

- 1 Small molecule mit Vorteilen
- 2 Real-World-Daten aus Frankreich
- 2 Real-World-Daten aus den Niederlanden
- 3 OCTAVE-Studien
- 4 Impressum

Aktuelle Real-World-Daten: Wirksamkeit von Tofacitinib bei frühem Einsatz in der 2. Therapielinie

Für die Zweitlinientherapie bei mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa (CU) stehen verschiedene Pharmazeutika mit unterschiedlichen Wirkansätzen zur Verfügung, die im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit voll ausgeschöpft werden können. Wird das Ziel einer steroidfreien Remission nach Einsatz von Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren (TNFi) nicht erreicht, kann der Wechsel auf einen Januskinase-Inhibitor (JAKi) sinnvoll sein. Für den JAKi Tofacitinib (Xeljanz®) zeigen aktuelle Real-World-Daten, dass sich ein Einsatz schon nach Versagen des 1. TNFi lohnt [1, 2] – und bei diesen Patient*innen die Wirksamkeit von Tofacitinib der von Vedolizumab überlegen ist [2].



Laut S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) ist das primäre Therapieziel der CU das rasche Erreichen einer klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission [3]. Angesichts der hohen Krankheitslast und der eingeschränkten Lebensqualität vieler CU-Patient*innen ist eine effektive Kontrolle der Erkrankung ein wichtiges Anliegen. Doch trotz verschiedener Optionen wird dieses Ziel oft nicht erreicht [4]. Das haben unlängst auch Krankenkassendaten der AOK plus mit 547 CU-Patient*innen gezeigt: Die Patient*innen hatten zwischen Januar 2015 und Juni 2019 eine TNFi-Behandlung (79,8 %) oder Vedolizumab (19,7 %) erhalten. 12 Monate nach Therapiebeginn wies nur ein Viertel ein adäquates Ansprechen auf [5]. Die Analyse der Krankenkassendaten zeigt, dass die CU-Therapie mit TNFi oder Vedolizumab in vie-

len Fällen nicht zum gewünschten Erfolg führt und bei der Auswahl der Therapiestrategien Optimierungsbedarf besteht [5].

Small molecule mit Vorteilen

Die relativ neue Substanzklasse der JAKi kann gegenüber Biologika einschließlich TNFi Vorteile bieten. Tofacitinib war im August 2018 der 1. JAKi, der für die Therapie der mittelschweren bis schweren CU zugelassen wurde. Als small molecule wird Tofacitinib oral als Tablette eingenommen, was Patient*innen gegenüber der parenteralen Applikationsform, wie es bei Biologika der Fall ist, mehrheitlich bevorzugen [6]. Tofacitinib wirkt zudem nicht immunogen. Eine bekannte Herausforderung bei der Therapie mit TNFi ist der sekundäre Wirkverlust, d. h. nach anfänglichem Ansprechen auf die Therapie kann die Wirksamkeit im weiteren Verlauf aufgrund der Bildung von Anti-Drug-Antikörpern nachlassen.

Daten zeigen, dass es bei über einem Drittel der Patient*innen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zu einem sekundären Wirkverlust kommt. Ein weiteres Drittel spricht erst gar nicht auf die TNFi-Therapie an (primäres Therapieversagen) [7].

Aktuelle Daten aus dem Praxisalltag liefern Informationen, die für eine Behandlungsentscheidung wichtig sein können und sie zeigen, dass sich der Einsatz von Tofacitinib nach dem Versagen des 1. TNFi für die Patient*innen auszahlen kann. Bislang existierten kaum Vergleiche zwischen Tofacitinib und dem Integrin-Antagonisten Vedolizumab. Die Datenlage konnte nun durch 2 neue Real-World-Studien deutlich erweitert werden [1, 2].

Real-World-Daten aus Frankreich

Eine Real-World-Studie aus Frankreich untersuchte die Wirksamkeit von Tofacitinib (126 Patient*innen, mediane Krankheitsdauer 6 Jahre) und Vedolizumab (n = 178, mediane Krankheitsdauer 5 Jahre) bei Patient*innen mit CU, die mind. eine vorausgegangene TNFi-Behandlung hatten [1]. Die Patient*innen wiesen eine symptomatische CU mit einem partiellen Mayo-Score >2 auf. Die Therapie mit Tofacitinib oder Vedolizumab wurde zwischen Januar 2019 und Juni 2021 begonnen. Die Patient*innen erhielten Tofacitinib in einer Dosierung von 2 × 10 mg täglich über 8 Wochen, nach ärztlichem Ermessen konnten sie anschließend auf 2 × 5 mg umgestellt werden. Insgesamt erhielten 41,5 % der Patient*innen nach 8 Wochen weiterhin Tofacitinib 2 × 10 mg täglich. Die Vedolizumab-Infusion erfolgte in den Wochen 0, 2, 6, 10, 14 und 16. Nach ärztlichem Ermessen erhielten 28,5 % der Patient*innen eine zusätzliche Infusion in Woche 10 [1].

Vergleiche wurden mittels Propensity Score Analysen (Methode: Inverse Probability of Treatment Weighting [IPTW]) durchgeführt, adjustiert bezüglich Geschlecht, Raucherstatus, Krankheitsdauer und -ausdehnung, Zahl vorheriger Biologika-Klassen, Zahl vorheriger primärer Biologika-Therapieversager, Begleittherapie mit 5-ASA (5-Aminosalicylsäure), Steroiden

oder Immunsuppressiva sowie Krankheits-schweregrad.

Patient*innen aus der Tofacitinib-Gruppe waren gegenüber der Vergleichsgruppe stärker vorbehandelt: Neben der TNFi-Behandlung hatten 75,4 % der Patient*innen bereits eine Vedolizumab-Therapie und 18,2 % Ustekinumab erhalten. In der Vedolizumab-Gruppe hatte nur ein Patient eine Vortherapie mit Ustekinumab. Ein Viertel (25,4 %) der Patient*innen aus der Tofacitinib-Gruppe sowie ein Drittel (33,1 %) aus der Vedolizumab-Gruppe nahmen zu Studienbeginn Glukokortikosteroide ein.

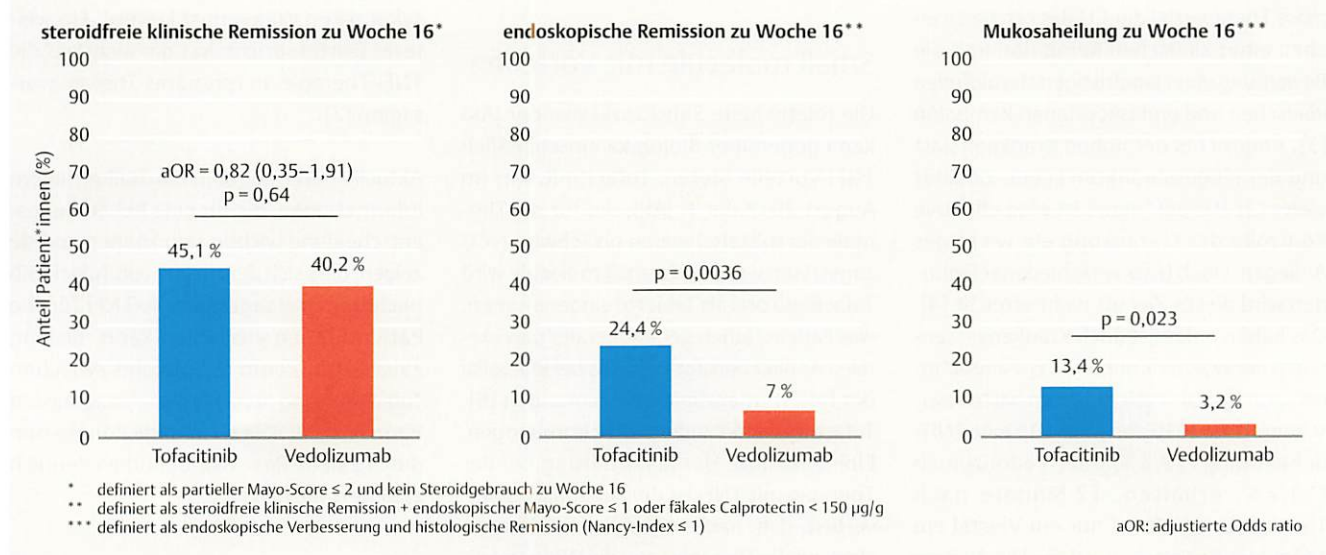
Den primären Endpunkt einer steroidfreien klinischen Remission zu Woche 16 (definiert als partieller Mayo-Score ≤ 2 und keine Steroideinnahme in Woche 16) erreichten insgesamt 45,1 % der Patient*innen aus der Tofacitinib- und 40,2 % aus der Vedolizumab-Gruppe (► **Abb. 1**). Den sekundären Endpunkt der endoskopischen Verbesserung (steroidfreie Remission und endoskopischer Mayo-Score ≤ 1 zu Woche 16) erreichten 24,4 % der mit Tofacitinib behandelten Patient*innen, aber nur 7 % aus der Vedolizumab-Gruppe (► **Abb. 1**). Auch beim sekundären Endpunkt Mukosaheilung (endoskopische Verbesserung und histologische Remission definiert als Nancy-Index ≤ 1 zu Woche 16) schnitt Tofacitinib besser ab als das Biologikum (► **Abb. 1**). Es wurden für Tofacitinib keine Prädiktoren für

ein Ansprechen auf die Therapie oder auf ein Therapieversagen festgestellt. Prädiktoren für ein Therapieversagen unter Vedolizumab waren ein partieller Mayo-Score >6, ≥ 10 Stuhlgänge pro Tag, CRP > 30 mg/l sowie ≥ ein primäres Therapieversagen auf ein Biologikum.

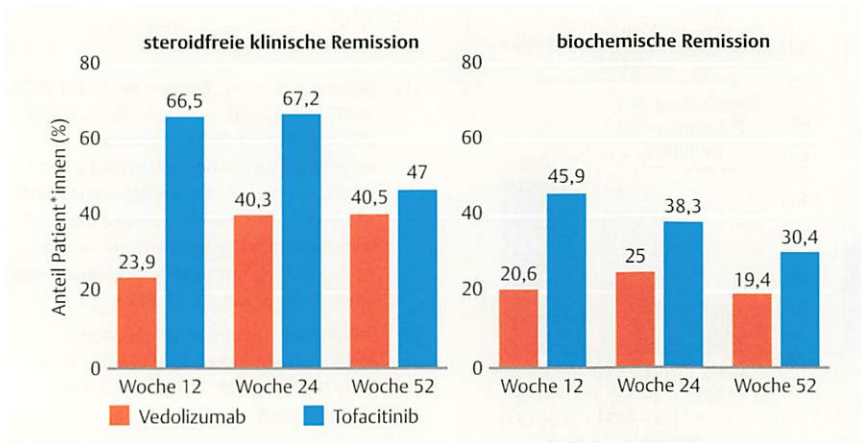
Obwohl beide Therapien wirksam sind, scheint Tofacitinib bei der endoskopischen Verbesserung und der Mukosaheilung effektiver zu sein als Vedolizumab. Vedolizumab scheint weniger effektiv zu sein bei schwerer CU und vorausgegangenem primärem Therapieversagen auf ein Biologikum. Die Autoren ziehen das Fazit, dass Tofacitinib nach Versagen einer Biologika-Therapie – unter Abwägung des Nebenwirkungsprofils – immer in Betracht gezogen werden sollte [1].

Real-World-Daten aus den Niederlanden

Die Wirksamkeit von Tofacitinib und Vedolizumab bei CU-Patient*innen, die auf eine vorausgegangene TNFi-Therapie nicht angesprochen hatten, untersuchte auch eine Real-World-Studie aus den Niederlanden anhand von Daten aus dem nationalen Register der ICC (Initiative on Crohn and Colitis) [2]. Verglichen wurden 65 mit Tofacitinib (davon 17 mit ≥ 2 und 2 mit 3 vorangegangenen TNFi-Therapien) sowie 83 mit Vedolizumab behandelte



► **Abb. 1** Behandlungsergebnisse unter Tofacitinib im Vergleich zu Vedolizumab zu Woche 16 [1].



► **Abb. 2** Höhere Wahrscheinlichkeit einer klinischen und einer biochemischen Remission unter Tofacitinib vs. Vedolizumab (gewichtete Kohorte) [2].

Patient*innen (davon 32 mit ≥ 2 und 5 mit 3 TNFi-Therapien) mit klinischer, biochemischer und endoskopischer Krankheitsaktivität zu Studienbeginn [2].

Primärer Endpunkt war eine steroidfreie klinische Remission (definiert als Simple Clinical Colitis Activity Index [SCCAI] ≤ 2 nach 52 Wochen). Als sekundäre Endpunkte wurden festgelegt:

- eine biochemische Remission (definiert als CRP ≤ 5 mg/l oder fäkales Calprotectin ≤ 250 μ g/g),
- eine kombinierte steroidfreie klinische und biochemische Remission, eine endoskopische Remission (Mayo-Score ≤ 1)
- sowie Ergebnisse zu Sicherheitsaspekten und Abbruchraten nach 52 Wochen Behandlung.

Zur besseren Vergleichbarkeit der beiden Behandlungsgruppen wurde die Propensity-Score-Methode eingesetzt und die Ergebnisse z. B. nach Krankheitsdauer, SCCAI, CRP, Steroideinnahme und vorausgegangenen Therapien gewichtet [2].

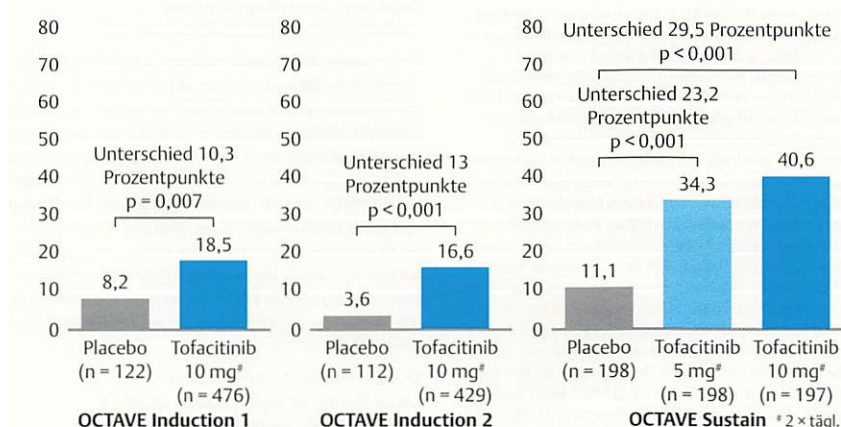
Tofacitinib war gegenüber Vedolizumab mit einer überlegenen Wirksamkeit assoziiert: Patient*innen aus der Tofacitinib-Gruppe wiesen eine höhere Wahrscheinlichkeit auf, zu Woche 12, 24 und 52 eine steroidfreie klinische und biochemische Remission zu erreichen als die mit Vedolizumab behandelten Patient*innen. In Woche 12 und 24 erreichten zwei Drittel (66,5 und 67,2%) der Patient*innen unter Tofacitinib eine klinische Remission, unter Vedolizumab waren es 23,9% und 40,3% (► **Abb. 2**). Hinsichtlich des Auftretens von Infektionen oder schwerwiegenden unerwünschten

ten Ereignissen gab es keine Unterschiede. Innerhalb der 52-wöchigen Behandlungsdauer brachen 25 Patient*innen aus der Tofacitinib-Gruppe und 38 aus der Vedolizumab-Gruppe die Therapie ab. Der häufigste Grund war ein Nicht-Ansprechen auf die Behandlung, das bei 15 Patient*innen aus der Tofacitinib- und 33 aus der Vedolizumab-Gruppe auftrat [2].

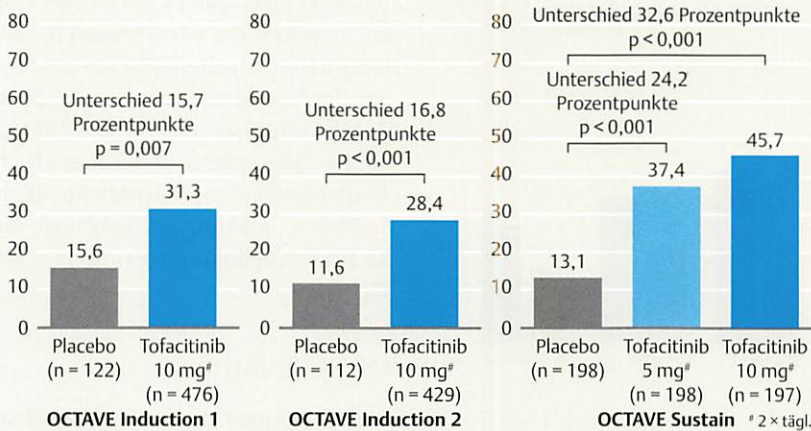
OCTAVE-Studien

Die Erfahrungen aus den Real-World-Studien ergänzen die Ergebnisse aus den zulassungsrelevanten OCTAVE-Studien, in der die gute Wirksamkeit von Tofacitinib sowohl bei TNFi-vorbehandelten als auch bei TNFi-naiven Patient*innen gezeigt wurde [9]. In den beiden identischen, doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studien zur Induktionstherapie (OCTAVE Induction 1 und 2) wurden 598 und 541 Patient*innen mit einer seit mind. 4 Monaten bestätigten Diagnose einer mittelschweren bis schweren CU über 8 Wochen mit Tofacitinib 2×10 mg täglich behandelt. Jeweils über 50% der mit Tofacitinib behandelten Patient*innen hatten eine vorangegangene TNFi-Therapie erhalten. Für alle Wirksamkeitsendpunkte wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung beobachtet [8] (► **Abb. 3 und 4**).

Patient*innen mit klinischem Ansprechen in den beiden Induktionsstudien wurden in die Erhaltungsstudie OCTAVE Sustain aufgenommen und dort in einem Verhältnis von 1 : 1 : 1 auf eine Behandlung über 52 Wochen mit täglich 2×5 mg oder 2×10 mg Tofacitinib bzw. Placebo randomisiert. Die wichtigen Endpunkte wurden erreicht: Mit 34,3 und 37,4% erreichten signifikant mehr Patient*innen unter 2×5 mg Tofacitinib täglich gegenüber Placebo in Woche 52 eine Remission (primärer Endpunkt) und eine Mukosaheilung (wichtigster sekundärer Endpunkt) [8] (► **Abb. 3 und 4**). Unter den Patient*innen, die zu Beginn der Studie OCTAVE Sustain in Remission waren, konnten bis Woche 52 mehr als ein Drittel (35,4%) eine steroidfreie Remission aufrechterhalten [8].



► **Abb. 3** Wirksamkeit von Tofacitinib auf den Endpunkt Remission [8].



► Abb. 4 Wirksamkeit von Tofacitinib auf den Endpunkt Mukosaheilung [8].

Medikamentenhinweis

XELJANZ® 5 mg Filmtabletten XELJANZ® 10 mg Filmtabletten XELJANZ® 11 mg Retardtabletten
XELJANZ® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Wirkstoff: Tofacitinib **Zusammensetzung:** Wirkstoff: *Filmtbl.:* 1 Filmtbl. enth. 5 mg/ 10 mg Tofacitinib. *Retardtbl.:* 1 Retardtbl. enth. 11 mg Tofacitinib. *Lös. zum Einnehmen:* 1 ml d. Lös. zum Einnehmen enth. 1 mg Tofacitinib. Sonst. Bestandteile: *Filmtbl.:* Tablettkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. *Filmüberzug:* Hypromellose 6cP (E 464), Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Macrogol 3350, Triacetin, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132) (nur 10-mg-Stärke), Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133) (nur 10-mg-Stärke). *Retardtbl.:* Tablettkern: Sorbitol (E 420), Hyetellose, Copovidon, Magnesiumstearat. *Filmüberzug:* Celluloseacetat, Hypromellose (E 463), Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Triacetin, Eisen(III)-oxid (E 172). *Drucktinte:* Schellack (E 904), Ammoniumhydroxid (E 527), Propylenglycol (E 1520), Eisen(II,III)-oxid (E 172). *Lös. zum Einnehmen:* Traubenaroma (enth. Propylenglycol [E 1520]), Glycerin [E 422] u. natürliche Aromen), Salzsäure, Milchsäure (E 270), gereinigtes Wasser, Natriumbenzoat (E 211), Sucralose (E 955), Xylitol (E 967). **Anwendungsgebiete:** *Filmtbl.:* **Rheumatoide Arthritis (RA):** In Komb. m. Methotrexat (MTX) zur Behandl. d. mittelschweren bis schweren aktiven RA b. erw. Pat., d. auf e. od. mehrere krankheitsmodifiz. Antirheumatika (DMARD, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) unzureichend angespr. od. diese nicht vertragen haben. Anw. als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird od. wenn e. Behandl. m. MTX ungeeignet ist. **Psoriasis-Arthritis (PsA):** In Komb. m. MTX zur Behandl. d. aktiven PsA b. erw. Pat., d. auf e. vorangeh. krankheitsmodifiz. antirheumat. (DMARD-) Ther. unzureichend angespr. od. diese nicht vertragen haben. **Ankylosierende Spondylitis (AS):** Behandl. erw. Pat. m. aktiver AS, d. auf e. konventionelle Ther. unzureichend angespr. haben. **Colitis ulcerosa (CU):** Behandl. erw. Pat. m. mittelschwerer bis schwerer aktiver CU, d. auf e. konvention. Ther. od. e. Biologikum unzureichend angespr. haben, nicht mehr darauf anspr. od. diese nicht vertragen haben. **Juvenile idiopathische Arthritis (JIA):** Behandl. d. aktiven polyartikulären juvenilen idiopath. Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] od. -negative [RF-] Polyarthritiden u. erweiterte Oligoarthritiden u. d. juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) b. Pat. ab e. Alter v. 2 Jahren, d. auf e. vorangeh. DMARD-Ther. unzureichend angespr. haben. Kann i. Komb. m. MTX angewendet werden o. als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird od. e. Fortsetz. d. Behandl. m. MTX ungeeignet ist. **RA:** In Komb. m. MTX zur Behandl. d. mittelschweren bis schweren aktiven RA b. erw. Pat., d. auf e. od. mehrere krankheitsmodifiz. Antirheumatika (DMARD) unzureichend angespr. od. diese nicht vertragen haben. Anw. als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird od. wenn e. Behandl. m. MTX ungeeignet ist. **PsA:** In Komb. m. MTX zur Behandl. d. aktiven PsA b. erw. Pat., d. auf e. vorangeh. krankheitsmodifiz. antirheumat. (DMARD-) Ther. unzureichend angespr. od. diese nicht vertragen haben. **AS:** Behandl. erw. Pat. m. aktiver AS, d. auf e. konventionelle Ther. unzureichend angespr. haben. *Lös. zum Einnehmen:* Zur Behandl. d. aktiven polyartikulären juvenilen idiopath. Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] od. -negative [RF-] Polyarthritiden u. erweiterte Oligoarthritiden u. d. juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) b. Pat. ab e. Alter v. 2 Jahren, d. auf e. vorangeh. krankheitsmodifiz. antirheumat. (DMARD-) Ther. unzureichend angespr. haben. Kann i. Komb. m. Methotrexat (MTX) angewendet werden od. als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird od. e. Fortsetz. d. Behandl. m. MTX ungeeignet ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt., aktive Tuberkulose (TB), schwerwiegende Infekt. w. z. B. Sepsis od. opportunist. Infekt., schwere Leberfunkt.-stör., Schwangersch. u. Stillzeit. **Nebenwirkungen:** **Häufig:** Pneumonie, Influenza, Herpes zoster, Harnwegsinfekt., Sinusitis, Bronchitis, Nasopharyngitis, Pharyngitis; Lymphopenie, Anämie; Kopfschmerzen; Hypertonie; Husten; Bauchschmerzen, Erbr., Diarrhö, Übelk., Gastritis, Dyspepsie; Ausschlag; Arthralgie; peripheres Ödem; erhöhte Kreatinphosphokinase i. Blut. **Gelegentlich:** Tuberkulose, Divertikulitis, Pyelonephritis, Zellulitis, Herpes simplex, virale Gastroenteritis, Virusinfekt.; Lungenkrebs, nicht-melanozytärer Hautkrebs; Leukopenie, Neutropenie; Dyslipidämie, Hyperlipidämie, Dehydrier.; Insomnie; Parästhesie; Myokardinfarkt; venöse Thromboembol. Ereignisse (LE, TVT und retinale Venenthrombose); Dyspnoe, verstopfte Nebenhöhlen; Lebersteatose, erhöhte Leberenzymwerte, Erhöhd. d. Transaminasen, erhöhte Gamma-Glutamyltransferaseaktiv.; Erythem, Pruritus; Gelenkschwell., Tendinitis; Pyrexie, Fatigue; erhöhter Blut-Kreatininspiegel, erhöhter Cholesterinspiegel, erhöhter Lipoprotein-Cholesterinwert niedriger Dichte, Gewichtszunahme; Bänderdehn., Muskelzerr. **Selten:** Sepsis, Urosepsis, disseminierte Tuberkulose, Bakteriämie, *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie, Pneumokokken-Pneumonie, bakt. Pneumonie, Zytomegalie-Virus-Infekt., bakt. Arthritis; Lymphom; anormaler Leberfunkt.-test; muskuloskeletale Schmerzen. **Sehr selten:** Tuberkulose d. ZNS, Kryptokokken-Meningitis, nekrotisier. Faszitis, Enzephalitis, Staphylokokken-Bakteriämie, *Mycobacterium-avianum*-Komplex-Infekt., atyp. mykobakterielle Infekt. **Häuf. nicht bekannt:** Überempfindlichk., Angioödem, Urtikaria. **Folgende schwerwiegende Infekt. können ebenf. auftr.:** Appendizitis, Infekt. m. *Cryptococcus*, Histoplasmose, ösophageale Candidose, Cytomegalievirus-Infektion, BK-Virus-Infekt., Listeriose u. Kokzidiomykose. Erhöhung d. Lipidparameter enth. Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride. **Außerhalb d. Filmtbl.:** B. CU-Pat.: Verschlecht. d. CU. B. JIA: epidurales Empyem (mit Sinusitis u. subperiostealem Abszess), Pilonidalzyste, Abszess Gliedmaße. B. AS: aseptische Meningitis. **Warnhinweise:** *Filmtbl.:* Enth. Lactose. Packungsbeilage beachten *Retardtbl.:* Enth. Sorbitol (E 420). Packungsbeilage beachten. *Lös. zum Einnehmen:* Enth. Propylenglycol (E 1520), Natriumbenzoat (E 211). Packungsbeilage beachten. Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Europe MA EIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand:** September 2022 b-2v11xj-0-0

Literatur

- [1] Buisson A et al. 17. Kongress der ECCO 2022, 16.02.–19.02.2022; virtuell. Abstract: DOP 076. im Internet: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstracts/item/dop76-real-world-multicenter-comparison-of-effectiveness-between-tofacitinib-and-vedolizumab-in-patients-with-ulcerative-colitis-after-failure-to-at-least-one-anti-tnf-agent.html>; Stand: 08.11.2022
- [2] Straatmijer T et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2022; S1542-3565(22)00510-9. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.04.038. Epub ahead of print
- [3] AWMF. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 4.0) Juli 2022 – AWMF-Registriernummer: 021-009
- [4] D'Haens GRAM et al. Drugs R D 2019; 19: 227–234. DOI: 10.1007/s40268-019-0263-2
- [5] Bokemeyer B et al. Inflamm Bowel Dis 2022; 28: 1647–1657. DOI: 10.1093/ibd/izab330
- [6] Connor SJ et al. JGH Open 2021; 5: 1033–1040. DOI: 10.1002/jgh3.12627
- [7] Gisbert JP et al. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 613–623. DOI: 10.1111/apt.13083
- [8] Sandborn WJ et al. N Engl J Med 2017; 376: 1723–1736. DOI: 10.1056/NEJMoa1606910

Impressum

NEWS • LETTER Colitis ulcerosa

Der Newsletter erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift für Gastroenterologie.

Eine Sonderpublikation unterstützt von Pfizer Pharma GmbH, Berlin.



Autor: Heike Hallenberg, Köln
Redaktion: Maren Kraus, Stuttgart
Titelbild: © SciePro / stock.adobe.com

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jede*r Benutzende ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten oder einer Spezialistin festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzenden.

© 2023, Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Klimaneutral
Druckprodukt
ClimatePartner.com/13493-2212-1020

