

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

BURCKHARDT P
Screening für Osteoporose

Journal für Menopause 2004; 11 (4) (Ausgabe für Österreich), 5-8
Journal für Menopause 2004; 11 (4) (Ausgabe für Schweiz), 5-9

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

**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



Screening für Osteoporose

P. Burckhardt

Die Osteoporose wurde von der WHO durch eine erniedrigte Knochendichte definiert, da diese mit erhöhtem Frakturrisiko einhergeht. Da die Knochendichte mit dem Alter absinkt, kann damit die Hälfte der sonst gesunden Bevölkerung im höheren Alter als osteoporotisch und behandlungsbedürftig erklärt werden, was gesundheitsökonomisch nicht haltbar ist. Es erlaubt auch keine optimale „Screening“-Strategie. Zudem ist die DEXA-Methode für ein systematisches Screening zu aufwendig.

Neuerdings wird dem individuellen Frakturrisiko mehr Gewicht gegeben, das nur teilweise von der Knochendichte abhängt, hauptsächlich aber von anderen Risikofaktoren wie Alter, vorgängige Frakturen, Familienanamnese für Osteoporose, Körpergewicht etc. In ein solches globales Screening kann auch die billigere Ultraschall-Methode eingeschlossen werden, die jedoch keine genaue Diagnose und keine Verlaufskontrollen erlaubt. Da die medikamentöse Therapie besonders bei hohem Frakturrisiko kostenwirksam ist, empfiehlt es sich auch, eine individuelle Risiko-Evaluierung in dem Alter und in den Situationen durchzuführen, in welchen das Frakturrisiko ansteigt und eine Therapie noch rechtzeitig und kostenwirksam eingesetzt werden kann, vorausgesetzt, daß die Prophylaxe bereits allgemein empfohlen wurde.

Schlüsselwörter: Frakturrisiko, Risikofaktoren, DEXA, Ultraschall, Kostenwirksamkeit

Screening for Osteoporosis. The WHO defined osteoporosis by decreased bone density, because the latter goes along with an increased fracture risk. Since bone density declines with age, a great part of the otherwise healthy population can be declared osteoporotic and treatable, and this is unacceptable in terms of health economics. It also prevents any optimal screening-strategy. In addition, the DEXA method is too heavy for general screening.

Nowadays, more importance is given to the individual fracture-risk evaluation, which depends only partially from bone density, but principally from age, prevalent fractures, family history, body weight etc. The less expensive bone ultrasound can be included into such a global screening, although it does provide a precise diagnosis and does not allow follow-up controls. Because medical treatment becomes cost-effective when the fracture risk is high, it is recommended to evaluate the individual fracture risk at the age and in the situations where the fracture risk increases significantly and the treatment is still in time and cost-effective, provided that prevention is recommended in general. **J Menopause 2004; 11 (4): 5–8.**

Keywords: Fracture risk, risk factors, DEXA, ultrasound, cost effectiveness

Die Weltgesundheitsorganisation hat die Osteoporose als einen DEXA-Wert definiert, nämlich als eine Knochendichte, gemessen mit DEXA, welche um mehr als 2½ Standard-Abweichungen tiefer liegt, als diejenige einer jungen Vergleichspopulation. Sie hat diesen Entscheid getroffen, weil aufgrund der damaligen epidemiologischen Kenntnisse das lebenslängliche Frakturrisiko unter diesem Grenzwert als nicht mehr akzeptabel betrachtet wurde. Damit wurde die Osteoporose, welche ohne Fraktur asymptomatisch ist, zur Krankheit erklärt, obschon sie eigentlich in vielen Fällen nur bedeutet, daß das Frakturrisiko erhöht ist, wobei der Patient aber noch völlig beschwerdefrei sein kann. Das Prinzip war nicht neu, da die Hypercholesterinämie, als asymptomatischer Risikofaktor, damals bereits als eigenständige Krankheit anerkannt war, sowie auch die arterielle Hypertonie.

Daraus ergab sich auch die Frage, was unternommen werden müßte, um diese im Frühstadium asymptomatische Krankheit so früh wie möglich zu erkennen, d. h. vor Eintreten der ersten Fraktur. Es wurde vorgeschlagen, im Sinne eines eigentlichen „Screenings“ jede Frau wenn möglich einer Knochendichte-Messung zuzuführen, ein für die Gesamtbevölkerung undenkbares Unternehmen, selbst wenn der Preis der Messung tief gehalten wird. Dabei wurde sogar erwogen, dies schon im Alter der Menopause zu tun, oder gar im Alter der maximalen Knochendichte um 35 Jahre, d. h. in einem Alter, wo das Frakturrisiko noch nicht sehr hoch sein kann, und eine Therapie auch nicht unbedingt indiziert ist. Es wurde auch ausgerechnet, daß eine solche Früherfassung gesundheitsökonomisch rentabel sei [1].

Diese unrealistischen Ansätze beruhten auch darauf, daß damals der diagnostische Grenzwert der Knochendichte auch als therapeutische Schwelle betrachtet wurde, in der Absicht, wenn möglich jede somit diagnostizierte Osteoporose einer Therapie zuzuführen. Das hat dazu geführt, daß junge Menschen mit erniedrigter Knochen-

dichte ohne weiteres Frakturrisiko und asymptomatische ältere Menschen, deren Knochendichte ihrem Alter entsprechend normal oder leicht supra-normal war, aber unter dem diagnostischen Schwellenwert lag, behandelt wurden. Um diesen übertriebenen Einsatz teurer therapeutischer Mittel zu vermeiden, wurde erst etliche Jahre später der diagnostische Schwellenwert vom therapeutischen Schwellenwert unterschieden. Dabei wurde darauf hingewiesen, daß einzig das individuelle Frakturrisiko für den Entscheid zur Therapie ausschlaggebend sei.

Zusätzlich mußten sich die eifrigen Kliniker noch belehren lassen, daß eine Screening-Methode nicht einer diagnostischen Methode gleichzusetzen ist. Erst damit waren die Voraussetzungen gegeben, eine eigentliche Screening-Methode auszuarbeiten.

Screening

Eine Screening-Methode muß folgende Voraussetzungen erfüllen: Sie muß der Entdeckung einer Krankheit dienen, welche erfolgreich behandelbar ist (dies trifft für die Osteoporose zu). Sie muß leicht und allgemein anwendbar, d. h. nicht ortsgebunden, und zudem billig sein, wie z. B. die Blutdruck-Messung oder die Cholesterin-Bestimmung. Sie muß eine hohe Sensitivität haben, um wenn möglich keine Krankheitsfälle zu verpassen, und darf dabei mit einer relativ niedrigen Spezifität behaftet sein, d. h. falsch-positive Resultate aufweisen. Sie erfaßt bei einer asymptomatischen Bevölkerung das Risiko, eine Osteoporose zu haben, sie stellt nicht die Diagnose. Im Falle eines hohen Risikos muß die Knochendichte bestimmt werden, die allein zur Diagnose führt.

Die Knochendichte-Messung kann diese Screening-Funktion nicht erfüllen. Erstens ist sie nicht in jeder Gegend leicht zugänglich, zweitens ist sie zu teuer im Ankauf der technischen Einrichtung. Ihr Einsatz erscheint nur dann vernünftig, wenn er eine Fraktion der Bevölkerung betrifft, bei der bereits ein erhöhtes Osteoporoserisiko erkannt worden ist, d. h. bei der bereits ein Screening vorgenommen worden ist. Dazu bieten sich als Alternative der Knochenultraschall sowie die Erfassung der klinischen Risikofaktoren für Osteoporose an.

Aus der Clinique Bois-Cerf, Lausanne
Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Peter Burckhardt, Clinique Bois-Cerf, Av. d'Ouchy 31, CH-1006 Lausanne;
E-Mail: p_burckhardt@bluewin.ch

Bevor die Tauglichkeit solcher Screening-Methoden diskutiert werden kann, muß nochmals darauf hingewiesen werden, daß hier nach einer noch asymptomatischen Krankheit gefahndet wird, welche ein erhöhtes Risiko für eine schwerwiegende symptomatische Krankheit in sich birgt (im Falle der Osteoporose für atraumatische Frakturen), wie dies bei der Hypertonie und bei der Hypercholesterinämie der Fall ist.

Dies führt zur Begriffsverwirrung, nicht nur zwischen Screening, Diagnose und Therapieentscheid, sondern auch zwischen Prophylaxe und Therapie, der vor allem die gesundheitspolitischen Behörden erliegen. Im Falle der Osteoporose wird ein Risiko diagnostiziert, nämlich ein Frakturrisiko, demnach ist die Behandlung der Osteoporose einer Fraktur-Prophylaxe gleichzusetzen. Um eine Prophylaxe der Osteoporose zu fördern, d. h. um zu vermeiden, in ein erhöhtes Frakturrisiko zu gleiten, bedarf es keiner Screening-Methode, da dies die Gesamtbevölkerung betrifft, und durch gesunde Lebenshaltung erreicht werden kann. Erst für den Einsatz gezielter, und je nachdem kostenanfälliger Maßnahmen, wie z. B. Kalzium-Supplementierung, Hormonersatz nach der Menopause, Einsatz von SERMs, Verlaufskontrollen etc., ist die Erkennung eines erhöhten Risikoprofils und damit der Einsatz einer Screening-Methode nötig. Allerdings kann mit einer Screening-Methode eine Prophylaxe gezielt begründet und durchgeführt werden, was wirksamer ist als der Versuch, die Gesamtbevölkerung zu motivieren.

Wahl der Methode

Die DEXA-Methode

Daß die Knochendichte-Messung mit DEXA wohl zur Diagnose einer Osteoporose führt, aber sich nicht als Screening-Methode eignet, ist schon diskutiert worden.

Eine Röntgenuntersuchung ist ebenfalls nicht geeignet, da sie teuer und strahlenbelastend ist und ohne Vorliegen einer Fraktur nicht erlaubt, die Knochendichte, und damit das Frakturrisiko, zu bestimmen. Auch gibt es keine Studien, die ihren Einsatz als Screening-Methode rechtfertigen.

Die röntgenologische Absorptiometrie

Die quantitative Absorptiometrie am Röntgenbild der Hand erlaubt zwar eine Erhebung des Frakturrisikos und ist nicht ortsgelunden (das Röntgenbild wird zur Untersuchung eingeschickt), ist jedoch relativ teuer und bedarf noch des Beweises gesundheitsökonomischer Wirtschaftlichkeit.

Die Ultraschalluntersuchung am Knochen

Die quantitative US-Untersuchung ist die meist untersuchte Methode. Mehrere Studien haben eine signifikante Korrelation zwischen der quantitativen Ultraschallmessung und der DXA-Knochendichtemessung nachgewiesen, für den Einzelfall kann das eine Resultat allerdings nicht das andere ersetzen. Da die Diagnose der Osteoporose offiziell auf dem DEXA-Resultat beruht, ergibt der quantitative Ultraschall eine bestimmte Anzahl falsch positiver und falsch negativer Resultate. Wenn diese Anzahl aufgrund einer großen Datenbank definiert wird, können annähernde Grenzwerte definiert werden, welche das Vorliegen einer Osteoporose wahrscheinlich machen oder mit größter Wahrscheinlichkeit ausschließen. Dabei kann als Grenzwert, der eine Osteoporose „ausschließt“, derjenige Ultraschallwert eingesetzt werden, bei dem die Sensitivität 90 % ist. In einer prospektiven Studie von ca. 7000 70–80jährigen Frauen [2] entsprach dies einem Ultraschall-T-Score von $-1,2$. Andererseits lag der Grenzwert,

unter dem eine Osteoporose mit einer Spezifität von 80 % wahrscheinlich wird, beim Ultraschall-T-Score von $-2,5$. Es überrascht, daß dies genau dem DEXA-Grenzwert entspricht, und läßt annehmen, daß die WHO-Definition der Osteoporose, so willkürlich sie erschien, gut getroffen hatte. Allerdings ist diese Übertragung der $-2,5$ -Score-Limite von der DEXA auf den Ultraschall vorderhand nur in der hier zitierten Studie erlaubt.

Aufgrund dieser Daten wäre es gestattet, zumindest bei älteren Frauen mittels einer Ultraschalluntersuchung auszusagen, ob eine DEXA-Untersuchung notwendig ist (US-T-Score $\leq 1,2$) oder nicht. Ob die Patienten mit einem US-Wert von $\leq 2,5$ -T-Score überhaupt noch eine DEXA-Untersuchung benötigen oder direkt behandelt werden können, muß aufgrund der WHO-Definition der Osteoporose (eine DEXA-Definition), verneint werden. Dazu kommt, daß die US-Untersuchung wegen geringer Reproduzierbarkeit keine Verlaufskontrollen einzelner Patienten gestattet. Gesundheitsökonomische Schätzungen weisen jedoch darauf hin, daß eine solche Verwendung der US-Untersuchung als Screening bereits kostensenkend wäre, da damit eine beträchtliche Anzahl unnötiger DEXA-Messungen vermieden wird.

Es muß aber bedacht werden, daß das eigentliche Risiko, das abgeschätzt werden muß, nicht dasjenige einer Osteoporose ist, sondern dasjenige einer Fraktur. Natürlich wird der DEXA-Wert als der beste Prädiktor des Frakturrisikos betrachtet, aber in großen prospektiven Studien kommt ihm der US-Wert der Ferse nach [3], beide sind darüber hinaus einer plurifaktoriellen Risikoschätzung unterlegen. Somit ist es notwendig geworden, das Frakturrisiko aufgrund mehrerer Faktoren abzuschätzen, d. h. individuell, und eine Screening-Strategie wenn möglich in das Konzept einzubauen.

Das individuelle Risikoprofil

Die Analyse einer schwedischen Datenbank hat erlaubt, das Risiko, in den nächsten 10 Jahren eine Hüftfraktur zu erleiden, aufgrund von Alter und DEXA-Wert festzulegen [4]. Dabei ist der Einfluß des Alters sehr stark, wie schon seit langem bekannt, und erlaubt, für jeden DEXA-Wert und für jedes Alter sein eigenes Risiko zu bestimmen.

Klinische Risikofaktoren

Nun sind aber noch mehrere andere Risikofaktoren in Betracht zu ziehen. Je nach Studie haben sie eine andere Gewichtung. Im allgemeinen können sie jedoch in zwei Gruppen eingeteilt werden: 1. Faktoren, die das Risiko mindestens verdoppeln, d. h. mit einem relativen Risiko von 2 oder mehr: fortgeschrittenes Alter, tiefe Knochendichte, vorliegende osteoporotische Fraktur, Osteoporose bei einem Elternteil, Body-mass-Index (BMI) $< 18,5$ kg/m², frühzeitige Menopause, Hypogonadismus, Kortikoidtherapie, Anorexia nervosa, Sprue. 2. Weiters Faktoren von geringerem Gewicht, mit einem RR zwischen 1 und 2: Estrogen-Insuffizienz, < 30 Jahre mit endogenen Estrogenen, niedrige Kalziumeinnahme, primärer Hyperparathyreoidismus, rheumatoide Arthritis, Diabetes, Alkoholabusus, Hyperthyreose. Dazu kommen die Faktoren, welche – vor allem bei Älteren – das Sturzrisiko, und damit auch das Hüftfrakturrisiko, erhöhen.

In mehreren Querschnittsstudien sind diese Faktoren numerisch gewichtet worden, es sollten für einen solchen mathematischen Einsatz jedoch nur die Resultate aus prospektiven Studien verwendet werden.

Ein Beispiel ist der klinische Score, der aufgrund der prospektiven SOF-Studie [5] anhand von 6989 Frauen im

Alter von ± 76 Jahren errechnet worden ist, und den DEXA-Wert einschließt [6]. Er schließt folgende Risikofaktoren ein: Alter, Frakturen nach 50 Jahren, Gewicht, Rauchen, Hüftfraktur bei Mutter, Stuhltest – und berechnet das Frakturrisiko für die nächsten 5 Jahre, was für den klinischen Gebrauch nützlicher ist als eine 10-Jahres-Prognose. So betraf das 5-Jahres-Risiko für eine Hüftfraktur beispielsweise 5 %, wenn der Score zwischen 7 und 8 lag – eine klare und scheinbar klinisch einsetzbare Evaluierung. Derselbe Score wurde auch für die Epidos-Studie eingesetzt und ergab ebenfalls brauchbare, aber andere Resultate. Zum Beispiel erreichte das 4-Jahres-Risiko 5 %, wenn der Score zwischen 9 und 10 lag. Dies zeigt, daß der Einsatz eines Risiko-Scores nur dann erlaubt ist, wenn die Population, welche der Errechnung des Scores zugrunde lag, mit dem Profil der Patientin vergleichbar ist.

Die in der prospektiven SEMOF-Studie bei ca. 7000 Frauen im Alter von ± 75 Jahren untersuchten Risikofaktoren wurden einzeln auf ihre Aussagekraft untersucht und gewichtet und in einem Score zusammengefaßt. Dieser Score ergab eine höhere prospektive Frakturrisiko-Vorausage als die US-Untersuchung allein.

Damit wird in Zukunft der Patient nicht mehr nur aufgrund der DEXA-Messung als knochengesund oder osteoporotisch und damit behandelbar bezeichnet, sondern er wird individuell auf sein eigenes Frakturrisiko abgeklärt, wobei DEXA oder US zusammen mit Alter und Risikofaktoren in die Evaluierung einbezogen werden. Bleibt noch offen, welches Frakturrisiko als noch akzeptabel und welches als behandlungsbedürftig bezeichnet werden wird: mehr als 5 % über die nächsten 5 Jahre, 10 % über 10 Jahre?

Screening im Hinblick auf das individuelle Risikoprofil

Mit der Möglichkeit, das individuelle Frakturrisiko zu bestimmen, erwächst auch die Absicht, dieses individuelle Risiko zur Indikation für eine Behandlung zu machen. Damit wäre nicht mehr nur der DEXA-Wert ausschlaggebend. Patienten mit gleichem DEXA-Wert wären behandlungsdürftig oder nicht, je nach ihrem Alter und weiterem Risikoprofil. So müßten gewisse Fälle mit „normaler“ DEXA unbedingt behandelt werden, während andere keiner Therapie bedürfen. Um einen möglichst großen Anteil der Bevölkerung dieser Evaluation zuzuführen, bedarf es einer Screening-Strategie, welche diese neuen Aspekte in Betracht zieht. Sie könnte folgenden Richtlinien folgen:

Die erste Untersuchung obliegt dem Hausarzt und umfaßt Anamnese sowie Messung des Gewichtes und der Körpergröße. Sollte diese Untersuchung auf ein stark erhöhtes Risiko für Osteoporose hinweisen, wird eine DEXA-Messung verordnet, welche – zusammen mit dem Risikoprofil – die Entscheidung für oder gegen eine Therapie ermöglicht. Dies wird eine Minderheit der Bevölkerung betreffen. Ergibt die Untersuchung ein mäßig erhöhtes Risiko, so kann die US-Untersuchung eingesetzt werden. Sie wird gestatten, die DEXA-Messung in einem erheblichen Anteil der Bevölkerung zu vermeiden, falls

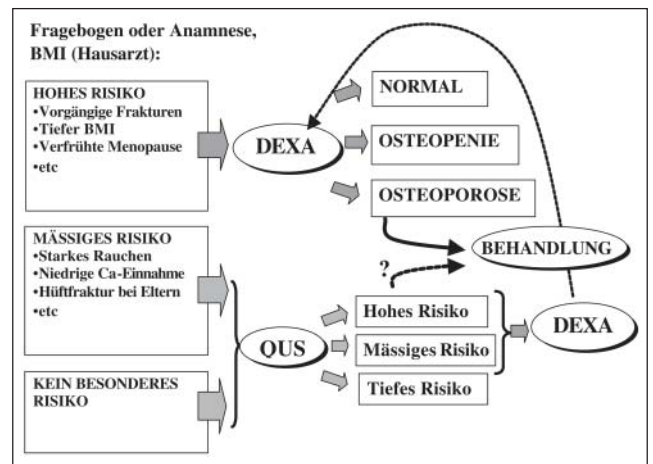


Abbildung 1: Vorschlag für eine Screening-Strategie

das US-Resultat einen relativ hohen Wert ergibt (z. B. T-Score $\geq 1,2$). Bei tieferliegendem Wert wäre eine DEXA-Messung, mit der entsprechenden Konsequenz, indiziert. Bei sehr tiefem US-Resultat (z. B. $< -2,5$ T-Score), wo die Wahrscheinlichkeit einer Osteoporose hoch ist, könnte direkt therapiert werden, da ja bereits auch ein als mäßig gewichtetes Risikoprofil vorliegt (Abb. 1).

Dieses Vorgehen ist lediglich ein Vorschlag. Jeder einzelne Schritt muß noch epidemiologisch und gesundheitsökonomisch evaluiert werden. Dazu kommt, daß – wie schon besprochen – in großen Datenbanken prospektiver Studien die Risikofaktoren in Scores ausgedrückt werden können. Diese Ansätze sind Themen der derzeitigen Forschung und werden in den nächsten Jahren in die Praxis umsetzbar sein.

Literatur:

1. Tosteson AN, Rosenthal DI, Melton LJ 3rd, Weinstein MC. Cost effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis: bone densitometry and hormone replacement therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 594–603.
2. Hans D, Hartl F, Krieg MA. Device-specific weighted T-score for two quantitative ultrasounds: operational propositions for the management of osteoporosis for 65 years and older women in Switzerland (EPIDOS – 3 yrs, ± 80 yrs). *Osteoporosis Int* 2003; 14: 251–8.
3. Krieg MA, Cornuz J, Ruffieux C, Sandini L, Büche D, Dambacher MA, Hartl F, Häuselmann HJ, Kraenzlin M, Lippuner K, Neff M, Pancaldi P, Rizzoli R, Tanzi F, Theiler R, Tyndall A, Wimpfheimer K, Burckhardt P. Comparison of three bone ultrasounds for determining non vertebral fractures odds ratios – case-control study. *J Bone Min Res* 2003; 18: 1261–6.
4. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 989–95.
5. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1997; 157: 629–34.
6. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseney MS, Johnell O. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 519–28.



Prof. Dr. med. Peter Burckhardt

Geboren 1939 in Basel. Medizinstudium an der Universität Basel, Promotion 1965. Assistenzarzt für Interne Medizin in Niederbipp (1966), Aarau (1967). Danach Laufbahn an der Abteilung für Interne Medizin der Universitätsklinik Lausanne (unterbrochen durch Forschungsaufenthalte am Massachusetts General Hospital, Endocrine Unit 1971–1972 und 1977): ab 1968 als Assistenzarzt für Interne Medizin, ab 1972 als Oberarzt, ab 1978 als Leiter der Endokrinologie. Seit 1982 Professor für Innere Medizin und Departementsvorsteher, von 1992–2004 Leiter der Medizinischen Abteilung A, Universitätsklinik Lausanne. Gründer und eh. Präsident der Schweizerischen Vereinigung gegen Osteoporose, eh. Präsident der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin, Direktionsmitglied der International Osteoporosis Foundation. Mitglied zahlreicher weiterer nationaler und internationaler Gesellschaften.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)