

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Osteoporose bei Mb. Bechterew -
neue Ansätze**

Obermayer-Pietsch B, Aglas F

Hermann J, Leb G, Tauber G

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskelettale Erkrankungen

1999; 6 (3), 7-13

Homepage:

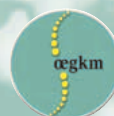
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**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



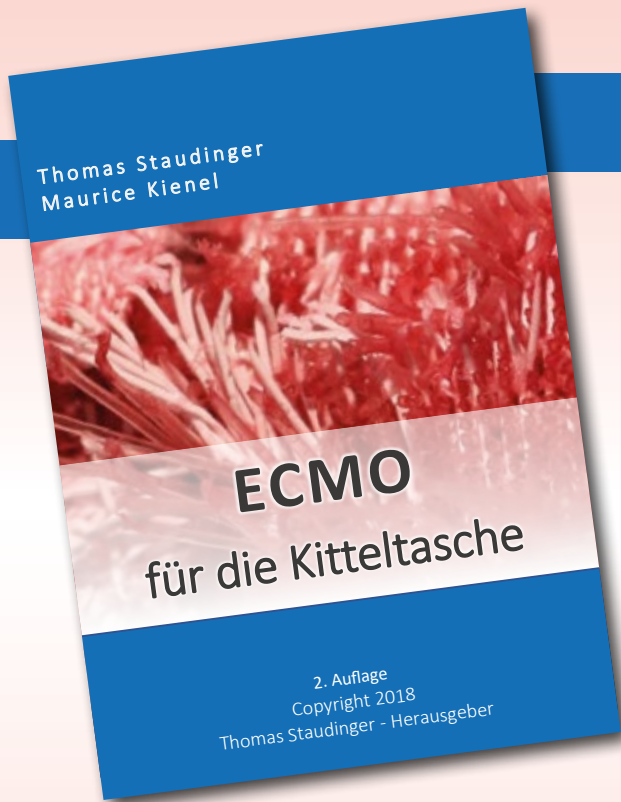
Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



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



Ab sofort in unserem Verlag

Thomas Staudinger
Maurice Kienel

ECMO

für die Kitteltasche

2. Auflage Jänner 2019
ISBN 978-3-901299-65-0
78 Seiten, div. Abbildungen
19.80 EUR

Krause & Pachernegg
GmbH

Bestellen Sie noch heute Ihr Exemplar auf
www.kup.at/cd-buch/75-bestellung.html

OSTEOPOROSE BEI Mb. BECHTEREW – NEUE ANSÄTZE

Summary

Axial osteoporosis and concomitant vertebral fractures are a frequent symptom of ankylosing spondylitis (MbB), first described in 1990. As a possible genetic component of osteoporosis, an association between bone mineral density (BMD), FokI- and BsmI-polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene has been reported. In the present study, we investigated the relationships between these polymorphisms, bone metabolism and BMD in patients with MbB.

Activity indices and morphological parameters, as well as measurements of lumbar and femoral BMD using Dual-X-Ray-Absorptiometry were collected from 47 MbB patients with a control group of 52 healthy individuals of the same age. The laboratory specifications included biochemical activity parameters and HLA typification, as well as markers of bone metabolism. Genomic DNA was pre-

pared from peripheral leukocytes. Using Polymerase Chain Reaction (PCR) and subsequent FokI and BsmI restriction, the VDR-genotype was determined according to absence or presence of restriction sites (f/b or F/B).

MbB patients showed osteoporosis more frequently than the healthy controls. A mapping of activity indices, BMD and bone metabolism parameters to the genotypes for male MbB patients showed an association of the lumbar BMD as well as of the biochemical activity parameters with the used FokI-genotypes but not with BsmI-genotypes of the VDR.

The pathophysiological mechanisms of this association are unclear, especially with respect to MbB inflammatory activity. An early assessment of the risk of osteoporosis among MbB patients using molecular biological tests could make possible timely preventive measures or therapy.

ren Leukozyten wurde genomische DNA präpariert und mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und anschließender FokI- und BsmI-Restriktion der VDR-Genotyp nach vorhandenen bzw. fehlenden Schnittstellen (f/b bzw. F/B) bestimmt.

Bei MbB-Patienten fand sich eine Osteoporose deutlich häufiger als in der Kontrollgruppe. Eine Zuordnung von Aktivitätsindizes, BMD und Knochenstoffwechsellparametern zu den Genotypen zeigte bei männlichen MbB-Patienten sowohl eine Assoziation der WS-Knochendichte als auch der Entzündungsmarker mit FokI-, nicht jedoch mit BsmI-Genotypen des VDR.

Die pathophysiologischen Mechanismen dieser Assoziation, insbesondere mit der entzündlichen Aktivität des Mb. Bechterew, sind noch ungeklärt. Eine frühzeitige Erfassung des Osteoporoserisikos bei MbB-Patienten mittels molekularbiologischer Tests könnte eine rechtzeitige Prophylaxe und Therapie dieser Komplikation ermöglichen.

ZUSAMMENFASSUNG

Eine axiale Osteoporose und daraus resultierende vertebrale Kompressionsfrakturen sind häufige Symptome eines Mb. Bechterew (MbB, Spondylarthritis ankylosans). Als ein möglicher genetischer Faktor der Osteoporose wurde eine Assoziation der Knochendichte (BMD) mit BsmI- und FokI-Polymorphismen im Vitamin D-Rezeptor-(VDR-)Gen publiziert. In der vorliegenden Studie wurden die Beziehungen

zwischen diesen Polymorphismen, Knochenstoffwechsel, BMD und Aktivitätsindizes bei Patienten mit MbB untersucht.

Bei 47 MbB-Patienten wurden Aktivitätsindizes und morphologische Parameter sowie BMD-Messungen (Dual-Röntgen-Absorptiometrie) an Wirbelsäule und Schenkelhals im Vergleich zu 52 gesunden, altersgleichen Personen erhoben. Die Laborbestimmungen umfaßten biochemische Aktivitätsparameter, HLA-Typisierung sowie Knochenan- und -abbaumarker. Aus periphe-

EINLEITUNG

Die ankylosierende Spondylarthritis (MbB) ist eine bevorzugt am Achsen skelett lokalisierte, schubweise verlaufende, chronische Entzündung, charakterisiert durch den Einfluß genetischer Faktoren (z. B. HLA-B27) und das Fehlen von Rheumafaktoren („seronegativ“). Ein bekanntes Merkmal bei fortgeschrittener MbB ist die vertebrale Osteoporose [1]. Eine Syndesmophytenbildung schützt die steife Wirbel-

säule nicht gegen Frakturen, diese tragen vielmehr zur Ausbildung von WS-Deformierung und Rückenschmerzen bei. Die Ursache einer lumbalen Osteoporose könnte unter anderem in einer Immobilisation der Patienten, vermutlich aber auch in einer Freisetzung von Zytokinen aus Entzündungszellen im paraspinalen Gewebe bedingt sein. Mit hoher Wahrscheinlichkeit spielen genetische Faktoren neben Umwelteinflüssen wie Ernährung und Bewegung eine zusätzliche Rolle bei der Entstehung von Osteoporose [2, 3].

Verschiedenste Kandidatengene wurden bisher als eventuelle Steuergene des Knochenstoffwechsels untersucht. Als eine mögliche genetische Komponente der Knochendichte (BMD) wurden Polymorphismen im Vitamin D-Rezeptor-Gen (VDR) in Assoziation zur Osteoporose erstmals 1994 publiziert [4]. Weitere Untersuchungen mit Polymorphismen am 3'- und 5'-Ende des VDR (*BsmI* und *FokI*) folgten und erbrachten teilweise kontroverse Ergebnisse [5–8]. Die Bestimmung dieser und anderer mit Osteoporose assoziierten Kandidatengene könnte in Zukunft eine Charakterisierung von Risikopatienten ermöglichen. Daher wäre insbesondere bei den meist jungen Patienten, die an MbB leiden, eine frühe Prävention osteoporotischer Komplikationen wie der WS-Kompressionsfrakturen sinnvoll.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, eine mögliche Assoziation von Polymorphismen des VDR-Gens (*BsmI*- und *FokI*-Polymorphismen) mit dem Knochenstoffwechsel und der BMD bei MbB-

Patienten zu untersuchen, um einen möglichen Risikoparameter zu evaluieren.

PATIENTEN UND METHODEN

In der vorliegenden Studie wurden Daten von 47 Patienten mit Mb. Bechterew (MbB, Spondylarthritis ankylosans, 14 Frauen und 33 Männer) im Alter von 20–55 Jahren und von 52 gesunden, altersgleichen Personen (43 Frauen und 9 Männer) als Kontrollgruppe erhoben.

Neben Anamnese und klinischer Untersuchung wurden bei MbB-Patienten die Krankheitsdauer in Jahren, das Stadium nach Ott sowie der Gebrauch von Cortison und NSAR und die regelmäßige Durchführung einer Heilgymnastik mittels Fragebogen erhoben.

Eine globale Schmerzbeurteilung durch den Patienten erfolgte auf einer visuellen Analogskala von 0–100: 0–30 = milder Schmerz, 31–60 = mäßig, 61–100 = schwer. Die Dauer der Morgensteifigkeit der Wirbelsäule wurde von den Patienten in Minuten angegeben. Eine Bewegungseinschränkung wurde durch das Ausmaß von Fingerspitzen-Boden-Abstand in cm (normal 0 cm), Okziput-Wand-Abstand in cm (normal 0 cm), das Ausmaß der BWS-Beweglichkeit (OTT, normal > 2 cm) und der LWS-Beweglichkeit in cm (SCHÖBER, normal > 4 cm) sowie durch den Atemindex (Thoraxumfangsdifferenz ex-/inspiratorisch, normal > 5 cm) gemessen.

Entzündungsparameter im Serum waren Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG, Normalwert: m bis 15,

w bis 20 mm/h) und C-reaktives Protein (CRP, Normalwert: < 5 mg/L). Neben dem aktuellen CRP wurde das Median-CRP als Mittel aus allen verfügbaren Messungen der letzten drei Jahre (0–6 = inaktiv, 6,1–19,9 = intermediär, > 19,9 = aktiv) erhoben. Eine HLA-B27-Typisierung wurde durchgeführt.

Als Knochenstoffwechselfparameter im Serum wurden Osteocalcin (OC, Normalwert: 3–10 ng/ml) und Alkalische Phosphatase (AP, Normalwert: 70–150 U/L) sowie im Harn Deoxypyridinolin (DPD, Normalwert: w: 0,09–0,4 ng/ml, m: 0,08–0,3 ng/ml) bestimmt. Für die molekularbiologische Genotypisierung wurde aus peripheren Leukozyten mittels Phenol-Chloroform-Präparation genomische DNA gewonnen. Nach einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und anschließender *FokI*- und *BsmI*-Restriktion [4, 5] wurde der Genotyp nach vorhandenen bzw. fehlenden Schnittstellen (f/b bzw. F/B) mittels Gelelektrophorese bestimmt.

Die Knochendichte (BMD) wurde an der Wirbelsäule (WS, L1–L4) und am Schenkelhals (Neck, Ward'sches Dreieck) mittels Dual-Röntgen-Absorption (DXA) in g/cm² gemessen. Zur Klassifikation der BMD wurden T- und Z-Scores nach WHO-Definition herangezogen.

In der statistischen Auswertung sind Daten, außer bei gesonderter Kennzeichnung, als Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt. Abhängig von Varianz und Normalverteilung wurden Student t-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test verwendet. Weiters wurden bei Gruppenvergleichen Chi-Quadrat-Test und ANOVA eingesetzt.

Ein p-Wert von weniger als 0,05 wurde als statistisch signifikant festgelegt.

ERGEBNISSE

Die mittlere Krankheitsdauer der MbB-Patienten betrug 11 ± 8 Jahre. Allgemeine Parameter wie Alter und BMI waren ebenso wie OC, AP und DPD-Werte zwischen Patienten- und Kontrollgruppe insgesamt statistisch nicht unterschiedlich.

Die mittlere Blutsenkungsgeschwindigkeit war bei MbB-Patienten mit 24 ± 21 mm/h und das C-reaktive Protein mit $17,8 \pm 20$ mg/L erhöht. 42% der Patienten waren im I. Stadium, 30% im II. Stadium, 17% im III. Stadium und 11% der Patienten im IV. Stadium nach Ott. 34 Patienten bekamen zum Untersuchungszeitpunkt nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und 2 Patienten Cortison verabreicht. Bei der HLA-B27-Bestimmung waren 38 von 47 Patienten positiv.

Die Knochendichtemessung an der WS sowie der entsprechende Z-Score waren bei den Bechterew-Patienten im Vergleich zu den Gesunden signifikant vermindert ($0,984 \pm 0,2$ vs. $1,081 \pm 0,1$ g/cm², $p = 0,004$, bzw. $-0,54 \pm 1,7$ vs. $0,39 \pm 1$, $p = 0,005$). Knochendichtemessungen am Femur der MbB-Patienten (ohne Vergleichsmessung der Kontrollgruppe) lagen im Osteopenie-Bereich. 15% der Bechterew-Patienten hatten an der WS, 23% am Schenkelhals eine densitometrisch faßbare Osteoporose mit T-Scores unter $-2,5$ Standardabweichungen unter dem Mittelwert junger gesun-

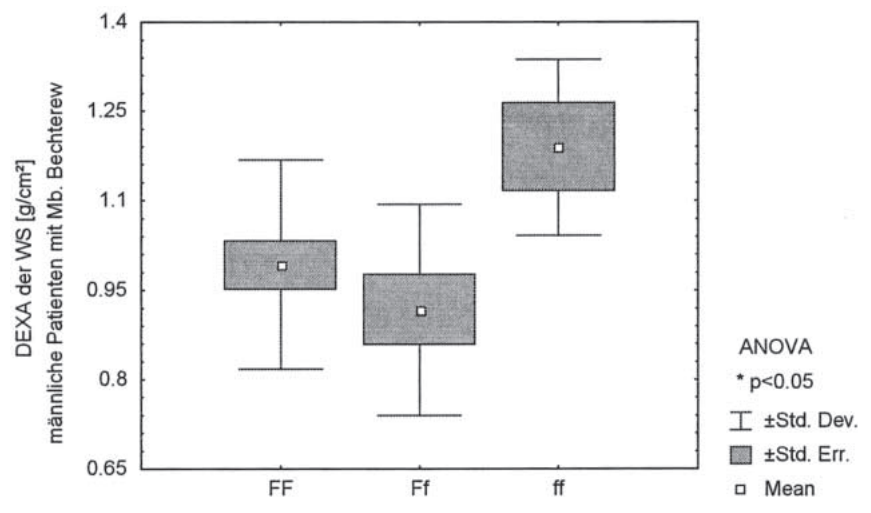
der Erwachsener. Im Vergleich dazu wiesen in der Kontrollgruppe nur 4% der Probanden eine Osteoporose an der WS auf. Ein Vergleich der BMD-Werte unterschiedlicher Stadien nach Ott zeigte eine leichte, jedoch nicht signifikante Zunahme der Knochendichte im Stadium IV.

Innerhalb der Gruppe der Männer mit MbB zeigte sich eine deutliche Assoziation der BMD mit den *FokI*-Genotypen (s. Tab. 1) mit den niedrigsten BMD-Werten für die Gruppen FF und Ff ($p = 0,05$, s. Abb. 1), die in allen Stadien gleich war. BSG sowie medianes und aktuelles CRP waren für den

Tabelle 1: Gegenüberstellung von männlichen Patienten mit Mb. Bechterew abhängig vom VDR-*FokI*-Genotyp hinsichtlich Markern des Knochenstoffwechsels (Osteocalcin = OC, Alkalische Phosphatase = AP, Deoxypyridinoline im Harn = DPD), der Knochendichte an der Wirbelsäule (DEXA/WS, Z-Score, T-Score) sowie Parametern der entzündlichen Aktivität im Serum (Blutsenkungsgeschwindigkeit = BSG, medianes C-reaktives Protein = medCRP, aktuelles CRP = aktCRP). Auswertung mittels ANOVA, * = signifikante p-Werte.

Parameter	Männer mit MbB abh. <i>FokI</i> -Genotyp			p-Wert
	Mean ± Std.Dev.			
	FF	Ff	ff	
OC [ng/ml]	$7,0 \pm 3$	$7,8 \pm 2$	$8,4 \pm 4$	0,78
AP [U/L]	121 ± 34	114 ± 38	133 ± 18	0,10
DPD im Harn [ng/ml]	$0,24 \pm 0,25$	$0,15 \pm 0,06$	$0,11 \pm 0,05$	0,25
DEXA/WS [g/cm ²]	$0,992 \pm 0,2$	$0,916 \pm 0,2$	$1,189 \pm 0,1$	0,05*
DEXA/WS [Z-Score]	$-0,68 \pm 2$	$-1,33 \pm 1$	$1,93 \pm 1$	0,02*
DEXA/WS [T-Score]	$-0,88 \pm 2$	$-1,61 \pm 2$	$0,99 \pm 1$	0,03*
BSG [mm/h]	30 ± 25	19 ± 20	12 ± 5	0,05*
medCRP [mg/L]	$23,1 \pm 23$	$19,8 \pm 24$	$12,6 \pm 9$	0,04*
aktCRP [mg/L]	$25,2 \pm 30$	$9,7 \pm 11$	$7,2 \pm 3$	0,04*

Abbildung 1: Knochendichtewerte an der Wirbelsäule [g/cm²] bei männlichen Patienten mit Mb. Bechterew, abhängig von *FokI*-Genotypen des VDR (FF, Ff, ff). Auswertung mittels ANOVA, $p < 0,05$



Genotyp FF am höchsten ($p = 0,05$, s. Abb. 2).

Eine ähnliche Assoziation der BMD-Werte hinsichtlich des *FokI*-Polymorphismus des VDR konnte in der Kontrollgruppe nicht nachgewiesen werden. Ebenso war eine statistische Assoziation von *BsmI*-Genotyp und BMD weder bei Patienten mit MbB noch bei gesunden Kontrollen nachweisbar.

DISKUSSION

Im Vordergrund der Charakterisierung eines Mb. Bechterew (MbB) stand zunächst meist die Pathogenese der Knochenneubildung und der Verkalkung des Bandapparates. Erst Ralston und Mitarb. [1] zeigten in einer Studie 1990, daß eine axiale Osteoporose eine oft unerkannte Komplikation eines MbB darstellt und in einem hohen Anteil der Fälle zu osteo-

porotischen Frakturen führt. Bei unseren Untersuchungen waren die mittlere Knochendichte an der Wirbelsäule und der entsprechende Z-Score bei den MbB-Patienten im Vergleich zu den Gesunden signifikant vermindert, Patienten mit MbB hatten trotz des vergleichsweise jugendlichen Alters gehäuft BMD-Werte im osteoporotischen Bereich. Dies traf vor allem auf männliche MbB-Patienten zu.

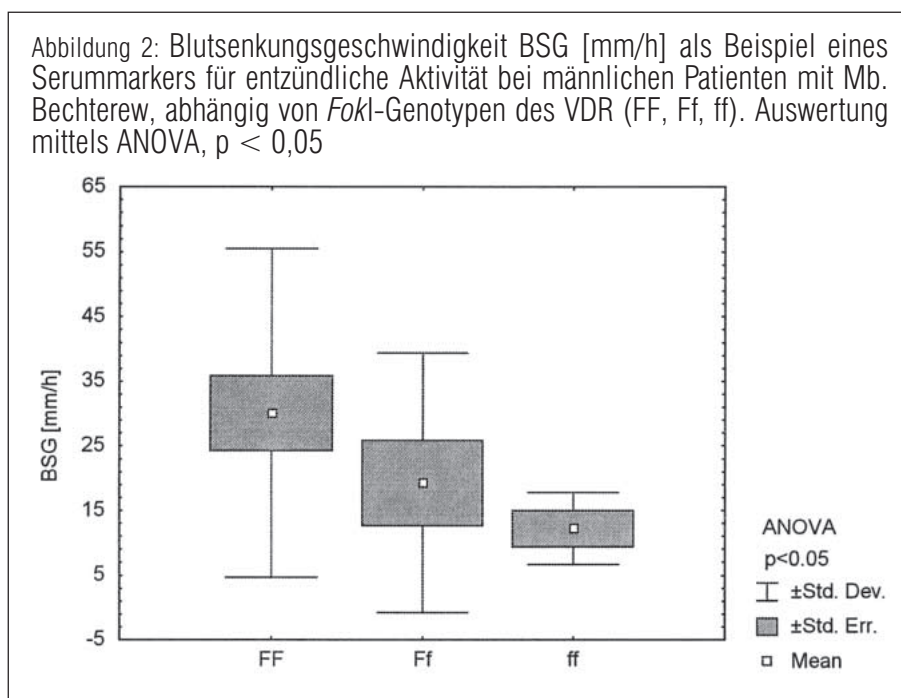
Neue Untersuchungen zu einem Translations-Initiations-Polymorphismus des VDR, charakterisiert durch das Restriktionsenzym *FokI* [5, 6], weisen auf eine mögliche Assoziation einer verminderten Knochendichte und einer genetische Prädisposition bei Trägern bestimmter Genotypen hin. Durch diesen aktiven Polymorphismus verkürzt sich der VDR bei der Translation bei FF-Genotypen um drei Aminosäuren. Träger des Genotyps ff hatten in einer epide-

miologischen Studie mit gesunden Probanden im Vergleich zu den anderen Genotypen eine erniedrigte Knochendichte.

In unserem Untersuchungskollektiv fand sich ebenfalls eine signifikante Assoziation der BMD mit dem *FokI*-Genotyp, allerdings wiesen männliche MbB-Patienten mit den Genotypen FF und Ff im Vergleich zu Patienten mit ff-Genotyp eine signifikant niedrigere Knochendichte an der WS, in geringerem Maß auch an anderen Meßorten auf. Ebenso war die Aktivität der Entzündungsparameter signifikant unterschiedlich. So fand sich bei Männern mit homozygotem FF-Genotyp eine signifikante Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des medianen CRPs, die zugleich auch die geringste Knochendichte aufwiesen.

Eine pathophysiologische Zuordnung ist aufgrund der präliminären Daten und der relativ geringen Fallzahl nur hypothetisch möglich. Das Vitamin D als zentrales Steuerhormon im Knochenstoffwechsel [9] ist in seiner Bedeutung unbestritten. Neue Ergebnisse zur Bedeutung von Vitamin D aus dem Bereich der Immunologie haben eine mögliche immun-suppressive Wirkung von Vitamin D zum Thema [10, 11], wobei den Untersuchungen im Rahmen entzündlicher Gelenkerkrankungen besonderes Interesse zukommt [12]. Denkbar ist eine Involvierung von Vitamin D und VDR in die Regulation der Entzündungskaskade im Rahmen entzündlicher Erkrankungen wie des MbB; dies insbesondere, weil verschiedene *FokI*-Genotypen in der Translation des VDR tatsächlich unterschiedlich lange mRNA-Stränge bewir-

Abbildung 2: Blutsenkungsgeschwindigkeit BSG [mm/h] als Beispiel eines Serummarkers für entzündliche Aktivität bei männlichen Patienten mit Mb. Bechterew, abhängig von *FokI*-Genotypen des VDR (FF, Ff, ff). Auswertung mittels ANOVA, $p < 0,05$



ken und damit einen geänderten VDR in allen Körperzellen exprimieren. Da die Hauptaktivität des MbB an der WS zu finden ist, erscheint daher eine lumbal betonte Entzündungsaktivität und spätere Osteoporose denkbar. Inwieweit der Vitamin D-Stoffwechsel über unterschiedliche VDR-Typen auch immunsuppressiv oder entzündungsfördernd wirken kann, ist noch nicht geklärt.

Insgesamt erscheint der *Fokl*-Polymorphismus des VDR-Gens als interessanter genetischer Marker der BMD und der entzündlichen Aktivität bei Patienten mit MbB. Ob Vitamin D bei Bechterew-Patienten zukünftig als Therapeutikum einsetzbar ist, oder ob eine Vitamin D-Applikation für Teile dieser Patienten von Nachteil ist, müssen zukünftige Studien, insbesondere nach Kenntnis der Pathomechanismen, klären.

Literatur:

1. Ralston SH, Grant DKU, Brzeski M, Sturrock RD. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *J Bone Miner Res* 1990; 300: 563–5.
2. Kelly PJ, Hopper JL, Macaskill GT, Pocock NA, Sambrook PN, Eisman JA.

Genetic factors in bone turnover. *J Clin Endocrinol Metabol* 1991; 72: 808–13.

3. Krall EA, Dawson-Hughes B. Hereditary and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1–9.

4. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, et al. Prediction in bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284–7.

5. Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Luz Villa M, Marcus R, Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin d receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal mexican-american woman. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1850–5.

6. Harris S, Ross Eccleshall T, Gross C, Dawson-Hughes B, Feldman D: The vitamin D receptor start codon polymorphism (FokI) and bone mineral density in premenopausal american black and white woman. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1043–8.

7. Eisman JA. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: an affirmative view. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1289–93.

8. Peacock M. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: a contrasting view. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1294–7.

9. Gallagher JC, Riggs BL. Action of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on calcium balance and bone turnover and its effects on vertebral fracture rate. *Metabolism* 1990; 4 (Suppl 1): 30–4.

10. Spittler A, Willheim M, Leumetzer F, Ohler R, Krugluger W, Reissner C, Lucas T, Brodowicz T, Roth E, Boltz-Nitulescu G. Effects of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D-3 and cytokines on the expressin of MHC antigens, complement receptors and other antigens on human blood monocytes and U937 cells: Role in cell differentiation, activation and phagocytosis. *Immunology* 1997; 90: 286–93.

11. D'Ambrosio P, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P, Lang R, Sinigaglia F, Panina-Bordignon P. Inhibition of IL12-production by 1 α 25(OH) $_2$ D $_3$ -Involvement of NF-kappa B downregulation in transkriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest* 1998; 101: 252–62.

12. Larsson P, Mattsson L, Klareskog L, Johnsson C. A vitamin D analogue (MC1288) has immunomodulatory properties and suppresses collagen-induced arthritis (CIA) without causing hypercalcaemia. *Clin Exp Immunology* 1998, 114: 277–83.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. med. Barbara Obermayer-Pietsch
Abteilung Endokrinologie/Nuklearmedizin, Medizinische
Universitätsklinik Graz, A-8036
Graz, Auenbruggerplatz 15
E-mail:
barbara.obermayer@kfunigraz.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](#)