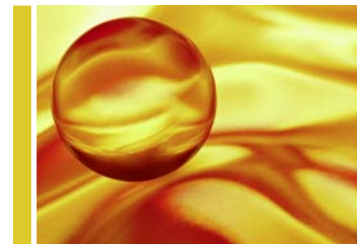


Cannabinoide medizinisch nutzen

**Verbesserung der Lebensqualität durch
gezielten Einsatz von Cannabinoiden in
unterschiedlichen Indikationen**



Einleitung

In verschiedenen Kulturen wird Cannabis sativa bereits seit Jahrtausenden als Schmerzmittel eingesetzt. Die heute in der Medizin verwendeten Cannabinoide werden nicht nur wegen ihrer analgetischen Wirkung geschätzt, auch deren antiemetische, appetitsteigernde, antispastische, entkatastrophisierende und aggressionsabbauende Effekte sind medizinisch von Nutzen. In Österreich stehen mit Dronabinol (Delta-9-Tetrahydrocannabinol) und Nabilone (synthetisches Analogon von Delta-9-THC) zwei orale Produkte zur Verfügung.

Die wissenschaftliche Evidenzlage zu den Cannabinoiden, deren Einsatzgebiete und die aktuelle Verschreibungssituation waren Themen eines Expertenmeetings am 26. Juni 2010 in Pörschach am Wörthersee, unterstützt von der Firma AOP Orphan.



Wissenschaftliche Evidenz zur Cannabinoid-Therapie

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar
Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, LKH Klagenfurt



Als (semi-)synthetisch hergestellte oder aus Cannabis sativa gewonnene, chemisch definierte Einzelsubstanzen wirken Cannabinoide über das Endocannabinoidsystem. Dessen Rezeptoren finden sich einerseits im zentralen und peripheren Nervensystem (CB1-Rezeptoren) und andererseits an Immunzellen, Mikroglia und im Hirnstamm (CB2-Rezeptoren).

Über das zentrale Endocannabinoidsystem werden Funktionen wie Schmerzverarbeitung, Lernen, Appetit, Bewegungskoordination, Immunmodulation und Neuroprotektion mediiert. Cannabinoide erhöhen die GABA-erge Transmission, hemmen die Glutamat-Freisetzung und interagieren mit dem dopaminergen System, dem Endorphinsystem und mit Leptin/Orexin. Im Tierversuch wurden mit Opioiden synergistische Effekte gezeigt. Aus der vielseitigen Wirkung der Cannabinoide ergibt sich eine Reihe potenzieller therapeutischer Anwendungsgebiete, von der Analgesie bis hin zu psychiatrischen Indikationen (Tab.1).

Tab.1: Potenzielle Anwendungsbereiche der Cannabinoide

- Analgesie
- Antiemese
- Appetitstimulation
- Antispastische Effekte
- Neuroprotektion
- Senkung des Augendruckes
- Antiinflammatorische Wirkung
- Tumorsuppression
- Antioxidative Wirkung
- Immunmodulation
- Sexuelle Dysfunktion
- Psychiatrische Indikationen
- Modulation des vaskulären Systems

Die Evidenz zu den Cannabinoiden stammt in vielen Bereichen aus kleinen, teilweise experimentellen Studien.

Schmerztherapie mit Cannabinoiden: Die Datenlage lässt auf einen moderaten Effekt der Cannabinoide auf chronische Schmerzen schließen, wobei besonders die affektive Schmerzkomponente, d.h. die individuelle Schmerzverarbeitung, durch Cannabinoide positiv beeinflusst werden dürfte (1). Im akuten Schmerzmodell wurden sowohl analgetische als auch hyperalgetische Effekte der Cannabinoide beobachtet, was Cannabinoide für die Therapie des akuten Schmerzes ungeeignet macht. Postoperativ haben Cannabinoide keinen analgetischen Effekt (2). Neuropathische Schmerzen sprechen moderat

auf Cannabinoide an. In dieser Indikation bieten sie sich zwar nicht als Erstlinientherapie an, können aber nach dem Versagen der Standardstrategien eine durchaus zielführende Option sein.

Bei Fibromyalgie wurde eine signifikante Abnahme der Schmerzscores (3) oder zumindest eine deutliche Besserung der Schlafqualität (4) beobachtet. Eine niedrige abendliche Dosis von Nabilone (0,5-1mg) kommt gemäß diesen Studienergebnissen als Alternative zu Amitriptylin in Betracht. In einer am LKH Klagenfurt laufenden Studie zu Cannabinoiden bei Fibromyalgie wurde bisher bei der Hälfte der Patienten ein Ansprechen beobachtet.

Cannabinoide haben sich auch bei MS-assoziierten Schmerzen und Spastizität als wirksam erwiesen. So zeigt die multizentrische, randomisierte, plazebokontrollierte CAMS-Studie eine signifikante subjektive Besserung von Schmerz und Schlafqualität unter einem oralen Cannabis-Extrakt bzw. Delta-9-THC im Vergleich zu Plazebo (5). Die subjektive Verbesserung spiegelte sich allerdings nicht im selben Ausmaß in den objektiven Befunden wider. So wurde etwa der primäre Endpunkt (Veränderung des Ashworth-Scores nach 13 Wochen als Maß für die Spastizität) nicht erreicht. Insgesamt erscheint bei MS ein Therapieversuch mit Cannabinoiden bei Problemen mit konventionellen Medikamenten (Baclofen, Tizanidin) sowie bei Blasenfunktionsstörungen und spastikassozierten oder neuropathischen Schmerzen gerechtfertigt. Auch bei anderen neurologischen Erkrankungen, wie Chorea Huntington, M. Parkinson und dem Tourette-Syndrom konnten mit Cannabinoiden positive Effekte erzielt werden.

Bei therapierefraktären Tumorschmerzen bieten sich die Substanzen als Ergänzung zu den aktuellen analgetischen Therapieoptionen an. Potenzielle Anti-Karzinom-Eigenschaften der Cannabinoide werden diskutiert.

Auch bei nicht krebsbedingten Schmerzen im Bereich von Kopf und Wirbelsäule können Cannabinoide einen Nutzen bringen. So erhöht Nabilone im Vergleich zu Plazebo die Anzahl kopfschmerzfreier Tage und die Lebensqualität, wenn die Schmerzintensität auch nur zum Teil signifikant verringert wird (6).

Cannabinoide bei Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit: Gut dokumentiert ist der Benefit von Cannabinoiden bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV). Allerdings fehlen Vergleichsstudien zu den neueren Antiemetika. Cannabinoide haben eine den Dopaminantagonisten ähnliche antiemetische Wirkung (7). Auch zum appetitanregenden Effekt von Cannabinoiden existiert eine Fülle von Einzelberichten.

In einer Anwendungsbeobachtung am LKH Klagenfurt wurde der Effekt von Dronabinol-Tropfen auf Übelkeit, therapierefraktäres Erbrechen und Appetitlosigkeit bei 92 Krebspatienten untersucht, die zusätzlich zu einer analgetischen Therapie der WHO-Stufe III eine antiemetische Standardtherapie mit Metoclopramid, Haloperidol, 5-HT₃-Antagonisten oder Dimenhydrinat erhielten (8). Im Durchschnitt kamen mindestens zwei Antiemetika zur Anwendung. Die initiale Tagesdosis von Dronabinol lag bei 3 x 2,5mg. Trat innerhalb von sechs Behandlungstagen keine Besserung ein, dann konnte die Dosis auf 3 x 5mg bzw. 3 x 10mg gesteigert werden. Nach zehn Tagen war die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen stark reduziert (Abb.1). Bei den meisten Patienten war der Therapieerfolg bereits unter Dronabinol 3 x 2,5mg zufriedenstellend. Nur in wenigen Fällen musste die Dosis auf 3 x 5mg gesteigert werden. Innerhalb von 12 Tagen verbesserte sich auch der Appetit von Patienten mit mäßiger Appetitlosigkeit bzw. geringem Appetit. Bei völlig inapetenten Patienten konnte mit Dronabinol allerdings kein Erfolg erzielt werden bzw. trat teilweise eher eine Verschlechterung ein.

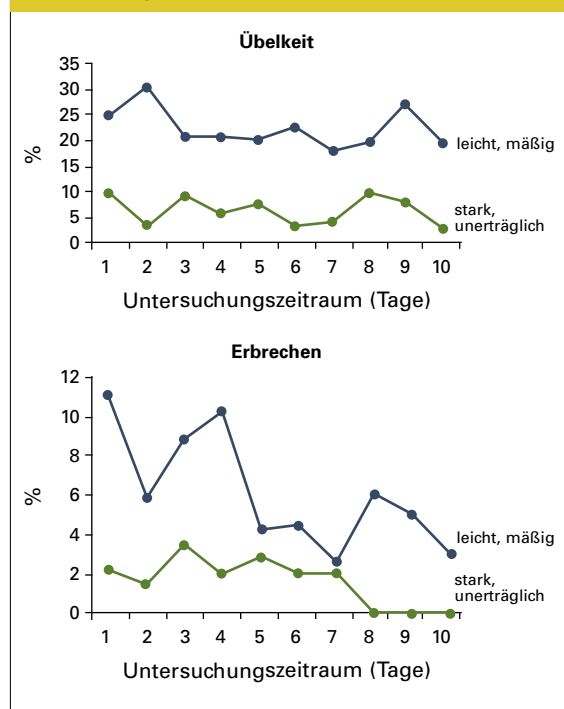
Die Add-on-Therapie mit Cannabinoiden – vorzugsweise dreimal täglich verabreicht – kann somit die Lebensqualität von Patienten mit therapierefraktärer Übelkeit bzw. geringer Appetitlosigkeit deutlich verbessern. Besonders effektiv erscheinen Kombinationen mit Dopaminantagonisten oder 5-HT₃-Antagonisten. Die Behandlung mit Cannabinoiden sollte Patienten vorbehalten bleiben, bei denen die Symptomatik mit einer Kombination herkömmlicher Antiemetika nicht ausreichend gebessert werden kann.

Bei geringer bis mäßiger Appetitminderung nicht nur bei onkologischen Patienten, son-

dern auch im Zuge von AIDS oder Kachexie anderer Genese eignen sich Cannabinoide als Erstlinienoption. Die Patienten profitieren auch von den stimmungsaufhellenden Effekten dieser Substanzklasse.

Mögliche Nebenwirkungen wie Schwindel, Benommenheit, Panikattacken, psychotische Symptome, Tachykardie, Orthostase und Beeinträchtigung von Gedächtnisleistung und Aufmerksamkeit sind erfahrungsgemäß dosisabhängig und reversibel.

Abb.1: Reduktion der Häufigkeit von morgendlicher Übelkeit und Erbrechen bei Krebspatienten unter Dronabinol



Cannabinoide im palliativen Setting

Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Keil

Abteilung für Hämatologie-Onkologie, LKH Leoben



Der positive Effekt von Cannabinoiden auf Fatigue, Schmerzen, Appetitlosigkeit und Übelkeit kann auch in der Palliativmedizin wirkungsvoll genutzt werden. Diese Beschwerden sind, wie eine Untersuchung am LKH Leoben bei 440 Palliativpatienten bestätigt, die häufigsten Faktoren, die eine stationäre

Aufnahme von Palliativpatienten notwendig machen. Eine ebenfalls an der Palliativstation des LKH Leoben durchgeführte Studie zeigt, in welchem Maß die Lebensqualität von Palliativpatienten mit Cannabinoiden gesteigert werden kann. An der Studie nahmen 44 Patienten mit fortgeschrittenen onkologischen Erkrankungen teil, die nicht unter einer Chemotherapie standen. Die Patienten litten unter Übelkeit/Erbrechen, persistierenden chronischen Schmerzen, Schlafstörungen oder Inappetenz. Sie erhielten zusätzlich zu den üblichen supportivmedizinischen Maßnahmen Dronabinol in der Initialdosis von 3 x 0,8mg. Bei 17 Patienten wurde die Dosis gesteigert, bei vier verringert, und 21 behielten die Dosis bei.

Die Lebensqualität wurde mit dem speziell für Palliativpatienten entwickelten Fragebogen QOL-C15-PAL evaluiert. Dieser umfasst die gesamte Lebensqualität sowie symptomatische Skalen (Fatigue, Übelkeit, Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Inappetenz, Obstipation) und funktionelle Skalen (körperliche und emotionale Funktion). Am Tag der Entlassung war die allgemeine Lebensqualität gegenüber dem Tag der Aufnahme signifikant gesteigert (3,96 vs. 2,7 auf einer Skala von 0-7; $p=0,001$). Übelkeit, Schmerz und Inappetenz waren signifikant gebessert (Abb. 2). Es wurde auch ein Trend zur Verringerung der Schlafstörungen verzeichnet. Nur zwei Patienten entwickelten Nebenwirkungen (Bewusstseinsbeeinträchtigung bzw. Unruhe).

Insgesamt wurde die Therapie als sehr effizient und die Nebenwirkungsrate als vernachlässigbar bewertet.

Cannabinioide optimal einsetzen

Dr. Martin Pinsger

Facharzt für Orthopädie und orthopädische Chirurgie, Wien



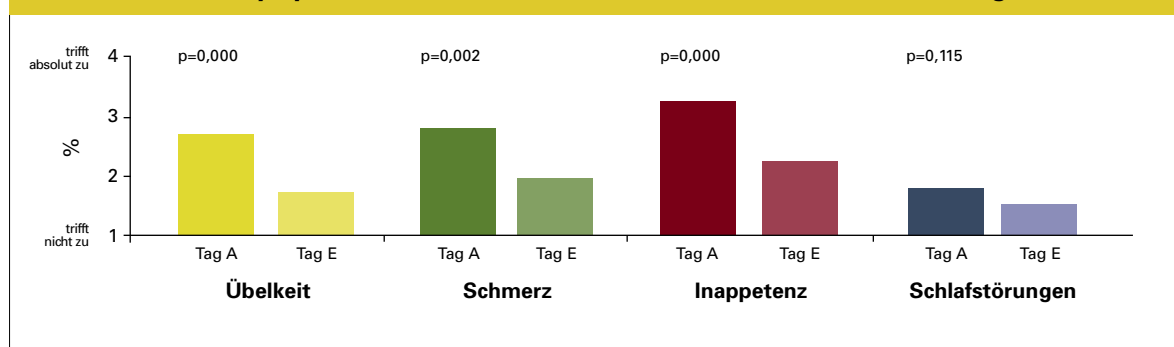
Von ärztlicher Seite erfordert eine erfolgreiche Cannabinoid-Behandlung über theoretische und praktische Kenntnisse hinaus ein ganzheitliches Denken. Beim Einsatz von Cannabinoiden gilt es, einen komplexen

Wirkmechanismus auf ein spezifisches Erkrankungsprofil abzustimmen, denn Cannabinoide werden dort unterstützend eingesetzt, wo das Endocannabinoid-System aus der Balance geraten ist. Solche Imbalancen manifestieren sich bei unterschiedlichen chronischen Krankheiten und bedingen ein Spektrum an Symptomen. Prinzipiell ist ein Einsatz von Cannabinoiden bei allen chronischen Erkrankungen denkbar, deren Symptomprofil dem Wirkprofil entspricht.

Da Cannabinoide entkatastrophisierend und aggressionsabbauend wirken, erfahren die Patienten Ruhe und Struktur, was sich auch positiv auf ihr soziales Umfeld auswirkt. Gleichzeitig können gerade chronische Schmerzpatienten mit Cannabinoiden oft aus ihrer Immobilisation herausgeholt werden, da die durch körperliche Aktivität ausgelösten Schmerzspitzen wegfallen. Durch die Wirkung der Cannabinoide im Bereich der Amygdala verändert sich die unterbewusste Schmerzverarbeitung.

Da bei der Cannabinoid-Therapie nicht einfach eine Diagnose einer Substanz zugeordnet werden kann, ist für den Therapie-

Abb.2: Abnahme symptomatischer Scores zwischen Aufnahme und Entlassung



erfolg mehr als in anderen Bereichen die ärztliche Kunst gefordert. Die Kenntnis des Patientenprofils erhöht die Behandlungschancen. Zu den Charakteristika des „Cannabinoid-Patienten“, bei dem mit großer Wahrscheinlichkeit mit einem Benefit gerechnet werden kann, zählen:

- Schmerzchronifizierung (ab fünf Jahre)
- Hohe Schmerzintensität (VAS >5); insuffiziente analgetische Einstellung mit Opioiden, Antidepressiva, Neuroleptika, Antirheumatika
- Schmerzlokalisierung in mehr als drei Regionen („widespread pain“).
- Geringe Entspannungsfähigkeit
- Schlafmangel
- Vermeidung von körperlicher Aktivität durch Schmerz-Wind-up, sozialer Rückzug

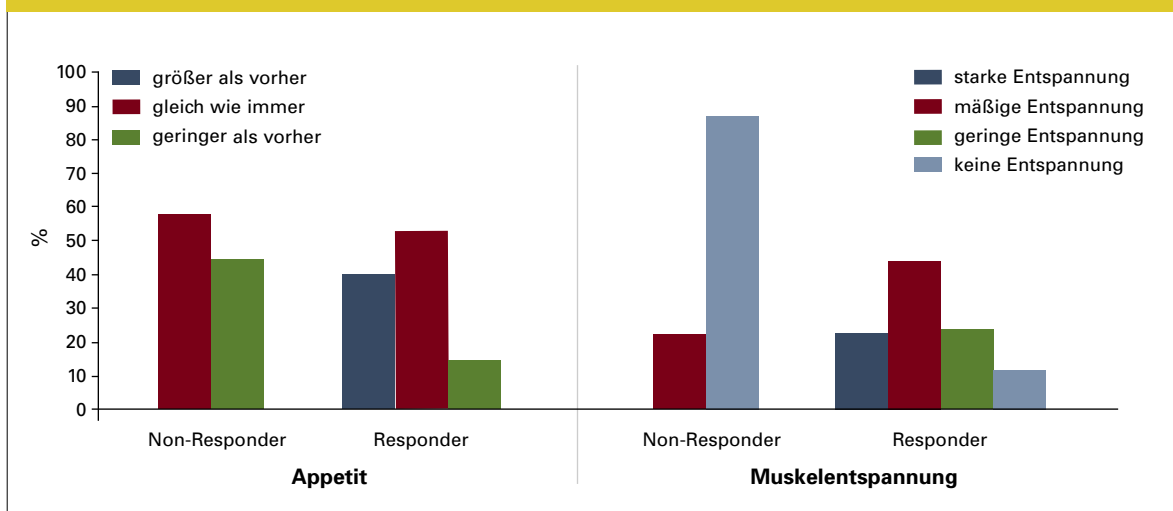
Die Behandlung erfolgt einschleichend, wobei Cannabinoide zuerst als Add-on verordnet werden. Im stationären Bereich ist eine Nabilone-Initialdosis von 0,5mg/d empfehlenswert, ambulant sollte mit einer Dosis von 0,25mg/d begonnen werden. In der Folge können andere Medikamente oft abgesetzt werden. So reicht bei vielen Kopfschmerzpatienten im Therapieverlauf die alleinige Gabe eines Cannabinoids und manche Patienten unter Opioid-Therapie benötigen aufgrund der verdauungsregulierenden Effekte der Cannabinoide keine Abführmittel mehr.

Ein spezieller Nabilone-Fragebogen kann dazu beitragen, Responder im Rahmen einer Probebehandlung leichter zu identifizieren. Darüber hinaus liefert er wichtige begleitende Informationen zum Patientenprofil.

Wie sich die Therapie mit Nabilone mit Hilfe von Fragebögen, konkret mit dem Fragebogen zur Lebensqualität nach Mezzich & Cohen und dem Nabilone-Fragebogen, optimieren lässt, zeigt eine vierwöchige Studie bei Patienten mit Wirbelsäulenschmerzen. Patienten, die auf eine Therapie mit Nabilone ansprachen, profitierten innerhalb von vier Wochen durch Muskelentspannung, Schlafverbesserung sowie Libido- und Appetitsteigerung. Auch der persönliche Stellenwert des Schmerzes sank unter Therapie erheblich ab. Wie die retrospektive Analyse ergab, können Responder mit dem Nabilone-Fragebogen anhand der Kombination aus Muskelentspannung und Appetitsteigerung mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 78% identifiziert werden (Abb. 3). Der Fragebogen zur Lebensqualität nach Mezzich & Cohen zeigte dagegen zwar eine generelle Verbesserung des Befindens an, konnte aber zur Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern keinen relevanten Beitrag leisten.

Ein Hemmnis ist derzeit die in Österreich schwierige Bewilligungssituation für

Abb.3: Appetit und Muskelentspannung als Indikatoren für das Ansprechen auf Nabilone



Cannabinioide. Aufgrund der fehlenden Zulassung kann eine Cannabinoid-Verordnung von der Krankenkasse jederzeit abgelehnt werden. Bewilligungsverfahren vor dem Sozialgericht dauern zwischen einem

und vier Jahren. Gemäß der österreichischen Gesetzgebung muss auch bei ähnlich gelagerten Fällen jeder Patient seinen Anspruch selbst durchjudizieren.

Experten-Statements



„In der Basisdosierung treten unter Cannabinoiden auch meinen Erfahrungen zufolge keine Nebenwirkungen auf. Zur Verbesserung der Evidenzlage wäre eine Phase-III-Studie in der Palliativsituation sinnvoll. Ein möglicher Endpunkt ist dabei ein breiter Lebensqualitäts-Score bei chronischen Tumorpatienten mit Standard-Supportivtherapie, der alle positiven Effekte der Therapie auf verschiedene Parameter erfasst (kumulative Lebensqualität). Besserungen im Bereich von Schlafstörungen, Übelkeit, Schmerz und Inappetenz besitzen enorme Bedeutung für die Patienten. Wenn diese vier Parameter berücksichtigt werden, bestehen gute Chancen, in der Studie positive Outcomes zu generieren. Als andere Möglichkeit bietet sich die Dokumentation der antiemetischen Wirksamkeit einer Add-on-Behandlung bei hoch emetogener Chemotherapie an. In diesem Zusammenhang ist auch der dissoziative Effekt der Cannabinoide interessant, da das Erbrechen bei vielen Patienten bereits durch andere, mit der Chemotherapie in Verbindung stehende Reize getriggert wird.“

Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Keil, LKH Leoben



„Während akute Probleme in der Onkologie oft gut beherrscht werden können, erweisen sich geringe Inappetenz und Übelkeit oft als schwer behandelbar. Daten zeigen, dass eine geringe Übelkeit und Inappetenz besser auf Cannabinoide anspricht als die stark ausgeprägte Symptomatik.“

Univ.-Prof. Dr. Herbert Watzke, Medizinische Universität Wien



„Aus toxikologischer Sicht zeichnen sich Cannabinoide durch ihre hohe Sicherheit aus: Sie gehören zu den wenigen Substanzen, unter denen weltweit bisher kein einziger Todesfall beschrieben wurde.“

Univ.-Prof. Dr. Eckhard Beubler, Medizinische Universität Graz



„Aus schmerztherapeutischer Sicht ist es mir ein Anliegen, dass Cannabinoide häufiger zur Anwendung kommen. Ihr Indikationsgebiet besteht in meinen Augen in der palliativmedizinischen Behandlung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitlosigkeit. Meinen Erfahrungen nach ist unter der Gabe von Dronabinol 3 x 3 Tropfen und Nabilone 0,25mg/d bzw. 0,5mg/d nicht mit Nebenwirkungen zu rechnen. Derzeit ist die Evidenzlage allerdings dünn und weitere Studien sowie auch Langzeitbeobachtungen wären notwendig.“

Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, LKH Klagenfurt



„Die Therapie mit Cannabinoiden erfordert einen gezielten Einsatz und eine gute Patientenführung. Unter diesen Bedingungen kann auch Personen im Ultima-Ratio-Bereich hervorragend geholfen werden. Ich behandle seit zehn Jahren chronische Schmerzpatienten und verzeichne mittlerweile eine 40%ige Responderrate. Mit dem Wissen um das Patientenprofil lässt sich ein Therapieerfolg schneller erreichen. Auf individueller Ebene werden hoffnungsvolle Entwicklungen beobachtet, wenn auch große Studien fehlen. Die Behandlung ermöglicht den Betroffenen wieder Hoffnung auf Besserung.“

Dr. Martin Pinsger, Wien



„Individuelle Therapieerfahrungen mit Cannabinoiden sind im Palliativsetting interessant. Insofern wäre die Durchführung klinischer Studien durchaus attraktiv, wobei die psychischen Effekte der Substanzen ebenso wie die Appetitsteigerung mitberücksichtigt werden müssen. Bei der Fibromyalgie ist die Evidenzlage derzeit nicht ausreichend um eine Empfehlung für Cannabinoide auszusprechen. Dies findet in den aktuellen Leitlinien für die Betreuung der Fibromyalgiepatienten seinen Ausdruck, welche eine Aktivierung und eine vermehrte Übernahme von Selbstverantwortung in den Vordergrund stellen, während etwa dämpfende Tranquilizer hier keinen Platz mehr haben. Für chronisch-refraktäre Schmerzsyndrome im muskuloskelettalen Bereich sind psychoaktive Substanzen im Hinblick auf Vigilanz und die Aktivitäten des täglichen Lebens zu bewerten, auch wenn die Erwerbstätigkeit durch das Schmerzgeschehen schon eingeschränkt ist. Besonders beim „chronisch-idiopathischen Schmerzpatienten“ sind rational begründete kontrollierte Studien und somit eine echte Dosisfindung oft nicht möglich. Das führt dazu, dass meist statt einer Indikation für definierte Patientengruppen das Vorliegen eines individuellen Heilversuchs auf der Basis des komplementärmedizinischen Erfahrungsschatzes konstatiert wird, der im Einzelfall und bei guter Dokumentation auch erstattungsfähig sein kann.“

Univ.-Prof. Dr. Winfried Graninger, Medizinische Universität Graz

Das Wichtigste in Kürze

- Derzeit ist die Evidenzlage zur Wirkung der Cannabinoide (Nabilone, Dronabinol) in verschiedenen Indikationen nicht zufrieden stellend. Dennoch existieren viele klinische Erfahrungen, die positive Effekte im Bereich von Chemotherapie-induzierter Übelkeit, Tumor- und Nicht-Tumorschmerzen, Spastizität und anderen Parametern wie Inappetenz und Schlaflosigkeit belegen.
- Das mögliche Einsatzspektrum umfasst neben dem onkologischen Bereich neurologische (MS, neuropathische Schmerzen, Tourette-Syndrom) und rheumatische Krankheitsbilder (Fibromyalgie) sowie andere chronische Erkrankungen. Bei Akutschmerz und perioperativ weisen Cannabinoide keine Effektivität auf.
- Eine Beeinflussung der affektiven Schmerzkomponente mit einer Besserung der Schmerzverarbeitung konnte nachgewiesen werden.
- Insgesamt resultiert eine Steigerung der Lebensqualität, wobei sich individuelle Reaktionsmuster mit Verbesserungen in unterschiedlichen Bereichen beobachten lassen.
- Die Sicherheit der Therapie ist hoch; bisher wurde weltweit kein Todesfall im Zusammenhang mit einer Cannabinoid-Behandlung dokumentiert. Im niedrigen Dosierungsbereich treten kaum Nebenwirkungen auf.
- Das Profil des Schmerzpatienten, der mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Cannabinoid-Therapie profitieren wird, umfasst Schmerzchronifizierung, hohe Schmerzintensität bei insuffizienter analgetischer Einstellung, großflächige Schmerzlokalisierung, geringe Entspannungsfähigkeit, Schlafmangel und Vermeidung von körperlicher Aktivität. Im Rahmen einer Probebehandlung kann mithilfe eines spezifischen Nabilone-Fragebogens eine Responder-Selektion getroffen werden.
- Damit die Therapie den Patienten im Bedarfsfall nicht vorenthalten werden muss, sind weitere Studienprojekte in Arbeit, um die Bewilligungssituation in Österreich zu verbessern.

Referenzen:

- (1) Buggy DJ et al., Pain 2003; 106(1): 169-172. Beaulieu P, Can J Anesth 2006; 53(8): 769-775
- (2) Roberts JD et al., Eur J Pharmacol. 2006; 530(1-2): 54-58
- (3) Skrabek RQ, The Journal of Pain 2008; 9(2): 164-173
- (4) Ware MA et al., Pain Medicine 2010; 11(2): 604-610
- (5) Zajicek J et al., Lancet 2003; 362: 1517-1526
- (6) Pinsger M et al., Wien Klin Wochenschr 2006; 118/11-12: 327-335
- (7) Tramer M et al., British Medical Journal 2001; 323: 16-21
- (8) Gschiel B & Likar R, Z Palliativmed 2009; 10: 45-50

Impressum: advice ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., A-1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.1, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead, Chefredaktion: Dr. Judith Moser. Hinweis: Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Medieninhaber keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Mit freundlicher Unterstützung von AOP.