

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

VILLARS-PELZER V

*Actuel: Orgalutran (R) lors de la stimulation folliculaire -
Observation (Rapport d'expérience) effectuée en Suisse et en
Allemagne*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2005; 15 (2) (Ausgabe
für Schweiz), 21-25*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

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

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

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



ORGALUTRAN® LORS DE LA STIMULATION FOLLICULAIRE – OBSERVATION (RAPPORT D'EXPÉRIENCE) EFFECTUÉE EN SUISSE ET EN ALLEMAGNE

ACTUEL

RÉSUMÉ

Entre l'automne 2002 et l'automne 2004, 6 centres en Suisse et 11 centres en Allemagne ont documenté le traitement de patientes par stimulation folliculaire simple ou multiple. Les patientes devaient s'injecter un médicament folliculo-stimulant (hMG, uFSH, rFSH), ainsi qu'Orgalutran® afin de prévenir une augmentation prématurée du taux de LH. La dose de substance folliculo-stimulante à injecter quotidiennement était fixée par le médecin traitant, de même que le moment du début du traitement avec Orgalutran®. Lors de l'évaluation des données, en décembre 2004, 158 patientes avaient été incluses et 138 cycles pouvaient être évalués. 52/138 (38 %) des cycles avaient résulté en une grossesse, documentée par un test β -hCG positif et/ou par échographie. La durée de stimulation moyenne à travers tous les cycles était de 10 jours. Le traitement avec Orgalutran® était initié en moyenne après 5,6 jours de stimulation folliculaire, pour 5 jours. Concernant le schéma thérapeutique – à savoir le nombre de jours de stimulation avant Orgalutran® et le nombre de jours de stimulation avec Orgalutran® – on ne constate pas de différence entre patientes devenant enceintes et patientes non enceintes. De même, on ne notait pas de différence entre la Suisse et l'Allemagne quant à ce schéma thérapeutique. Si l'on compare les cycles de Suisse et ceux d'Allemagne, on constate toutefois une différence marquée quant à la dose injectée quotidiennement. La dose initiale utilisée pour la stimulation folliculaire était en Suisse de 360 unités internationales (UI), en Allemagne de 170 UI. La dose finale variait dans les mêmes proportions, étant donné que dans les deux groupes on notait pendant la période de stimulation une augmentation moyenne de la dose de 31 UI en Suisse et de 36 UI en Allemagne ($p < 0.001$).

L'âge moyen des patientes enceintes était de $32,6 \pm 4,6$ années, celui des patientes non enceintes de $35,3 \pm 4,8$. 58 % des patientes enceintes souffraient de stérilité primaire, contre 68 % des femmes non enceintes. Dans 92 % des cas l'induction de l'ovulation était déclenchée par l'hCG, le plus souvent à la dose de 10'000 UI. En moyenne, 2,3 embryons avaient été transférés dans le groupe des femmes enceintes, contre 2,1 chez les femmes non enceintes.

Le taux de grossesses en Suisse était de 26 %, contre 44 % en Allemagne. Une explication possible de cette différence significative réside dans le fait que les cycles inclus en Suisse étaient avant tout ceux de « low responders », ce qui signifie entre autres qu'on observait en moyenne 0,5 cycles de plus chez les patientes suisses que chez les patientes allemandes. De même, on observait des problèmes ovariens chez 24 % des patientes suisses, contre seulement 4 % des patientes allemandes.

La tolérance de l'Orgalutran® s'est avérée comme très bonne. Aucun effet indésirable local n'a été observé et un seul cas (soupçonné) de léger syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO).

INTRODUCTION

L'Orgalutran® est un décapeptide synthétique présentant une puissante activité antagoniste envers la Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH). Orgalutran® a été développé afin de supprimer l'augmentation prématurée du taux de LH, ceci tout particulièrement chez les femmes soumises à une monostimulation ovarienne contrôlée en vue de l'insémination intra-utérine (IIU) ou en cas de stimulation folliculaire multiple dans le cadre de la FIV ou de l'ICSI. Les études effectuées à ce jour confirment qu'une dose de 0,25 mg d'Orgalutran® peut inhiber efficacement un pic préma-

ré de LH [1–3]. L'étude de Borm et Maennerts [1] montre en outre que l'utilisation d'Orgalutran® contribue à des durées de traitement plus courtes par rapport à celles obtenues par down regulation avec un agoniste de la GnRH, c'est à dire à des temps de stimulation plus courts, à une posologie plus faible du médicament utilisé pour la stimulation, à une croissance plus rapide du follicule pendant les premiers jours de traitement, à des follicules légèrement plus petits, produisant légèrement moins d'estradiol, à un taux de fertilisation comparable, à un nombre identique d'embryons de bonne qualité, à des taux d'implantations et de grossesses semblables.

BUTS

Le but primaire de cette étude observationnelle consistait à évaluer la sécurité du traitement par un médicament stimulant les follicules associé à Orgalutran® (SHSO), de documenter la tolérance locale (réactions au site d'injection) et l'efficacité d'Orgalutran®, administré dans des centres cliniques plus ou moins importants, aucune condition quant à la durée du traitement et à la posologie du médicament n'ayant été par ailleurs été stipulée.

CONDITIONS DE TRAITEMENT

Dans cette étude, aucune directive quant au protocole de stimulation n'a été formulée. Une down regulation préalable n'a été effectuée chez aucune patiente, n'étant plus nécessaire sous Orgalutran®. Les médecins étaient tenus d'utiliser les produits, y compris Orgalutran®, selon les indications reconnues dans leur pays respectif et à la posologie préconisée dans l'information professionnelle suisse et allemande, respectivement. Les données anamnestiques de base étaient recueillies au début du traite-

Tableau 1: Comparaison des données de base entre les groupes provenant de Suisse et d'Allemagne

	Moyenne (\pm ET)	Médiane	Minimum	Maximum	n
Age (années)					
CH	35,5 \pm 5,4	37	24	45	44
D	33,5 \pm 4,3	34	24	42	85
CH + D	34,2 \pm 4,8	35	24	45	135
Taille (cm)					
CH	164,7 \pm 5,4	165	148	173	37
D	166,7 \pm 6,4	167	150	184	85
CH + D	166,1 \pm 6,2	166	148	184	122
Poids (kg)					
CH	64,5 \pm 11,0	64	46	92	37
D	65,6 \pm 10,8	64	45	98	85
CH + D	65,2 \pm 10,9	64	45	98	122

Tableau 2: Comparaison des données de base entre groupe de femmes enceintes et de femmes non enceintes

	Moyenne (\pm ET)	Médiane	Minimum	Maximum	n
Age (années)					
Einceintes	32,6 \pm 4,6	33	24	41	52
Non einceintes	35,3 \pm 4,8	36	24	45	86
Taille (cm)					
Einceintes	167 \pm 6,4	168	153	184	51
Non einceintes	166 \pm 6,4	166	148	182	80
Poids (kg)					
Einceintes	63,9 \pm 9,3	63	45	84	51
Non einceintes	65,9 \pm 11,6	65	45	98	80

ment. Pendant le cycle, on notait les doses de médicament utilisées, ainsi que les données sur le moment de l'induction de l'ovulation, de la ponction et du transfert. Le nombre d'oocytes ponctionnés et fertilisés était également documenté, ainsi que le nombre d'embryons transférés et le nombre de pronucléus gardés sous cryoconservation. A la fin du cycle, on retenait si une grossesse avait eu lieu, si la patiente présentait une réaction locale au site d'injection, ou si un autre effet secondaire était survenu. De plus, les maladies et médicaments concomitants et les commentaires éventuels étaient également notés. Afin d'évaluer en plus l'acceptation du traitement à l'Orgalutran®, on demandait à la patiente et au médecin traitant de donner leur impression subjective sur le traitement.

RÉSULTATS

Données initiales en début de traitement

L'observation était effectuée dans 6 centres suisses (CH) et 11 centres allemands (D). On comparait les données de patientes traitées entre l'automne 2002 et l'automne 2004. En tout, 138 cycles ont pu être évalués.

Les données concernant l'âge, le poids et la taille des patientes étaient comparables entre la Suisse et l'Allemagne (âge 35,5 vs. 33,5 ans, taille 164,7 vs. 166,7 cm, poids 64,5 vs. 65,6 kg) (Tableau 1). On constatait d'autre part que les patientes devenues enceintes étaient plus jeunes que

celles qui ne l'étaient pas (32,6 \pm 4,6 vs. 35,3 \pm 4,8 ans) (Tableau 2).

Maladies concomitantes

En règle générale, les patientes étaient en bonne santé. Seul 29 des 129 patientes (22,5%) indiquaient une maladie concomitante et 12 d'entre elles seulement recevaient un traitement correspondant.

- Obésité (BMI: 2 x 31, 1 x 41) 3 patientes. Chez 14 patientes on déterminait un BMI de > 30. Chez les femmes enceintes la proportion était de 2/52 (3,8%), chez celles qui ne l'étaient pas 7/85 = 8,2% et chez les drop-outs 5/30 = 16,7%, dont une avec BMI = 41.
- Endométriose: 3 patientes
- Hyperprolactinémie: 2 patientes
- Hyperthyroïdie: 3 patientes
- Maladie coeliaque: 1 patiente
- Polyarthrite rhumatoïde: 1 patiente
- Thyroïdectomie: 1 patiente
- Asthme bronchique: 1 patiente
- Mouvements intestinaux: 1 patiente
- Allergies multiples: 6 patientes
- Struma (goitre): 1 patiente
- Sclérose multiple: 1 patiente
- Rhinite allergique: 2 patientes
- Morbus Crohn: 1 patiente
- Ovaires polykystiques: 1 patiente
- Infection grippale: 1 patiente

Les données anamnestiques montrent que 65% de toutes les patientes souffraient d'une stérilité primaire, contre 35% patientes avec une stérilité secondaire. Ces données sont comparables entre la Suisse et l'Allemagne, mais révèlent une différence entre les patientes enceintes et celles qui ne l'étaient pas. Alors que chez les femmes enceintes, 58% souffraient d'une stérilité primaire, ce chiffre était de 68% chez celles qui n'étaient pas enceintes.

La cause de la stérilité (plusieurs réponses possibles), était donnée dans 76% des cas en Suisse, et dans 52% des cas en Allemagne, comme due à une fertilité mâle réduite. D'autres causes étaient: facteur tubu-

laire (24 % vs. 25 %), ovaire polykystique (4 % vs. 16 %), endométriose (15 % vs. 6 %), causes ovariennes (24 % vs. 4 %) et idiopathiques ou autres (9 % vs. 19 %).

La durée de la stérilité avait été retenue seulement pour les patientes traitées en Allemagne, où elle était de 4,1 ans. Chez les patientes enceintes elle était de 3,6 ans, comparé à 4,8 ans chez celles qui ne l'étaient pas. Le nombre de cycles préalables était de 1,6 chez les femmes enceintes contre 2,1 chez celles qui ne l'étaient pas. Le nombre de cycles préalables était de 2,3 en Suisse, contre 1,8 en Allemagne.

Phase de traitement

Le traitement était effectué pour 59 % des cycles en Suisse et 94 % des cycles en Allemagne avec de la FSH recombinante (rFSH). 85 % des grossesses résultaient de traitements à la rFSH, tandis que 4 % des femmes enceintes avaient été traitées par uFSH, et les 11 % restants avec de la ménogonadotrophine humaine (hMG). Dans la plupart des cas, la stimulation était initiée 1 à 3 jours après le début de la menstruation. La dose initiale moyenne était de 360 UI en Suisse, contre 170 UI en Allemagne. Chez les patientes devenues enceintes, la dose initiale était de 220 UI contre 240 UI chez les patientes non enceintes. La dernière dose de traitement était de 390 UI en Suisse contre 200 UI en Allemagne (Tableau 3). Cette différence est sans doute due au fait qu'en Suisse on avait traité avant tout des « low responders ». En ce qui concerne le taux de grossesses, on pouvait constater une posologie légèrement plus faible chez les femmes enceintes. Il se peut que la dose administrée était plus faible parce que les femmes devenues enceintes présentaient moins de cycles préliminaires, que le durée de la stérilité avait été chez elles légèrement plus courte et aussi que la proportion de facteurs de stérilité mâles était nettement plus importante.

Tableau 3: Comparaison de la posologie de stimulation et du schéma de stimulation entre la Suisse et l'Allemagne

Suisse vs. Allemagne	Moyenne	Médiane	ET	Minimum	Maximum
1ère dose (UI)					
CH	360	450	129	75	450
D	170	150	88	37	450
Dernière dose (UI)					
CH	391	450	157	50	600
D	206	175	97	50	575
Dose totale (UI)					
CH	3630	3862	1380	625	5400
D	1725	1725	1016	350	5400
Jours de stimulation jusqu'à Orgalutran®					
CH	6,0	6	1,4	2	14
D	5,4	5	1,5	0	10
Nombre de jours de stimulation (total)					
CH	9,9	10	1,6	4	12
D	10,9	10	2,3	7	19
Nombre de jours sous Orgalutran®					
CH	4,2	4	1,6	1	8
D	5,4	5	2,1	1	15

Tableau 4: Comparaison de la posologie de stimulation et du schéma de stimulation entre femmes enceintes et non enceintes

Enceintes vs. non enceintes	Moyenne	Médiane	ET	Minimum	Maximum
1ère dose (UI)					
Enceintes	219	162,5	116	50	450
Non-enceintes	243	200	147	37	450
Dernière dose (UI)					
Enceintes	261	225	137	100	600
Non-enceintes	272	225	155	50	600
Dose totale (UI)					
Enceintes	2586	2100	1178	900	5400
Non-enceintes	2578	2250	1483	350	5400
Jours de stimulation jusqu'à Orgalutran®					
Enceintes	5,7	5,0	1,3	4	10
Non-enceintes	5,6	5,0	1,6	0	11
Nombre de jours de stimulation (total)					
Enceintes	11,0	11	1,9	8	15
Non-enceintes	10,2	10	2,2	1	19
Nombre de jours sous Orgalutran®					
Enceintes	5,0	5	2,0	3	10
Non-enceintes	4,8	5	2,1	1	15

L'injection quotidienne d'Orgalutran® débutait, en moyenne, 6,0 jours après le début de la stimulation en Suisse, contre 5,4 jours en Allemagne. On ne constatait pas de différence entre patientes enceintes et non enceintes (5,7 et 5,6 jours, respectivement).

La durée du traitement avec Orgalutran® était légèrement plus courte en Suisse qu'en Allemagne (4,2 contre 5,4 jours), mais ne différait pas sensiblement entre femmes enceintes et non enceintes, avec 5,0 contre 4,8 jours (Tableau 4).

La durée de stimulation jusqu'à l'induction de l'ovulation comportait en Suisse 9,9 jours, contre 10,9 en Allemagne. La durée de stimulation chez les femmes enceintes et non enceintes était de 11,0 et 10,2 jours, respectivement. La population traitée était très hétérogène: ainsi la dose initiale variait de 37 UI à 450 UI, et la dose finale de 50 UI à 600 UI. La dose totale allait de 350 UI à 5400 UI. Ici aussi on constatait une différence entre la Suisse et l'Allemagne: en Suisse, les patientes recevaient en moyenne 3630 UI, contre 1725 UI en Allemagne. Par contre, la dose totale moyenne est remarquablement similaire dans le groupe des femmes enceintes et le groupe des femmes non enceintes, avec 2586 UI et 2587 UI, respectivement (Tableau 4).

Résultats cliniques

L'induction de l'ovulation était déclanchée chez 82 patientes (60 %) avec 10'000 UI de hCG, chez 27 patientes (20 %) avec 6500 UI de rhCG et chez 19 patientes (14 %) avec 5000 UI de hCG. Les 6 patientes restantes (4 %) recevaient 7500 UI de hCG ou de GnRH avec en plus un agoniste pour l'induction de l'ovulation.

L'ovulation était induite dans tous les cas au dernier jour de la prise d'Orgalutran® et avait lieu en moyenne 10 à 11 jours après le début de la stimulation (femmes enceintes: 11 jours, non enceintes: 10 jours; voir Tableaux 3, 4).

En moyenne, chez les patientes enceintes $11,5 \pm 6,1$ oocytes étaient ponctionnés et $2,3 \pm 0,6$ embryons étaient transférés. Les données correspondantes pour les femmes non enceintes sont $8,7 \pm 4,5$ oocytes ponctionnés et $2,1 \pm 0,6$ embryons transférés (Tableau 5).

Résultats de laboratoire

Oestrogène

Pour 26 femmes enceintes et 37 femmes non enceintes on disposait

Tableau 5: Comparaison des données relativement au transfert chez les femmes enceintes et non enceintes

	Enceintes	Non-enceintes
Oocytes ponctionnés	$11,5 \pm 6,1$	$8,7 \pm 4,5$
Oocytes mûrs	$9,5 \pm 5,6$	$7,4 \pm 4,2$
Oocytes fertilisés	$8,2 \pm 4,6$	$6,6 \pm 4,1$
Embryons	$2,4 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,8$
Embryons de bonne qualité	$2,3 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,8$
Embryons transférés	$2,3 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,6$
Pronucléus sous cryoconservation	$1,7 \pm 2,7$	$1,7 \pm 2,6$

Tableau 6: Taux d'oestrogène au moment de l'induction de l'ovulation chez les femmes enceintes et non enceintes

Taux d'oestrogène au moment de l'induction de l'ovulation	Enceintes	Non-enceintes	IUI Enceintes	IUI Non-enceintes
Moyenne, ET	6140 ± 3386	6404 ± 2989	756	1464 ± 1211
Médiane	5319	5997		866
Minimum	2318	1942		866
Maximum	19000	12994		3872
N	26	37	1	9

Tableau 7: Taux de progestérone au moment de l'ovulation chez les femmes enceintes et non enceintes

Taux de progestérone au moment de l'induction de l'ovulation	Enceintes	Non-enceintes
Moyenne, ET	$19,8 \pm 28,5$	$11,8 \pm 18,5$
Médiane	4,5	2,4
Minimum	0,8	0,7
Maximum	99,9	52,4
N	20	13

d'une valeur du taux d'oestrogène au moment de l'induction de l'ovulation. Chez les patientes stimulées dans le cadre de la FIV ou de la ICSI, ces taux approchent 6000 UI (valeur médiane), alors que chez les femmes stimulées pour l'insémination intra-utérine (IIU) ils sont nettement plus bas, avec une valeur médiane de 870 UI (Tableau 6).

Progestérone

Les taux de progestérone étaient légèrement supérieurs chez les femmes enceintes que chez celles qui ne l'étaient pas (Tableau 7).

Gonadotrophine B (LH)

Pour 15 patientes enceintes ($15/52 = 28,8\%$) et 7 patientes non enceintes ($7/85 = 8,2\%$) on disposait de taux

de LH. Le tableau 8 montre clairement que le taux de LH baisse, à savoir chez les femmes enceintes à 33 % en moyenne de la valeur initiale avant le traitement avec Orgalutran® et chez les femmes non enceintes à 57 % de la valeur avant le traitement. Ceci signifie qu'une lutéinisation prématinée peut être supprimée efficacement avec Orgalutran®.

RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Au total, 138 cycles ont pu être évalués. 52 de ces cycles (37,7 %) résultaient en une grossesse, confirmée par un test β -HCG et/ou par échographie. Malgré l'hétérogénéité considérable de la population traitée, la

Tableau 8: Comparaison de l'abaissement des taux de LH entre femmes enceintes et non enceintes

Taux de LH en % de la valeur initiale au moment de l'induction de l'ovulation	Enceintes	Non-enceintes	IUI Enceintes	IUI Non-enceintes
Moyenne, ET	33,1 ± 27,8	48,7 ± 26,5	33,5	57,8 ± 34,8
Médiane	32,5	57,1		45,7
Minimum	0,8	0,7		24,9
Maximum	99,9	52,4		116,4
N	20	13	1	5

stimulation était effectuée selon le même schéma en Suisse et en Allemagne. Les données concernant la durée de la stimulation et la durée de l'administration d'Orgalutran® étaient comparables dans tous les groupes (Suisse vs Allemagne, Femmes enceintes vs. non enceintes). Une durée de stimulation de 10 à 11 jours était requise, les derniers 5 à 6 jours étant complétés par l'addition d'Orgalutran®.

L'analyse des taux de LH, là où ils étaient disponibles, confirme qu'Orgalutran® empêche efficacement l'augmentation prématurée des taux de LH, ces taux baissant à 30 à 45 % de leur valeur initiale.

Evaluation subjective du traitement par le médecin et par la patiente

A l'issue du traitement, on demandait à chaque patiente comment elle avait apprécié la manipulation des seringues d'Orgalutran® préremplies. L'évaluation montre qu'en Suisse comme en Allemagne, le mode d'application d'Orgalutran® était considéré comme bon ou excellent par plus de 98 % des patientes, à peine 2 % ne le trouvant pas satisfaisant.

EFFETS INDÉSIRABLES (ADR)

L'Orgalutran® était très bien toléré au cours des cycles observés: chez une patiente seulement un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) était soupçonné. Cette patiente devait par la suite devenir enceinte mais était victime d'un avortement spontané, 35 jours après le transfert d'embryon. Aucun effet indésirable local n'est apparu au cours des 158 cycles observés.

CONCLUSIONS

Dans cette étude observationnelle sur la stimulation folliculaire simple ou multiple sous addition d'Orgalutran®, on a pu montrer que le protocole classique long ou court peut être remplacé. Avec une durée de stimulation moyenne de 10 à 11 jours, et les derniers 5 à 6 jours sous injection supplémentaire d'Orgalutran®, on a obtenu un taux de grossesses de 36 %. Bien que cette observation comportait beaucoup de « low responders », surtout en Suisse, ce taux est compa-

rable avec celui mentionné dans d'autres travaux [1, 3]. On a aussi pu montrer de façon impressionnante que l'addition d'Orgalutran® pouvait efficacement supprimer l'augmentation prématurée du taux de LH.

Il faut encore noter la différence marquée entre la Suisse et l'Allemagne en ce qui concerne le nombre d'unités médicamenteuses utilisées pour la stimulation folliculaire. La dose totale, et par conséquent aussi les doses initiales et finales, varient considérablement (Tab. 3). L'Orgalutran® était très bien toléré, et la manipulation des seringues était considérée par plus de 98 % des patientes comme bonne ou excellente.

Littérature:

1. The European Orgalutran Study Group, Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulation hormone is effective, safe and convenient, results of a controlled, randomized, multi-centre trial. *Human Reprod* 2000; 15: 1490-8.
2. Olivennes F. Patient-friendly ovarian stimulation. *Rep Biomed Online* 2003; 7: 30-4.
3. Pang S et al. Administration of recombinant human FSH (solution in Cartridge) with a pen device in women undergoing ovarian stimulation. *RMB online* 2003; 7: 319-26.

Pour toute correspondance:

Organon AG
Dr. Violette Villars-Pelzer
Churerstrasse 158
CH-8808 Pfäffikon SZ
Tel. 055/415 19 11,
Fax 055/415 19 10
E-mail: v.villars@organon.ch

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](#)