

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

BIRKHÄUSER M

Editorial: Tibolon als postmenopausale Therapieoption

Journal für Menopause 2005; 12 (2) (Ausgabe für Schweiz), 5-7

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

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





Tibolon als postmenopausale Therapieoption

Die Women's Health Initiative (WHI) und die Million Women Study (MWS) haben zu einiger Verunsicherung hinsichtlich der Nutzen-Risiko-Bilanz und der Indikation sowohl für die klassische postmenopausale Hormonersatztherapie als auch für Tibolon geführt.

Die WHI befaßt sich ausschließlich mit HRT (Estrogen-Gestagen-Kombinationstherapie) und ERT (Estrogen-Monotherapie). Die WHI ist eine großangelegte prospektive, randomisierte Studie für Frauen, welche mit ihrer HRT oder ERT im Mittel gut 10 Jahre nach ihrer Menopause begonnen haben (mittleres Alter 63 Jahre). Auch im Zusammenhang mit dem hohen Alter bei Studieneinschluß wiesen zahlreiche Frauen bereits bei Beginn der HRT-Einnahme insbesondere kardiovaskuläre Risikofaktoren auf, zudem weist die WHI aus unserer Sicht neben anderen systematischen Fehlern einen relevanten Selektion-Bias auf, indem fast ausschließlich asymptomatische Frauen ohne klimakterische Beschwerden aufgenommen worden sind – der Hauptindikation für eine HRT/ERT in Europa. Die WHI war allerdings nicht dazu angelegt, die Wirkung einer HRT oder ERT auf symptomatische peri- und früh-postmenopausale Frauen zu untersuchen, sondern den Effekt der Hormongabe auf metabolische Parameter. Da Frauen, die in Europa eine HRT/ERT beginnen, im Mittel über 10 Jahre jünger, symptomatisch, weniger übergewichtig und gesünder sind als die Teilnehmerinnen an der WHI, stimmen die Selektionskriterien der WHI nicht mit dem Profil derjenigen Frauen überein, die in unserer täglichen Praxis nach den in Europa geltenden Richtlinien eine HRT/ERT erhalten. Ihre Ergebnisse dürfen daher nicht auf peri- und früh-postmenopausale symptomatische Frauen und noch weniger auf Patientinnen mit einer frühen (im Alter von 40–50 Jahren) oder vorzeitigen (< 40 Jahre) Menopause übertragen werden.

Aus den vorliegenden Daten bei 50–60jährigen Frauen kann abgeleitet werden, daß für die HRT/ERT möglicherweise ein sogenanntes „Window of Opportunity“ existiert [1]: Wird eine HRT/ERT während der menopausalen Übergangszeit begonnen, so wäre ein protektiver (oder zumindest kein negativer) Effekt auf das Herz-Kreislauf-System und wahrscheinlich auch auf das zentrale Nervensystem denkbar. Wird die gleiche Hormongabe wie in der WHI später begonnen, so sind deren kardio- und zerebrovaskulären Auswirkungen insbesondere in den ersten 2 Jahren eher ungünstig. Somit scheint die Nutzen-Risiko-Bilanz einer neu begonnenen HRT/ERT vom Menopausenalter abzuhängen [1].

Seit dem Erscheinen der ersten Publikation zur WHI wurden zahlreiche Richtlinien zur hormonellen Behandlung des klimakterischen Syndroms verfaßt. Da der Anlaß dazu vor allem amerikanische Studien waren, bei denen Tibolon nicht untersucht wurde, erwähnen die meisten Stellungnahmen nationaler und internationaler Gesellschaften Tibolon nicht oder nur am Rande, obwohl diese therapeutische Möglichkeit eine verbreitete europäische Alternative zur klassischen ERT/HRT ist. Unsere Arbeitsgruppe hatte sich daher das Ziel gesetzt, dem Praktiker übersichtliche und auf die vorliegende Evidenz solid abgestützte Therapieempfehlungen zu Tibolon zur Verfügung zu stellen.

Dieses Ziel wurde in dem Konsensus zu Tibolon meines Erachtens erreicht [2]. Dieser Konsensus zeigt, daß Tibolon insgesamt ein günstiges therapeutisches Profil besitzt und zur Behandlung klimakterischer Beschwerden als ebenso wirksam wie eine ERT/HRT beurteilt wurde. Aufgrund der vorliegenden Evidenz wurde gemäß Konsensus zusätzlich eine Reihe von Subgruppen postmenopausaler Frauen mit vasomotorischen Symptomen vorgeschlagen, bei denen Tibolon einen zusätzlichen Nutzen haben könnte; hierzu gehören Frauen mit sexueller Dysfunktion, Verstimmungszuständen, Myofibromen und Beschwerden im Bereich des Urogenitaltrakts sowie Frauen mit Brustspannen oder einer hohen mammographischen Brustdicke bei Anwendung einer HRT.

Die Empfehlungen des Konsensus-Papiers wurden allerdings vor dem Frühjahr 2005 verfaßt. Seither wurde die bisher unwidersprochene endometriale Sicherheit von Tibolon durch den kürzlich erschienenen Folgeartikel der Million Women Study (MWS) in Frage gestellt [3]. Diese Publikation berichtet, daß die aktuelle Anwendung von Tibolon wie diejenige einer Estrogen-Monotherapie im Gegensatz zur Gabe von Estrogen-Gestagen-Kombinationen mit einem erhöhten Risiko für Endometriumkarzinome verbunden sei. Die Relativen Risiken betragen gemäß der MWS bei der aktuellen Anwendung von Tibolon 1,79 (95%-KI 1,43–2,25), bei derjenigen einer Estrogen-Monotherapie 1,45 (95%-KI 1,02–2,06). Dabei trat das erhöhte relative Risiko bei Tibolon-Anwenderinnen erst nach 3 oder mehr Jahren auf und war innerhalb dieses Zeitraumes nicht erhöht. Leider wurde im Artikel nicht angegeben, wie lange die 52 % der Frauen, die auf Tibolon wechselten, zuvor ihre konventionelle HRT angewendet hatten.

Was bedeuten nun die Resultate der MWS für die Praxis? Bei der Beurteilung der MWS wird oft vergessen, daß es sich dabei nicht um eine randomisierte, prospektive, placebokontrollierte Studie handelt, sondern um eine von der verwendeten Methodik her nicht unangefochtene retrospektive Kohortenstudie, also eine rückblickende Beobachtungsstudie. Alle Daten waren von den befragten Frauen selbst angegeben und danach mit den Angaben des Krebsregisters verglichen worden. Vor allem ist die MWS aber nicht repräsentativ für die britische

Normalbevölkerung (siehe www.the-bms.org). Sie war bei einer Untergruppe von Frauen durchgeführt worden, welche der Einladung zu einem generellen Screening für Mammakarzinome Folge geleistet hatten. Dies entsprach ungefähr 50 % der Frauen, die zum Screening aufgeboten worden waren. Prozentual enthält die in der MWS untersuchte Population doppelt so viele Frauen unter einer Hormontherapie, wie dies in der britischen Gesamtbevölkerung bei Frauen zwischen 50 und 64 Jahren der Fall ist. Dies läßt vermuten, daß sich besonders Frauen mit erhöhtem Risiko und konkreten Befürchtungen für das Screening eingefunden hatten. Vor allem schwierig einzusehen ist der Punkt, daß für die Auswertung einzig die zuletzt eingenommene HRT erfaßt wurde, unabhängig von Art und Dauer einer allfälligen früheren Hormongabe. Auch sind mehrere Resultate biologisch nicht plausibel [4–5]. So war zum Beispiel die Inzidenz von Mammakarzinomen in der MWS unmittelbar nach der Rekrutierung höher als in der Gesamtpopulation, bereits 1 Jahr nach dem Abbruch der Behandlung ging das erhöhte Risiko praktisch auf Null zurück [6]. Schließlich gilt zu berücksichtigen, daß die Gruppe der Frauen unter Tibolon nur ca. 6 % aller Frauen unter einer Hormongabe betrug (94 % hatten eine konventionelle HRT), sodaß ein Vergleich mit den anderen HRT-Gruppen wegen der kleinen Zahl in der Tibolon-Gruppe schwierig ist. Es gilt auch zu berücksichtigen, daß gerade in Großbritannien in den letzten Jahren Tibolon von Onkologen, Gynäkologen und Genetikern speziell für Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko empfohlen worden war. In England galt somit Tibolon als speziell risikoarme Alternative zur klassischen HRT. Dies wird auch die ähnlichen Resultate in der RCGP-Studie [7] erklären, einer weiteren britischen Beobachtungsstudie, die mindestens zum Teil in der gleichen Population wie die MWS durchgeführt worden war. Kurtay et al. haben noch 2004 empfohlen [8], Tibolon besonders bei Frauen einzusetzen, welche Befürchtungen und Ängste hinsichtlich der konventionellen HRT haben. Es ist daher denkbar, daß die relativ kleine Tibolon-Gruppe der in der MWS erfaßten Frauen aus diesem Grunde überdurchschnittlich viele Risikofaktoren besaß. So waren zum Beispiel Frauen unter Tibolon signifikant adipöser als der Durchschnitt der Studienteilnehmerinnen. Man kann also nicht leugnen, daß es sich bei der MWS um eine Studie handelt, die durch zahlreiche Annahmen und systematische Fehler (Biases) gekennzeichnet ist.

Im Gegensatz dazu haben mehrere kleinere randomisierte Studien kein erhöhtes Risiko von Endometriumkarzinomen gefunden [9–11], auch nicht bei einer Langzeitgabe von Tibolon [12]. Aus meiner Sicht liegen somit nicht genügend solide Daten dafür vor, daß wir auf einen Anstieg des Risikos von Endometriumkarzinomen unter Tibolon schließen müssen. Eine definitive Aussage wird allerdings erst nach Vorliegen der Resultate aus der laufenden prospektiven, randomisierten Studie mit Tibolon möglich sein: Die Resultate von THEBES (Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints Study), einer Multicenterstudie über 24 Monate mit 3240 rekrutierten Frauen, werden Ende 2005 vorliegen.

Prof. Dr. Martin H. Birkhäuser

*Leiter der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
Universitäts-Frauenklinik Inselspital Bern*

Literatur:

1. Birkhäuser MH. The Women's Health Initiative Conundrum. Arch Womens Ment Health 2005; 8: 7–14.
2. Tibolone: Clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. Maturitas 2005; 51: 21–8.
3. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2005; 365: 1543–51.
4. Van der Mooren MJ, Franke HR. The Million Women Study: no new evidence to change current options. Maturitas 2003; 46: 99–100.
5. Shapiro S. The Million Women Study: potential biases do not allow uncritical acceptance of the data. Climacteric 2004; 7: 3–7.
6. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419–27.
7. De Vries C, Bromley SE, Thomas H, Farmer RDT. Tibolone and Endometrial Cancer. A cohort and nested case-control study in the UK. Drug Safety 2005; 28: 241–9.
8. Kurtay G, Berker B, Demirel C. Transvaginal ultrasonographic assessment of the endometrium in asymptomatic post-menopausal women using different HRT regimens containing Tibolone or Estrogen. J Reprod Med 2004; 49: 893–8.
9. Wender MCO, Edelweiss MI, Campos LS, De Castro JAS, Spritzer PM. Endometrial assessment in women using tibolone or placebo: 1-year randomized trial and 2-year observational study. Menopause 2004; 11: 423–9.
10. Dören M, Rubig A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Impact on uterine bleeding and endometrial thickness: tibolone compared with continuous combined estradiol and norethisterone acetate replacement therapy. Menopause 1999; 6: 299–306.
11. Völker W, Coelingh Bennink HJT, Helmond FA. Effects of tibolone on the endometrium. Climacteric 2001; 4: 203–8.
12. Bruce D, Robinson J, Rymer J. Long-term effects of tibolone on the endometrium as assessed by bleeding episodes, transvaginal scan and endometrial biopsy. Climacteric 2004; 7: 261–6.



Le Tibolon comme option de traitement postménopausique

Qu'il s'agisse de la thérapie hormonale de substitution postménopausique classique ou du traitement au Tibolon, les études WHI (Women's Health Initiative) et MWS (Million Women Study) ont grandement contribué à semer le doute et l'inquiétude en termes de bilan des risques et des bénéfices ou encore d'indication.

L'étude WHI, qui ne prend en compte que la HRT (thérapie combinée œstroprogestative) et la ERT (monothérapie par œstrogènes), est une vaste étude randomisée et prospective menée auprès de femmes qui ont commencé leur HRT ou leur ERT 10 bonnes années en moyenne après leur ménopause (âge moyen de 63 ans). En rapport avec cet âge avancé au moment de l'inclusion de l'étude, de nombreuses femmes présentaient déjà en début de HRT des facteurs de risque de nature essentiellement cardiovasculaire. Parallèlement à d'autres erreurs systématiques, nous estimons que l'étude WHI a commis un biais de sélection flagrant en n'intégrant que des femmes pour la plupart asymptomatiques et sans troubles climatiques – l'indication principale pour une HRT/ERT en Europe. L'étude WHI n'a pas été conçue pour évaluer l'effet d'une HRT ou d'une ERT chez les femmes ayant des symptômes péri-/postménopausiques, mais pour analyser l'effet de l'administration d'hormones sur les paramètres métaboliques. Les femmes qui commencent en Europe une HRT/ERT étant en moyenne 10 ans plus jeunes, moins sujettes au surpoids et en meilleure santé que les femmes ayant participé à l'étude WHI, les critères de sélection de l'étude WHI ne peuvent donc concorder avec le profil des femmes qui, dans notre pratique quotidienne, se soumettent à une HRT/ERT conformément aux directives en vigueur en Europe. Ses résultats ne peuvent donc pas non plus être reportés sur des femmes ayant des symptômes péri-/postménopausiques et encore moins sur des patientes à ménopause prématurée (âgées de 40 à 50 ans) ou précoce (< 40 ans).

Sur la base des données disponibles pour les femmes âgées de 50 à 60 ans, on peut donc en déduire qu'il existe éventuellement une période favorable (window of opportunity) pour la HRT/ERT [1] : le fait de commencer une HRT/ERT en phase de transition ménopausique semblerait permettre de ménager (ou du moins de n'avoir aucun effet négatif sur) le système cardiovasculaire et très vraisemblablement le système nerveux central. Si l'administration d'hormones commence plus tard, comme dans l'étude WHI, ses répercussions cardio-/cérébrovasculaires sont plutôt défavorables, surtout dans les 2 premières années. On peut donc supposer que le bilan des risques et des bénéfices d'une HRT/ERT nouvellement commencée dépend de l'âge à la ménopause [1].

Depuis la parution des premières publications sur l'étude WHI, de nombreuses directives en matière de traitement hormonal du syndrome climactérique ont été rédigées. Ces directives reposant surtout sur des études américaines n'ayant nullement pris en compte le Tibolon, rien d'étonnant à ce que la plupart des prises de position des sociétés nationales et internationales n'y fassent aucune allusion ou ne l'évoquent qu'en marge. Pourtant, cette option thérapeutique est une alternative européenne très répandue à la classique ERT/HRT. Notre groupe de travail s'était donc fixé comme objectif de fournir aux praticiens des recommandations thérapeutiques sur le Tibolon clairement structurées et solidement étayées par l'évidence présente.

J'estime que ce but a été atteint par le consensus atteint autour du Tibolon et publié dans ce numéro [2]. Ce consensus montre que, d'une manière générale, le Tibolon présente un profil thérapeutique favorable et que son efficacité est tout autant reconnue pour le traitement des troubles climactériques qu'une ERT/HRT. Sur la base de l'évidence présente et conformément au consensus établi, tout un éventail de sous-groupes de femmes postménopausiques présentant des symptômes vasomoteurs, pour lesquelles le Tibolon pourrait être utile, a été proposé. Il s'agit de femmes souffrant de dysfonction sexuelle, de troubles affectifs, de myofibromes et de troubles au niveau du système urogénital tout comme de femmes présentant une tension mammaire ou une haute densité mammographique au cours d'une HRT.

Toutefois, les recommandations de ce consensus ont été rédigées avant le printemps 2005. Entre-temps, la sécurité endométriale du Tibolon, jusqu'alors incontestée, a été remise en doute par l'article publié récemment par l'étude MWS (Million Women Study) [3]. Cette publication affirme que le traitement au Tibolon tout comme la monothérapie par œstrogènes comporte un risque accru de carcinome endométrial, contrairement à l'administration d'une combinaison œstroprogestative. Selon l'étude MWS, les risques relatifs au traitement au Tibolon ont été de 1,79 (95 %-CI 1,43–2,25) et de 1,45 (95 %-CI 1,02–2,06) pour la monothérapie par œstrogènes. En outre, ce risque relatif accru ne s'est manifesté chez les utilisatrices de Tibolon qu'après 3 années ou plus, sans s'accroître durant toute cette période. Malheureusement, cet article n'indique pas pendant combien de temps les 52 % des femmes qui ont changé de traitement et commencé un traitement au Tibolon ont subi leur HRT conventionnelle auparavant.

Quelles sont les conséquences pratiques de l'étude MWS? Au moment d'évaluer l'étude MWS, on oublie souvent qu'il ne s'agit pas d'une étude randomisée, prospective et contrôlée versus placebo, mais, du point de

vue de la méthode appliquée, d'une étude de cohorte, c'est-à-dire une étude d'observation rétrospective qui est loin d'être incontestable. Toutes les données recueillies ont été fournies par les femmes interrogées, puis comparées aux données du registre du cancer. Mais le point essentiel est que l'étude MWS n'est pas représentative de la population britannique normale (voir www.the-bms.org). Elle a été réalisée auprès d'un sous-groupe de femmes qui avait répondu à l'invitation de se soumettre à un examen de dépistage général de carcinomes mammaires, ce qui a été le cas pour 50 % environ des femmes invitées audit dépistage. En termes de pourcentage, la population examinée dans l'étude MWS présente deux fois plus de femmes en thérapie hormonale que l'ensemble de la population chez les femmes de 50 à 64 ans. On peut donc supposer que les femmes qui se sont présentées à ce dépistage présentaient un risque accru et avaient des préoccupations concrètes. Un des points particulièrement difficiles à saisir est que seule la dernière HRT administrée ait été prise en compte dans cette évaluation, indépendamment du type et de la durée d'éventuelles administrations d'hormones précédentes. Bon nombre de résultats biologiques paraissent également peu plausibles [4–5]. Citons par exemple l'incidence du carcinome mammaire dans l'étude MWS qui, immédiatement après le recrutement, s'est révélé plus élevé que dans l'ensemble de la population avant de revenir pratiquement à zéro 1 an après l'interruption du traitement [6]. Enfin, il faut également tenir compte du fait que le groupe de femmes ayant subi un traitement au Tibolon ne représentait que 6 % environ de toutes les femmes en traitement hormonal (94 % d'entre elles ayant une HRT conventionnelle), de telle sorte qu'une comparaison avec les autres groupes de HRT s'avère difficile, ne serait-ce que par le petit nombre de patientes du groupe Tibolon. Soulignons également à cet égard que c'est justement en Grande-Bretagne que le Tibolon a été recommandé ces dernières années par les oncologues, les gynécologues et les généticiens, tout particulièrement pour les femmes présentant un risque de cancer mammaire accru. C'est ce qui explique pourquoi le Tibolon a été considéré en Angleterre comme une alternative spécifique présentant peu de risques à la HRT classique. C'est aussi ce qui explique les résultats similaires de l'étude RCGP [7], une autre étude d'observation britannique qui a été réalisée, au moins en partie, auprès de la même population que l'étude MWS. Kurtay et al. ont recommandé encore en 2004 [8] l'usage du Tibolon surtout pour les femmes craignant et appréhendant les HRT conventionnelles. On peut donc supposer que c'est pas pour cette raison que le groupe relativement petit de femmes traitées au Tibolon de l'étude MWS présentait maints facteurs de risque supérieurs à la moyenne. Les femmes traitées au Tibolon étaient nettement plus adipeuses que la moyenne des participantes à l'étude. Il est donc indéniable que l'étude MWS est une étude qui comporte de nombreuses suppositions et erreurs systématiques (biais).

Au contraire, plusieurs petites études randomisées n'ont identifié aucun risque de carcinome endométrial accru [9–11]. Cela vaut également pour une administration prolongée de Tibolon [12]. Par conséquent, j'estime que les données fournies ne sont pas assez solides pour que nous puissions supposer un accroissement du risque de carcinome endométrial par traitement au Tibolon. Une prise de position définitive ne pourra cependant être adoptée que lorsque nous aurons les résultats de l'étude prospective et randomisée réalisée à l'heure actuelle sur le Tibolon : les résultats de THEBES (Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints Study), étude multicentre d'une durée de 24 mois avec 3240 femmes recrutées, seront disponibles fin 2005.

Martin H. Birkhäuser

Responsable du département d'endocrinologie gynécologique et de médecine de reproduction
de la Clinique Gynécologique Universitaire de l'Hôpital de l'île à Berne

Littérature :

1. Birkhäuser MH. The Women's Health Initiative Conundrum. Arch Womens Ment Health 2005; 8: 7–14.
2. Tibolone: Clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. Maturitas 2005; 51: 21–8.
3. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2005; 365: 1543–51.
4. Van der Mooren MJ, Franke HR. The Million Women Study: no new evidence to change current options. Maturitas 2003; 46: 99–100.
5. Shapiro S. The Million Women Study: potential biases do not allow uncritical acceptance of the data. Climacteric 2004; 7: 3–7.
6. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419–27.
7. De Vries C, Bromley SE, Thomas H, Farmer RDT. Tibolone and Endometrial Cancer. A cohort and nested case-control study in the UK. Drug Safety 2005; 28: 241–9.
8. Kurtay G, Berker B, Demirel C. Transvaginal ultrasonographic assessment of the endometrium in asymptomatic postmenopausal women using different HRT regimens containing Tibolone or Estrogen. J Reprod Med 2004; 49: 893–8.
9. Wender MCO, Edelweiss MI, Campos LS, De Castro JAS, Spritzer PM. Endometrial assessment in women using tibolone or placebo: 1-year randomized trial and 2-year observational study. Menopause 2004; 11: 423–9.
10. Dören M, Rubig A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Impact on uterine bleeding and endometrial thickness: tibolone compared with continuous combined estradiol and norethisterone acetate replacement therapy. Menopause 1999; 6: 299–306.
11. Völker W, Coelingh Bennink HJT, Helmond FA. Effects of tibolone on the endometrium. Climacteric 2001; 4: 203–8.
12. Bruce D, Robinson J, Rymer J. Long-term effects of tibolone on the endometrium as assessed by bleeding episodes, transvaginal scan and endometrial biopsy. Climacteric 2004; 7: 261–6.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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