

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

KUHL H

Editorial: Neue Erkenntnisse durch die WHI-Studie?

Journal für Menopause 2003; 10 (2) (Ausgabe für Schweiz), 5-10

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



Neue Erkenntnisse durch die WHI-Studie?

Die Konsensus-Empfehlungen zur Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause, die im Auftrag des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe erarbeitet und im „Frauenarzt“ [2003; 44: 138–41] veröffentlicht wurden, stützen sich in erster Linie auf die Ergebnisse der WHI-Studie. In einem Editorial für die „Gynäkologische Endokrinologie“ [2003; 1: 5] ist unter dem Motto „HRT: Alles fließt . . . oder die Kunst, aus Fehlern zu lernen“ zu lesen: „. . . hat die HRT durch die Ergebnisse der WHI-Studie eine grundlegende Neubewertung erfahren. Diese Studie hat zu Recht viel Unruhe bei den Frauen, aber auch bei den FrauenärztInnen erzeugt.“

Grundlegend neu? Zu Recht viel Unruhe?

In dem 1987 im Thieme-Verlag erschienen Buch „Das Klimakterium“ von Kuhl & Taubert ist auf Seite 44–45 zum Thema „Hormontherapie“ zu lesen: „. . . erscheint es gerechtfertigt, Estrogene in differenzierter Weise und nur entsprechend der jeweiligen Indikation therapeutisch einzusetzen . . .“ sowie „. . . ist es notwendig, die Patientinnen ausführlich über die Vor- und Nachteile einer Estrogenbehandlung bzw. einer Estrogen-Gestagen-Therapie zu informieren und an der Entscheidungsfindung in gebührender Weise zu beteiligen.“ Zur Dosierung steht auf Seite 46: „. . . sollte eine Estrogenbehandlung stets mit der für die jeweiligen Beschwerden niedrigsten effektiven Dosis begonnen werden. Erst wenn der Therapieerfolg nicht ausreichend ist, kann die Dosierung schrittweise erhöht werden, d. h., die klimakterischen Beschwerden sollen regelrecht austitriert werden. Auf Seite 47 ist zu lesen: „Die Dauer der Therapie richtet sich nach der Notwendigkeit, d. h., die Behandlung mit Estrogenen wird fortgesetzt, solange klimakterische Beschwerden bestehen . . .“ und: „Im Regelfall sollte man eine Estrogentherapie nach 2 bis 5 Jahren unterbrechen, um die Indikation zu überprüfen bzw. die Dosis neu einzustellen.“

Brachten denn die Ergebnisse der WHI-Studie wirklich neue Erkenntnisse? Die Erhöhung des Mammakarzinomrisikos, die in der WHI-Studie sogar geringer zu sein scheint als bisher vermutet, ist seit der Oxford-Reanalyse von 1997, das erhöhte Risiko venöser Thrombosen seit den WHO-Studien von 1996 bekannt. Ein erhöhtes Schlaganfallrisiko wird schon lange diskutiert, doch fehlte bisher die Konsistenz der Ergebnisse. Die Senkung des Risikos für das kolorektale Karzinom und Knochenfrakturen sowie die Protektion vor dem estrogenabhängigen Endometriumkarzinom sind schon lange belegt. Neu ist lediglich, daß in der WHI-Studie das Herzinfarktisiko um 29 % erhöht war. Wie erklärt man aber dem staunenden Laien dieses erhöhte Risiko, wenn in der HERS-Studie zur sekundären Prävention, d. h. bei Frauen mit Zustand nach Herzinfarkt, das Risiko nur im ersten Jahr, insgesamt jedoch nicht erhöht war?

In der Stellungnahme des Expertengremiums vermißt man eine sachgerechte Berücksichtigung nicht nur der Ergebnisse von HERS und WHI, sondern aller vorliegenden Erkenntnisse. Randomisierte, verblindete, placebokontrollierte Studien haben gezeigt, daß die alleinige Behandlung mit 1 mg Estradiol über 2 Jahre vor Atherosklerose schützt [EPAT-Studie: Hodis et al. 2001] und daß die Behandlung mit 2 mg Estradiolvalerat selbst bei Patientinnen mit Herzinfarkt keinen ungünstigen Effekt hat [ESPRIT-Studie: Esprit team 2002]. Warum wird in der Empfehlung nicht auf den direkten Einfluß der Gestagene auf die Gefäßwand eingegangen und darauf, daß es Hinweise auf Unterschiede zwischen den Gestagenen gibt (z. B. Wirkung von Gestagenen mit glukokortikoiden Eigenschaften wie MPA, Ergebnisse der Untersuchungen mit Rhesusaffen)? Statt dessen werden die Ergebnisse der WHI-Studie kritiklos als Faktum akzeptiert.

Nachdem inzwischen immer mehr Informationen über die WHI-Studie an die Öffentlichkeit dringen, verstärkt sich zumindest in internationalen Fachkreisen (damit sind Gynäkologen bzw. gynäkologische Endokrinologen gemeint) die Ansicht, daß es sich bei dieser Studie – die als größte randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie hochgelobt wurde – um eine Untersuchung handelt, die völlig ungeeignet ist, um als Grundlage für Empfehlungen zur Praxis der Hormonsubstitution zu dienen. An der WHI-Studie konnten nur Frauen teilnehmen, die keine oder nur geringe klimakterische Beschwerden hatten. In Europa ist die Hauptindikation für die Hormonsubstitution nicht die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, sondern die Behandlung des klimakterischen Syndroms.

Wenn man die Liste der an der WHI-Studie beteiligten „Experten“ durchsieht, so sucht man vergebens nach einem bekannten Namen aus der amerikanischen Gynäkologie. Bei den Verantwortlichen handelt es sich größtenteils um Epidemiologen, Internisten und Kardiologen. Deshalb wundert man sich nicht, daß man erst im Verlauf der Studie – nach der Publikation der PEPI-Studie im Jahre 1996 – auf die Idee kam, daß eine reine Estrogentherapie bei Frauen mit intaktem Uterus Probleme bringen könnte. Dementsprechend mußten zahlreiche Patientinnen bei laufender Studie die Präparate wechseln. Ursprünglich war den insgesamt 26.000 Frauen in randomisierter Weise eine Be-



handlung entweder mit Placebo, mit 0,625 mg konjugierten equinen Estrogenen (CEE) oder der Kombination von CEE und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA) zugeordnet worden. Das schon lange bestehende Unbehagen vieler Kardiologen und anderer Internisten hinsichtlich der Bedeutung der Sexualsteroiden für das kardiovaskuläre Risiko entlud sich angesichts der Ergebnisse der WHI-Studie nicht in klammheimlicher Freude, sondern in einem Rundumschlag, mit dem die Hormontherapie auf den Status einer riskanten und meist überflüssigen Behandlung zurückgestutzt werden sollte. Angesichts der Tatsache, daß der von den Kassen zu verteilende Kuchen künftig eher kleiner als größer sein wird, eine verständliche Handlung. Welche maßlos überzogenen Ängste dadurch bei den betroffenen Patientinnen ausgelöst wurden, spielt offensichtlich keine Rolle. Im Windschatten dieser auch von den Medien getragenen Kampagne meldeten sich auch bei uns die sogenannten kritischen Experten, die schon immer gewußt haben, daß Hormone schädlich sind.

Als unverfroren muß man die Behauptung bezeichnen, die WHI-Studie sei mit gesunden Frauen durchgeführt worden, wenn als wichtiges Ausschlusskriterium ein gesundheitlicher Zustand mit einer Lebenserwartung von weniger als 3 Jahren angegeben wird. Mit anderen Worten: Bei einer Lebenserwartung von z. B. 3,5 Jahren konnte man an dieser Studie teilnehmen, und dies bei einer geplanten Studiendauer von 8,5 Jahren. Insgesamt nahmen 373.000 Frauen am Screening teil, von denen 16.600, d. h. nur 4,5 %, ausgelost wurden, um entweder mit CEE/MPA oder Placebo behandelt zu werden. Angesichts der Tatsache, daß in den USA die Kosten für eine Hormontherapie normalerweise privat getragen werden müssen, läßt sich bereits hier ein Selektionsfehler mit einem Übergewicht von Teilnehmerinnen mit geringerem sozioökonomischem Status und dementsprechend größerem Krankheitsrisiko annehmen.

Noch aufschlußreicher ist die Liste der demographischen und medizinischen Charakteristika der teilnehmenden Frauen. Immerhin hatten 8 % der „gesunden“ Frauen eine kardiovaskuläre Erkrankung, 4 % einen Diabetes mellitus, 13 % eine Hypercholesterinämie, 36 % eine Hypertonie und 50 % waren Raucherinnen bzw. hatten geraucht, 20 % wurden mit Aspirin und 7 % mit Statinen behandelt. Nicht genug damit: Ein Drittel der Frauen litt an Fettsucht (Body Mass Index [BMI] von 30 und mehr) und ein weiteres Drittel hatte Übergewicht (BMI 25–29). Auch die Altersverteilung hatte mit der Praxis der Hormonsubstitution nichts zu tun: 45 % der Frauen waren bei Beginn der Studie zwischen 60 und 69 Jahre und 22 % zwischen 70 und 79 Jahre alt, d. h., letztere waren zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zwischen 75 und 85 Jahre alt. Wie kann man bei diesen Frauen, die wahrscheinlich zum großen Teil ein geschädigtes Endothel mit einer fortgeschrittenen Atherosklerose aufwiesen, einen günstigen Effekt der Estrogene auf kardiovaskuläre Erkrankungen erwarten? Eine primäre Prävention durch Estrogene ist nur möglich, wenn das Endothel noch einigermaßen intakt ist. Seit HERS wissen wir, daß eine sekundäre Prävention des Reinfarkts mit CEE/MPA nicht möglich ist.

Ein Viertel der Frauen hatte vor Studienbeginn bzw. in früheren Jahren eine Hormontherapie erhalten. Dies wurde bei der statistischen Berechnung des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen und vor allem des Mammakarzinoms nicht berücksichtigt. Seit der Oxford-Reanalyse von 1997 wissen wir, daß das relative Brustkrebsrisiko unter der Hormonsubstitution um etwa 2 % pro Jahr der Hormonexposition ansteigt. Umgekehrt hätte man bei der Berechnung der jährlichen Risikoerhöhung, die bei der WHI-Studie mit 8 Fällen zusätzlich pro 10.000 Frauen angegeben wurde, die gesamte Dauer der Hormonexposition einbeziehen müssen, d. h. auch die Dauer der Hormonsubstitution vor Beginn der Studie. Dadurch würde sich die jährliche Risikozunahme reduzieren. In der WHI-Studie war das Brustkrebsrisiko nur bei denjenigen Frauen erhöht, die vor der WHI-Studie mit Hormonen behandelt worden waren. Darüber hinaus deutet die Fortsetzung des Studienarms mit der reinen Estrogentherapie darauf hin, daß das estrogenabhängige Risiko des Mammakarzinoms (und eventuell der kardiovaskulären Erkrankungen) deutlich geringer ist als das unter der Behandlung mit CEE/MPA. Zumindest fanden 5 Fall-Kontroll-Studien aus dem Jahr 2002 keine Erhöhung des Brustkrebsrisikos durch eine Estrogentherapie, sondern nur durch die Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen [GYNE 2003; 24 (3): 41–5].

Wenn man schon die löbliche Absicht hat, praktische Empfehlungen zur Hormonsubstitution herauszugeben, so sollte man den gesamten Erkenntnisstand berücksichtigen und nicht selektiv nur die passenden Publikationen heranziehen. Die Forderungen nach einer Indikationsstellung für die Hormonsubstitution und deren regelmäßigen Überprüfung bei langfristiger Anwendung, der Beachtung der Risikofaktoren, der ausführlichen Information der Patientin und der gemeinsamen Entscheidungsfindung, d. h., die Empfehlungen für eine individualisierten Therapie, sind alles andere als neu. Ob dies bisher auch allgemein beachtet wurde und werden wird, ist eine andere Frage.

*Prof. Dr. med. Herbert Kuhl
Universitäts-Frauenklinik Frankfurt am Main*

L'étude «Women's Health Initiative» (WHI) a-t-elle vraiment apporté de nouveaux éléments?



Les recommandations de consensus en matière de thérapie hormonale au moment du climatère et de la post-ménopause, élaborées sur demande du comité directeur de la Société allemande de gynécologie et d'obstétrique et publiées dans la revue «Frauenarzt» [2003; 44 : 138–41], s'appuient tout d'abord sur les résultats de l'étude WHI. Dans un éditorial consacré à «Gynäkologische Endokrinologie» [2003; 1: 5], on peut lire sous le titre «HRT: Tout passe . . . ou l'art d'apprendre de ses erreurs»: «. . . le traitement HRT a été réévalué de manière fondamentale par les résultats de l'étude WHI. Cette étude a provoqué, à raison, beaucoup d'inquiétudes chez les femmes, mais aussi chez les gynécologues».

Réévaluation fondamentale? Des inquiétudes fondées?

Dans un livre de Kuhl & Taubert paru en 1987 chez Thieme-Verlag («Das Klimakterium»), on peut lire en pages 44 et 45 au sujet de la «thérapie hormonale»: «. . . il semble justifié d'utiliser au niveau thérapeutique les estrogènes de manière différenciée et uniquement en fonction de l'indication pertinente . . .» ou encore «. . . il est nécessaire d'informer amplement les patientes des avantages et inconvénients d'un traitement à base d'estrogènes ou encore d'une thérapie combinée à base d'estrogène et de gestagènes mais aussi de les faire participer, comme il convient, à la prise de décision ». Pour ce qui est de la dose, on peut lire en page 46: «. . . un traitement à base d'estrogènes devrait toujours être entamé avec la dose efficace minimale adaptée aux maux existants. La dose ne peut être augmentée progressivement que si le succès thérapeutique est insuffisant, c'est-à-dire si l'on doit recourir à une détitration radicale des maux climactériques. On peut lire en page 47: «La durée de la thérapie est déterminée en fonction des besoins, c'est-à-dire que la thérapie à base d'estrogènes est maintenue tant que les maux climactériques persistent . . .» et «En règle générale, toute thérapie à base d'estrogènes devrait être interrompue au bout de 2 à 5 ans pour vérifier l'indication ou déterminer à nouveau la dose.»

Ces résultats de l'étude WHI ont-ils vraiment fourni de nouveaux éléments? L'augmentation du risque de carcinome mammaire qui semble même, à en croire l'étude WHI, être plus réduit qu'on le pensait jusqu'à présent, est connu depuis la réanalyse d'Oxford de 1997 et le risque accru de thromboses veineuses depuis les études de l'OMS de 1996. Même si l'on parle depuis longtemps d'un risque accru d'attaque d'apoplexie, la consistance de résultats manquait jusqu'à l'heure actuelle. La réduction du risque pour le carcinome colorectal et les fractures osseuses tout comme la protection contre le carcinome de l'endomètre inhérent à l'estrogène ont été documentées depuis fort longtemps. Le seul point qui soit nouveau est que cette étude WHI ait révélé une augmentation de 29 % du risque d'infarctus du myocarde. Mais comment expliquer aux «non-initiés» stupéfaits ce risque accru alors que dans l'étude HERS en matière de prévention secondaire, c'est-à-dire chez les femmes après infarctus du myocarde, ce risque n'était accru que dans la première année et non pas en général?

La prise de position de cet organe d'experts faite par un manque d'attention adéquate, non seulement des résultats des études HERS et WHI, mais également de tous les résultats existants en la matière. Des études randomisées, aveugles et contrôlées par placebo ont démontré que le seul traitement avec 1 mg d'estradiol pendant 2 ans protégeait contre l'artériosclérose [Etude EPAT: Hodis & autres 2001] et que le traitement avec 2 mg d'estradiol valérate n'entraînait aucun effet défavorable, même chez les patientes souffrant d'un infarctus du myocarde [Etude ESPRIT: Esprit team 2002]. Pourquoi, dans la recommandation, ne s'attache-t-on pas directement à l'influence directe des gestagènes sur la paroi vasculaire et au fait qu'il existe des indications sur des différences parmi les gestagènes (comme par exemple l'effet de gestagènes avec des propriétés glucocorticoïdes telles que le MPA ou les résultats des examens réalisés sur des singes rhésus)? A lieu de cela, on accepte de fait les résultats de l'étude WHI sans émettre aucune critique.

Alors que de plus en plus d'informations sur l'étude WHI percent auprès du grand public, l'opinion qui s'est imposée entre-temps, tout du moins dans les cercles internationaux spécialisés (c'est-à-dire les gynécologues et les endocrinologues gynécologiques), est que cette étude dont on a fait les louanges comme la plus importante étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, n'est en réalité qu'une analyse tout à fait inadaptée à servir de base aux recommandations en matière de pratique de la substitution hormonale. Seules les femmes ne présentant aucun ou de faibles maux climactériques purent participer à l'étude WHI. En Europe, l'indication principale pour la substitution hormonale n'est pas la prévention des maladies cardiovasculaires, mais le traitement du syndrome climactérique.

Lorsque l'on examine la liste des «experts» associés à l'étude WHI, on cherche en vain un nom réputé de la gynécologie américaine. Les responsables sont, dans leur grande majorité, des épidémiologistes, des internes et des cardiologues. Il n'est donc pas étonnant que ce n'est qu'au cours de l'étude – suite à la publication de l'étude PEPI en 1996 – qu'on envisagea qu'une pure thérapie à base d'estrogènes pourrait entraîner certains problèmes chez les femmes ayant un utérus intact. Par conséquent, de nombreuses patientes durent changer de préparations au cours de l'étude. Au départ, 26.000 femmes au total avaient subi de manière randomisée un traitement, soit par placebo, avec 0,625 mg d'estrogènes conjugués équinés (CEE) ou par combinaison de CEE et de 2,5 mg de médroxyprogestérone-acétate (MPA). Le malaise couvant depuis longtemps chez beaucoup de cardiologues et autres internes concernant l'importance du stéroïde sexuel pour le risque cardiovasculaire n'éclata nullement en joie maligne à la vue des résultats de l'étude WHI, mais se traduisit par une publication dont le but était de replacer la thérapie hormonale au niveau d'un traitement à risque et le plus souvent superflu. Etant donné le fait que le gâteau à partager par les caisses sera à l'avenir plus réduit que grand, on comprend facilement de tels agissements. L'ampleur des craintes provoquées ainsi chez les patientes concernées n'a apparemment aucune importance. A l'abri du vent de cette campagne colportée également par les médias, les experts communément appelés critiques, ayant toujours su que les hormones étaient nuisibles, se sont également manifestés chez nous.

On peut qualifier d'effronterie l'affirmation, selon laquelle l'étude WHI a été réalisée avec des femmes en bonne santé quand un état de santé avec une espérance de vie de moins de 3 ans constitue le critère d'exclusion essentiel. En d'autres termes: avec une espérance de vie de 3,5 ans par exemple, il était possible de prendre part à cette étude alors que la durée d'étude prévue était de 8,5 ans. 373.000 femmes au total participèrent au screening et parmi elles, 16.600, c'est-à-dire seulement 4,5 % furent tirées au sort pour être traitées soit par CEE/MPA ou par placebo. Si l'on considère le fait que les frais de thérapie hormonale doivent être normalement supportés à titre privé au USA, on peut déjà présupposer à ce stade une erreur de sélection avec une majorité de participantes ayant un niveau socio-économique bas et le risque accru de maladie qui l'accompagne.

La liste des caractéristiques démographiques et médicales des participantes en dit encore plus long. 8 % des femmes « en bonne santé » présentaient une maladie cardiovasculaire, 4 % d'entre elles souffraient de diabète, 13 % d'une hypercholestérolémie, 36 % d'une hypertension et 50 % fumaient ou avaient fumé, 20 % avaient été traitées à l'aspirine et 7 % aux statines. Et comme si cela ne suffisait pas: un tiers des femmes souffrait d'adiposité (body mass index de 30 et plus) et un autre tiers souffrait de surpoids (BMI 25–29). Même la répartition par âge n'avait absolument rien à voir avec la pratique de la substitution hormonale: 45 % des femmes avaient au début de l'étude entre 60 et 69 ans et 22 % entre 70 et 79 ans, c'est-à-dire que ces dernières avaient entre 75 et 85 ans au moment de l'interruption de l'étude. Comment peut-on espérer chez ces femmes, qui pour la plupart présentaient très vraisemblablement un endothélium endommagé avec une artériosclérose avancée, un effet favorable des estrogènes sur des maladies cardiovasculaires ? Une prévention primaire par estrogènes n'est possible que si l'endothélium est encore plus ou moins intact. Depuis l'étude HERS, nous savons qu'une prévention secondaire du réinfarctus par CEE/MPA est impossible.

Un quart des femmes avaient subi une thérapie hormonale avant le début de l'étude ou quelques années auparavant, fait qui ne fut absolument pas pris en compte lors des calculs statistiques du risque de maladies cardiovasculaires et, surtout, du carcinome mammaire. Depuis la réanalyse d'Oxford de 1997, nous savons que le risque relatif de cancer du sein s'accroît sous substitution hormonale annuellement d'environ 2% par année d'exposition hormonale. A l'inverse, on aurait pu, lors du calcul de l'augmentation annuelle du risque qui, dans l'étude WHI a été documenté de 8 cas en plus pour 10.000 femmes, inclure la durée totale de l'exposition hormonale, c'est-à-dire également la durée de substitution hormonale avant le début de l'étude. Ainsi, on aurait pu constater une réduction de l'augmentation annuelle du risque. Dans l'étude WHI, le risque de cancer du sein n'est accru que chez les femmes qui ont été traitées par hormones avant l'étude WHI. Par ailleurs, la poursuite du bras de l'étude avec une pure thérapie à base d'estrogènes indique que le risque inhérent à l'estrogène de carcinome mammaire (et éventuellement des maladies cardiovasculaires) est nettement plus réduit que celui obtenu par le traitement par CEE/MPA. Pour le moins, 5 études de contrôle de cas réalisées en 2002 ne décelèrent aucune augmentation du risque de cancer du sein par thérapie à base d'estrogènes, mais seulement par traitement à base d'estrogènes et de gestagènes [GYNE 2003; 24/3: 41–5].

Quand on se propose de faire les louanges de recommandations pratiques en matière de substitution hormonale, il serait bon de prendre en considération la totalité des éléments existants et non pas de se référer de manière sélective à certaines publications adéquates. Les postulats en matière de place de l'indication pour la substitution hormonale et de sa vérification régulière en cas d'utilisation à long terme, de respect des facteurs de risque, d'informations détaillées pour les patientes allant jusqu'à la prise de décision en général, c'est-à-dire en matière de recommandations pour une thérapie individualisée, ne sont nullement nouveaux. Un autre débat serait de savoir s'ils ont été dûment considérés jusqu'à présent ou s'ils le seront à l'avenir.

Prof. Dr. med. Herbert Kuhl
Universitäts-Frauenklinik Frankfurt/Main

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](#)