

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Huber JC

**Editorial: Die neue Medizin - Mutationsanalyse in
der Frauenheilkunde**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2003; 21 (2)
(Ausgabe für Schweiz), 5-5*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2003; 21 (2)
(Ausgabe für Österreich), 5-10*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

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

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

**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?

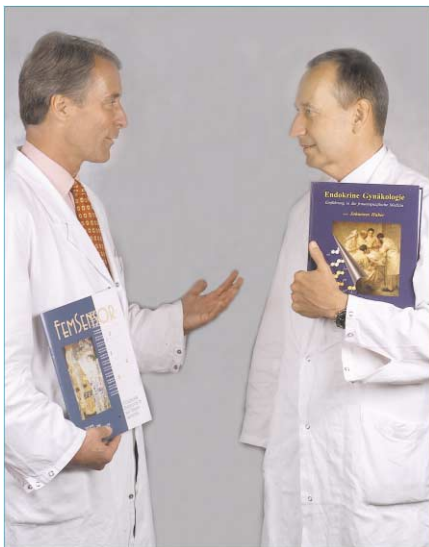
Dann sind Sie hier richtig



Die neue Medizin – Mutationsanalyse in der Frauenheilkunde

J. C. Huber

Die schärfsten Gegner der ersten Eisenbahnen waren die Kutschenbesitzer – und sie hatten zunächst gar nicht so unrecht: Die Schienenfahrzeuge waren sehr störanfällig; die grundsätzliche Frage, ob der Mensch diese Geschwindigkeit überhaupt aushielte, war durch keine prospektive Untersuchung geklärt. Vor allem aber war es unsicher, welche Einflüsse Jahreszeiten, Temperaturschwankungen, Erdbewegungen und Wildwechsel auf die Eisenbahnfahrt haben werden. Korrekterweise hätte man das alles z. B. in der Lüneburger Heide abklären müssen, bevor man den ersten Menschen erlaubte, einen Zug zu besteigen. Daß dem nicht so war, wissen wir heute und daß letztendlich die Gesetze der Thermodynamik – bis hin zum Verbrennungsmotor – entscheidend unsere Welt verändert haben, ist evident.



Die Dechiffrierung des menschlichen Genoms wäre nur eine intellektuelle Hochleistung geblieben, wenn die Kenntnis der Basenpaare nicht auch eine Auswirkung auf die klinische Medizin hätte. Auch dies wird unsere Welt revolutionieren, ähnlich wie es die Verbrennungsmotoren getan haben. Und wie bei diesen wird die Medizin auch in der Polymorphismus-Diagnostik vorgehen: Sie wird letztendlich durch das Handeln lernen und nicht *a priori* in einen diagnostischen Nihilismus verfallen. Bei jeder medizinischen Aktivität muß man sich der Relativität der Aktionen bewußt sein – nicht nur bei der Anwendung der Kenntnis polymorpher Gen-Strukturen – und wie bei allen Errungenschaften der Medizin ist es letztendlich die vorsichtige und behutsame Umsetzung in die Klinik, **die allerdings den Betroffenen erklärt werden muß** und die Voraussetzung für weitere Erkenntnisse ist.

Die zentrale Frage besteht zweifellos darin, ob die Datenlage schon so evident ist, daß sie – über den Rahmen klinischer Studien hinaus – in behutsamer Form zur Beratung und zur Risikoabschätzung im klinischen Alltag herangezogen werden kann. Die Antwort darauf – und dies wirft bereits ein anderes Problem auf – ist über die Benützung der Medline objektivierbar: Nicht die klinische Evidenz mancher Polymorphismen ist lückenhaft, sondern der sie betreffende Kenntnisstand. Denn mehr als Metaanalysen kann zur Zeit der wissenschaftlichen Gemeinde zum Beweis einer Evidenz nicht vorgelegt werden.

Die Bedeutung der polymorphen Struktur im Faktor II für das Fach der Frauenheilkunde und Geburtshilfe wird in den angelsächsischen Journalen bereits seit Jahren mit der Präsentation von Daten diskutiert [1–3]. Seit kurzem liegt diesbezüglich auch eine Metaanalyse vor, die die Wichtigkeit der Kenntnis dieser Mutation unterstreicht. Umgekehrt reduzierte sich vor kurzem die kritische Beurteilung des Polymorphismus durch einen bis jetzt als kompetent erscheinenden Gesprächskreis auf zwei Zeilen – mit völliger Ignoranz der bis dato publizierten Arbeiten [4]. Ähnliches ereignete sich auch beim Polymorphismus des Faktors V. Seine Bedeutung für die Hormonersatztherapie und für die Sterilitätsdiagnostik wird seit vielen Jahren in den angloamerikanischen Journalen diskutiert und auch mit Daten belegt, seine Bedeutung für unser Fach ist seit einiger

Zeit auch durch eine Metaanalyse bestätigt [4, 5]. Wenn besagtem Gesprächskreis bei der kritischen Bewertung dieser Mutation nur die orale Kontrazeption einfällt und offensichtlich metaanalytische Daten aus anderen Teilen unseres weiten Faches übersehen werden (wobei die Unkenntnis der Literatur über die Bedeutung dieser Mutation für die Hormonersatztherapie besonders schmerzhaft ist), illustriert dies sehr anschaulich das wahre Problem in der Diskussion: Die Evidenz ist gesichert – sie ist allerdings vor allem bei Kritikern (*Pro dolor!*) nicht bekannt. Ein Ausweg aus diesem Dilemma besteht nur in einem intensiveren Literaturstudium.

Die zur Zeit verfügbaren Polymorphismen liegen, was Assoziationsstudien betrifft, in unterschiedlicher statistischer Stärke vor, was bei der Einbeziehung in das klinische Handeln berücksichtigt werden muß. Allerdings erlauben sie bereits eine positive Beantwortung der zweiten Frage, ob die Kenntnis dieser Konstellationen eine klinisch umsetzbare Bedeutung besitzt. Für die Beantwortung der derzeit zentralen Frage, welche Frau kardiovaskulär von einer Hormonersatztherapie profitiert und welche dadurch eher gefährdet wird, eignen sich die jetzt zur Verfügung stehenden thrombophilen Polymorphismen hervorragend. Während man bei Mutantenträgern des Faktors V und Faktors II mit der konventionellen Kombinationstherapie zurückhaltend sein wird, profitieren Frauen mit einem bestimmten Polymorphismus im ApoE4-Gen sowie im Gen für den Plasminogen-Aktivator-Inhibitor [6, 7]. Ähnliches gilt auch für den Polymorphismus im Östrogenrezeptor alpha [8]. Aber auch die sich mitunter in einer Grauzone befindliche Antwort auf die Frage, ob im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft sowie vor allem postpartal heparinisiert werden soll oder nicht, bekommt durch die Kenntnis thrombophiler Polymorphismen eine wertvolle Entscheidungshilfe. In der bisher nicht immer befriedigend zu beantwortenden Frage, warum es bei manchen Frauen zu einem wiederholten Abort kommt, erweitert diese Diagnostik den therapeutischen Rahmen. Auf diesem Gebiet gibt es auch Antworten auf die besonders strenge Frage, nämlich ob die Kenntnis von Polymorphismen zu einer Strategieänderung führte, die dann letztendlich auch signifikant mit einem besseren klinischen Outcome verbunden war. Trotz der Kürze der zur Verfügung stehen-

den Zeit hat in manchen Teilen unseres Faches die Polymorphismus-Diagnostik auch dies bereits bewiesen [9].

Natürlich ist die Auswertung genanalytischer Daten komplexer, setzt ein hohes assoziatives Wissen auf dem Gebiet, wo man die Analytik anwenden möchte, voraus und ist nicht vergleichbar mit der Verwendung pränataler Tests, bei denen auf Knopfdruck eine Zahl erscheint, die mir sagt, ob eine Amniozentese durchgeführt werden soll oder nicht. Die Komplexität molekularbiologischer Diagnostik mindert keineswegs ihre Bedeutung, sondern signalisiert nur, daß es höchste Zeit wäre, wenn die, die sich dazu zu Wort melden, auch ihr diesbezügliches Wissen explosionsartig amplifizieren würden.

Und im übrigen gilt auch hier jene Empfehlung, die Platon jeder Diskussion mitgegeben hat: *Findet diese über wichtige Themen statt, so darf sie nur von einem amikalen Geist getragen sein, da jede Polemik die wirkliche geistige Auseinandersetzung stört.* Möglicherweise wäre es sinnvoll, manchen Hochschullehrern auch die Lektüre Platons zu empfehlen.

a. o. Univ.-Prof. DDr. Johannes C. Huber
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Wien

LITERATUR

1. Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, Daly E, Woodward M, Helmerhorst FM, Lowe GDO. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 116: 851–4.
2. Psaty BM, Smith NL, Lemaitre RN, Vos HL, Heckbert SR, Lacroix AZ, Rosendaal FR. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of incident non fatal myocardial infarction in postmenopausal women. *JAMA* 2001; 285: 906–13.
3. Glueck CJ, Kupferminc MJ, Fontaine RN, Wang P, Weksler BB, Eldor A. Genetic hypofibrinolysis in complicated pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 44–8.
4. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis. *Lancet* 2003; 361 (9361): 901–8.
5. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Kofoed S, Jensen G, Nordestgaard BG. Factor V Leiden: The Copenhagen city heart study and 2 meta-analysis. *Blood* 2002; 100: 3–10.
6. Garry PJ, Baumgartner RN, Brodie SG, Montoya GD, Chi Liang HWA, Lindeman RD, Williams TM. Estrogen replacement therapy, serum lipids and polymorphism of the Apolipoprotein E gene. *Clin Chemistry* 1999; 45: 1214–23.
7. Acs N, Vajo Z, Miklos Z, Siklosi G, Paulin F, Felicetta JU, Szekacs B. The effects of postmenopausal HRT on hemostatic variables: A meta-analysis of 46 studies. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 335–46.
8. Herrington DM, Howard TD. Estrogen receptor-alpha variants and the cardiovascular effects of HRT. *Pharmacogenom* 2003; 4: 269–77.
9. Bloemenkamp KW, de Maat MP, Dersjant-Roorda MC, Helmerhorst FM, Kluff L. Genetic polymorphisms modify the response of factor VII to oral contraceptive use: an example of gene-environment interaction. *Vascul Pharmacol* 2002; 39: 131–6.

10 Fragen eines klinischen Geburtshelfers an einen „pharmakogenomisch“ ausgerichteten Endokrinologen

P. Husslein

1. Kann man ernstlich davon ausgehen, daß die Beobachtung einer Assoziation einer Mutation mit einem klinischen Zustand/Ereignis/Ergebnis – im Extremfall in einer Studie – einen tatsächlich existierenden Zusammenhang beschreibt? Die Literatur ist voll von Beobachtungen, die sich nachträglich als falsch entpuppt haben. Wievieler Studien bedarf es (mit wievielen Patientinnen?), um hier einigermaßen sicher zu sein – oder bedarf es gar einer Metaanalyse?
2. Ist es realistisch, von einer – sagen wir einmal gegebenen – Assoziation zwischen einer Mutation und einem medizinischen Ereignis, z. B. bei Amerikanern des Mittelwestens, auf deren weltweite Gültigkeit zu schließen?
3. Ist es nicht vorstellbar, daß eine Assoziation zwischen einer Mutation und einem medizinischen Ereignis vom Vorhandensein/Fehlen anderer Mutationen abhängt und damit die Verlässlichkeit des ursprünglich beschriebenen Zusammenhangs erschüttert wird?
4. Um wieviel muß ein Ereignis verändert werden, damit es als klinisch relevant eingestuft werden kann?
10 %, 50 %, auf das Doppelte, 10-fache?
5. Und das scheint die entscheidende Frage zu sein: Ist es gerechtfertigt, aus einer sagen wir einmal doppelt so hohen Häufigkeit des Auftretens beispielsweise einer Gestose bei einer bestimmten Mutation eine Reihenuntersuchung von Schwangeren (aller oder nur derjenigen, die „herkömmliche“ Risiken aufweisen?) zu empfehlen oder gar zu fordern? Oder müßte nicht zuerst bewiesen werden, daß eine derartig untersuchte Bevölkerung nach entsprechender Therapie (welche eigentlich?) ein besseres geburtshilfliches Ergebnis aufweist als eine Bevölkerung, die nicht „genomisch“ gescreent wurde?
Dies gilt naturgemäß auch für Hormontherapie, gynäkologische Erkrankungen etc.
Ist ein solches Vorgehen „Kosten/Nutzen-effizient“? (Diese Frage ziehe ich schon im Ansatz zurück, weil wir dazu in keinem Bereich (vielleicht mit Ausnahme des Pap-Screenings) über stichhaltige Informationen verfügen.)

Die nachfolgenden Fragen stellen sich letztlich nur, wenn es jetzt oder in Zukunft gelingt, oben genannte Zweifel ernsthaft auszuräumen.

6. Wie soll man erreichen, daß der durchschnittliche Frauenarzt über all dieses Wissen verfügt, um es zum Nutzen seiner Patientinnen in der täglichen Praxisroutine einzusetzen – noch dazu, wenn wahrscheinlich über einen großen Zeitraum täglich mindestens eine neue Mutation mit einer neuen Assoziation dazukommt? Wird das nur über „Computermedizin“ gehen und der Arzt wird zum Handlanger von computerisierten Datenbanken degradiert? Oder ersetzen einzelne Spezialisten den Computer, was aber hieße, daß alle Patienten in solchen Zentren behandelt werden müßten oder die „Experten“ vor jeder Entscheidung gefragt werden müssen.
7. Nehmen wir einmal an – „for the sake of the argument“ –, daß jemand bei einer bestimmten Mutation ein 3-mal so hohes Risiko hat, im hohen Alter eine Osteoporose zu erleiden. Bei entsprechender Behandlung könnte man den Zustand des Knochens zwar sehr gut beeinflussen – allerdings zum Preis einer 25 %-igen Erhöhung des Brustkrebsrisiko in den nächsten 5–10 Jahren. Es ist meine fest innere Überzeugung, daß die Frage, ob die Patientin lieber das Risiko der Osteoporose oder eher das des Mammakarzinoms tragen will, keine rein medizinische Entscheidung ist, sondern eine zutiefst persönliche. Daher erfordert es die Involvierung

der Patientin, um nach entsprechender Aufklärung eine gemeinsame Entscheidung treffen zu können.

Ist ein solches Gespräch – was heißt hier eines – hunderte! – überhaupt vorstellbar??

8. Es ist durchaus denkbar – und sogar ziemlich wahrscheinlich –, daß jemand zwar beispielsweise gerne wissen möchte, ob er wegen einer bestimmten Mutation ein bestimmtes Medikament zur Vorbeugung eines Herzinfarkts einnehmen soll, aber ganz und gar nicht wissen will, ob er ein erhöhtes Risiko trägt, z. B. frühzeitig an einem Morbus Alzheimer zu erkranken. Müßte daher nicht vor jeder „Chiptestung“ ein „ellenlanges“ Aufklärungsgespräch darüber geführt werden, welche Mutationen der Patient untersucht (oder mitgeteilt) haben möchte und welche nicht? Was ist, wenn eine bestimmte Mutation heute noch nicht als Risikofaktor für eine furchtbare, unheilbare Erkrankung erkannt wird, dieses Wissen aber in Zukunft generiert wird? (Dafür trägt wahrscheinlich jeder selbst das Risiko, er hätte sich ja nicht testen lassen müssen – außer die Versicherungen kommen einmal auf die Idee, eine bessere Risikoevaluierung mittels „genomischer Testung“ vorzunehmen, als einfach zu fragen, welche Erkrankungen in der Familie vorkommen und was man selber schon an medizinischen Problemen durchgemacht hat).
9. Sollte man diese Untersuchungen nicht schon pränatal (oder überhaupt schon als Präimplantationsdiagnostik) anbieten?
10. Und wer soll das alles bezahlen, wobei mir die „genomische Testung“ noch als der billigste Aspekt des geschilderten Szenarios erscheint? Soll das eine „Wahlleistung“ werden, die vom Einzelnen selbst bezahlt werden muß, was natürlich – wenn das Ganze wirklich so bedeutend ist, wie Du es andenkst – zwangsläufig dazu führen muß, daß die Wohlhabenden, die sich diese Dinge leisten können, länger leben und diejenigen, die auf die Solidarität der Gemeinschaft bauen müssen, einen kürzere Lebenserwartung haben werden.

Lieber Johannes!

Ein paar dieser Fragen sind vielleicht wirklich nicht ganz fair – das gebe ich schon zu. Trotzdem, glaube ich, brauchen wir für die weniger provokanten halbwegs brauchbare Antworten (oder zumindest Ansätze dazu), bevor wir uns selbst und naturgemäß vor allem unsere KollegInnen in der Praxis in Verzweiflung stürzen, sie gleichsam zwischen Scylla und Charybdis schwanken lassen, entweder täglich mindestens 10 Mutationen und ihre Assoziationen auswendig zu lernen oder resignierend weiter „nach Gefühl“ zu behandeln, in der Hoffnung, daß nichts passiert.

Damit ich nicht mißverstanden werde – die Zukunft liegt zweifelsohne in der Entschlüsselung des genetischen Codes (und zwar so, daß man ihn versteht und nicht nur so, als ob man ein chinesisches Telefonbuch vor sich hätte). Ich glaube auch, daß das geradezu unglaubliche Auswirkungen auf die Medizin, aber auch auf andere Bereiche haben wird. Nachdem beispielsweise abzu-sehen ist, daß auch unser Verhalten zumindest teilweise genetisch determiniert ist, wird auch der Begriff „Schuld“ und das daran anknüpfende Strafrecht durch ein besseres Verständnis unserer genetischen Ausstattung revolutioniert werden.

Ich bin auch nicht fortschrittsfeindlich – Nostalgie ist ein schönes Gefühl, aber gehört nicht in die wissenschaftliche Entwicklung projiziert.

Ich glaube nur, daß man möglichst gut unterscheiden sollte, zwischen Forschung und Entwicklung und klinischer Routine, sonst läuft man Gefahr, das Vertrauen unserer Patientinnen zu verlieren.

Dein Peter

*(o. Univ.-Prof. Dr. Peter Husslein,
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Wien)*

Antworten an einen Freund

J. C. Huber

Auf die **freundlich** gestellte Frage nach Metaanalysen, die die klinische Bedeutung und Evidenz von Polymorphismusuntersuchungen bestätigen können, muß man antworten, daß dies tatsächlich ein wichtiger Punkt ist. Trotz der Kürze der Zeit, in der molekularbiologische Untersuchungsmethoden der Medizin zur Verfügung stehen, gibt es bereits derartige Metaanalysen. Erst kürzlich wurde eine solche im Lancet vorgestellt, die die Bedeutung thrombogener Mutationen für den wiederholten Abort demonstriert. Auch für die klinische Relevanz der Mutation im Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Gen gibt es bereits Metaanalysen, ebenso für den Faktor V-Polymorphismus. Das relative Risiko, das dabei zutage tritt, ist keineswegs im Grauzonenbereich: So steigt bei Frauen unter der Hormonersatztherapie, sofern sie homozygote Faktor V Mutanten-Carrier sind, das relative Risiko für thromboembolische Komplikationen um den Faktor 15 an [1]. Liegt eine Mutation im Faktor II vor, so wird durch die Hormonersatztherapie das relative Risiko, einen nicht fatalen Myokardinfarkt im Rahmen der Hormonersatztherapie zu erleiden, um das 10-fache (!) erhöht [2]. Diese Zahlen und auch diese Metaanalysen sind nicht mehr wegzudiskutieren, so daß man dem **unfreundlich** Fragenden mitteilen muß: Gering ist nicht so sehr die Datenlage zur klinischen Relevanz polymorpher Konstellationen in der Frauenheilkunde, sondern eher der Wissensstand darüber.

Trotzdem muß eingeräumt werden, daß man erst am Beginn einer völlig neuen Diagnostik steht, eine Fülle von Fragen warten auf deren Bearbeitung – wichtig ist allerdings, daß man einmal damit beginnt. Offen ist natürlich, ob sich bestimmte Mutationen in unterschiedlichen Populationen

auch klinisch unterschiedlich manifestieren; dies ist anzunehmen, wiewohl man davon ausgehen kann, daß die Blutgerinnung in Honolulu genauso abläuft wie in Alaska und Veränderungen grundlegender physiologischer Vorgänge allgemeine Gültigkeit haben. Daß natürlich auch der epigenetische Code, der durch Umwelt, Ernährung, ja sogar durch die Schwangerschaft beeinflusst wird, eine unterschiedliche Gen-Expression hervorruft und damit Mutanten auch in sehr differenzierter Weise aktiv werden läßt, ist zu erwarten. Um diese Fragen allerdings klären zu können, muß man vorher das kleine Einmaleins der Pharmakogenomik beherrschen bzw. es zu lernen beginnen.

Was die Kosten betrifft, so wird man volkswirtschaftlich nachrechnen können, wieviel Kosten z. B. durch eine tiefe, postpartale Beckenvenenthrombose entstehen – sieht man vom persönlichen Leid ab – und wieviel Untersuchungen mit welchen Kosten verbunden man machen müßte, um eine derartige Komplikation zu vermeiden. Geht man davon aus, daß die Präzision molekularbiologischer Diagnostik weiterhin zunimmt, dann könnten möglicherweise auch ökonomische Gründe eines Tages für sie sprechen.

Die zwei wirklichen Probleme sind allerdings im zweiten Teil der 10 Fragen aufgelistet und inkludieren die kompetente und manchmal auch zeitintensive Aufklärung der Patientin – die mitunter noch nicht optimale Sensitivität und Spezifität muß ihr genauso offen erklärt werden, wie die Möglichkeiten einer klinischen Konsequenz bzw. einer präventiven Strategie, welche sich aus einer derartigen Diagnose ergibt.

Und das wirft das zweite Problem auf: Die medizinische Ausbildung konnte diesem Sachverhalt vor Jahren, als die jetzt aktiven Gynäkologen studierten, noch nicht Rechnung tragen, da damals diese Diagnoseverfahren unbekannt waren. Ob es allerdings gelingt, das Curriculum mit der gleichen

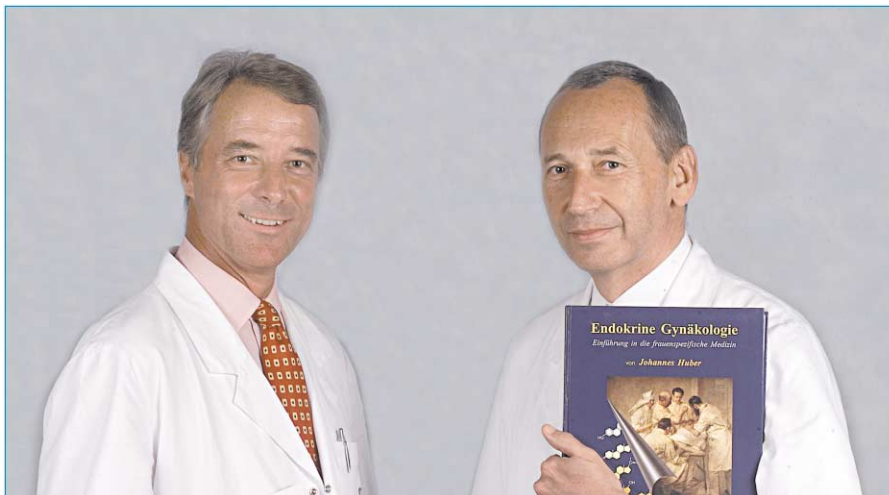
Geschwindigkeit zu adaptieren, mit der der medizinische Fortschritt voranstürmt, bleibt abzuwarten. Im schlechtesten Fall kristallisiert sich tatsächlich eine Zweiklassen-Medizin heraus, die allerdings nicht die Patienten in zwei Klassen einteilt, sondern die Ärzte, und das sollte verhindert werden.

Schlußwort

P. Husslein

Es kommt nicht so sehr darauf an, wer Recht hat, sondern daß wir uns gemeinsam der Wahrheit nähern.

(Sir Karl Popper)



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

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

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)