CEDGuide

Der Informationsdienst für Gastroenterologen

04 | 2024

Meta-Analyse

Geringe Inzidenz neu auftretender EIM unter biologischen bzw. gezielt wirkenden DMARDs

10% bis 25% der Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) weisen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose extraintestinale Manifestationen (EIM) der Erkrankung auf, am häufigsten an den Gelenken (v. a. Arthralgien), der Haut (u. a. Erythema nodosum), den Augen und der Leber. Im Verlauf der Erkrankung ist sogar rund die Hälfte der Patienten von mindestens einer EIM betroffen, die wesentlich zur Morbidität und eingeschränkten Lebensqualität beitragen. Können bei fortgeschrittenen Therapien die biologischen bzw. gezielt wirkenden disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) das EIM-Risiko verringern? Und in welchem Maß können bereits vorhandene EIM verbessert werden? Ungarische Forscher haben diese Fragen in einem systematischen Literatur-Review mit Meta-Analyse der Daten untersucht [1].

Die Analyse umfasste Daten von 61 Studien der Jahre 2015 bis 2022, darunter 26 retrospektive und 6 prospektive Kohortenstudien bei CED-Patienten, die mit fortgeschrittenen Therapien, d. h. Nicht-Tumornekrosefaktor-Inhibitoren wie Vedolizumab [VDZ], Ustekinumab [UST] oder – in selteneren Fällen – mit Januskinase-Inhibitoren (JAKi, v. s. Tofacitinib) behandelt worden sind. Die wichtigste Erkenntnis der Meta-Analyse lautet: Neu auftretende EIM waren unter fortgeschrittenen Therapien generell selten und traten im Follow-up-Zeitraum (von 6 Wochen bis zu einem Median von 4 Jahren) bei insgesamt 8% der Behandelten auf, bei nur geringen Unterschieden zwischen den eingesetzten Substanzen. Dabei gilt es zu beachten, dass es sich um indirekte Vergleichsdaten handelt, da Head-to-Head-Studien nicht verfügbar waren. VDZ, das nach Angaben der Autoren bezüglich EIM als eher ungünstig eingeschätzt wird, schnitt bei der EIM-Inzidenz zumindest numerisch schlechter ab als UST (11%; 95% confidence interval [CI]=8–15% vs. 6%; 95% CI=3–11%, p=0,166). Am geringsten war die Rate unter Tofacitinib (3%; 95% CI=0–15%), allerdings bei vergleichsweise wenigen Daten zu dieser Therapie. Bei der Verbesserung bereits bestehender EIM waren die Unterschiede in der Subgruppenanalyse zwischen VDZ und UST nicht signifikant, mit Ausnahme von Gelenkbeteiligungen (42% [VDZ]; 95% CI=32–53% vs. 54% [UST]; 95% CI=42–65%, p=0,029). Hier zeigte UST einen signifikanten Vorteil. Unter Therapie mit JAKi wurden Gelenkbeteiligungen bei 47% (Tofacitinib; 95% CI=4–95%) bzw. 48% der Behandelten (Upadacitinib; 95% CI=32–65%) gebessert. Zu beachten ist hierbei die geringe Stichprobengröße.

Neuauftreten von EIM

- Die Rate neuer Gelenkmanifestationen lag insgesamt bei 8% (95% CI= 6–13%; VDZ 9% [95% CI= 6–13%]; UST 6% [95% CI=3–14%]), die Raten neuer Spondyloarthritiden bzw. neuer peripherer Arthropathien bei je 4% (95% CI=1–11% bzw. 0–33%).
- Neue Hautmanifestationen traten bei 1% (95% CI=1–2%) der Behandelten auf, ebenso häufig neue Augenmanifestationen (95% CI=0–2%).
- Die Rate neuer Stomatitiden lag bei 2% (95% CI=1–5%).
- Neue Lebermanifestationen wie z. B. primäre sklerosierende Cholangitis wurden nicht beobachtet.

Einfluss auf weitere vorhandene EIM

- Hautmanifestationen besserten sich in der VDZ-Subgruppe bei der Hälfte der Behandelten (95% CI=16–84%), unter UST bei 61% (95% CI=47–74%). Bei 14% (95% CI=3–45%) der Patienten unter VDZ verschlechterten sich Hautmanifestationen vs. keinem Ereignis in der UST-Gruppe.
- Okuläre Manifestationen besserten sich in der UST-Subgruppe bei 59% (95% CI=32–81%) der Behandelten (keine Daten für die VDZ-Gruppe).
- Stomatitiden besserten sich in der VDZ-Gruppe bei 31% (95% CI=0–99%) der Behandelten, in zwei Studien gab es auch Verschlechterungen.
- Die Ergebnisse bei Lebermanifestationen waren heterogen.

Die vorliegende Datenanalyse zeigt, dass unter fortgeschrittenen Therapien die Inzidenz neu auftretender EIM gering war. Ergänzend zeigte sich, dass die Verbesserung vorbestehender Manifestationen bei fortgeschrittenen Therapien vergleichbar war, mit Ausnahme bei vorbestehenden Gelenkmanifestationen, bei denen USTE einen signifikanten Vorteil aufwies.

Weitere Studie zum Thema

In einer weiteren aktuellen Studie wurden Risikofaktoren für das Auftreten von EIM bei CED-Patienten retrospektiv untersucht [2]. Von den insgesamt eingeschlossenen 1.211 Patienten hatten 329 (27,2%) mindestens eine EIM. Patienten mit Morbus Crohn (MC) und Frauen hatten ein erhöhtes Risiko für zwei oder mehr EIM (p=0,005 bzw.

p≤0,001). Studienteilnehmer mit okulären Manifestationen hatten das höchste Risiko für mindestens zwei EIM (p≤ 0,001). Außerdem war der Befall des rechten Kolons prädiktiv für eine CED-assoziierte Arthritis (p=0,021).

QUELLEN

- [1] Tímár AE et al.: Beyond the Gut: A Systematic Review and Meta-analysis of Advanced Therapies for Inflammatory Bowel Disease-associated Extraintestinal Manifestations. Journal of Crohn's and Colitis 2024, epub January 8. doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae002
- [2] Alizadeh M et al.: Factors Associated With Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in SPARC-IBD. Inflammatory Bowel Diseases 2023, epub December 15. doi.org/10.1093/ibd/izad280

Colitis ulcerosa (CU)

Bestätigt: PPI beeinträchtigen Krankheitsverlauf

Daten einer großen retrospektiven Kohortenstudie in Norwegen bei 10.149 CU-Patienten bestätigen bereits vermutete ungünstige Effekte einer Therapie mit Protonenpumpenhemmern (PPI). Der Einsatz von PPI (über mindestens 28 Tage nach Erstverschreibung oraler Aminosalicylate) korrelierte mit erhöhten Risiken für den Bedarf biologischer bzw. gezielt wirkender DMARDs (Hazard Ratio [HR] 1,54, 95% CI 1,36–1,73, p<0,005), systemische Glukokortikoide (HR 1,20, 1,07–1,34, p < 0,005), den Beginn zusätzlicher anti-entzündlicher Therapien (HR 1,18, 1,05–1,32, p<0,01) und für eine Kolektomie (HR 1,52, 1,17–1,98, p<0,005). PPI sollten bei CU-Patienten zurückhaltend eingesetzt werden, schreiben die Autoren. Vermutlich spielt die Beeinflussung des Darm-Mikrobioms eine Rolle.

QUELLE

- Fossmark R et al.: The impact of proton pump inhibitors on the course of ulcerative colitis: a cohort study of over 10,000 newly diagnosed patients in Norway. Scand J Gastroenterol 2024; 59(1): 46-51. doi.org/10.1080/00365521.2023.2255710

Meta-Analyse

Psychologische Interventionen können Entzündungsmarker günstig beeinflussen

CED können eine erhebliche psychische Belastung darstellen. Bei bis zu einem Viertel der betroffenen Patienten entwickeln sich Depressionen, bei bis zu einem Drittel Angststörungen. Im aktiven Stadium der Erkrankung werden die Raten noch höher geschätzt. Sofern die psychischen Symptome effizient behandelt werden, können sich auch Entzündungsmarker der Erkrankung günstig entwickeln. So lautet das Ergebnis einer Meta-Analyse britischer Wissenschaftler, die auf den Daten aus 28 randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 1.789 CED-Patienten basiert.

Die Studienteilnehmer waren Erwachsene im Alter ab 18 Jahren im aktiven oder inaktiven Stadium der Erkrankung, die randomisiert mit psychologischen Interventionen (inklusive Antidepressiva) und körperlichem Training behandelt worden waren oder keine solche Interventionen erhalten hatten. Endpunkte der Studie waren Veränderungen entzündlicher Biomarker wie

- fäkales Calprotectin (FC),
- C-reaktives Protein (CRP),
- zum Teil auch endoskopisch beurteilte Entzündungsparameter.

Psychologische Interventionen mit signifikanten Effekten

Im Vergleich zu den Kontrollgruppen wurden durch jegliche psychologische Interventionen kleine, aber signifikante Effekte auf die Entzündungswerte erzielt. Die standardisierte mittlere Differenz (SMD) zwischen beiden Gruppen lag bei –0,35 (95% CI= –0,48 bis –0,22, p<0,001). Werte ab 0,2 repräsentieren nach Angaben der Autoren einen kleinen, Werte ab 0,5 einen mittleren und Werte ab 0,8 einen großen Effekt.

Beim Einfluss der Interventionen auf Stimmungsparameter wurde in den Interventionsgruppen ein SMD von –0,50 (95% CI= –0,73 bis –0,27, p<0,001) ermittelt. Je stärker sich unter einer psychologischen Intervention die Stimmung besserte, desto deutlicher seien die Unterschiede bei Entzündungsparametern gewesen, so die Autoren.

Die beste Wirkung hatten **Psychotherapien**, die mit einer SMD von –0,455 (95% CI= –0,61 bis –0,30, p<0,001) einhergingen, gemittelt über alle untersuchten Entzündungsparameter.

Deutlich geringer war der Einfluss von **Antidepressiva** (SMD= –0,236, 95% CI= –0,56 bis –0,09, p=0,154). Keinerlei Wirkung zeigten körperliche Aktivitäten (SMD= –0,047, 95% CI= –0,25 bis –0,15, p = 0,583).

Die **Unterschiede bei den FC-Werten** zwischen Interventions- und Placebogruppen lagen bei –0,186 (95% CI= –0,34 bis –0,03, p=0,018), entsprechend einer Reduktion des FC um 91 µg/g.

Bei den CRP-Werten wurde ebenfalls ein kleiner signifikanter Unterschied ermittelt (SMD= –0,289, 95% CI= –0,47 bis –0,10, p=0,002), entsprechend einer Reduktion der Werte um 2,44 mg/dl.

Fazit der Autoren

Die Ergebnisse der Meta-Analyse verdeutlichten das Potenzial psychologischer Interventionen als Begleittherapie bei CED-Patienten.

QUELLE

- Seaton N et al.: Do interventions for mood improve inflammatory biomarkers in inflammatory bowel disease?: a systematic review and meta-analysis. eBioMedicine 2024; 100: 104910. doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104910

PYZCHIVA®

DAS USTEKINUMAB VON SANDOZ/HEXAL

DAS NEUESTE KAPITEL IM BREITEN IMMUNOLOGIE-PORTFOLIO VON SANDOZ/HEXAL[1-5]

SANDOZ | HEXAL

Pyzchiva® ist eine eingetragene Handelsmarke von Samsung Bioepis Co., Ltd.
Die Vermarktungsrechte in Deutschland liegen bei der Hexal AG.

- Vergleichbare Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität*,#,7,8
- Wirtschaftlich therapieren**,9
- Drei Wirkstärken für maximale Flexibilität[1]
- Flexiblere Lagerung##,1,10

Fußnoten:

* **Pyzchiva® ist derzeit nicht für die Indikation Colitis ulcerosa zugelassen. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation.**

** Pyzchiva® trägt als hochwertiges, kosteneffizientes Biologikum zur wirtschaftlichen Therapie für Ihre Patienten bei.

\# Im Vergleich zum Referenz-Ustekinumab Stelara®; Stelara® ist eine eingetragene Marke von Johnson & Johnson.

\## „Flexiblere Lagerung" ist nicht umfassend zu verstehen und bezieht sich auf Flexibilität in der Lagerung durch Fortsetzen der Kühlkette nach einmaliger Unterbrechung bei der Pyzchiva® Fertigspritze 45 mg & 90 mg sowie mehr Flexibilität durch längere Stabilität bei der Pyzchiva® Durchstechflasche 130 mg nach Verdünnung.[1]

Pyzchiva® 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Pyzchiva® 45/- 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Wirkstoff: Ustekinumab. **Zusammensetz.:** Konz. z. Herst. e. Inf.-lsg.: Jede Durchstechfl. enth. 130 mg Ustekinumab in 26 ml (5 mg/ml). Inj.-lsg. in e. Fertigspr.: Jede Fertigspr. enth. 45/- 90 mg Ustekinumab in 0,5/- 1 ml. Ustekinumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1k-Antikörper geg. Interleukin (IL)-12/23, d. unter Verwend. rekombinant. DNA-Technologie in einer CHO-Zelllinie produziert wird. Sonstige Bestandteile: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Inj.-zwecke; zusätzl. f. Konz. z. Herst. e. Inf.-lsg.: Methionin, Dinatriumedetat. **Anwendungsgeb.:** Morbus Crohn: Behandl. erw. Pat. m. mittelschw. bis schw. aktivem Morbus Crohn, die entw. auf eine konvention. Therap. oder einen d. Tumornekrosefaktor-alpha (TNFa)-Antagonisten unzureich. angespr. haben, nicht mehr darauf anspr. od. eine Unverträglichk. od. eine Kontraindikat. geg. eine entspr. Behandl. aufweisen. Zusätzl. für Inj.-lsg. in e. Fertigspr.: Plaque-Psoriasis: Behandl. erw. Pat. m. mittelschw. bis schw. Plaque-Psoriasis, bei denen and. system. Therap. einschl. Ciclosporin, Methotrexat (MTX) od. PUVA (Psoralen u. Ultraviolett A) nicht angespr. haben, kontraindiziert sind od. nicht vertragen wurden; Behandl. d. mittelschw. bis schw. Plaque-Psoriasis bei Kdrn. u. Jugendl. ab 6 J., die unzureich. auf and. system. Therap. od. Phototherap. angespr. od. sie nicht vertragen haben. Psoriatische Arthritis (PsA): Allein od. in Kombi. m. MTX f. die Behandl. d. aktiven PsA bei erw. Pat., wenn das Anspr. auf eine vorherige nicht-biolog. krankheitsmodifizier. antirheumat. (DMARD-) Therap. unzureich. gewesen ist. **Gegenanz.:** Überempf.-keit geg. Inhaltsst.; klin. relevante, aktive Infekt. (z. B. aktive Tuberkulose). **Nebenwirk.:** Infekt. d. oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Sinusitis, Cellulitis, dentale Infekt., Herpes zoster, Infekt. d. unteren Atemwege, Virusinfekt. d. oberen Atemwege, vulvovagin. Pilzinfektion; Überempf.-reakt. (einschl. Hautausschl., Urtikaria), schwerwieg. Überempf.-reakt. (einschl. Anaphylaxie, Angioödem); Depress.; Schwindelgefühl, Kopfschm., Facialisparese; oropharyngeale Schm., verstopf. Nase, allerg. Alveolitis, eosinophile Pneumonie, organisierende Pneumonie; Diarrhö, Nausea, Erbrechen; Pruritus, pustul. Psoriasis, Exfoliat. d. Haut, Akne, exfoliat. Dermatitis (Erythrodermie), Hypersensitivitätsvaskulitis, bullös. Pemphigoid, kutan. Lupus erythematodes; Rückenschm., Myalgie, Arthralgie, Lupus-ähnl. Syndr.; Fatigue, Erythem u./od. Schm. an d. Inj.-stelle, Reakt. an d. Inj.-stelle (einschl. Hämorrhagie, Hämatom, Verhärt., Schwell. u. Pruritus), Asthenie; Analabszess, Divertikulitis, Gastroenteritis, Virusinfektionen. **Warnhinw.:** Nicht schütteln.▼ Dieses Arzneim. unterliegt einer zusätzl. Überwach. Weit. Einzelh. u. Hinw. s. Fach- u. Gebrauchsinfo. Verschreibungspflichtig. **Mat.-Nr.:** 3/51016612-51016611 **Stand:** Juli 2024

Zulassungsinhaber: Samsung Bioepis NL B.V., 2616 LR Delft, Niederlande; lokaler Ansprechpartner: Hexal AG, 83607 Holzkirchen, www.hexal.de

Referenzen

1. Pyzchiva® Fachinformation, Stand: Juli 2024. **2.** Erelzi® Fachinformation, Stand: Dezember 2023. **3.** Hyrimoz® Fachinformation, Stand: September 2023. **4.** Zessly® Fachinformation, Stand: November 2022. **5.** Rixathon® Fachinformation, Stand: November 2023. **6.** Data on file; GMP certificate DK API-H 10000194. July 2021; GMP certificate IT/166/H/2022. May 2022; GMP certificate IT/236/H/2022. May 2022; GMP certificate 33570/QC12289(H). August 2023. **7.** Jeong H et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2024; doi:10.5414/CP204492. **8.** Feldman SR et. al. JAAD 2024, doi.org/10.1016/j.jaad.2024.04.045. **9.** Lauer-Taxe, Stand 01.08.2024; Pyzchiva® ist Bestandteil sämtlicher von den gesetzlichen Krankenkassen ausgeschriebener Rabattverträge nach § 130 a Abs. 8 SGBV. Ein Teil der gesetzlichen Krankenkassen hat keine Rabattverträge ausgeschrieben. **10.** Stelara® Fachinformation; Stand: Mai 2023.

CITRAT-FREI[1] | Produktion in Europa[6]

Pyzchiva ustekinumab

MLR-112075111-08/2024

Herz-Kreislauf-Komplikationen

Myokarditis-Risiko nach CED-Diagnose langfristig erhöht

CED-Patienten haben langfristig ein erhöhtes Risiko für eine Myokarditis. Das hat eine Kohortenstudie in Schweden ergeben. In der Studie wurden Daten von allen 83.264 Patienten mit Biopsie-gesicherter CED (MC: 24.738, CU: 46.409, unklassifiziert: 12.117) in den Jahren 1969 bis 2017 ausgewertet und mit dem Myokarditis-Risiko sowohl in der Allgemeinbevölkerung (Referenzgruppe: n=391.344) als auch von CED-freien Zwillingen (n=96.149) verglichen. Der Beobachtungszeitraum betrug im Median 12 Jahre.

In diesem Zeitraum wurden bei CED-Patienten 256 Myokarditis-Fälle beobachtet. Das entspricht einer Inzidenz von 22,6 pro 100.000 Personenjahre. In der Referenzgruppe lag die Inzidenz bei 12,9 pro 100.000. Daraus ergibt sich für die CED-Gruppe ein rund **1,5-fach erhöhtes Myokarditis-Risiko** (adjusted Hazard Ratio [aHR]=1,55, 95% CI=1,33–1,81). Das erhöhte Risiko war bis 20 Jahre nach Diagnose einer CED nachweisbar. In absoluten Zahlen war das Risiko gering: In 20 Jahren muss mit einem zusätzlichen Myokarditis-Fall unter 735 Patienten gerechnet werden. Das erhöhte Risiko wurde sowohl bei MC-Patienten (aHR=1,48, 95% CI= 1,11–1,97) als auch CU-Patienten (aHR=1,58, 95% CI=1,30–1,93) beobachtet. Besonders deutlich war die Risikoerhöhung für schwere Myokarditiden (Inzidenz 10,1 vs. 3,5 Referenzgruppe; aHR=2,44, 95% CI=1,89–3,15). Die Ergebnisse beim Vergleich mit CED-freien Zwillingen fielen ähnlich aus.

QUELLE

- Sun J et al.: Long-Term Risk of Myocarditis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Study in Sweden. Am J Gastroenterol 2024. doi.org/10.14309/ajg.0000000000002701

Neu diagnostizierter Morbus Crohn (MC)

Top-down-Strategie offenbar Step-up-Therapie überlegen

Eine frühzeitige kombinierte immunsuppressive Therapie (Top-down-Strategie) nach Diagnose eines symptomatischen MC scheint der herkömmlichen Step-up-Therapie überlegen zu sein. Das haben britische Wissenschaftler in einer randomisierten klinischen Studie dokumentiert. Im Ein-Jahres-Verlauf waren in der Top-down-Gruppe Kortison- und Operationsfreie Remissionen deutlich häufiger als bei der üblichen Step-up-Therapie. Zudem waren unerwünschte Ereignisse seltener.

Eigentlich war die Studie konzipiert worden, um den Nutzen eines neuen prognostischen, molekularen Biomarkers für die Wahl der initialen Therapiestrategie zu testen. Überraschenderweise war es aber gar nicht relevant, ob die Patienten laut Gentest als solche mit hohem oder niedrigem Progressionsrisiko eingeschätzt worden waren: Alle Studienteilnehmer profitierenten gleichermaßen von der Top-down-Strategie, bei der bereits initial nach Krankheitskontrolle mit systemischen Glukokortikoiden eine Kombinationstherapie mit Infliximab plus Immunmodulator (Azathioprin, niedrigdosiertes Mercaptopurin mit Allipurinol oder Methotrexat) erfolgte. Diese Kombinationstherapie sollte bei allen Patienten mit neu diagnostiziertem aktivem MC, entsprechend der Einschlusskriterien der Studie, als neue Standardtherapie erwogen werden, schreiben die Studienautoren.

An der Studie nahmen 386 Patienten teil, mittleres Alter 33,6 Jahre, 46% Frauen, bei denen ein symptomatischer MC (Harvey-Bradshaw Index [HBI] ≥7) mit biochemischen Hinweisen für eine aktive Entzündung (CRP oberhalb der Normwerte oder FC ≥ 200 µg/g) und endoskopischem Nachweis einer aktiven Erkrankung diagnostiziert worden war. Im Vergleich zur Gruppe mit bisherigem Therapiestandard (Step up: Steroide in Kombination mit Immunmodulator bei erstem Flare, ergänzt durch Infliximab bei zweitem Flare) wurden mit der Top-down-Therapie deutlich bessere Ergebnisse erzielt, sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch auf die Sicherheit:

- Anhaltende Remissionsraten bis zur Woche 48 erreichten ohne Kortison oder OP 79% vs. 15% der Behandelten, eine Differenz von 64 Prozentpunkten (95% CI=57–72; p<0,0001).
- Unerwünschte Ereignisse (UEW) traten nur bei 168 vs. 315 Patienten in der Vergleichsgruppe auf, ernsthafte UEW bei 15 vs. 42.

QUELLE

- Noor NM et al.: A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE). Lancet Gastroenterol Hepatol 2024, epub February 22. doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00034-7

Impressum

Herausgeber und Verlag
IWW Institut für Wissen in der Wirtschaft GmbH
Niederlassung: Aspastraße 24, 59394 Nordkirchen
Telefon: 02596 922-0, Telefax: 02596 922-99
Sitz: Max-Planck-Straße 7/9, 97082 Würzburg
E-Mail: info@iww.de

Redaktion
Dr. Stephan Voß (Chefredakteur), Dipl.-Biologe Roland Fath (Schriftleiter), Dipl.-Vw. Bernd Kleinmanns (Stv. Chefredakteur, verantwortlich)

Lieferung
Dieser Informationsdienst ist eine kostenlose Serviceleistung der

Hexal AG
Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen
Telefon: 08024 908-0, Telefax: 08024 908-1290
E-Mail: service@hexal.com

Hinweis
Alle Rechte am Inhalt liegen beim Verlag. Nachdruck und jede Form der Wiedergabe auch in anderen Medien sind selbst auszugsweise nur nach schriftlicher Zustimmung des Verlags erlaubt. Der Inhalt dieses Informationsdienstes ist nach bestem Wissen und Kenntnisstand erstellt worden. Die Komplexität und der ständige Wandel der behandelten Themen machen es notwendig, Haftung und Gewähr auszuschließen. Der Nutzer ist nicht von seiner Verpflichtung entbunden, seine Therapieentscheidungen und Verordnungen in eigener Verantwortung zu treffen. Dieser Informationsdienst gibt nicht in jedem Fall die Meinung der Hexal AG wieder.