Präventions-Newsletter 9/2012

Fortschritte durch personalisierte Medizin: Prävention und Behandlung von Hautkrebs

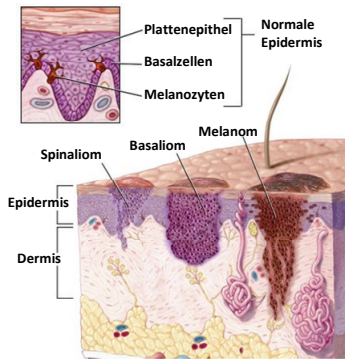
Was ist Hautkrebs?

Die drei häufigsten Krebsarten der Haut sind:

- Malignes Melanom ("schwarzer Hautkrebs")
- Basalzellkarzinom ("weißer Hautkrebs")
- Spinozelluläres Karzinom ("weißer Hautkrebs")

Das Basalkarzinom (Basaliom) entsteht an den Basalzellen der Oberhaut, zumeist an Hautpartien, die viel Sonnenstrahlung ausgesetzt sind. Beim spinozellulären Karzinom (Spinaliom oder Stachelzellkarzinom) handelt es sich um ein Plattenepithelkarzinom der Oberhaut. Das Spinaliom entsteht ebenfalls durch zu viel Sonnenstrahlung, zumeist im Gesicht der Patienten. Das Basaliom bildet nahezu nie Metastasen, während das Spinaliom nur sehr selten Metastasen bildet. Weitaus gefährlicher als diese beiden weißen Hautkrebsarten ist das maligne Melanom, der sogenannte schwarze Hautkrebs. Er entsteht, wenn sich die Melanozyten, das sind die pigmentbildenden Zellen der Haut, in bösartige Tumorzellen umwandeln (Abb. 1).

Krebsarten der Haut 1



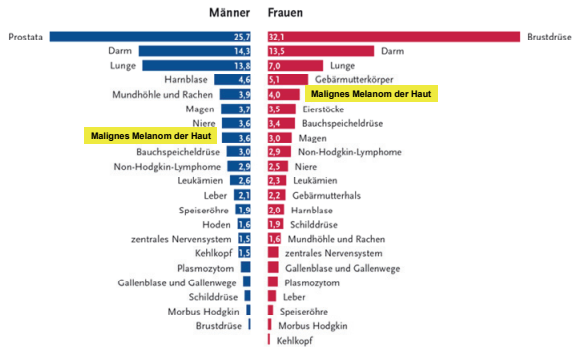
© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

Das maligne Melanom ist so gefährlich, da es häufig bereits frühzeitig in die umgebenen Lymphknoten und darüber hinaus in andere Organe metastasiert. Glücklicherweise werden die meisten Melanome, etwa 90 Prozent, bereits im Frühstadium entdeckt und können operativ entfernt und geheilt werden [1].
Im Gegensatz zu den weißen Hautkrebsarten kann ein Melanom überall am Körper auftreten. Es entwickelt sich oft aus einem bestehenden Leberfleck oder es tritt spontan auf. Besonders schwer zu erkennen ist das Melanom, wenn es sich in Schleimhäuten, etwa der Nase, oder im Genitalbereich, an den Fuß- oder Fingernägeln oder unter den Fußsohlen bildet. Deshalb sollte eine regelmäßige Untersuchung durch einen Hautarzt stattfinden. Gesetzliche Krankenkassen bezahlen eine Vorsorgeuntersuchung alle 2 Jahre (für Personen ab 35 Jahren).

Wie entsteht Hautkrebs?

Hautkrebs gehört weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen überhaupt. Da vor allem der weiße Hautkrebs von den meisten Krebsdatenbanken nicht erfasst wird, lässt sich die genaue Zahl der Erkrankungen schlecht abschätzen. Gemäß Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation WHO erkranken jedes Jahr weltweit zwei bis drei Millionen Menschen an weißem Hautkrebs. Für das maligne Melanom liegen die Schätzungen bei ca. 130.000 Fällen [2]. Aktuelle Erhebungen der Skin Cancer Foundation (einer amerikanischen Stiftung zur Forschung und Bekämpfung von Hautkrebs) deuten darauf hin, dass etwa jede dritte neu diagnostizierte Krebserkrankung die Haut betrifft, und dass in etwa jeder fünfte Amerikaner im Laufe seines Lebens an Hautkrebs erkranken wird. In Deutschland liegt die Zahl der jährlich an weißem Hautkrebs erkrankten Personen nach Angaben der Europäischen Hautkrebsstiftung bei etwa 250.000 Menschen. An einem malignen Melanom erkranken nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts jährlich etwa 18.000 Menschen (Abb. 2).

Häufigkeit des Melanoms in Deutschland 2



Personen im Alter zwischen 45 und 60 Jahren sind besonders häufig betroffen. Bei Frauen beträgt das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 58 Jahre, bei Männern 64 Jahre [1]. Für die Entstehung des Melanoms spielt auch die Vererbung eine Rolle, da zwischen fünf und zehn Prozent der Erkrankungen in erblich vorbelasteten Familien auftreten [3].

Die Erkrankungsrate hat sich seit den 1980er-Jahren fast verdreifacht. Hierfür machen Wissenschaftler in erster Linie ein verändertes Freizeitverhalten, insbesondere häufiges Sonnenbaden und eine gestiegene Verbreitung von Solarien, verantwortlich. Dies betrifft vor allem die Formen des weißen Hautkrebses, ist aber auch mitverantwortlich für die deutlich angestiegene Rate des schwarzen Hautkrebses. Es ist bekannt, dass die Zahl der Melanom-Neuerkrankungen in Australien deutlich größer ist als in Mitteleuropa (jährlich 50-60 Fälle in Australien gegenüber nur 10-12 Fällen pro 100.000 Einwohner in Mitteleuropa) [4]. Bei Frauen tritt ein malignes Melanom häufiger an den Beinen als am Rumpf (Körper ohne Hals, Kopf, Beine und Arme) auf, während mehr als jedes zweite maligne Melanom bei Männern sich am Rumpf entwickelt, sind die Beine seltener betroffen [5].
Für die Prognose ist beim Melanom vor allem die frühzeitige Diagnose von entscheidender Bedeutung. Bei einem noch kleinen Melanom, das auf die Oberhaut beschränkt ist, sind die Chancen gut, dass die bösartigen Tumorzellen vollständig durch eine Operation entfernt werden können. Dringt der Tumor dagegen bis in die zweite Hautschicht, der sogenannten Dermis, vor, können die bösartigen Tumorzellen leicht über Blut- und Lymphgefäße im ganzen Körper verteilt werden. Die Krebszellen werden in diesem Fall in andere Organe (z.B. Lymphknoten, Knochen, Lunge, Gehirn, Leber) transportiert und bilden dort Metastasen. Falls dies geschehen ist, ist die Krebserkrankung durch eine Operation allein nicht mehr heilbar. In Deutschland sterben jedes Jahr mehr als 2.000 Personen an einem metastasierenden Melanom [1].

Anders als das Melanom neigen die Formen des weißen Hautkrebses nur selten zur Metastasierung in andere Organe. Da diese Tumoren aber oftmals sehr tief ins Gewebe eindringen oder an Stellen am Körper auftreten, die nur schwierig entfernt werden können (wie z.B. Augenbereich, Nase, Ohr,…), kann ihre operative Entfernung erhebliche Probleme bereiten [5]. Deshalb ist Früherkennung auch im Falle des weißen Hautkrebses sehr wichtig.

Assmann-Stiftung für Prävention | Johann-Krane-Weg 23 | 48149 Münster
Verantwortlicher Redakteur: Prof. Dr. G. Assmann, FRCP (V.i.S.d.P.)
Tel.: 0251 - 13 12 36 0 | Fax: 0251 - 13 12 36 12 | E-Mail: info@assmann-stiftung.de | Web: www.assmann-stiftung.de

Empfehlung: An Hautkrebsvorsorge teilnehmen

Gesetzlich versicherte Frauen und Männer haben ab 35 Jahren in Deutschland alle zwei Jahre Anspruch auf eine Früherkennungsuntersuchung auf Hautkrebs. Deutschland hat damit eine Vorreiterrolle in der Hautkrebsprävention übernommen, da es als erstes EU-Land ein standardisiertes Verfahren zur Früherkennung von Hautkrebs eingeführt hat. Durch die Einführung von Früherkennungsuntersuchungen („Hautkrebs-Screening“) sollen die Chancen auf Heilung verbessert werden. Wie schon eingangs erwähnt wurde, sind die Heilungschancen insbesondere beim Melanom vergleichsweise gut, falls die Erkrankung frühzeitig, d.h. bevor sich Metastasen gebildet haben, diagnostiziert wird. Das allgemeine Hautkrebs-Screening ist vornehmlich den niedergelassenen Ärzten vorbehalten.

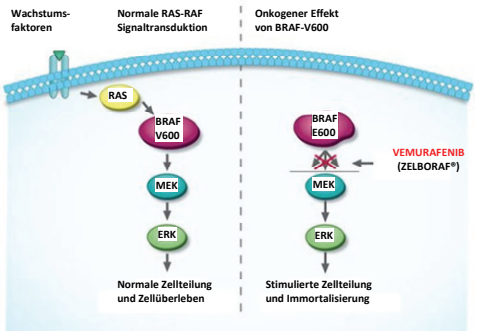
Im Rahmen der Screening-Untersuchung findet zunächst eine kurze Befragung zum gesundheitlichen Allgemeinbefinden statt. Außerdem werden auch Vorerkrankungen und familiär häufig auftretende Erkrankungen abgefragt. Der Arzt untersucht die gesamte Hautoberfläche inklusive der Kopfhaut und der sichtbaren Schleimhäute. Unklare Befunde können mittels Auflichtmikroskopie (Dermatoskopie) abgeklärt werden.

Dass eine systematische Hautkrebsvorsorge Leben retten kann, zeigen die Erfahrungen aus Australien. Dort ist die Zahl der Melanom-Neuerkrankungen erheblich größer als bei uns, da die Hautbelastung durch UV-Strahlung infolge des Klimas und des "Ozonlochs" besonders groß ist. Gleichwohl sterben die Patienten dort seltener als hier an bösartigen Hauttumoren. Das liegt vor allem daran, dass die Vorsorgemaßnahmen schon im Kindergarten und in der Schule beginnen, die Notwendigkeit der Hautkrebsvorsorge auch in der erwachsenen Bevölkerung gut verankert ist und die Mehrheit der Menschen sich an den Vorsorgemaßnahmen beteiligt.

Fortschritt bei der Hautkrebsbehandlung durch personalisierte Medizin

Ein fortgeschrittenes metastasiertes Melanom ist immer lebensbedrohlich. Bisher gab es kaum Möglichkeiten, den an einem metastasierten Melanom erkrankten Patienten wirksam zu helfen. Als optimales Vorgehen galt es, Patienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem malignem Melanom in klinische Studien einzuschließen. Der Bedarf an neuen Substanzen mit innovativen Wirkungsprinzipien war daher groß. Durch intensive Forschung konnten jedoch in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte im Hinblick auf die Behandlung des metastasierten Melanoms gemacht werden. Ein viel versprechender, inzwischen in die klinische Praxis eingeführter Ansatz entstammt der sogenannten „personalisierten Medizin“. Personalisierte Medizin bedeutet in diesem Fall, dass eine molekülgenaue Diagnose mit einer zielgerichteten Therapie kombiniert wird. Dabei greift ein neuer, von Roche und Plexxikon (einem Unternehmen der Daiichi Sankyo-Gruppe) gemeinsam entwickelter Wirkstoff (Vemurafenib) spezifisch ein Proteinprodukt eines veränderten (mutierten) Gens an. Durch die sogenannten BRAF-V600E Mutation wird an Position 600 der Aminosäurekette Valin hauptsächlich durch Glutamin ersetzt. Die entsprechende Mutation wurde 2002 in Melanomzellen entdeckt [6]. Es konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein von mutiertem BRAF-Protein dafür verantwortlich ist, dass sich die Hautzellen unkontrolliert teilen. Im Folgenden konnte gezeigt werden, dass Vemurafenib spezifisch die mutierte BRAF-V600-Form hemmt, die bei rund der Hälfte aller Fälle des malignen Melanoms festgestellt wird [7]. Durch Inhibierung des mutierten BRAF-V600 mittels Vemurafenib kommt es zu einer therapeutisch bedeutsamen Hemmung der Zellteilung der Tumorzellen. Dadurch wird das Tumorwachstum gestoppt und der Tumor schrumpft sogar. Der Wirkstoff wirkt ausschließlich auf Zellen, die mutiertes BRAF-V600 bilden (der Wirkmechanismus von Vermurafenib ist in Abb. 3 dargestellt).

Wirkmechanismus von Zelboraf®:
Spezifische Hemmung des mutierten BRAF-V600 3



Deshalb wurde von Roche parallel zur Medikamentenentwicklung ein Begleittest entwickelt, der die mutierte BRAF-V600-Form des Gens spezifisch nachweist. Durch diesen Test können diejenigen Patienten identifiziert werden, die für die Behandlung mit Vemurafenib in Frage kommen.

Vemurafenib wurde unter dem Namen Zelboraf® im August 2011 für die Behandlung des metastasierten Melanoms, das eine BRAF-V600-Mutation aufweist, in den USA und wenig später, im Februar 2012, auch durch die Europäische Kommission zugelassen. Ergebnisse klinischer Studien zeigen, dass Zelboraf® das Leben sowohl bei nicht vorbehandelten als auch bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom signifikant verlängert, wobei die Patienten mit dem cobas® BRAF V600 Mutation Test von Roche positiv auf die Mutation getestet wurden.

Derzeitige Studienlage:

BRIM3 ist eine weltweite, randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Zelboraf® mit Dacarbazin-Chemotherapie, einer Standardtherapie. An der Studie nahmen 675 Patienten mit nicht vorbehandeltem BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht operierbarem oder metastasierendem Melanom teil [8].

BRIM2 ist eine weltweite, einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie, in die 132 Patienten mit vorbehandeltem BRAF-V600-Mutation-positivem metastasierendem Melanom aufgenommen wurden. Folgende Studienergebnisse sind in diesem Zusammenhang hervorzuheben:

- In einer Zwischenanalyse der Phase-III-Studie BRIM3 wurde das Sterberisiko für Patienten, die Zelboraf® erhielten, verglichen mit den Patienten unter Erstlinien-Standardtherapie um 63 Prozent verringert (Hazard Ratio [HR] = 0,37, p<0,0001).
- In einer Post-hoc-Analyse der BRIM3-Daten mit längerer Nachbeobachtungszeit als bei früheren Analysen, einschließlich des Wechsels von Patienten aus der Placebo- in die Zelboraf-Gruppe, verlängerte Zelboraf® signifikant das Überleben verglichen mit der Erstlinien-Standardtherapie: Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug mit Zelboraf® 13,2 Monate gegenüber 9,6 Monaten für die konventionelle Chemotherapie (Hazard Ratio [HR] = 0,62).
- Ein Überlebensvorteil wurde auch bei vorbehandelten Patienten in der Phase-II-Studie BRIM2 nachgewiesen, deren Daten demnächst publiziert werden.

Mit der Einführung von Zelboraf® ist somit nach Jahren des Stillstands in der Melanomtherapie ein Paradigmenwechsel erfolgt.

Weitere Informationen über Studienprogramme, die sich mit Zelboraf® befassen, finden sich im Register für klinische Prüfungen von Roche unter http://www.roche-trials.com/ (in der EU) oder unter http://www.clinicaltrials.gov/ (in den USA).
Etwa 50 % der humanen malignen Melanome weisen ein mutiertes BRAF V600E auf. Bei diesem Mutationstyp ist in der Position 600 an Stelle von Valin (V) Glutaminsäure (E) in das BRAF-Protein eingebaut. Aus den Ergebnissen früher klinischer Studien (Phase I und II) wurde bei einigen Patienten ein zeitlich begrenztes Ansprechen des Tumors auf den Wirkstoff festgestellt, das heißt, dass sich nach einer bestimmten Behandlungsdauer Tumorzellen einen alternativen Signalweg suchen, durch das ihr Wachstum ausgelöst wird. Bei einigen dieser wieder wachsenden Zellen wurde z.B. verstärkte Expression von PDGFRB (ein Platelet Derived Growth Factor Rezeptor) beobachtet. Bei anderen wurde die Aktivierung des Onkogens NRAS (Neuroblastom-RAS) festgestellt.

Sicherheit von Zelboraf®

Bei der Behandlung mit Zelboraf® wurde eine Reihe von Nebenwirkungen beobachtet. Häufige Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 oder höher, die mit Zelboraf® öfter beobachtet wurden als mit Chemotherapie, waren Plattenepithelkarzinome der Haut, einschließlich Keratoakanthome, Hautausschlag, Leberfunktionsstörungen, Gelenkschmerzen und erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht. Plattenepithelkarzinome wurden durch eine lokale Exzision entfernt, und die Patienten konnten in der Regel normal weiterbehandelt werden.

cobas® BRAF V600 Mutationstest

Bevor eine Behandlung mit Zelboraf® eingeleitet werden kann, muss die BRAF-Mutation nachgewiesen worden sein. Dies sollte mit einem qualitativ hochwertigen Testverfahren durchgeführt werden. Ein entsprechendes Testverfahren ist z.B. der cobas® BRAF V600 Mutationstest. Dieser ist ein von Roche speziell entwickelter diagnostischer Test, der auf der Polymerasekettenreaktion beruht (Abb. 4, auf der nächsten Seite) [9].

Der in der EU CE-IVD-gekennzeichnete und in den USA von der FDA zugelassene Test wurde in den Studien BRIM2 und BRIM3 klinisch in Bezug auf seine Fähigkeit validiert, Tumore mit der BRAF-V600E-Mutation zu identifizieren. Der Test bietet mehrere Vorteile gegenüber der DNA-Sequenzierung, insbesondere eine höhere Sensitivität und Zuverlässigkeit für die Erkennung der Mutation und schneller vorliegende Ergebnisse. Das Testergebnis zeigt, ob ein Patient mit metastasierendem Melanom für die Behandlung mit Zelboraf® in Frage kommt. Andere Methoden, die in der Klinik zur Erkennung der BRAF Mutation eingesetzt werden, sind u.a. die Sanger- oder Pyrosequenzierung.

Immuntherapie beim Melanom

Im Sommer 2011 wurde ein neuer Wirkstoff (Ipilimumab) zur Therapie des metastasierten malignen Melanoms zugelassen. Bei Ipilimumab handelt es sich um ein Immuntherapeutikum aus der Gruppe der monoklonalen Antikörper. Ipilimumab verstärkt die T-Zell-vermittelte Immunantwort gegen Tumorzellen durch Bindung an das zytotoxische T-Lymphozyten Antigen 4 (CTLA-4), ein Oberflächenrezeptor, der von zytotoxischen T-Zellen exprimiert wird. Die Substanz wird als Mittel der 2. Wahl nach einer Chemotherapie und/oder nach einer Therapie mit Interferon-alpha bzw. Interleukin-2 zur Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen bei Erwachsenen eingesetzt. Studienergebnisse weisen darauf hin, dass Ipilimumab bei einigen Patienten zu einem langen, teilweise sogar dauerhaften Verschwinden der Melanommetastasen führen kann.
Für die Zulassung wurde eine dreiarmige, randomisierte, doppelblinde Studie (MDX010-20) an 676 Patienten mit nicht resezierbarem malignen Melanom (ausgenommen okuläre Melanome) im Stadium III oder IV vorgelegt. Im Durchschnitt konnte durch eine Kombination von Ipilimumab mit einem experimentellen Impfstoff (gp100) eine Verlängerung des Überlebens von Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom gegenüber alleiniger Impfstoff-Behandlung um ca. 4 Monate erreicht werden [10]. Eine weitere randomisierte kontrollierte Studie mit anderen Einschlusskriterien und Behandlungsschemen zeigte einen Überlebensvorteil von ca. 2 Monaten [11]. Diese Überlebenszeitverlängerung muss gegen die häufigen und schweren Nebenwirkungen abgewogen werden, die unter Behandlung mit Ipilimumab beobachtet wurden.

Weitere Entwicklungen

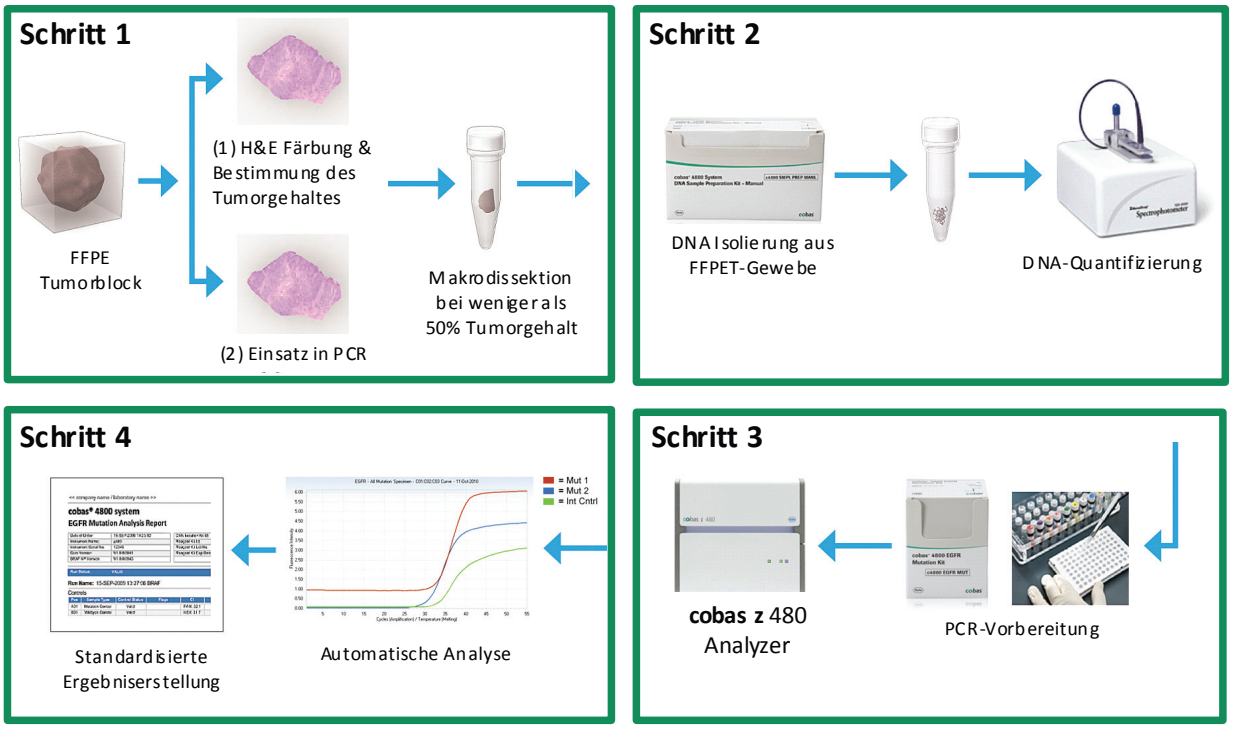
Neben der BRAF-V600-Mutation (ca. 50% der Fälle) spielen c-KIT-Mutationen (ca. 15% der Fälle) bzw. Amplifikationen eine wichtige Rolle bei der Melanomentstehung. Bei c-KIT handelt es sich um ein Protein aus der Familie der Rezeptor-Tyrosinkinasen, gegen das verschiedene Hemmstoffe entwickelt worden sind. Hierzu gehören u.a. Dasatinib und Sunitinib, die sich aktuell in der klinischen Erprobung zur Behandlung des metastasierten Melanoms mit c-KIT-Mutationen bzw. Amplifikationen befinden. Als Fazit kann gesagt werden, dass durch die dynamisch verlaufende Forschung zukünftig eine Palette aussichtsreicher personalisierter Therapieansätze zur Behandlung des Melanoms zur Verfügung stehen wird.

Ausblick

Nach mehr als 30 Jahren des weitgehenden Stillstands bei der Behandlung des metastasierten Melanoms erfolgt durch die Einführung von Zelboraf® in die Melanomtherapie aktuell ein Paradigmenwechsel. Anstelle einer wenig spezifischen konventionellen Chemotherapie, bei der erst im Nachhinein festgestellt werden kann, ob ein Patient auf die Therapie anspricht oder nicht, werden bereits vor Therapiebeginn die für die Therapie geeigneten Patienten durch den begleitenden Mutationstest identifiziert.
Personalisierte Medizin wird aus Sicht der Assmann-Stiftung für Prävention zukünftig in der Medizin zunehmend eine wichtige Rolle spielen. Dies gilt insbesondere auch für die Präventivmedizin. Durch Früherkennung von Krankheitsrisiken, z.B. auf der Grundlage von Gen- und/oder Biomarkertests, können Präventionsmaßnahmen frühzeitig und zielgerichtet eingeleitet werden. Für häufige Volkskrankheiten, wie Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall und Krebs, die durch Umweltfaktoren, Lebensstil und Erbanlagen bedingt sind, werden sich durch die personalisierte Medizin neue Chancen für die Prävention und Therapie eröffnen.

Assmann-Stiftung für Prävention | Johann-Krane-Weg 23 | 48149 Münster
Verantwortlicher Redakteur: Prof. Dr. G. Assmann, FRCP (V.i.S.d.P.)
Tel.: 0251 - 13 12 36 0 | Fax: 0251 - 13 12 36 12 | E-Mail: info@assmann-stiftung.de | Web: www.assmann-stiftung.de

cobas® BRAF V600 Mutation Test - *Workflow*



Referenzen:

1. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2012: pp 60-63.
2. Lucas R, McMichael T, Smith W, Armstrong B. Solar ultraviolet radiation: global burden of disease from solar ultraviolet radiation. Environmental burden of disease series. Nr. 13. Prüss-Üstün A, Zeeb H, Colin Mathers C, Repacholi M (Eds). World Health Organization (Hrsg). Genf, 2006.
3. Bishop JN, Harland M, Bishop DT: The genetics of melanoma. Br J Hosp Med (Lond) 2006; 67:299-304.
4. Garbe C, Schadendorf D, Stolz W, Volkenandt M, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R, Hauschild A. Kurzleitlinie - Malignes Melanom der Haut (ICD10 C43); 2007.
5. Tumoren der Haut. Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie. 1. Aufl. Szeimies RM, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M (Hrsg). Thieme; Stuttgart, 2009.
6. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002;417:949–954.
7. Tsai J, Lee JT, Wang W, et al. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:3041–3046.
8. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, et al. for the BRIM-3 Study Group. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med 2011;364:2507-2516.
9. Halait H, Demartin K, Shah S, et al.Analytical performance of a real-time PCR-based assay for V600 mutations in the BRAF gene, used as the companion diagnostic test for the novel BRAF inhibitor vemurafenib in metastatic melanoma. Diagn Mol Pathol 2012;21:1-8.
10. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2010;363:711-723.
11. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011;364:2517-2526.

Assmann-Stiftung für Prävention
Münster, im August 2012

Hinweis: Die Inhalte des Newsletters sind von der Assmann-Stiftung für Prävention sorgfältig erwogen und geprüft, dennoch kann eine Garantie nicht übernommen werden. Die Assmann-Stiftung für Prävention haftet nicht für Schäden, die durch inhaltliche Fehler des Newsletters oder in sonstiger Weise entstehen können.

Sofern Sie den Präventions-Newsletter (6 x pro Jahr) erhalten wollen, sich für Updates der PROCAM-CD oder für weitere Hinweise zur Nutzung der PROCAM-Tests und für Neuigkeiten in der Präventivmedizin interessieren, können Sie sich im Internet unverbindlich und kostenfrei anmelden:

www.assmann-stiftung.de/aerzte

ASSMANN Stiftung für Prävention

Zweck der gemeinnützigen Stiftung ist die Förderung von Wissenschaft, Forschung und des öffentlichen Gesundheitswesens im Bereich der Prävention.

Assmann-Stiftung für Prävention | Johann-Krane-Weg 23 | 48149 Münster
Verantwortlicher Redakteur: Prof. Dr. G. Assmann, FRCP (V.i.S.d.P.)
Tel.: 0251 - 13 12 36 0 | Fax: 0251 - 13 12 36 12 | E-Mail: info@assmann-stiftung.de | Web: www.assmann-stiftung.de