

Unsere Räucherkegel fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«
– Wolf-Dieter Storl

synthetische
OHNE
Zusätze

Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk
aus dem *Schneeberg*«
L A N D



www.waldweihrauch.at

Für Sie gelesen

Effectiveness of Bisphosphonates on Nonvertebral and Hip Fractures in the First Year of Therapy: the Risedronate and Alendronate (REAL) Cohort Study

Silverman SL et al.
Osteoporos Int 2007; 18: 25–34.

Einleitung

Orale Bisphosphonate (BIS) sind die am häufigsten verwendeten Pharmaka zur Behandlung der Osteoporose. Für Alendronat (ALN), Risedronat (RIS) und Ibandronat wurde in randomisierten klinischen Studien eine vergleichbare Wirkung in der Reduktion des vertebrealen Frakturrisikos gezeigt. Die Wirkung auf nicht vertebrale Frakturen dürfte unterschiedlich sein, wenn auch die Studien nicht direkt miteinander vergleichbar sind. In den primären Analysen der 3-Jahres-Studien reduzierte RIS die Inzidenz nicht vertebrealer Frakturen um bis zu 39 % [1, 2], ALN um bis zu 21 % [3–5], während Ibandronat keine Wirkung zeigte [6]. Der Wirkungseintritt in der Reduktion der nicht vertebrealen Frakturen konnte in Post-hoc-Analysen dieser Studien für RIS nach 6 Monaten [7] nachgewiesen werden, für 10 mg ALN nach 12 Monaten [8] und für 5 mg/10 mg ALN nach 24 Monaten [9]. Diese möglichen Unterschiede im Ausmaß und Beginn der Frakturrisikoreduktion könnten durch Unterschiede in Struktur, Wirkstärke und Bindungseigenschaften der BIS bedingt sein.

Die einzige bisherige direkte Vergleichsstudie von BIS verwendet Surrogat-Endpunkte, wie Änderung von Knochendichte und Knochenumsatzmarkern [10]. Aber die Assoziation von Änderungen dieser Surrogate und nachfolgender Frakturrisikoreduktion ist in verschiedenen Studien nicht konsistent [11, 12]. Observationsstudien in großen Populationen bieten die Möglichkeit, harte Endpunkte wie z. B. Hüftfrakturen zu erfassen. Allerdings könnte durch das nicht randomisierte Design solcher Studien ein Bias entstehen und irreführende Ergebnisse produzieren. Dem kann man durch statistische Anpassung bzgl. bekannter Risikounterschiede zwischen den Grup-

pen entgegenwirken. Auch sollten bei verfügbaren ähnlichen Behandlungsmöglichkeiten zwischen den Behandlungsgruppen keine großen Unterschiede in prognostischen Faktoren bestehen.

Da das einmal wöchentliche RIS und ALN seit 2002 in den USA verfügbar sind, konnte deren Auswirkung auf die Frakturrisikoreduktion bei einer großen Zahl von Patientinnen in der täglichen klinischen Praxis untersucht werden. Dazu wurde die Inzidenz von Hüft- und nicht vertebrealen Frakturen insgesamt bei ≥ 65 -jährigen Frauen erfasst, die eine solche Therapie begonnen hatten.

Methodik

Die Datenquellen waren kommerziell erhältliche Datensets von zwei großen Versicherungsdatenbanken, Ingenix Lab/Rx und MedStat MarketScan, mit zwölf Millionen PatientInnen aus 34 US-Staaten, in denen u. a. Diagnosen (ICD-9-CM Code) und abgegebene Medikamente (National Drug Code, NDC) erfasst sind.

Aus diesen Daten wurden ≥ 65 -jährige Frauen ausgewählt, die nach dem Juli 2002 einmal wöchentliches ALN (35 oder 70 mg) oder RIS (35 mg) erhielten. Ausschlusskriterien waren: weniger als 6 Monate Versicherung vor (Vorgeschichte) und 3 Monate nach Behandlungsbeginn, jeglicher BIS-Gebrauch in den 6 Monaten Vorgeschichte, Diagnose eines Malignoms oder M. Paget und Therapieabbruch innerhalb der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn.

Über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten wurden nicht vertebrale

Frakturen (Hüfte, Radius, Humerus, Clavicula, Becken, Bein) kollektiv und Hüftfrakturen getrennt erfasst. Eine Reihe von Ausschlusskriterien für Frakturen sollte sicherstellen, dass möglichst nur osteoporotische Frakturen erfasst wurden. Die Frakturinzidenzen wurden mittels Cox-Proportional-Hazard-Modellen bzgl. messbarer Unterschiede in den Frakturrisikofaktoren der beiden Kohorten angepasst.

Ergebnisse

In der RIS/ALN-Kohorte wurden 12.215/21.615 Frauen mit mittlerem Follow-up von 226/238 Tagen erfasst. 37 %/33 % wurden vor 12 Monaten wegen des Endes verfügbarer Daten und 41 %/41 % wegen Beendigung der Adhärenz zensiert. In der ALN-Kohorte wurden 8 % mit 35 mg und 92 % mit 70 mg einmal wöchentlich behandelt. Die Kohorten unterschieden sich bei Beginn der BIS-Therapie statistisch in einigen Baseline-Charakteristika (Tab. 1). In den zwölf Monaten vor Beginn der BIS-Therapie war der Prozentsatz an nicht vertebrealen und klinischen vertebrealen Frakturen in beiden Kohorten gleich, aber in der RIS-Kohorte gab es signifikant mehr Hüftfrakturen.

Während der 12 Monate Beobachtung unter BIS-Therapie traten bei 507 Frauen nicht vertebrale Frakturen auf (Radius 30 %, Hüfte 21 %, Beine 17 %, Becken 15 %, Humerus 14 %, Clavicula 3 %). 109 Frauen wurden wegen Hüftfrakturen (46 % intertrochantär, 29 % Schenkelhals, 20 % unspezifiziert, 6 % trochantär oder subtrochantär) hospitalisiert.

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika (mod. nach [13])

	RIS	ALN	p
Zahl der Patientinnen (n)	12.215	21.615	
Mittleres Alter (Jahre)	74,8	74,6	< 0,001
6 Monate Prä/Begleitmedikation			
Begleitmedikationen (Durchschnitt)	4,0	3,6	< 0,001
Gastrointestinale Med. (%)	26,2	20,1	< 0,001
Östrogen (%)	17,2	16,5	0,08
Andere OPO Med. (CT, RLX, %)	15,9	11,0	< 0,001
Glukokortikoide (%)	10,3	8,5	< 0,001
6 Monate Vorgeschichte			
Hospitalisierung (%)	8,2	8,2	0,87
Arztvisiten (Durchschnitt)	5,6	5,1	< 0,001
Rheumatoide Arthritis (%)	2,7	2,3	0,01
Diagnose Osteoporose (%)	37,7	33,8	< 0,001
Diagnose Osteopenie (%)	12,5	10,5	< 0,001



Abbildung 1: Kumulative Inzidenz von Hüftfrakturen, n = 109 (mod. Nachdruck aus [13], with kind permission of Springer Science and Business Media, © Springer 2007)



Abbildung 2: Kumulative Inzidenz aller nicht vertebrealen Frakturen, n = 507 (mod. Nachdruck aus [13], with kind permission of Springer Science and Business Media, © Springer 2007)

In der primären Analyse war die Frakturinzidenz in beiden Kohorten in den ersten 3 Monaten gleich. Nach 6 Monaten war die Inzidenz an nicht vertebrealen Frakturen in der RIS-Kohorte um 19 % (95 % CI 0–35 %, $p = 0,05$) und die der Hüftfrakturen um 46 % (95 % CI 9–68 %, $p = 0,02$) niedriger als in der ALN-Kohorte. Nach 12 Monaten Therapie betrug der Unterschied 18 % (95 % CI 2–32 %, $p = 0,03$) bzw. 43 % (95 % CI 13–63 %, $p = 0,01$) zugunsten der RIS-Kohorte (Abb. 1, 2).

Schlussfolgerung

In dieser Observationsstudie aus der klinischen Praxis hatten Patientinnen im ersten Jahr einer RIS-Therapie eine niedrigere Inzidenz von Hüft- und nicht vertebrealen Frakturen als Patientinnen unter ALN-Therapie. Dieses Ergebnis kann nicht durch Unterschiede im Frakturrisiko zwischen den Kohorten zu Behandlungsbeginn erklärt werden. Auch sind die beobachteten Frakturraten konsistent mit Ergebnissen aus den randomisierten klinischen Studien.

Kommentar des Experten

Die Diskussion, ob RIS oder ALN besser in der Prävention von nicht vertebrealen Frakturen ist, ist eine nicht enden wollende. Erst kürzlich wurde in diesem Journal die FACT-Studie erläutert, in der im direkten Vergleich von ALN und RIS gezeigt wurde, dass mit ALN eine größere Knochendichtezunahme und stärkere Suppression des Knochenumsatzes als mit RIS erreicht werden kann. Es wurde daraus geschlossen, dass damit auch die Wirkung auf Frakturen besser

sein müsse. Tatsächlich gab es 26 klinische Frakturen unter ALN und 20 unter RIS (nicht signifikant) [10]. Nun weiß man aber, dass nur ein geringer Anteil der vertebrealen Frakturwirkung einer antiresorptiven Therapie durch die Zunahme der Knochendichte zu erklären ist. Bei den nicht vertebrealen Frakturen ist auch das nicht gesichert [14]. In den auf drei Jahre angelegten primären randomisierten kontrollierten Frakturstudien, die für die Zulassung von RIS und ALN für die Osteoporosetherapie maßgeblich waren, war die Wirkung auf nicht vertebrale Frakturen von RIS [1, 2] tatsächlich numerisch etwas größer als die von ALN [3–5]. Allerdings muss man sich dessen bewusst sein, dass diese Studien nicht direkt miteinander vergleichbar sind. In einer Metaanalyse von P. Delmas und E. Seeman wurde gezeigt, dass keine Korrelation zwischen der Reduktion des Risikos für vertebrale und Hüftfrakturen und der Zunahme der Knochendichte unter antiresorptiver Therapie besteht [15]. So hatte auch die Veränderung der Knochendichte unter ALN- oder RIS-Therapie, abnehmend vs. zunehmend, keinen signifikanten Einfluss auf die erzielte vertebrale [16] oder nicht vertebrale [12] Frakturvermeidung. Die Knochendichteänderung unter antiresorptiver Therapie ist offenbar kein brauchbares Maß für die Wirksamkeit der Behandlung. Direkte Vergleichsstudien von Behandlungen der postmenopausalen Osteoporose mit dem Endpunkt Frakturen würden zu große Patientinnenzahlen erfordern und sind bisher nicht durchgeführt worden.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind der Goldstandard zur the-

rapeutischen Evaluierung von neuen Medikamenten und bieten neben Metaanalysen von RCTs den höchsten Evidenzgrad. Sie sehen aber sehr strenge Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme von PatientInnen in eine Studie vor. Das hat zur Folge, dass z. B. ca. 80 % der behandlungsbedürftigen Osteoporosepatientinnen nicht in eine solche Studie eingeschlossen werden können [17]. Observationsstudien hingegen bieten die Möglichkeit, die Effekte von Behandlungen unter den Bedingungen der täglichen klinischen Praxis und nicht eingeschränkt durch strenge Ein- und Ausschlusskriterien bei einer sehr großen Zahl von PatientInnen zu untersuchen. Wegen des nicht randomisierten Designs können sie aber u. a. einem Selektionsbias unterliegen. Allerdings hat sich gezeigt, dass RCTs und Observationsstudien dennoch in fast 90 % konsistente Ergebnisse liefern [18].

In der vorliegenden REAL-Studie wurden die Behandlungsverläufe bei Patientinnen unter RIS bzw. ALN in einem retrospektiven Kohortendesign untersucht. Das spezielle Design dieser Observationsstudie stellte sicher, dass nur neu mit BIS behandelte Patientinnen erfasst und traumatische Frakturen nach Möglichkeit ausgeschlossen wurden, ebenso wie vorbestehende und Re-Frakturen an derselben Stelle. Verschiedene Punkte bei den Baseline-Charakteristika (Tab. 1) und die höhere Prävalenz von Hüftfrakturen ergaben für die RIS-Kohorte ein etwas größeres Frakturrisiko. Nach 6 und 12 Monaten Behandlung war das relative Risiko für Hüftfrakturen und für nicht vertebrale Frakturen unter RIS niedriger als unter ALN (Abb. 1,

2). In einer Reihe von Sensitivitätsanalysen wurde dieses Ergebnis bestätigt. Es machte keinen Unterschied, ob die Daten in einer Intention-to-Treat- (ITT-) Analyse, einer Propensity-Analyse zur Angleichung von Unterschieden im Frakturrisiko zu Studienbeginn, unter Ausschluss der Kortikosteroid-Behandelten, Ausschluss der Östrogen-, Calcitonin- oder Raloxifen-Vorbehandelten, Ausschluss der Patientinnen mit nur 35 mg ALN-Dosis oder mit einer Fraktur innerhalb der vorausgehenden 6 Monate, Einschluss der Patientinnen mit weniger als 6 Monaten Vorgeschichte oder etwaiger traumatischer Frakturen erfolgte. Es scheinen also die Daten bzgl. der unter Praxisbedingungen besseren Wirksamkeit von RIS ziemlich robust zu sein. Die Ergebnisse sind auch konsistent mit RCTs und einer früheren Observationsstudie [19].

Die in dieser Studie bessere Wirksamkeit von RIS im Vergleich zu ALN könnte verschiedene Gründe haben. RIS dürfte nach den Ergebnissen aus RCTs schneller, bereits nach 6 Monaten [7], wirksam sein als ALN. Das könnte bei der kurzen Studiendauer einen Vorteil für RIS bedeuten. RIS hat eine geringere Affinität zum Hydroxylapatit und würde dadurch schneller wieder herausgelöst, um vom Osteoklasten aufgenommen zu werden. Auch die Diffusion zu den Osteozyten wäre dadurch begünstigt [20]. BIS hemmen u. a. die Osteozytenapoptose [21], was sich günstig auf die Knochenstabilität auswirkt. RIS bewirkt auch eine stärkere Hemmung der Farnesylpyrophosphat synthase [22], was zu einer stärkeren Hemmung der Knochenresorption führt [23].

Es gibt allerdings Einschränkungen bei der Interpretation der Ergebnisse wegen des hohen Drop-outs. 37 % der RIS- und 33 % der ALN-Patientinnen wurden vor den 12 Monaten wegen fehlender Daten und je 41 % in beiden Kohorten wegen fehlender Therapieadhärenz zensiert. Es verblieben somit nach 12 Monaten nur 2584 (22 %) und 5582 (26 %) Patientinnen in der RIS- bzw. ALN-Behandlungsgruppe. Wegen des Ausscheidens von mehr Patientinnen in der RIS-Kohorte nahm die Zahl der Patientinnen mit fortbestehendem Frakturrisiko unter ALN relativ zu RIS zu, was das Ergebnis zuungunsten von ALN beeinflussen könnte. Beim relativen Risiko für nicht vertebrale Frakturen überschritt das

95 %-Konfidenzintervall der ITT-Analyse den Wert von 1,0, was auch bei Einschluss der Patientinnen mit weniger als 6 Monaten Vorgeschichte bzw. bei den traumatischen Hüft- und nicht vertebrealen Frakturen der Fall war.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass in dieser Beobachtungsstudie bei postmenopausalen Frauen unter den Bedingungen der täglichen Praxis, die auch die mangelhafte Therapietreue mit einschließen, die Inzidenz von Hüft- und nicht vertebrealen Frakturen unter einer Behandlung mit RIS über ein Jahr geringer war als unter einer Behandlung mit ALN. Die Daten zu den Hüftfrakturen sind robuster als die zu den nicht vertebrealen Frakturen. Die Ergebnisse einer Observationsstudie liegen im Evidenzgrad allerdings unter denen von RCTs. Die Studie zeigt auch, dass die Therapieadhärenz bei einer Behandlung, die eigentlich über mehrere Jahre laufen sollte, bereits nach einem Jahr unzureichend ist. Das sollte uns veranlassen, die PatientInnen immer wieder zur regelmäßigen Einnahme ihrer Medikation zu motivieren.

Literatur:

- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA* 1999; 282: 1344–52.
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pock S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int* 2000; 11: 83–91.
- Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437–43.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996; 348: 1535–41.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077–82.
- Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241–9.
- Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A, Barton I, Boonen S. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 129–35.
- Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, Qin-sheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Foxamax International Trial Study Group. Osteoporos Int* 1999; 9: 461–8.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *FIT Research Group. J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118–24.
- Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Brody S, Kagan R, Chen E, Petruschke RA, Thompson DE, de Papp AE. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 141–51.
- Hochberg MC, Greenspan S, Wainich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1586–92.
- Watts NB, Geusens P, Barton IP, Felsenberg D. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 2097–104.
- Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int* 2007; 18: 25–34.
- Seeman E. Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy? *Bone* 2007; 41: 308–17.
- Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone* 2004; 34: 599–604.
- Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, Cummings SR. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. *The Fracture Intervention Trial. Osteoporos Int* 2005; 16: 842–8.
- Dowd R, Recker RR, Heaney RP. Study subjects and ordinary patients. *Osteoporos Int* 2000; 11: 533–6.
- Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342: 1878–86.
- Watts NB, Worley K, Solis A, Doyle J, Sheer R. Comparison of risedronate to alendronate and calcitonin for early reduction of nonvertebral fracture risk: results from a managed care administrative claims database. *J Manag Care Pharm* 2004; 10: 142–51.
- Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, Mangood A, Russell RG, Ebetino FH. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxylapatite. *Bone* 2006; 38: 617–27.
- Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104: 1363–74.
- Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, Ebetino FH, Rogers MJ. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 235–42.
- Green JR, Muller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 745–51.

Korrespondenzadresse:
 Ass. Prof. Dr. Gerd Finkenstedt
 Endokrinologische Ambulanz
 Abteilung für Allgemeine Innere Medizin
 Universitätsklinik für Innere Medizin
 Medizinische Universität Innsbruck
 A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
 E-Mail: gerd.finkenstedt@i-med.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](#)