Hintergrund

Interleukin-6 (IL-6) ist ein Zytokin, das bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) überexprimiert wird. Sowohl im Serum als auch in der synovialen Flüssigkeit werden erhöhte IL-6-Spiegel beobachtet. IL-6 beeinflusst die Funktion der neutrophilen Granulozyten, der T- und B-Lymphozyten, der Monozyten und Osteoklasten, die bei RA ein hohes Aktivitätsniveau haben. Weiters ist IL-6 maßgeblich an der hepatischen Akutphase-Reaktion beteiligt. Es vermittelt seine Wirkung, indem es an den IL-6-Rezeptor bindet, der sowohl in frei löslicher Form als auch zellmembrangebunden vorliegt.

Aufgrund dieser Eigenschaften rückte IL-6 ins Blickfeld bei der Behandlung der RA. Tocilizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der beide Formen des IL-6-Rezeptors bindet, bewies klinische Wirksamkeit in einer japanischen Phase-2-Studie. Diese Ergebnisse konnten in einer europäischen Dosisfindungsstudie (CHARISMA) bestätig werden.

Ziel der aktuellen OPTION-Studie (the tOcilizumab Pivotal Trial in methotrexat Inadequate respOnders) war es, die Effektivität von Tocilizumab in Kombination mit Methotrexat (MTX) in der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis zu testen.

Methode

Eingeschlossen wurden Patienten, die seit mindestens sechs Monaten an moderater bis schwerer RA erkrankt waren (entsprechend der Diagnosekriterien des American College of Rheumatology) und unzureichend auf Methotrexat angesprochen haben. Als Krankheitsaktivität wurde gewertet, wenn mehr als 6 synovitisch geschwollene oder mehr als 8 druckschmerzhafte Gelenke bestanden, das CRP höher als 10 mg/L oder die Blutsenkung größer 28 mm/h war. Eine MTX-Therapie musste mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn eingeleitet und seit mindestens 8 Wochen in einer stabilen Dosis (10–25 mg/Woche) verabreicht worden sein. Alle anderen DMARDS (disease modifying antirheumatic drugs) mussten zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor Studienbeginn abgesetzt worden sein. Orale Glukokortikoide bis 10 mg/Tag und NSAR (Nicht-steroidale Antirheumatika) konnten eingesetzt werden.

Wichtige Ausschlußkriterien waren andere Autoimmunerkrankungen und Gelenksentzündungen anderer Genese, schwere sekundäre Krankheitsbilder der RA und funktionelle Klasse IV RA, aktive oder wiederkehrende bakterielle, virale oder fungale Infektionen oder andere Infektionen, wie z. B. Tuberkulose. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die erfolglos mit anti-TNF- (Tumornekrosefaktor-) Therapien behandelt worden waren (z. B. Unwirksamkeit oder schwere Nebenwirkungen) und Patienten mit aktiven Lebererkrankungen (GOT [Glutamat-Oxalacetat-Transaminase] oder GPT 1,5fach über ULN (upper limit of normal)).

OPTION ist eine dreiarmige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte und internationale Phase-IIIb-Multicenter-Studie. Zwischen Februar 2005 und November 2006 wurden 623 Patienten eingeschlossen und behandelt. Sie erhielten für insgesamt 24 Wochen entweder Tocilizumab alle vier Wochen intravenös (4 mg/kg oder 8 mg/kg) + MTX oder Placebo + MTX. Alle Studienteilnehmer nahmen zusätzlich Folsäure ≥ 5 mg/Woche. Regelmäßig erfolgte die Evaluierung von ACR20-, 50- und 70-Ansprechrate, DAS (Disease Activity Score) 28, VAS (Visual analogue scale) für Schmerzen und die allgemeine Krankheitsaktivität (beurteilt von Patient und Arzt) sowie der HAQ-DI (Health-Assessment Qestionnaire-Disease Index) und die Erhebung relevanter Laborparameter.

Primärer Endpunkt war der Anteil an Patienten, die nach 24 Wochen eine ACR20 erreicht hatten. Sekundäre Endpunkte waren neben anderen die ACR50- und ACR70-Ansprechrate sowie die Veränderungen von DAS28, HAQ-Index, CRP, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Hämoglobin.

Ergebnisse

Nach 24 Wochen konnte in beiden Therapiearmen mit Tocilizumab eine signifikant bessere ACR20-, ACR50-und ACR70-Rate im Vergleich zu Placebo beobachtet werden (ACR20: 26,5 % Placebo vs 47,9 % 4 mg/kg vs 58,5 % 8 mg/kg Tocilizumab, p = 0,0001; ACR50: 10,8 % vs 31,5 % vs 43,9 %, p = 0,0001; ACR70: 2,0 % vs 12,2 % vs 22 %, p = 0,0001).

Bereits innerhalb von zwei Wochen kam es in den Tocilizumab-Gruppen zu einer Reduktion des DAS28 und dieser verbesserte sich weiter über die Zeit. Nach 24 Wochen wurde bei 27 % der Patienten in der 8 mg/kg-Tocilizumab-Gruppe ein DAS28 < 2,6 im Sinne einer Remission erreicht. Diese wurde im Vergleich dazu in 0,8 % in der Placebo- und bei 14 % in der 4 mg/kg-Gruppe beobachtet.

Der mittlere CRP-Wert und die Blutsenkungsgeschwindigkeit zeigten unter Tocilizumab 8 mg/kg ebenfalls eine signifikant Reduktion und es kam innerhalb von 2 Wochen zu einer Normalisierung. In beiden Tocilizumab-Armen kam es im Vergleich zur Placebo-Gruppe zu einer signifikanten Steigerung des Hämoglobin-Wertes (9,2 g/L 4 mg/kg, 12,4 g/L, –0,3 g/L Placebo). Auch der HAQ-Index zeigte unter Tocilizumab eine signifikante Besserung im Vergleich zu Placebo. Erste signifikante Ergebnisse stellten sich nach 4 Wochen Therapiedauer ein.

Unerwünschte Ereignisse, die vermutlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, traten in den Tocilizumab-Gruppen häufiger auf als in der Placebo-Gruppe (43 % bei 4 mg/kg, 47 % bei 8 mg/kg, 30 % bei Placebo). Die Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war allerdings in allen 3 Gruppen gleich (jeweils 6 %). 11 der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren schwere Infektionen,

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

von denen 8 vermutlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Insgesamt traten 3,05 schwerwiegende Infektionen pro 100 Patientenjahren mit 4 mg/kg Tocilizumab, 6,05 mit 8 mg/kg und 2,29 mit Placebo auf.

Hauptgründe für Therapieabbrüche waren schwere Infektionen (1 Patient in der 4 mg/kg-, 2 in der 8 mg/kg- und 1 in Placebo-Gruppe) und abnorme Leberwerte (6 Patienten in der 4 mg/kg-, 7 in der 8 mg/kg- und 1 in Placebo-Gruppe).

Die Bildung von Anti-Tocilizumab-Antikörpern wurde bei insgesamt fünf Patienten beobachtet. 2 Hypersensitivitätsreaktionen traten auf.

Diskussion

Tocilizumab führte zu einer merklichen Verbesserung in allen ACR-Core-Set-Variablen und signifikant mehr Patienten unter Tocilizumab erreichten ein ACR20-, 50- und 70-Ansprechen als in der Vergleichsgruppe.

Erste positive Effekte hinsichtlich aller gemessenen Wirksamkeitsparameter waren – besonders unter der Behandlung mit Tocilizumab 8 mg/kg – bereits nach 2–4 Wochen Behandlungsdauer zu beobachten und wurden über die Studiendauer beibehalten oder sogar verbessert. 27 % der Patienten unter Tocilizumab 8 mg/kg erreichten eine DAS28-Remission – im Vergleich zu 1 % unter Placebo. Rasche und anhaltende Verbesserungen in den Akut-Phase Parametern wie CRP und ESR, sowie in den Hämoglobin-Werten wurden vor allem unter Tocilizumab 8 mg/kg beobachtet.

Wie aufgrund der bisherigen Erfahrungen erwartet, waren Infektionen der oberen Atemwege die häufigsten unerwünschten Ereignisse; diese waren unter Tocilizumab häufiger als unter Placebo. Es kam es in keinem Fall zum Auftreten einer Tuberkulose. Der beobachtete Anstieg der Lebertransaminasen unter der Therapie mit Tocilizumab stimmte mit bisherigen Erfahrungen überein; die Patienten wiesen keine Zeichen einer hepatischen Erkrankung auf.

Limitierend führt der Autor an, dass keine radiologische Überprüfung des Therapieeffektes erfolgte. Weiters führt er an, dass der Beobachtungszeitraum von 6 Monaten zwar ausreicht, um eine Aussage zur Effektivität der Substanz zu machen, die Dauerhaftigkeit des Therapieerfolges und Anwendungssicherheit jedoch anhand von Langzeitbeobachtungen weiter überprüft werden muss.

Fazit

Die aktuellen Daten bestärken die Vermutung, dass die Hemmung der IL-6-vermittelten proinflammatorischen Effekte schnell und signifikant die Zeichen und Symptome der RA verbessern kann. Tocilizumab könnte daher ein effektives Mittel zur Behandlung der moderaten bis schweren RA sein.

Zusammengefaßt von Dr. Simone Höfler-Speckner

Ibandronat for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data

Cranney A et al. Osteoporosis Int 2009; 20: 291–7.

Einleitung

Ibandronat ist ein potentes Stickstoff-haltiges Bisphosphonat, das für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose weltweit in vielen Ländern verwendet wird. Die höhere Potenz von Ibandronat im Vergleich zu anderen Bisphosphonaten erlaubt eine quartalsmäßige i.v.-Applikation (alle 3 Monate).

Ibandronat wurde in randomisierten Therapiestudien extensiv hinsichtlich unterschiedlicher Dosierungen, Applikationsrouten und Dosierungsintervalle untersucht. Aus den Ergebnissen dieser Studien ging deutlich hervor, welche Behandlungsschemata das Risiko vertebraler Frakturen effektiv reduzieren.

Acht randomisierte Therapiestudien wurden von den Autoren einer gründlichen Überprüfung unterzogen, um den Effekt höherer gegenüber niedrigerer Dosierungen von Ibandronat auf das Risiko nicht-vertebraler Frakturen zu untersuchen. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie konnte das Risiko vertebraler Frakturen unter Ibandronat (2,5 mg täglich) nach drei Jahren um 62 % reduziert werden. Vertebrale Frakturen waren in dieser Studie als primärer Endpunkt definiert worden, und das Studiendesign war nicht auf den Nachweis der Wirkung auf nicht-vertebrale Frakturen ausgelegt gewesen. In der Post-Hoc-Analyse einer Subgruppe mit hohem Frakturrisiko (Schenkelhals T-Score < –3,0) aber zeigte sich eine signifikante Reduktion auch des nicht-vertebralen Frakturrisikos (69 %, p = 0,012). In weiterer Folge wurden Studien mit höheren kumulativen Dosierungen durchgeführt. In diesen Nichtunterlegenheits-Studien wurden höhere intermittierende Dosierungen (oral oder parenteral) mit der täglichen Gabe von 2,5 mg Ibandronat täglich verglichen. Beide Studien zeigten deutlichere Wirkungen auf die Reduktion des Knochenumbaus und größere Zunahmen der Knochenmineraldichte in den Behandlungsarmen mit den höheren Dosierungen. Klinische Frakturen wurden in beiden Studien evaluiert und dokumentiert. Aufgrund dieser Ergebnisse erstellten die Autoren die Hypothese, dass die Wirksamkeit von Ibandronat auf die Reduktion nicht-vertebraler Frakturen von der Anwendung höherer Dosierungen bei längeren therapiefreien Intervallen abhängig sein könnte. Die Aufgabe der vorliegenden Analyse bestand somit darin, die Wirksamkeit unterschiedlicher Dosierungen von Ibandronat in Bezug auf nicht-vertebrale Frakturen zu ermitteln.

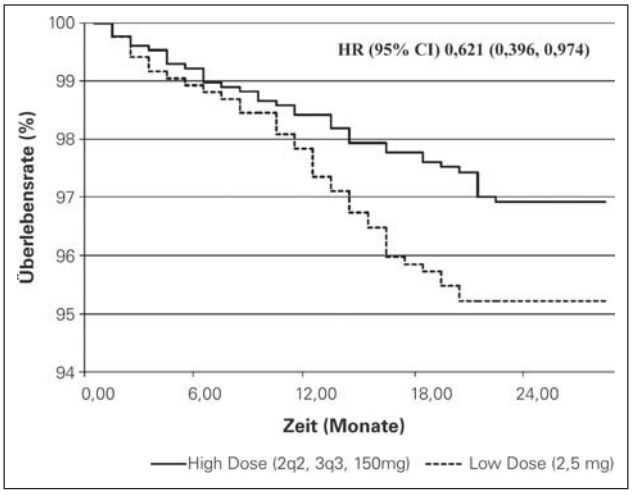


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve: Zeit bis zum Auftreten einer nicht-vertebralen Fraktur unter hoher vs. niedriger Ibandronat-Dosis (Reprint with permission from: Cranney et al. Osteoporosis Int 2009; 20: 291–7).

Analyse

Die Autoren evaluierten alle randomisierten klinischen Therapiestudien, die im Rahmen einer systematischen Literatursuche (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials) identifiziert worden waren. Alle individuellen Patientendaten standen zur Verfügung und wurden an der University of Ottawa unabhängig ausgewertet. Als Endpunkt dienten die nicht-vertebralen Frakturen, definiert als Frakturen an den wichtigsten Stellen („Schlüsselstellen"): Humerus, Clavicula, Handgelenk, Becken, Hüfte und Bein. Um die unterschiedlichen Dosierungen und Anwendungsformen in einem explorativen Verfahren kombinieren bzw. vergleichen zu können, wurde die ACE (annual cumulative exposure) als Basis herangezogen. Es handelt sich dabei um die Jahresdosis, der eine Patientin tatsächlich ausgesetzt ist, definiert durch die Multiplikation der Einzeldosis mit der Zahl der Dosen pro Jahr und dem jeweiligen Absorptionsfaktor (oral 0,6 %, i. v. 100 %). So ergibt z. B. täglich oral 2,5 mg x 365 x 0,006 = 5,5 mg Jahresdosis, vierteljährlich i.v. 3 mg x 4 x 1 = 12 mg oder 150 mg monatlich 150 mg x 12 x 0,006 = 10,8 mg. Da nur Studien verglichen wurden, die Daten sowohl zur Niedrig- als auch zur Hochdosis erbracht hatten, konnte die jeweils originale Randomisierung erhalten bleiben.

Ergebnisse und Diskussion

Acht Therapiestudien wurden zum Einschluss in Erwägung gezogen. Nur zwei davon lieferten Daten für die höheren und niedrigeren ACE-Kategorien. Es zeigte sich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für ansteigende ACE-Gruppen (7,2–12 mg) im Vergleich zur ACE von 5,5 mg (täglich 2,5 mg oral). Ein Hochdosis-Behandlungsarm mit der ACE von > 10,8 mg ergab im Vergleich zur niedrigeren Dosis eine signifikante relative Risikoreduktion von 38 % (p = 0,0375; Abbildung 1). Diese Analyse schließt jene Dosierungen ein, die in der klinischen Praxis verwendet werden: 150 mg monatlich und 3 mg i. v. im Quartal. Für eine ACE von 12 mg (z. B. Quartalspritze) konnte eine relative Risikoreduktion von 43 % gezeigt werden.

Die Ergebnisse dieser Analyse zeigen – wenngleich sie nicht einer einzigen, randomisierten Studie entstammen –, dass Ibandronat in aktueller, gebräuchlicher Dosierung Schutz vor nicht-vertebralen Frakturen bietet und entsprechen auch den Risikoreduktionen, die mit anderen Bisphosphonaten gezeigt werden konnten.

Zusammengefaßt von Dr. Irina Schwager

Zoledronic acid, clinical fractures and mortality after hip fracture

Lyles KW et al. N Engl J Med 2007, 357: 1799–809.

Einleitung

Bei älteren Menschen sind Hüftfrakturen sowohl mit erhöhter Morbidität und Mortalität als auch mit funktioneller Beeinträchtigung, über notwendig gewordene Heimhilfe oder gar Einweisung in ein Pflegeheim, verbunden. Die Mortalität ist in dem einer Hüftfraktur folgenden Jahr um 15–25 % erhöht. Ein Grund für die parallel gesteigerte Morbidität sind neuerliche osteoporotische Frakturen. Tatsächlich erhält aber nur ein verschwindend geringer Prozentsatz (3–5 %) aller PatientInnen nach Hüftfraktur eine osteoprotektive Therapie.

Zoledronsäure (ZOL) ist ein potentes Bisphosphonat, welches einmal jährlich intravenös verabreicht werden kann, und in seiner Wirkung mit einer Reduktion des Risikos von vertebralen und nicht-vertebralen Frakturen sowie Hüftfrakturen bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose in Verbindung gebracht wird.

Methoden

Die Studie „Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture“ aus dem HORIZON- (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly-) Studienprogramm war eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Patientinnen und Patienten mit einer kürzlich erlittenen Hüftfraktur. Die Patienten erhielten entweder ZOL 5 mg einmal jährlich (n = 1.065) oder Placebo (n = 1.062) mittels einer intravenösen Infusion. Inkludiert wurden alle operierten Patienten nach Hüftfraktur, welche kein orales Bisphosphonat zu sich nehmen konnten bzw. wollten. Die Infusion wurde innerhalb von 90 Tagen nach der Hüftoperation und danach alle 12 Monate verabreicht. Zusätzlich erhielten die Patienten noch Vitamin D und Kalzium. Primärer Endpunkt war eine neuerliche klinische Fraktur, wobei die Patienten bis zu 5 Jahre behandelt wurden.

Ergebnisse

Von den 2.127 inkludierten Patienten beendeten 71,3 % die Studie, wobei die mittlere Follow-up-Zeit 1,9 Jahre betrug. Insgesamt wurden 424 neuerliche klinische Frakturen bei 231 Patienten festgestellt, wobei Patienten, welche mit ZOL behandelt wurden (ZSG), zu 8,6 % und jene in der Placebo-Gruppe (PG) zu 13,9 % betroffen waren. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 35 % (p = 0,001). Die Werte bei neuen Vertebralfrakturen waren 1,7 % (ZSG) bzw. 3,8 % (PG) (p = 0,02) und jene bei neuen nicht-vertebralen Frakturen waren 7,6 % (ZSG) bzw. 10,7 % (PG) (p = 0,03). Insgesamt starben 242 von 2.111 Patienten (11,5 %) während der Studie. Die Sterblichkeit betrug 101 von 1054 Patienten (9,6 %) in der Zoledronsäure-Gruppe und 141 von 1057 Patienten (13,3 %) in der Placebo-Gruppe, was einer Risikosenkung von 28 % in der ZSG entspricht.

Das Auftreten irgendeines unerwünschten Ereignisses war bei 867 Patienten (82,3 %) der ZSG und bei 852 Patienten (80,6 %) in der PG zu beobachten, schwere unerwünschte Ereignisse traten in der ZSG zu 38,3 % und in der PG zu 41,2 % auf. Die häufigsten Ereignisse bei Patienten der ZSG waren – wie auch schon bei vorangegangenen Studien beobachtet wurde – Fieber, Myalgien und Knochenschmerzen. Bei der Heilung der Frakturen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen.

Der Anteil von renalen und kardiovaskulären Nebenwirkungen, inklusive Vorhofflimmern und Schlaganfall, war in beiden Gruppen ähnlich hoch.

Fazit

Die vorliegende Studie zeigt, dass eine Infusion von Zoledronsäure 5 mg innerhalb von 90 Tagen nach der Hüftoperation und eine anschließende einmal jährliche Wiederholung der Infusion mit einer reduzierten Anzahl an neuerlichen klinischen Frakturen in Zusammenhang zu bringen ist. Die geringere Sterblichkeit in der Zoledronsäure-Gruppe (28 % niedrigerer als unter Placebo) ist nur teilweise durch das seltenere Auftreten von weiteren Frakturen nach einer Hüftfraktur erklärbar und wahrscheinlich multifaktoriell bedingt. Die Besorgnis hinsichtlich möglicher negativer Auswirkungen einer Bisphosphonatbehandlung auf die Frakturheilung scheint nicht berechtigt, da es zwischen den beiden untersuchten Gruppen in dieser Hinsicht keinen signifikanten Unterschied gab.

Zusammengefasst von Dr. Helmut Baminger

Kommentar der Expertin

Die diskutierte Studie hat als erste bewiesen, dass es „nie zu spät“ für die Einleitung einer Osteoporosetherapie ist. Im Gegenteil – PatientInnen nach Hüftfrakturen haben ein extrem hohes Risiko, eine neue Fraktur zu erleiden, und eine osteoprotektive Therapie muss ein etablierter Standard nach Fraktur werden.

Univ.-Doz. Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer
Medizinische Universitätsklinik Graz

ABONNEMENTBESTELLUNG

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Achtung Aktion: Abonnement e-Journal kostenlos! (bis auf Widerruf)

DAZU HIER KLICKEN

Hiermit bestelle ich
ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben)

- ☐ als Printversion zum Preis von € 36,–*
- ☐ als e-Journal (das kostenlose Gesamt-PDF erhalte ich per Download)
- ☐ als Printversion und e-Journal zum Preis von € 36,–*

Zutreffendes bitte ankreuzen

* im Ausland zzgl. Versandspesen

Stand 1.1.2013

Name

Anschrift

E-Mail

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
FAX: +43/(0)2231/612 58-10

ELEKTRONISCHE BESTELLUNG

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm