

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Tenecteplase (TNK-tPA) - ein neues
Fibrinolytikum mit herausragenden
Eigenschaften: Einzelbolusgabe
hohe Fibrinspezifität
PAI-1-Resistenz
körpergewichtsadaptierte Dosierung
und geringe Blutungsrate für
Hochrisikopatienten**

Huber K

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2002; 9

(10), 452-454

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the ESC-Editors' Club



Member of the

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



www.kup.at/kardiologie

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

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

ARTERIOprotect

AB-LIFE®

Cholesterinsenkung MIT DER KRAFT DES MIKROBIOMS

- Natürliche Cholesterinsenkung
auf Basis von Milchsäurebakterien
- Durch **Verstärkung physiologischer
Stoffwechselprozesse**
- **LDL-C: -14,65 %¹**

Geeignet für PatientInnen:

- mit **leichtem bis mittlerem
Cholesterin-Risiko**
- wenn andere cholesterinsenkende
Maßnahmen nicht möglich sind
- Keine Neben- und Wechselwirkungen
bekannt – **mit Statinen kombinierbar**



 **Sanova**
Gesundheit richtig bewegen

Diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (Bilanzierte Diät) zur diätetischen Behandlung erhöhter Cholesterinwerte.

¹ Fuentes MC et al., Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism 9 (2016) 125–135

www.arterioprotect.at

Tenecteplase (TNK-tPA) – ein neues Fibrinolytikum mit herausragenden Eigenschaften: Einzelbolusgabe, hohe Fibrinspezifität, PAI-1-Resistenz, körperrgewichtsadaptierte Dosierung und geringe Blutungsrate für Hochrisikopatienten

K. Huber

■ Kurzfassung

Mit Tenecteplase (TNK-tPA; METALYSE®) in Kombination mit dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin (LOVENOX®) wurde ein vorläufiger Endpunkt in der Weiterentwicklung neuer Fibrinolytika erreicht. Die einfache Applikationsweise (als Einzelbolus) in Kombination mit den Eigenschaften einer hohen Fibrinselektivität, einer Resistenz gegenüber dem natürlichen Inhibitor PAI-1 sowie eine verhältnismäßig geringe Blutungskomplikationsrate bei Hochrisikopatienten könnten dazu beitragen Tenecteplase (+ Enoxaparin) als neuen „Goldstandard“ der medikamentösen Reperfusionstherapie des akuten STEMI zu etablieren.

Tenecteplase würde sich potentiell als Fibrinolytikum der ersten Wahl überall dort anbieten, wo die Etablierung einer prähospitalen Fibrinolysetherapie angezeigt ist. Die Kombinationstherapie (halbe Dosis Tenecteplase) mit GP IIb/IIIa-Rezeptorblockern (Volldosis) gehört noch nicht zum klinischen Standardrepertoire der medikamentösen Reperfusionstherapie und sollte vorerst wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten sein (Stichwort „facilitated PCI“). Auch die Frage, ob eine frühe medikamentöse Reperfusion (mittels Fibrinolytikum, GP IIb/IIIa-Blocker oder Kombinationstherapie) mit einer unmittelbar nachfolgenden koronaren Intervention verknüpft werden soll, muß erst in prospektiven Studien untersucht werden und erfordert neben den erhöhten Kosten auch ein hohes Maß an Kooperation und Organisation.

■ Einleitung

Trotz der verstärkten Verfügbarkeit der akuten Katheterintervention (Akut-PCI) bei der Therapie des akuten ST-Streckenhebungsmyokardinfarktes (STEMI) können in Österreich mit seiner im internationalen Vergleich im Spitzenfeld liegenden Anzahl an Herzkatheterlabors (bezogen auf die Einwohnerzahl) derzeit weniger als 15 % der Patienten mit dieser modernen Reperfusionstherapie behandelt werden [1]. Zudem ist die Akut-PCI nur dann der medikamentösen Reperfusionstherapie mit Fibrinolytika überlegen, wenn sie von erfahrenen Interventionisten und in „High-Volume“-Zentren durchgeführt und wenn ab Diagnose- und Indikationsstellung zur interventionellen Wiedereröffnung des infarktbezogenen Koronargefäßes eine Organisationszeit von 60–90 Minuten („Door-to-balloon-Zeit“) nicht überschritten wird [2].

Trotz laufender Verbesserungen beim Angebot und bei der Organisation von Akut-PCIs wird daher die ubiquitär verfügbare Fibrinolysetherapie für das Gros der Infarktpatienten auch

weiterhin die wichtigste Reperfusionstherapie des akuten STEMI bleiben, und nur eine optimal geplante und durchgeführte Fibrinolysetherapie wird auch in Zukunft eine hohe Erfolgsrate garantieren. Zur Verbesserung der Fibrinolyseeffizienz wurde in den vergangenen Jahren vor allem auf die Optimierung der zwei wichtigsten Prädiktoren des Therapieerfolges geachtet: (1) auf die Verkürzung der Zeitabläufe zwischen Schmerz- und Therapiebeginn und (2) auf eine Verbesserung der Qualität des Blutflusses im infarktbezogenen Gefäß nach erfolgreicher Wiedereröffnung (TIMI-Grad 3-Fluß) [3–6].

Eine weitere Verbesserungsmöglichkeit liegt bei der Weiterentwicklung moderner Fibrinolytika hin zum „idealen“ Fibrinolytikum (Tabelle 1).

Einem solchen idealen Fibrinolytikum ist man bei der Entwicklung von Tenecteplase (TNK-tPA), einer neuen Mutante der Muttersubstanz t-PA (Gewebe-Plasminogen-Aktivator) bereits sehr nahe gekommen.

■ Struktur und Charakteristika von Tenecteplase

Tenecteplase (TNK-tPA) ist eine Punktmutation von t-PA, die an 3 bestimmten Stellen des Moleküls mittels „site-directed“-Mutagenese verändert wurde und damit andere Eigenschaften erlangt (Abb. 1): Die KHHR-Mutation führt zu einer 90fach stärker ausgeprägten Resistenz gegenüber dem Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ-1 (PAI-1), einer 8fach stärkeren Fibrinselektivität und einer 12fach stärkeren „Clot“-Selektivität, jeweils verglichen mit der Muttersubstanz [7]. Die T103N-Mutation hat eine zusätzliche Glykosilierungsstelle an „Kringel-1“ und verlängert die biologische Halbwertszeit [8]. Als dritte Variation wurde die Mannosestruktur an Position 117 durch eine Deglykosilierungsstelle ersetzt (N117Q) [8]. Dadurch ist es möglich, Tenecteplase als einziges derzeit am Markt befindliches Fibrinolytikum als Einzelbolus zu applizieren.

Tabelle 1: Charakteristika eines idealen Fibrinolytikums

- Lange Halbwertszeit / Einzelbolusgabe
- Erhöhte Fibrinspezifität / verminderte Blutungsraten
- Rasch erreichbarer und anhaltender TIMI-Grad-3-Fluß
- Kein Effekt auf den Blutdruck
- Keine Antigenwirkung
- Geringe Reokklusionsrate
- Größere Resistenz gegenüber PAI-1
- Kompatibilität mit anderen Medikamenten
- Geringe Kosten

Als klinische Vorteile von fibrinspezifischen gegenüber nichtfibrinspezifischen Thrombolytika werden generell eine raschere Reperfusion [9], eine verbesserte TIMI-Grad 3-Flußrate [10, 11] und, in Abhängigkeit davon, eine geringere Spitals- und Langzeitmortalität [10, 12] angesehen. Eine erhöhte Fibrinspezifität scheint nicht nur in den ersten beiden Stunden einer Fibrinolysetherapie von Bedeutung zu sein: In der GUSTO 1-Studie konnte gezeigt werden, daß die relative Risikoreduktion von rt-PA (fibrinspezifisch) gegenüber Streptokinase (nichtfibrinspezifisch) in diesem frühen Stadium der Lysetherapie am größten war [10]. Andererseits weisen andere Studien darauf hin, daß Alteplase (gegenüber Reteplase) und Tenecteplase (gegenüber Alteplase), also die jeweils fibrinspezifischere Substanz, bei Patienten mit älteren Thromben (ab 4 Stunden Infarktdauer) eine bessere Wirkung aufweisen.

Die Bedeutung einer Resistenz gegenüber dem natürlichen Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ-1 (PAI-1) wurde erst kürzlich umfassend dokumentiert [13, 14]. Dabei konnte gezeigt werden, daß eine Erhöhung der PAI-1-Plasmakonzentration vor, während sowie nach Applikation des Fibrinolytikums mitverantwortlich für ein Therapieversagen sein kann. Dies trifft vor allem für die Thrombolyse mit t-PA und seinen Mutan-

ten zu [15–19]. Ein Veranlagung zu erhöhten PAI-1-Spiegeln haben jüngere Infarktpatienten [20], Patienten mit Adipositas [21, 22], Patienten mit metabolischem Syndrom (Hyperinsulinämie, Glukoseintoleranz oder Diabetes mellitus und Hypertriglyzeridämie) [21, 23, 24], Patienten mit dem PAI-1 4G/5G-Promotor-Polymorphismus [25] sowie Patienten mit einem aktivierten systemischen oder lokalen Renin-Angiotensin-Aldosteron-System [26]. Außerdem sind aufgrund einer charakteristischen zirkadianen Varianz PAI-1-Spiegel vor allem in den frühen Morgen- und Vormittagsstunden erhöht [27–30].

■ Klinische Studien mit Tenecteplase

In der *TIMI-10B-Studie*, einer Dosisfindungsstudie, war die TIMI-Grad-3-Flußrate im 90-Minuten-Angiogramm zwischen Tenecteplase (40 mg) und „front-loaded“ t-PA vergleichbar (ca. 63 % für beide Substanzen). Die höhere Fibrinspezifität von Tenecteplase konnte im geringeren unspezifischen Abbau von zirkulierendem Fibrinogen und Plasminogen eindrucksvoll dargestellt werden (Abb. 2) [31].

In der *ASSENT-2-Studie* [32] war die 30-Tages-Mortalität von Tenecteplase und „front-loaded“ t-PA vergleichbar: Mit 6,15 % (t-PA) und 6,17 % (Tenecteplase) wurden im Vergleich zu den bisherigen Fibrinolysestudien die niedrigsten Werte erreicht (Abb. 3). Auch schwere Blutungskomplikationen und das Schlaganfallrisiko waren zwischen den Studiengruppen nicht unterschiedlich. Klinisch unbedeutende Blutungskomplikationen traten allerdings in der mit Tenecteplase behandelten Gruppe signifikant seltener auf (26,0 % gegenüber 28,1 %; $p = 0,0003$).

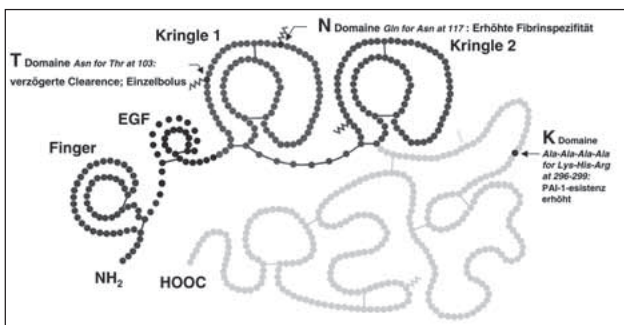


Abbildung 1: Tenecteplase (TNK-tPA): biochemische Eigenschaften

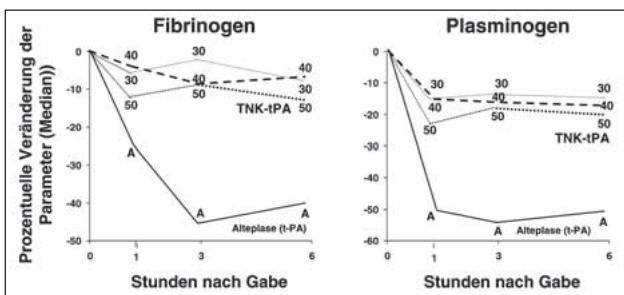


Abbildung 2: TIMI-10B: erhöhte Fibrinspezifität mit TNK-tPA

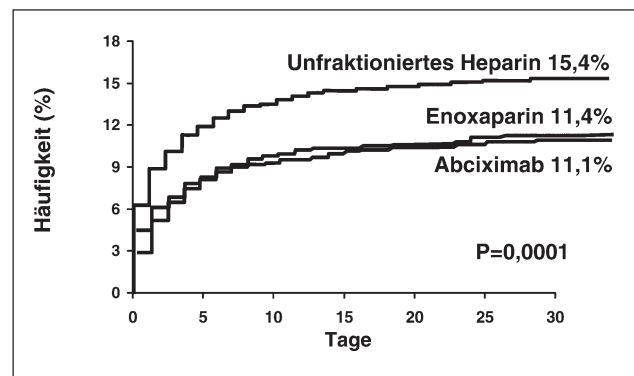


Abbildung 4: ASSENT 3-Studie, 30-Tages-Mortalität, Re-Infarkt, Revaskularisation

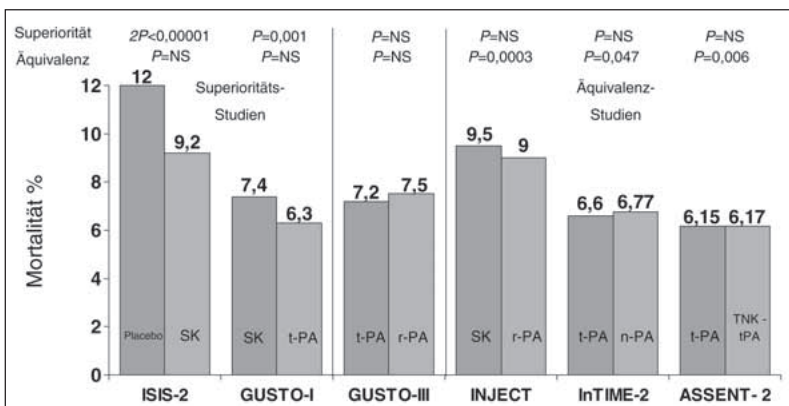


Abbildung 3: Die wichtigsten Fibrinolyse-Vergleichsstudien in der Übersicht (30–35-Tages-Mortalität)

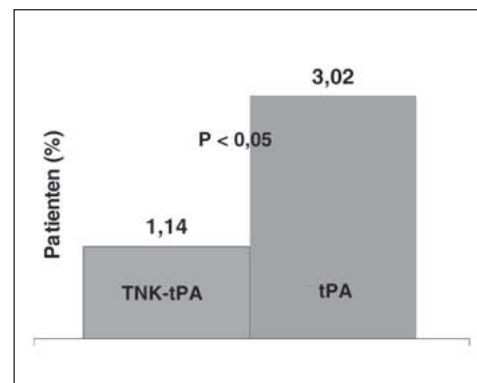


Abbildung 5: ASSENT 2-Studie, intrazerebrale Blutungsraten bei Frauen (> 75 Jahre und < 67 kg)

Während TIMI-10B und ASSENT-2 in Kombination mit unfraktioniertem Heparin als adjuvantes Antithrombin und mit Aspirin durchgeführt wurden, scheint sich die kombinierte Anwendung von Tenecteplase mit Enoxaparin und Aspirin in der *ASSENT-3-Studie* als neue Fibrinolysetherapie der Wahl herauszukristallisieren [33]. Diese Therapiekombination führte zu einer signifikanten Reduktion der kombinierten klinischen Endpunkte Tod, Reinfarkt und Reischämie gegenüber dem Therapiearm mit Tenecteplase und unfraktioniertem Heparin. Gegenüber dem dritten Therapiearm mit halber Dosis Tenecteplase, voller Dosis des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockers Abciximab und einer reduzierten adjuvanten Therapie mit unfraktioniertem Heparin bestand zwar kein Effektivitätsvorteil, wohl aber eine deutlich geringere Blutungskomplikationsrate (Abb. 4).

In der *INTEGRITI-Studie* wurde ebenfalls eine Kombinationstherapie zwischen der halben Dosis Tenecteplase mit der Volldosis eines GP IIb/IIIa-Rezeptorblockers (Eptifibatid) überprüft. Ähnlich wie in anderen Therapiekombinationen zwischen Fibrinolytika und GP IIb/IIIa-Inhibitoren war die Dosisfindungsstudie hinsichtlich des Erreichens einer hohen TIMI-Grad 3-Flußrate erfolgversprechend; aufgrund der zwischenzeitlich durchgeführten und hinsichtlich der harten Endpunkte eher enttäuschenden Ergebnisse großer klinischer Studien mit anderen Fibrinolytika + GP IIb/IIIa-Blocker-Kombinationen (GUSTO V, Reteplase + Abciximab [34]; ASSENT-3, Tenecteplase + Abciximab [33]) wurde auf eine weiterführende klinische Endpunktstudie mit der Kombination Tenecteplase + Eptifibatid verzichtet.

■ Günstige Beeinflussung von Blutungskomplikationen unter Tenecteplase

In der *ASSENT-2-Studie* wurden fast 17.000 Patienten mit akutem STEMI entweder für eine Einzelbolusgabe einer gewichtsadaptierten Tenecteplasebehandlung oder für eine t-PA-Infusion nach dem Neuhaus-Schema randomisiert [32, 35]. In der Tenecteplase-Gruppe entwickelten 4,66 % der Patienten schwere nichtintrazerebrale Blutungskomplikationen gegenüber 5,94 % in der t-PA-Behandlungsgruppe ($p = 0,0002$). Diese geringere Blutungsrate ging mit einer ebenfalls geringeren Notwendigkeit für Bluttransfusionen einher (4,25 vs. 5,49 %; $p = 0,0002$) und war auch innerhalb der Subgruppen konstant nachweisbar. Unabhängige Risikofaktoren für schwere Blutungskomplikationen waren ein hohes Alter, weibliches Geschlecht, geringes Körpergewicht sowie ein diastolischer Blutdruck unter 70 mmHg. Frauen mit einem hohen Blutungsrisiko (> 75 Jahre und < 67 kg) entwickelten unter Tenecteplase deutlich weniger häufig schwere Blutungen. Der Prozentsatz an intrazerebralen Blutungen war für die Tenecteplase-Gruppe und die t-PA-Gruppe gleich hoch (0,93 vs. 0,94 %). Frauen mit hohem Blutungsrisiko (> 75 Jahre und < 67 kg) hatten unter Tenecteplase eine deutlich geringere intrazerebrale Blutungsbereitschaft (3/264, 1,14 % vs. 8/265, 3,02 %; Abb. 5).

Aus diesen Daten ist ableitbar, daß die erhöhte Fibrinspezifität und die Einzelbolusgabe von Tenecteplase das Risiko intrazerebraler Blutungen nicht erhöhen. Auch in der *ASSENT-3-Studie* lag die Rate intrazerebraler Blutungen mit 0,9 % für alle Studiengruppen in einem vergleichbaren Bereich [33]. Hochrisikopatienten für Blutungskomplikationen scheinen hingegen von einer Tenecteplase-Behandlung zu profitieren.

Literatur

- Pachinger O. Der akute Herzinfarkt: optimale Reperfusionstrategie 2002. *J Kardiol* 2002; 9: 225-6.
- Huber K. Die Thrombolysetherapie des ST-Strecken-Hebungsinfarktes 2002. *J Kardiol* 2002; 9: 238-42.
- Armstrong PW, Collen D. Fibrinolysis for acute myocardial infarction. Current status and new horizons for pharmacological reperfusion. Part 1. *Circulation* 2001; 103: 2862-6.
- Armstrong PW, Collen D. Fibrinolysis for acute myocardial infarction. Current status and new horizons for pharmacological reperfusion. Part 2. *Circulation* 2001; 103: 2987-92.
- Collen D. Thrombolytic therapy. *Thromb Haemost* 1997; 78: 742-6.
- Huber K, Maurer G. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Semin Thromb Haemost* 1996; 22: 12-23.
- Refino CJ, Keyt BA, Paoni NF et al. A variant of tissue plasminogen activator (t103N, N117Q, KHRR 296-299 AAAA) with a decreased plasma clearance rate is substantially more potent than Actiase™ rt-PA in a rabbit thrombolysis model. *Thromb Haemost* 1983; 52: 841-5.
- Paoni NF, Keyt BA, Refino CJ et al. A slow clearing, fibrin-specific PAI-1 resistant variant of t-PA (T103N, KHRR 296-299 AAAA). *Thromb Haemost* 1993; 70: 307-12.
- TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial; Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-6.
- The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
- The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
- Califf RM, White HD, Van de Werf F et al. for the GUSTO-I Investigators. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) Trial. *Circulation* 1996; 94: 1233-8.
- Huber K. Plasminogen activator inhibitor type-1 (part two): role for failure of thrombolytic therapy. PAI-1 resistance as a potential benefit for new fibrinolytic agents. *J Thrombos Thrombolys* 2001; 11: 195-202.
- Huber K, Christ G, Wojta J, Gulba D. Plasminogen activator inhibitor type-1 in cardiovascular disease. Status report 2001. *Thromb Res* 2001; 103: S7-S19.
- Barbash GI, Hod H, Roth A et al. Correlation of baseline plasminogen activator inhibitor activity with patency of the infarct artery after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1231-5.
- Torr-Brown SR, Sobel BE. Attenuation of thrombolysis by release of plasminogen activator inhibitor type-1 from platelets. *Thromb Res* 1993; 72: 413-21.
- Booth NA, Robbie LA, Croll AM, Bennett B. Lysis of platelet-rich thrombi: the role of PAI-1. *Ann New York Acad Sci* 1992; 667: 70-80.
- Huber K, Beckmann R, Rauscha F, Probst P, Kaindl F, Binder BR. The role of type-1 plasminogen activator inhibitor in failure of thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator. *Z Kardiol* 1993; 82: 194-9.
- Sinkovic A. Pretreatment plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels and the outcome of thrombolysis with streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 136: 406-11.
- Hamsten A, Wiman B, De Faire U, Blombaeck M. Increased levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1557-63.
- Juhan-Vague I, Alessi MC. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemost* 1997; 78: 656-60.
- Loskutoff DJ, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity. *Studies of PAI-1. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1-6.
- Henry M, Tregouet DA, Alessi MC et al. Metabolic determinants are much more important than genetic polymorphisms in determining the PAI-1 activity and antigen plasma concentration: A family study with part of the Stanislas Cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 84-91.
- Margaglione M, Capucci G, d'Addeda M et al. PAI-1 plasma levels in a general population without clinical evidence of atherosclerosis. Relation to environmental and genetic determinants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 562-7.
- Nordenhem A, Wiman B. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) content in platelets from healthy individuals genotyped for the 4G/5G polymorphism in the PAI-1 gene. *Scan J Clin Lab Invest* 1997; 57: 453-62.
- Vaughan DE. Fibrinolytic balance, the renin-angiotensin system and atherosclerotic disease. *Eur Heart J* 1998; 19: G9-G12.
- Kono T, Morita H, Nishina T, Fujita M, Hirota Y, Kawamura K, Fujiwara A. Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 774-8.
- Andreotti F, Davies GJ, Hackett DR, et al. Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am J Cardiol* 1988; 62: 635-7.
- Huber K, Resch I, Rosc D, Schuster E, Glogar D, Binder BR. Circadian variation of plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma of patients with unstable coronary artery disease and acute myocardial infarction. *Thromb Haemostas* 1988; 60: 372-6.
- Angleton P, Chandler WL, Schmer G. Diurnal variation of tissue-type plasminogen activator and its rapid inhibitor (PAI-1). *Circulation* 1989; 79: 101-6.
- Cannon C, Gibson C, McCabe C et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. Circulation* 1998; 98: 2805-14.
- Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 716-22.
- The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605-13.
- The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1905-14.
- Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW et al. for the ASSENT-2 Investigators. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents. A comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001; 22: 2253-61.

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Huber
 Universität Wien, Klinik für Innere Medizin II (Kardiologie)
 Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
 E-Mail: kurt.huber@univie.ac.at

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](#)