

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Hormonersatztherapie: Was ändert
sich nach der WHI- und der
Million-Women-Studie?**

Leb G

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2003; 10 (4), 57-60

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

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

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



HORMONERSATZTHERAPIE: WAS ÄNDERT SICH NACH DER WHI- UND DER MILLION-WOMEN-STUDIE?

WHI-
UND MILLION-
WOMEN-STUDIE

Im Mai 2002 wurde der Hormonerersatztherapie-Arm der für 8,5 Jahren geplanten Women's Health Initiative Study (WHI-Studie) vorzeitig nach 5,2 Jahren abgebrochen. In diesen Studienarm waren insgesamt 16.608 Frauen von 50 bis 79 Jahren – 8.506 Frauen in der Verum-Gruppe und 8.102 Frauen in der Placebo-Gruppe – inkludiert. Die Frauen der Verum-Gruppe erhielten ein Kombinationspräparat mit 0,625 mg konjugierten equinen Östrogenen und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat täglich, der Vergleich erfolgte gegenüber Placebo. Es handelt sich um die erste große prospektiv-randomisierte kontrollierte Studie, die neben anderen Endpunkten den Effekt einer Hormonerersatztherapie (HRT) in der primären Prävention kardiovaskulärer Ereignisse untersuchte. Weitere primäre Endpunkte neben der koronaren Herzkrankheit (nichttödlicher Myokardinfarkt und Tod an koronarer Herzkrankheit) waren das invasive Mammakarzinom sowie ein „globaler Risikoindex“, der die Zeit bis zum Erstauftreten von koronaren Ereignissen, invasivem Mammakarzinom, Schlaganfall, Pulmonalembolie, Endometriumkarzinom, kolorektalem Karzinom, Hüftfraktur und Tod aufgrund anderer Ursachen beinhaltete.

Die zu Beginn der 1990er Jahre geplante Studie weist aus heutiger Sicht einige Mängel auf. In den meisten europäischen Ländern wird seit einigen Jahren, spätestens aber seit der Publikation der HERS-Studie, die HRT zur kardiovaskulären Prävention sowie bei Frauen über 60 Jahren nicht mehr generell eingesetzt. Die Autoren selbst weisen darauf hin, daß die Studie an einem Probandenkollektiv durchgeführt wurde, das nur „vorwiegend als gesund“ bezeichnet werden kann. Dies führte in der Folge zu teilweise unberechtigter Kritik an der allgemeinen Aussagekraft der Studie.

7,7 % der teilnehmenden Frauen gaben bereits anamnestisch bei Einschluß vorangegangene kardiovasku-

läre Ereignisse an. 331 Frauen mit intaktem Uterus, die am Beginn der Studie eine ausschließliche Östrogen-therapie erhielten, wurden erst nach Vorliegen der Ergebnisse der PEPI-Studie im Jahr 1996 bei laufender Studie auf eine kombinierte Hormonerersatztherapie umgestellt. In der Studienpopulation befanden sich weiters 4,4 % behandelte Diabetikerinnen, jeweils in der Verum- und Placebo-Gruppe, Frauen, die bereits wegen Hypertonie behandelt wurden (Verum 35,7 %, Placebo 36,4 %) sowie Patientinnen mit behandelten Hypercholesterinämien (12,5/12,9 %). 19,1 % bzw. 20,1 % wurden mit Aspirin behandelt, 6,9 % bzw. 6,8 % mit Statinen. Weitere Prozentsätze eingeschlossener Frauen weisen ebenfalls darauf hin, daß in dieser Studie nur „vorwiegend gesunde“ Patientinnen untersucht wurden: Myokardinfarkt in der Anamnese 1,6/1,9 %, anamnestisch Angina pectoris 2,8/2,9 %, koronare Eingriffe einschließlich Bypass und PTCA 1,1/1,5 %, Schlaganfallanamnese 0,7/1,0 % sowie tiefe Venenthrombose und Pulmonalembolie in der Anamnese 0,9/0,8 %. Insgesamt kann man daraus schließen, daß die Studie nicht an einem explizit gesunden, sondern an einem gemischten, wahrscheinlich für die Durchschnittsbevölkerung repräsentativen Krankengut durchgeführt wurde. Unserer Ansicht nach schränkt dies die Anwendbarkeit der Studienergebnisse nicht ein. Die Patientinnen waren auf die Verum- und Placebo-Gruppe gleichmäßig verteilt. Das im Vergleich zwischen Verum und Placebo gefundene erhöhte Risiko unter HRT für diese Subgruppen war im Ausmaß vergleichbar mit dem erhöhten Risiko für die gesamte Studienpopulation, d. h. das relative Risiko wurde z. B. für Patientinnen mit vorangegangenen Myokardinfarkt bzw. mit koronarer Herzkrankheit durch eine Hormonerersatztherapie ebenso, und zwar im gleichen Prozentsatz, verschlechtert wie bei gesunden Patientinnen, obwohl jene bereits ein erhöhtes Grundrisiko hatten. Dasselbe trifft auch für die anderen eingeschlosse-

nen Patientengruppen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen zu.

KOMMENTARE ZU DEN EINZELERGEBNISSEN

Koronare Herzkrankheit (nicht tödlicher Myokardinfarkt und Todesfälle durch koronare Herzkrankheit)

Im Studienverlauf von 5,2 Jahren traten insgesamt 286 Fälle auf, davon 164 in der Verum- und 122 in der Placebo-Gruppe, das ergibt ein absolutes Plus von 42 Fällen, ein relatives Risiko (RR) von +29 % und ein absolutes Risiko berechnet auf 10.000 Behandlungsjahre von +7 Fällen, diese Veränderungen waren signifikant ($p < 0,05$). Bemerkenswert ist, daß die Zunahme in der Verum-Gruppe bereits im ersten Jahr nach Einleitung der Therapie deutlich war, d. h. die Kurve im Vergleich zur Placebo-Gruppe wesentlich steiler anstieg. Dies spricht dafür, daß gerade die ersten Jahre nach Einleitung einer HRT hinsichtlich kardiovaskulärer Nebenwirkungen als kritisch zu beurteilen sind. In einer Subgruppenanalyse wird darauf hingewiesen, daß bereits bei Randomisierung 400 Frauen des Kollektivs einen vorangegangenen Myokardinfarkt sowie vorangegangene Revaskularisierungseingriffe angaben. Diese Frauen wiesen im Verlauf der Studie ein gleich hohes relatives Risiko ($1,28 = +28\%$) auf wie die übrigen Frauen ohne diese Anamnese (RR ebenfalls 1,28).

Schlaganfall

Hier wurden während der Studiendauer insgesamt 212 Fälle gezählt, in der Verum-Gruppe 127, in der Placebo-Gruppe 85, das ergibt ein Plus von 42 Fällen und ein relatives Risiko von $1,41 = +41\%$. Das absolute Risiko auf 10.000 Behandlungsjahre betrug +8. Im Zeitverlauf betrachtet, traten diese Ereignisse nach 2 Jahren gehäuft auf, wobei die gegenüber

Placebo erhöhte Inzidenz in den weiteren Jahren persistierte. Eine Subgruppenanalyse zeigt folgende Ergebnisse: Patienten mit einer positiven Schlaganfallanamnese und HRT hatten ein niedrigeres Risiko als jene mit Schlaganfallanamnese in der Placebo-Gruppe (RR = 0,46 = -54 %), während die Patienten ohne Schlaganfallanamnese ein relatives Risiko von 1,47 = +47 %, etwa gleich wie die gesamte Verum-Gruppe, aufwiesen.

Tiefe Venenthrombose

Insgesamt 167 Fälle, davon Verum 115 und Placebo 52, das bedeutet +63 Fälle. Relatives Risiko 2,07 = +107 %. Zum zeitlichen Auftreten dieser Ereignisse finden sich keine Angaben. Ein Screening der eingeschlossenen Frauen hinsichtlich bestehender erblicher Thrombophilien, die nach bisherigen Erfahrungen hauptsächlich von vermehrten tiefen Venenthrombosen unter Hormonersatztherapie betroffen sind, wurde nicht durchgeführt. Erbliche Thrombophilien, wie etwa die APC-Resistenz, machen in Österreich etwa 5–6 % in der Bevölkerung aus.

Lungenembolie

Insgesamt 101 Ereignisse, in der Verum-Gruppe 70, in der Placebo-Gruppe 31, das entspricht +39 Fälle im Verlauf der Studie, relatives Risiko 2,13 = +113 % oder 8 Fälle auf 10.000 Behandlungsjahre. Im Zeitverlauf findet sich bereits im 1. Jahr ein deutlicher Anstieg. Die Ereignisse nehmen mit derselben Inzidenz weiter zu.

Eine Subgruppenanalyse für die venös thromboembolischen Erkrankungen (tiefe Venenthrombose und Lungenembolie) ergibt für die Frauen, die bereits mit einer positiven Anamnese eingeschlossen wurden, ein deutlich erhöhtes relatives Risiko von 4,9 = +309 %.

Invasives Mammakarzinom

Insgesamt 290 Fälle, in der Verum-Gruppe 166, in der Placebo-Gruppe

124, das ergibt ein Plus von 42 Fällen in der Verum-Gruppe, ein relatives Risiko von 1,26 = 26 % bzw. +8 Fälle auf 10.000 Behandlungsjahre. Im Zeitverlauf zeigt sich, daß etwa ab dem 4. Jahr das Risiko deutlich ansteigt, darüber hinaus läßt sich ein Trend für eine weiter zunehmende Inzidenz im weiteren Verlauf berechnen. Nicht überraschend ist, daß das relative Risiko deutlich von der Dauer der postmenopausalen Hormoneinnahme vor Einleitung der Studie abhängt: so beträgt es für Frauen, die niemals vorher Hormone eingenommen haben 1,06; bei einer Einnahmedauer von weniger als 5 Jahren 2,13; bei Einnahme von 5 bis 10 Jahren 4,61 und bei mehr als 10jähriger Einnahme vor Beginn der Studie 1,81. Keine Angaben finden sich über die Beeinflussung des Risikos bei Frauen, die prämenopausal Antikonzeptiva eingenommen haben. Die Autoren geben an, daß das relative Risiko im Gruppenvergleich nicht davon abhängt, in welchem Alter die Hormontherapie begonnen wurde, weiters ist das erhöhte Risiko unabhängig von der Familienanamnese für Mammakarzinom, der Anzahl der Geburten, dem Alter bei der ersten Geburt und dem Body-mass-Index. Hier werden zur genauen Beurteilung weitere Subgruppenanalysen abzuwarten sein.

Endometriumkarzinom

Insgesamt 47 Fälle, in der Verum-Gruppe 22, in der Placebo-Gruppe 25, das sind -3 Fälle in der Verum-Gruppe. Die Veränderungen sind nicht signifikant, das relative Risiko beträgt 0,83 = -17 %.

Kolorektales Karzinom

Insgesamt 112 Fälle im Verlauf der Studie, 45 in der Verum-Gruppe, 67 in der Placebo-Gruppe – das sind in der Verum-Gruppe um 22 Fälle weniger. Diese Veränderung ist signifikant, das relative Risiko beträgt 0,63 bzw. -37 % oder -6 Fälle in 10.000 Behandlungsjahren. Eine deutliche

Abnahme der Inzidenz kolorektaler Karzinome zeigt sich nach 3jähriger Therapie.

Hinsichtlich der Häufigkeit des Lungenkarzinoms (+4 Fälle) auf 10.000 Behandlungsjahre und hinsichtlich der Gesamtkrebsmorbidity ergeben sich keine signifikanten Veränderungen.

Hüftfrakturen

Während der Studiendauer traten insgesamt 106 Fälle auf, in der Verum-Gruppe 44, in der Placebo-Gruppe 62, das sind -18 Fälle in der Verum-Gruppe. Das relative Risiko wird auf 0,66 = -34 % berechnet, über 10.000 Behandlungsjahre ergibt dies -5 Fälle, diese Veränderung ist signifikant. Im Zeitverlauf zeigt sich von Studienbeginn an eine geringere Inzidenz der Hüftfrakturen, also ein Summationseffekt über die Zeit.

Bei den Wirbelkörperfrakturen wurden aufgrund des Studiendesigns nur klinisch manifeste gezählt. Insgesamt traten im Verlauf der Studie 101 Fälle auf, in der Verum-Gruppe 41, in der Placebo-Gruppe 60, das entspricht -19 % und einem relativen Risiko von 0,66; d. h. ebenfalls -34 %, über 10.000 Behandlungsjahre 6 Fälle weniger, signifikante Abnahme.

Andere osteoporotische Frakturen

Insgesamt 1.280 Fälle, in der Verum-Gruppe 579, in der Placebo-Gruppe 701 Fälle, das sind -122 in der Verum-Gruppe, was einem relativen Risiko von 0,77 bzw. -23 % entspricht. Auch diese Veränderungen sind signifikant.

Die Ergebnisse bestätigen erstmals in einer groß angelegten prospektiv-kontrollierten randomisierten Studie, die aus epidemiologischen und kleineren Kohortenstudien bereits bekannte Tatsache einer günstigen Beeinflussung der Wirbelkörperfrakturen durch eine kombinierte Hormonersatztherapie. Weiters wird erstmals eine signifikante Abnahme von Hüft-

frakturen und anderen osteoporotischen Frakturen nachgewiesen. Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse im Vergleich zu anderen Therapiestudien ist jedoch zu berücksichtigen, daß diese Studie nicht an einem Osteoporose-Kollektiv durchgeführt wurde, und daß man in der Placebo-Gruppe auch kein Kalzium und Vitamin D verabreicht hatte. Die Abnahme der Frakturrate könnte daher eventuell im Vergleich zu Osteoporosetherapie-Studien mit z. B. Bisphosphonaten und selektiven Östrogenrezeptormodulatoren, in denen die Wirkung im Vergleich zu einer Kalzium- und Vitamin-D-Therapie ausgetestet wurde, größer ausgefallen sein.

Globaler Risikoindex

Zur Beurteilung dieses Index lagen in Verlauf der Studie 1.274 Ereignisse vor, in der Verum-Gruppe 751, in der Placebo-Gruppe 623, das ergibt ein absolutes Plus von 128 Fällen in der HRT-Gruppe und ein relatives Risiko von 1,15; d. h. +15 % bzw. über 10.000 Behandlungsjahre +19 Ereignisse. Diese Veränderungen waren signifikant und führten schlußendlich zum vorzeitigen Abbruch der Studie nach 5,2 Jahren. Im Zeitverlauf über 5 Jahre betrachtet, zeigt sich eine gleichmäßig erhöhte jährliche Inzidenz.

Gesamtmortalität

Insgesamt 449 Todesfälle. Es besteht ein relatives Risiko von 0,98. Über 10.000 Behandlungsjahre wird ein Minus von 1 Fall angegeben. Insgesamt war die Gesamtmortalität durch die Gabe einer kombinierten Hormonersatztherapie nicht verändert. Daraus ergeben sich im Zeitverlauf annähernd deckungsgleich verlaufende Kurven.

DIE MILLION WOMEN STUDIE

Zu ähnlichen Ergebnissen wie die WHI-Studie kommt die im August 2003 veröffentlichte Million Women-Studie, die die Inzidenz des Auftretens

eines Mammakarzinoms darüber hinaus unter verschiedenen Arten der Hormonersatztherapie untersucht. Die Studie wurde an 828.923 postmenopausalen Frauen im Alter zwischen 50 und 64 Jahren durchgeführt, die zu irgendeinem Zeitpunkt Hormone eingenommen hatten. In der zwischen 1996 und 2001 laufenden Studie wurden nach 2,6 Jahren die Inzidenz des Mammakarzinoms und nach 4,1 Jahren die Mortalitätsraten erhoben.

Bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Hormonersatztherapie hatten (current users), fand sich ein erhöhtes relatives Risiko von 1,66, das Mortalitätsrisiko war auf 1,22 erhöht. Beide Veränderungen waren signifikant. Bei Frauen, die vor der Rekrutierung in die Studie eine Hormonersatztherapie durchgeführt hatten (past users), konnte kein erhöhtes Risiko für die Inzidenz, bzw. die Mortalität (1,01 bzw. 1,05) nachgewiesen werden.

Die Mammakarzinominzidenz für Frauen unter Hormonersatztherapie war für eine Östrogenmonotherapie auf ein relatives Risiko von 1,30, für eine kombinierte Östrogen/Gestagen-Therapie auf 2,0 und für Tibolon auf 1,45 signifikant erhöht. Unterschiedliche Risikoerhöhungen ergaben sich auch für die Art des verwendeten Gestagens, z. B. Medroxyprogesteron (1,60), Norethisteron (1,53), Norgestrel und Levonorgestrel (1,97) und für die transdermale Substitution (1,24). Untereinander waren diese Risiken wie auch die für verschiedene Östrogenpräparationen, bzw. für eine kontinuierliche oder sequenzielle Therapie nicht signifikant unterschiedlich. Unabhängig von der Art der Substitutionstherapie nahm bei den „current users“ das Brustkrebsrisiko mit der Dauer der Therapie kontinuierlich zu.

Eine epidemiologische Schätzung der Autoren ergab, daß aufgrund der Ergebnisse bei 50- bis 64jährigen Frauen unter Hormonersatztherapien in Großbritannien in den letzten 10

Jahren ungefähr 20.000 zusätzliche Brustkrebserkrankungen aufgetreten sind.

Die Autoren interpretieren die Ergebnisse dahingehend, daß für Frauen unter Hormonersatztherapie ein erhöhtes Risiko sowohl für die Inzidenz als auch Mortalität für Brustkrebs besteht und daß dieses erhöhte Risiko deutlich größer für eine kombinierte Östrogen/Gestagen-Therapie als für andere Arten der Hormonersatztherapie ist.

ALLGEMEINER KOMMENTAR

Die Ergebnisse der Studie zeigen, daß eine kombinierte Hormontherapie mit konjugiertem Östrogen und Medroxyprogesteronacetat insgesamt das Risiko von Erkrankungen erhöht. Einer positiven Wirkung auf die Entstehung kolorektaler Karzinome und der Häufigkeit von Oberschenkelhalsfrakturen stehen negative Wirkungen auf die Häufigkeit von Brustkrebs, kardiovaskulären Ereignissen, Schlaganfällen und Thromboembolien einschließlich Lungenembolien gegenüber. Erstmalig wurde durch diese Studie die Reduktion von Oberschenkelhalsfrakturen durch eine kombinierte Hormonersatztherapie eindeutig nachgewiesen, dies allerdings zu einem Zeitpunkt, als bereits wirksamere und nebenwirkungsärmere Medikamente für diese Indikation auf dem Markt waren. Der Studienarm mit reiner Östrogentherapie wird weitergeführt.

Das untersuchte Krankengut wird von den Autoren als vorwiegend gesund bezeichnet, in die Studienpopulation wurden mehrere Gruppen von Patientinnen mit erhöhtem kardiovaskulärem Grundrisiko eingeschlossen. Es wird in der Publikation jedoch eindeutig festgestellt, daß nicht nur in diesen Subgruppen, sondern auch im gesunden Kollektiv das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zur Placebo-

Gruppe durch die Hormonersatztherapie eindeutig erhöht war. Dies gilt auch für die verschiedenen Altersgruppen, d.h. auch bei 50–59-jährigen Frauen wurde eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos gefunden. Beim invasiven Mammakarzinom war die Erhöhung des Risikos von der Dauer einer vorangegangenen kombinierten Hormontherapie abhängig, auch hier war das erhöhte Risiko unabhängig vom Alter.

Betrachtet man die durch eine kombinierte Hormonersatztherapie verursachte Erhöhung des Gesamtrisikos (globaler Risikoindex: +19 Fälle auf 10.000 Behandlungsjahre), so muß dieses im Vergleich zu bekannten starken Risikofaktoren, wie arterieller Hypertonus, Diabetes, Hypercholesterinämie, Rauchen und Adipositas, als vergleichsweise gering eingeschätzt werden. Bei Patienten mit diesen Vorerkrankungen wird jedoch das bereits erhöhte Grundrisiko durch die Einleitung einer HRT zusätzlich erhöht. Weiters war die Erhöhung des relativen Risikos unter HRT nicht unterschiedlich, wenn diese Therapie bei einer 50-jährigen oder 70-jährigen Frau begonnen wurde.

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden WHI- und Million Women-Studien wird bei der Verschreibung einer Hormonersatztherapie in Zukunft größere Vorsicht geboten sein:

1. Die Hormonersatztherapie ist aufgrund des Risikoprofils **zur Prävention und Therapie** chronischer Erkrankungen, insbesondere von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, **nicht geeignet**. Die **Osteoporose-Prävention und -Therapie** sollte mit anderen nebenwirkungsärmeren und wirkungsvolleren Medikamenten durchgeführt werden.

2. Es besteht weiterhin die Indikation, die Hormonersatztherapie bei bestehenden **postmenopausalen Beschwerden** einzusetzen. Für die Osteoporose-Therapie ist die HRT eine Second-line-Option bei Kontraindikation gegen bzw. bei Unverträglichkeit von anderen Osteoporosemedikationen. Vor Verschreibung einer Hormonersatztherapie ist jedoch in jedem Einzelfall das vorhandene Grundrisiko hinsichtlich kardiovaskulärer und thromboembolischer Ereignisse einschließlich hereditärer Thrombophilien sowie das Risiko für das Auftreten eines Mammakarzinoms abzuwägen. Während der Therapie sind entsprechende Kontrolluntersuchungen in regelmäßigen Abständen durchzuführen.

3. Hinsichtlich des Mammakarzinoms betrifft das Risiko bei einer Hormonersatztherapie vor allem Frauen unter laufender Hormonersatztherapie, erhöht sich weiter mit der Dauer der Therapie und ist prinzipiell in unterschiedlichem Ausmaß **bei allen**

Therapieformen vorhanden. Nach Absetzen der Therapie normalisiert sich das Risiko wieder innerhalb von 5 Jahren. Diese Ergebnisse sind bei einer **individuellen Therapieplanung** zu berücksichtigen.

4. Die **Dauer** einer kombinierten HRT, einer Östrogenmonotherapie sowie einer Tibolontherapie bei postmenopausalen Beschwerden sollte **so kurz wie möglich** angesetzt werden und eine allenfalls notwendige weitere Fortführung aufgrund der Kontrollergebnisse jedes Mal kritisch hinterfragt werden. Hinsichtlich des Risikos eines Mammakarzinoms sollte die maximale Therapiedauer mit 4–5 Jahren angesetzt werden. Bei erhöhtem kardiovaskulärem und thromboembolischem Grundrisiko bedarf es wegen des frühen Auftretens dieser Komplikationen einer besonders sorgfältigen Risikoabwägung. Unter Beachtung dieser Vorsichtsmaßnahmen und genauer Aufklärung der Frauen über die bestehenden Risiken muß eine **laufende Hormontherapie nicht vorzeitig abgebrochen** werden.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Georg Leb
Klinische Abteilung für Endokrinologie
und Nuklearmedizin der Medizinischen
Universitätsklinik Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: georg.leb@kfunigraz.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

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](#)