

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Medikamenteninduzierte Störungen des Glukosestoffwechsels

Kaser S, Ress C

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2013; 6 (4), 26-28



Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Medikamenteninduzierte Störungen des Glukosestoffwechsels

S. Kaser, C. Ress

Kurzfassung: Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas nimmt weltweit dramatisch zu, entsprechend stark steigt auch die Inzidenz von Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 (DM2), arterieller Hypertonie oder Dyslipidämie. Doch nicht nur Lebensstil und andere Umweltfaktoren beeinflussen den Glukosestoffwechsel negativ, auch zahlreiche Medikamente können entweder zu manifestem Diabetes mellitus oder zumindest zu einer Störung der Glukosehomöostase führen. Dazu zählen nicht nur Glukokortikoide, die vor allem bei rheumatologischen Erkrankungen therapeutisch eingesetzt werden, Immunsuppressiva und Proteasehemmer, sondern auch weit verbreitete Medikamen-

te wie verschiedene Antihypertensiva oder Antipsychotika. In der folgenden Übersicht werden Medikamente mit diabetogenem Potenzial mit Schwerpunkt auf häufig eingesetzte Therapeutika zusammengefasst.

Schlüsselwörter: Glukosestoffwechsel, diabetogenes Potenzial, Glukokortikoide, Immunsuppressiva, Statine, Antihypertensiva, Antipsychotika

Abstract: Drug-Induced Disturbances of Glucose Homeostasis. Overweight and obesity are highly prevalent worldwide leading to increasing rates of type-2 diabetes, hypertension,

and dyslipidemia. Lifestyle and other environmental factors might contribute to increasing rates of metabolic diseases. Actually, several frequently used drugs including glucocorticoids, several antihypertensive medications, antipsychotics, and even frequently used statins are considered to potentially negatively affect glucose homeostasis. This review summarizes potential harmful metabolic effects of several commonly used drugs. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (4): 26–8.**

Key words: glucose homeostasis, metabolic effect, glucocorticoids, statins, protease inhibitors, antihypertensive medication, antipsychotics

■ Einleitung

In Tabelle 1 sind Medikamente zusammengefasst, die angeschuldigt werden, negativen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel auszuüben. Im Weiteren wird auf häufig eingesetzte Substanzklassen hinsichtlich verantwortlicher Pathomechanismen (soweit bekannt) und klinischer Daten im Detail eingegangen.

■ Glukokortikoide

Therapien mit hochdosierten systemischen Glukokortikoiden vor allem bei rheumatologischen Erkrankungen oder Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen führen bekanntermaßen häufig zu Gewichtszunahme und Steroiddiabetes. Pathophysiologisch erklärt sich die Verschlechterung der glykämischen Kontrolle durch eine akut auftretende periphere Insulinresistenz, die wiederum durch eine Reduktion im oxidativen und nichtoxidativen Glukosestoffwechsel gekennzeichnet ist [1, 2]. Zudem zeigten Studien, dass eine hochdosierte systemische Glukokortikoidtherapie mit einer gesteigerten endogenen Glukoseproduktion und einer hepatischen Insulinresistenz einhergeht [3, 4]. Abgesehen von der Insulinresistenz kommt es auch zu Veränderungen in der Betazellfunktion, was letztendlich eine verminderte Insulinsekretion bedingt [5, 6]. In einer rezenten Studie konnte gezeigt werden, dass nicht nur langanhaltende Therapien mit hochdosierten systemischen Glukokortikoiden, sondern bereits eine mehrtägige Therapie mit niedrigdosiertem Steroid (Prednisolon 6 mg) zu einer Zunahme der endogenen Gluko-

seproduktion, peripheren Insulinresistenz und Beeinträchtigung der Betazellfunktion führt [7].

■ Statine

Seit den Ergebnissen des „Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin“- (JUPITER-) Trial [8] werden Statine angeschuldigt, das Diabetes-Risiko zu erhöhen. In der angesprochenen Studie waren sowohl höhere HbA_{1c}-Werte als auch eine vermehrte Diabetes-Inzidenz („new-onset diabetes“ [NOD]) in der mit Statin behandelten Gruppe aufgefallen. Viele Studien deuten inzwischen darauf hin, dass es sich nicht um eine spezifische Nebenwirkung von Rosuvastatin, sondern vielmehr um einen Klasseneffekt handeln dürfte. Das Diabetes-Risiko unter Statintherapie ist abhängig von Dosis und Therapiedauer, hochpotenten Statinen dürfte entsprechend auch ein höheres Risiko zukommen (Review siehe [9]). Mechanistisch scheinen dabei mehrere Faktoren sowohl Insulinsensitivität als auch -sekretion betreffend eine wichtige Rolle zu spielen. Statine beeinflussen nicht nur wichtige Transkriptionsfaktoren der Adipozytendifferenzierung, sondern haben auch direkten Einfluss auf den Insulin-Signaltransduktionsweg. Durch letzteren kommt es zu einer verminderten Translokation von Glukosetransporterproteinen (GLUT4) in die Zellmembran und damit zu einer verminderten

Tabelle 1: Medikamente mit diabetogenem Potenzial

- Glukokortikoide
- Orale Kontrazeptiva
- Immunsuppressiva (Tacrolimus, Sirolimus, Cyclosporin)
- HIV-Proteasehemmer
- Thiaziddiuretika (hochdosiert)
- Antipsychotika
- GnRH- (Gonadotropin-Releasing Hormone-) Agonisten
- Betablocker
- Clonidin
- Pentamidin

Eingelangt am 7. Juni 2013; angenommen am 8. Juli 2013; Pre-Publishing Online am 12. August 2013

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck
Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Susanne Kaser, Universitätsklinik für Innere Medizin I (Stoffwechselerkrankungen, Pulmologie, Infektiologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Angiologie), Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: susanne.kaser@i-med.ac.at

ten peripheren Aufnahme von Glukose. Zudem können Statine auch den Adipozytokinmetabolismus negativ modulieren. In der Betazelle vermindern Statine dosisabhängig durch Inhibierung der HMG-CoA-Reduktase die Konzentration an Polyisoprenoid-Gruppen und CoQ10, was wiederum zu einer reduzierten Exozytose von Insulingranula und einer verminderten mitochondrialen ATP-Synthese führen kann (Review siehe [9]). Zudem wurden Interaktionen mit dem spannungsabhängigen Kalziumkanal und entsprechend dem Ca^{2+} -Influx in die Betazellen beschrieben. Letztere Mechanismen scheinen vor allem für lipophile Statine zuzutreffen.

Trotz dieser potenziell diabetogenen Wirkung von hochpotenten Statinen konnte in zahlreichen Studien und Metaanalysen ein stark positives Nutzen-Risiko-Verhältnis gezeigt werden. Preiss et al. errechneten in einer Metaanalyse ein um 12 % erhöhtes NOD-Risiko für hochpotente Statine im Vergleich zu niedriger potenten Statinen. Gleichzeitig führten aber hochpotente Statine zu einer 16%igen Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen [10]. Ergänzende Auswertungen des JUPITER-Trial als Primärpräventionsstudie zeigten, dass eine hochdosierte Statintherapie bei Patienten mit hohem Diabetes-Risiko (Prädiabetes, Metabolisches Syndrom, Adipositas) den primären Endpunkt (Myokardinfarkt, Apoplex, arterielle Revaskularisation, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris, kardiovaskulärer Tod) um 39 % und die Gesamtmortalität um 17 % senken konnte, gleichzeitig wurde die NOD-Prävalenz um 28 % erhöht. Bei Patienten ohne vorbestehendes Diabetes-Risiko kam es zu einer 52%igen Reduktion des primären Endpunkts und einer 22%igen Reduktion der Gesamtmortalität, die Diabetes-Prävalenz wurde in dieser Gruppe nicht erhöht [11]. Zusammenfassend zeigen diese Studien, dass hochpotente Statine nur bei Patienten mit deutlich erhöhtem Diabetes-Risiko die Diabetes-Prävalenz erhöhen bzw. zu einer früheren Manifestation des Diabetes führen, der Nutzen von hochpotenten Statinen verbunden mit einer effizienten LDL-C-Senkung hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisrate und Mortalität scheint aber auf jeden Fall zu überwiegen und rechtfertigt daher absolut den Einsatz von hochpotenten Statinen auch in Diabetes-Risikogruppen.

■ Psychotrope Substanzen

Morbidität und Mortalität von psychiatrischen Patienten sind im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht. Dies gilt insbesondere für kardiovaskuläre Erkrankungen und Todesfälle. Zurückzuführen ist dies neben Umweltfaktoren betreffend Ernährung, Nikotinkonsum und Bewegung auch teils auf metabolische Nebenwirkungen von Antipsychotika (Review siehe [12]). Einige Wirkstoffe aus der Gruppe der so genannten Antipsychotika der zweiten Generation führen zu signifikanter Gewichtszunahme und erhöhen zudem das Diabetes-Risiko. Dies trifft vor allem auf die häufig verwendeten Präparate Olanzapin und Clozapin zu. Risperidon und Quetiapin wurden in einigen Studien ebenso mit einer Gewichtszunahme assoziiert, das diabetogene Potenzial dieser Substanzen ist jedoch noch nicht endgültig geklärt und scheint zumindest verglichen mit Olanzapin und Clozapin deutlich geringer zu sein. Im Vergleich zu den genannten Substanzen gelten Aripiprazol, Amisulprid und Ziprasidon als metabolisch deutlich günstiger [12].

Verschiedene Mechanismen werden für die teilweise ungünstigen metabolischen Effekte von Antipsychotika verantwortlich gemacht. Dazu zählen zentralnervöse Effekte auf den Serotonin- (5-HT_{2c} -) Rezeptor, Dopamin- (D_2 -) Rezeptor und den Histamin- (H_1 -, H_3 -) Rezeptor ebenso wie direkte Interferenzen mit dem Insulinsignaltransduktionsweg und die Beeinflussung des Leptinstoffwechsels [12].

Zwischen Depression und Diabetes besteht eine enge reziproke Assoziation, wobei die Ursachen hierfür nicht vollständig geklärt sind. Der enge Zusammenhang zwischen Übergewicht, Depression und erhöhtem Diabetes-Risiko macht es auch schwierig, eine mögliche diabetogene Wirkung von Antidepressiva in klinischen Studien vom natürlichen Krankheitsverlauf und dem damit verbundenen erhöhten Diabetes-Risiko zu differenzieren. Entsprechend liegen auch teils kontroverielle Daten zu den metabolischen Effekten von Antidepressiva vor. Eine weitere Schwierigkeit in dieser Differenzierung besteht darin, dass eine erfolgreiche antidepressive Therapie auch meist mit einer metabolisch günstigen Lebensstilmodifikation verbunden ist [12]. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Mirtazapin mit einer Gewichtszunahme assoziiert ist, mögliche Auswirkungen auf die Glukosehomöostase sind jedoch unklar [13, 14]. Im Gegensatz dazu konnte für Bupropion, einen selektiven Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, ein positiver Effekt hinsichtlich des Körpergewichts bei Diabetikern gezeigt werden, der auch mit einer verbesserten glykämischen Kontrolle einherging [15]. Unter den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern („selective serotonin reuptake inhibitor“ [SSRI]) zeigen sich große Unterschiede, was Effekte auf Körpergewicht und Glukosestoffwechsel betrifft. Für Fluoxetin konnten günstige metabolische Wirkungen verbunden mit Gewichtsabnahme gezeigt werden [16, 17], während Langzeitbehandlungen mit Paroxetin und Fluvoxamin mit einem erhöhten Diabetes-Risiko einherzugehen scheinen [18]. Nicht konklusiv ist die Datenlage hinsichtlich möglicher metabolischer Effekte für den Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin [19, 20]. Studien über mögliche Effekte von trizyklischen Antidepressiva auf den Glukosestoffwechsel erbrachten neutrale, ebenso wie metabolisch ungünstige Ergebnisse [21–23].

■ Immunsuppressiva

Mehr als die Hälfte aller Patienten weist nach einer Lebertransplantation Kriterien des Metabolischen Syndroms auf, etwa nur die Hälfte davon erfüllte die Kriterien bereits vor der Transplantation [24]. Nach der Transplantation liegt die Diabetes-Prävalenz bei 30–40 %. Von klinischer Bedeutung ist das insofern, als kardiovaskuläre Ereignisse neben Infektionen und Malignomen inzwischen eine bedeutende Todesursache bei lebertransplantierten Patienten darstellen [25]. Der so genannte „new-onset diabetes“ tritt typischerweise innerhalb der ersten Wochen und zum Teil in transienter Form nach der Transplantation auf, die Prävalenz liegt bei 26 %. Als Risikofaktoren gelten neben einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI) unter anderem auch eine Tacrolimus- und hochdosierte Methylprednisolon-Bolustherapie [26]. Pathophysiologisch spielen sowohl eine verminderte Insulinsekretion infolge einer verschlechterten Betazellfunktion als auch eine

reduzierte periphere Glukoseaufnahme wesentliche Rollen. Calcineurin-Inhibitoren (insbesondere Tacrolimus) sowie Glukokortikoide verschlechtern die periphere Glukoseaufnahme und supprimieren gleichzeitig die Betazellfunktion. mTOR-Inhibitoren wiederum zeigen eine negative Wirkung auf die Betazellproliferation und verringern dadurch ebenso die Insulinsekretion (Review siehe [24]).

■ Betablocker, Thiaziddiuretika

Hypertonie ist häufig mit Prädiabetes/Diabetes, Dyslipidämie und Übergewicht im Sinne eines Metabolischen Syndroms vergesellschaftet. Entsprechend bedeutend wäre bei diesen Patienten, alle potenziell diabetogenen Pharmaka zu meiden. Häufig muss jedoch im Rahmen der antihypertensiven Therapie auf Thiaziddiuretika und Betablocker zurückgegriffen werden, die zumindest teilweise ungünstige metabolische Effekte aufweisen. Hochdosierte Thiaziddiuretika führen durch einen Kaliumverlust zu einer verminderten Insulinsekretion, wobei dieser Effekt nach Kaliumsubstitution reversibel ist (Review siehe [27]). Die Ursachen der potenziell diabetogenen Wirkung von Betablockern sind nicht vollständig geklärt, wobei die Effekte auf das sympathische Nervensystem direkten Einfluss auf die Betazellfunktion zu haben scheinen [27]. Im Gegensatz zu den „klassischen“ Betablockern weisen Betablocker mit vasodilatatorischer Eigenschaft (Carvedilol, Nebivolol) keine ungünstigen Effekte auf den Glukosestoffwechsel auf [28]. Die negativen Effekte von Thiaziddiuretika und klassischen Betablockern wurden in einer so genannten Netzwerk-Metaanalyse, in die > 140.000 Patienten eingeschlossen wurden, auch in einem klinischen Setting bestätigt. Es zeigte sich, dass Angiotensin-Rezeptorblocker und ACE-Hemmer ebenso wie Kalziumantagonisten mit einem verminderten Diabetes-Risiko einhergehen, während im Vergleich zu Placebo die Diabetes-Inzidenz unter Thiaziddiuretika- oder Betablockertherapie erhöht war [29].

■ Relevanz für die Praxis

Viele, häufig verwendete Medikamente begünstigen die Entstehung von Übergewicht, Insulinresistenz und Diabetes, dazu zählen Glukokortikoide und psychotrope Substanzen ebenso wie Immunsuppressiva und verschiedene Antihypertensiva. Vor allem bei Risikopatienten mit metabolischem Syndrom gilt es daher, den therapeutischen Nutzen mit möglichen Risiken abzuwägen und gegebenenfalls diese Patienten hinsichtlich metabolischer Nebenwirkungen zu überwachen.

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

- Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 131–8.
- Tappy L, Randin D, Vollenweider P, et al. Mechanisms of dexamethasone-induced

- insulin resistance in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1063–9.
- Dirlwanger M, Schneider PH, Paquot N, et al. Effects of glucocorticoids on hepatic sensitivity to insulin and glucagon in man. *Clin Nutr* 2000; 19: 29–34.
- Nicod N, Giusti V, Besse C, et al. Metabolic adaptations to dexamethasone-induced insulin resistance in healthy volunteers. *Obes Res* 2003; 11: 625–31.

5. Delaunay F, Khan A, Cintra A, et al. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997; 100: 2094–8.
6. van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 729–35.
7. Petersons CJ, Mangelsdorf BL, Jenkins AB, et al. Effects of low-dose prednisolone on hepatic and peripheral insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal adiposity in patients with inflammatory rheumatologic disease. *Diabetes Care* 2013; 36: 2822–9.
8. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
9. Banach M, Rizzo M, Obradovic M, et al. PCSK9 inhibition – a novel mechanism to treat lipid disorders? *Curr Pharm Des* 2013; 19: 3869–77.
10. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556–64.
11. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380: 565–71.
12. Röss C, Tschoner A, Kaser S, et al. Psychotropic drugs and diabetes. *Wien Med Wochenschr* 2011; 161: 531–42.
13. Laimer M, Kramer-Reinstadler K, Rauchenzauner M, et al. Effect of mirtazapine treatment on body composition and metabolism. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 421–4.
14. Himmerich H, Fulda S, Schaaf L, et al. Changes in weight and glucose tolerance during treatment with mirtazapine. *Diabetes Care* 2006; 29: 170.
15. Lustman PJ, Williams MM, Sayuk GS, et al. Factors influencing glycemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion. *Diabetes Care* 2007; 30: 459–66.
16. Gray DS, Fujioka K, Devine W, et al. A randomized double-blind clinical trial of fluoxetine in obese diabetics. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16 (Suppl 4): S67–S72.
17. Maheux P, Ducros F, Bourque J, et al. Fluoxetine improves insulin sensitivity in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus independently of weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 97–102.
18. Andersohn F, Schade R, Suissa S, et al. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 591–8.
19. Kraus T, Haack M, Schuld A, et al. Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 220–5.
20. Harrison CL, Ferrier N, Young AH. Tolerability of high-dose venlafaxine in depressed patients. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 200–4.
21. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1259–72.
22. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, et al. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 157–68.
23. Kopf D, Westphal S, Luley CW, et al. Lipid metabolism and insulin resistance in depressed patients: significance of weight, hypercortisolism, and antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 527–31.
24. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol* 2010; 53: 199–206.
25. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010; 10: 1420–7.
26. Kuo HT, Sampaio MS, Ye X, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. *Transplantation* 2010; 89: 1134–40.
27. Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. *JAMA* 2001; 286: 1945–8.
28. Ram CV. Beta-blockers in hypertension. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1819–25.
29. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.

PD Dr. med. Susanne Kaser

Studium der Humanmedizin an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck, Facharzt Ausbildung an der Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Innsbruck. 2006 Habilitation im Fach Innere Medizin, Additivfachärztin für Endokrinologie und Stoffwechsel. Derzeit Stv. Direktorin der Universitätsklinik für Innere Medizin I (Endokrinologie, Gastroenterologie und Stoffwechsel), Medizinische Universität Innsbruck.



Dr. med. Claudia-Anna Röss

2007 Promotion an der Medizinischen Universität Innsbruck, Österreich. Seit 2008 Teilnahme am PhD-Programm „Molecular Cell Biology“ der Medizinischen Universität Innsbruck. Seit 2011 Arzt in Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin im Department I, Universitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

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](#)