

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

**Neue Guidelines zur Prophylaxe der chemotherapieinduzierten
Emesis: eine Zusammenfassung // New guidelines for
prophylaxis of chemotherapy induced nausea and vomiting
(CINV).**

Mohn-Staudner A

Journal für Pneumologie 2018; 6 (1), 17-20

Homepage:

www.kup.at/pneumologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Journal für Pneumologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Neue Guidelines zur Prophylaxe der chemotherapieinduzierten Emesis: eine Zusammenfassung

A. Mohn-Staudner

Kurzfassung: Chemotherapieinduzierte Nausea und Erbrechen (CINV) gehören zu den am meisten gefürchteten und belastenden Nebenwirkungen einer Tumorthherapie. In diesem Artikel werden die Ursachen und Arten von CINV besprochen und die Möglichkeiten zur Vorbeugung diskutiert. Im Mittelpunkt steht dabei die Diskussion und Präsentation der aktualisierten internationalen Empfehlungen zur Prophylaxe von CINV.

Schlüsselwörter: Übelkeit, Erbrechen, Chemotherapie, Emesis, Prophylaxe, Empfehlungen

Abstract: New guidelines for prophylaxis of chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV). Chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) belong to the most feared side effects in cytostatic and other modern tumor-

therapy. This article reviews the cause and the types of CINV and discusses the possibilities of prevention. The focus lies on the discussion and presentation of the updated international guidelines for the prophylaxis of CINV. **J Pneumologie 2018; 6 (1): 17–20.**

Keywords: Nausea, vomiting, chemotherapy, emesis, prophylaxis, guidelines

■ Einleitung

Eine Chemotherapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium stellt für jeden Patienten eine große, in physischer und psychischer Hinsicht systemische Belastung dar. Sie ist unumgänglich, um potentielle Heilungschancen auszuschöpfen oder zumindest eine erkennbare Lebensverlängerung zu erreichen. Es gilt daher, mit supportiven Maßnahmen die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten, um ein Maximum an Lebensqualität zu erreichen.

Neben der zu erwartenden Hämatotoxizität nehmen Nausea und Emesis in diesem Kontext eine zentrale Rolle ein. Zum Glück sind in den vergangenen Jahrzehnten zunehmend effektivere Medikamente zur Prophylaxe entwickelt worden, so dass bei Einhaltung gewisser Grundsätze bei der Verabreichung heute praktisch kein Patient mehr unter Übelkeit und Erbrechen leiden muss.

Von den wissenschaftlichen onkologischen und supportiven Gesellschaften sind Guidelines für diese Prophylaxen entwickelt worden. Diese haben generell in den letzten 2 Jahren ein Update erfahren, welches im Rahmen dieses Artikels erörtert wird.

■ Ursachen und Arten der Emesis

Ganz allgemein können neben Medikamenten und äußeren Reizen Erkrankungen des Gehirns oder des Verdauungstraktes sowie psychische Störungen Nausea und Emesis verursachen. Bei den Medikamenten steht das Zytostatikum Cisplatin stellvertretend für weitere an vorderster Stelle, aber auch neuere Krebsmedikamente wie monoklonale Antikörper, Tyrosinkinaseinhibitoren und auch Strahlentherapie zählen zu den Ursachen.

Wichtig ist die Differentialdiagnose zahlreicher anderer Ursachen, welche bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium die Symptome verursachen können. Ein Hinweis darauf kann ein

fehlender zeitlicher Zusammenhang mit der Tumorthherapie oder das Neuauftreten bei schon länger bestehender Therapie sein.

Zu den gastrointestinalen Ursachen zählen z. B. eine Obstruktion, Infektionen und entzündliche Darmerkrankungen, gestörte Motorik, eine Gallenkolik oder eine abdominelle Bestrahlung. Aber auch extraabdominelle Probleme können verantwortlich sein: kardiopulmonale Insuffizienz, Labyrinth-erkrankungen, zyklisches Erbrechen bei ZNS-Störungen, psychiatrische Erkrankungen wie antizipatorisches Erbrechen, Depressionen oder ein postoperatives Erbrechen.

In Zusammenhang mit anderen Medikamenten muss man z. B. Antibiotika, Eisenpräparate, Opiate und andere Schmerzmittel in Erwägung ziehen. Dazu kommen endokrine oder metabolische Störungen wie Hypoglykämie, Hyperkalzämie, Störungen der Schilddrüse und Toxine im Rahmen eines Leberversagens oder Alkoholintoxikation.

Pathogenetisch unterscheidet man eine periphere und zentrale Stimulation des Brechzentrums. Die periphere Stimulation erfolgt über die Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen im Dünndarm. Dieses bindet an die 5-HT₃-Rezeptoren der afferenten Vagusnerven mit Stimulierung des Brechzentrums in der Medulla oblongata. Dieser Weg ist vor allem für die Induktion des akuten Erbrechens verantwortlich.

Der zweite Weg führt zentral über die Freisetzung der Substanz P, einem Peptid der Neurokinine, und deren Bindung an Neurokinin-1- (NK1-) Rezeptoren im Gehirn. Dieser wird vor allem für das verzögerte Erbrechen verantwortlich gemacht. Damit sind aber schon alle Arten von Erbrechen im Rahmen einer Chemotherapie genannt:

- Das akute Erbrechen tritt innerhalb von 24 Stunden nach einer medikamentösen Tumorthherapie auf.
- Das verzögerte Erbrechen tritt später als 24 Stunden nach Beginn der medikamentösen Tumorthherapie auf und dauert bis zu 5 Tagen.
- Das antizipatorische Erbrechen wird ausgelöst durch externe Faktoren wie Geruch, Geschmack und visuelle Eindrücke, oder psychische Faktoren wie Angst und Anspannung,

Aus der 2. Internen Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Andrea Mohn-Staudner, OWS, 2. Interne Lungenabteilung, A-1140 Wien, Sanatoriumstraße 2, E-mail: andrea.mohn-staudner@wienkav.at

geprägt durch Übelkeit und Erbrechen bei einer vorherigen medikamentösen Tumorthherapie im Sinne einer klassischen Konditionierung.

Die Studie von Grunenberg et al. 2004 [1] untersuchte einerseits die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen, sowohl für hoch emetogene (HEC), sowie auch für moderat emetogene Chemotherapie (MEC), andererseits die Wahrnehmung und Einschätzung von Ärzten und Pflegepersonen gegenüber jener von den Patienten selbst. Verzögerte Nausea und Emesis traten unter HEC bei 60 % bzw. 50 % der Patienten auf, unter MEC in 52 % bzw. 28 %, und das trotz prophylaktischer Gabe von Antiemetika entsprechend den Empfehlungen. 75 % der Ärzte und Pflegepersonen unterschätzten das Auftreten der verzögerten Nausea und Emesis, während die Inzidenz von akuter Nausea und Emesis in beiden Fällen richtig eingeschätzt wurde.

Man kann leicht nachvollziehen, dass selbst Übelkeit alleine – ohne Erbrechen – die Lebensqualität deutlich beeinträchtigt. Im Falle der verzögerten Symptome ist dies bei eintägigen Schemata dann der Fall, wenn der Patient bereits wieder zu Hause ist, und das Problem vom behandelnden Team gar nicht mehr wahrgenommen wird. Viele Patienten beschwerten sich gar nicht einmal darüber, da sie glauben, das gehöre zur Therapie und sie müssten das einfach aushalten.

Umso wichtiger ist eine konsequente Prophylaxe, besonders auch der verzögerten Nausea und Emesis. In einer Studie von Sun et al. [2] wurde diese Problematik untersucht: Chemotherapiebedingte Nausea und Emesis wurden zu den gefährdetsten Nebenwirkungen gezählt, wobei vor allem Nausea und verzögerte Symptomatik die Lebensqualität am meisten

verschlechterten. Im Gegensatz dazu steht die komplette Kontrolle über Nausea und Emesis nach „ausgezeichnetem Gesundheitszustand“ und „Remission“ an 3. Stelle als ein die Lebensqualität positiv beeinflussender Faktor.

■ Risikofaktoren und Emetogenität von Tumorthapien

Das Risiko für Nausea und Emesis ist einerseits von therapiebedingten Faktoren, andererseits von individuellen Patientenfaktoren abhängig. Zu letzteren zählen das weibliche Geschlecht, jüngeres Alter, eine bestehende Reisekrankheit, Komorbiditäten, geringer Alkoholkonsum und Polypharmazie. Dazu kommen noch psychische Auslöser wie Angst und eventuell eine schlechte Vorerfahrung im Rahmen der Chemotherapie. Therapiebedingte Faktoren sind abhängig vom Tumortyp und den dabei verwendeten Medikamenten, die Emetogenität der einzelnen Substanzen, deren Kombination, Dosierung und Administration. Die Emetogenität [3] der Substanzen wird in vier Risikoklassen eingeteilt:

4 Hoch

Risiko bei fast allen Patienten (> 90%)
Substanzen beim N. bronchi: i.v. Cisplatin

3 Moderat

Risiko bei 30–90 % der Patienten
Substanzen beim N. bronchi:
i.v. Carboplatin, Cyclophosphamid < 1500 mg/m², Doxorubicin, Epirubicin, Ifosfamid, Irinotecan
p.o. Ceritinib, Crizotinib, Vinorelbin

2 Gering

Risiko bei 10–30 % der Patienten
Substanzen beim N. bronchi:
i.v. Cetuximab, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabine, Ipilimumab, Nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Topotecan
p.o. Afatinib, Dabrafenib, Etoposid

1 Minimal

Risiko bei weniger als 10 % der Patienten
Substanzen beim N. bronchi:
i.v. Bevacizumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Vincristin, Vinorelbin
p.o. Erlotinib, Gefitinib, Vemurafenib

Im Falle von Kombinationen muss zunächst die Substanz mit dem höchsten emetogenen Potential bestimmt werden, anschließend wird der Beitrag der weiteren Substanz(en) beurteilt: Jene mit Level 1 (minimal) tragen nicht weiter zur Emetogenität bei, jene mit Level 2 (gering) erhöhen den Level des Schemas um 1 Level. Moderat oder hoch emetogene Substanzen erhöhen den höchsten Level um 1 pro Substanz.

■ Prophylaxe

Folgende Medikamente werden in der antiemetischen Prophylaxe eingesetzt: 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, NK-1-Rezeptorantagonisten, Kortikosteroide, Metoclopramid, Benzodiazepine, Antihistaminika und Neuroleptika (die in Österreich zugelassenen Substanzen sind in der Tabelle 1 aufgelistet). Die

Tabelle 1: In Österreich zugelassene Substanzen zur antiemetischen Prophylaxe

5-HT₃-Rezeptorantagonisten

Ondansetron (Zofran®) i.v./p.o. 4–8 mg 1–3 x, HWZ: 3,5h
Granisetron (Kytrel®) i.v. 3 mg/p.o. 1–2 mg 1 x, HWZ: 10h
Palonosetron (Aloxi®) i.v. 250 µg 1 x, HWZ: 40h
(30 min vor Chemo)

NK₁-Rezeptorantagonisten

Aprepitant (Emend®) p.o. Tag 1: 125 mg, HWZ: 9–13h (60 min vor Chemo), Tag 2 u. 3: 80 mg
Fosaprepitant (Ivemend®) i.v. 150 mg (30 min vor Chemo), 1 x, HWZ: 11h
Netupitant (Akynzeo®) p.o. 300 mg/(0,5 mg Palonosetron), 1 x, HWZ: 90h

Benzamide

Metoclopramid (Paspertin®) p.o./i.v. 3–4 x 10–20 mg

Kortikosteroide

Dexamethason (Fortecortin®) i.v./p.o. 1–3 x 8 mg

Benzodiazepine

Lorazepam (Temesta®, Expedit®) 0,25–0,5 mg alle 4–6h i.v./p.o.
Alprazolam (Alprazolam RTP®, Xanor®) 0,5–2 mg alle 4–6h p.o.

Neuroleptika

Phenothiazine: Levopromazin (Nozinan®)
Butyrophenone: Haloperidol (Haldol®)
Antipsychotikum: Olanzapin (Zyprexa®)
10 mg/d p.o.

Antihistaminika

Diphenhydramin (Dibondrin®) 25–50 mg p.o., i.v.
Dimenhydrat (Vertirosan®) 50 mg p.o., i.v., Supp.

einzelnen Substanzen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Dosierung, des Verabreichungsschemas, ihrer Nebenwirkungen und dem Einsatz bei akutem oder verzögertem Erbrechen.

Einer der wichtigsten Begleitsubstanzen sind die Kortikosteroide, insbesondere Dexamethason, welches in jeder Phase wirksam ist. Bei den NK1-Rezeptorantagonisten hängt es von der am Tag 1 verwendeten Substanz ab, ob an den nachfolgenden Tagen eine weitere Einnahme zur Verhinderung des verzögerten Erbrechens erforderlich ist oder nicht. Eine Sonderstellung nimmt die neue Kombination des langwirksamen 5-HT₃-Antagonisten Palonosetron mit dem langwirksamen NK1-Rezeptorantagonisten Netupitant („NEPA“) ein, welche in Form einer Kapsel einmalig *per os* vor der Chemotherapie eingenommen werden kann.

Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen sind schwierig zu behandeln, es sollten sich diese durch eine effektive Prophylaxe und Kontrolle von Beginn an gar nicht erst entwickeln. Falls es doch dazu kommt, werden verhaltenstherapeutische Maßnahmen empfohlen, und sogar eine systematische Desensibilisierung oder Hypnose. Mit Benzodiazepinen kann eine Reduktion erreicht werden.

Im Rahmen einer Strahlentherapie mit geringem Emiss-Risiko wie bei der Verwendung im Rahmen eines N. bronchi (ZNS, Kopf-Halsbereich, Thorax und Becken) wird als Prophylaxe oder Rescue-Therapie ein 5-HT₃-Rezeptorantagonist empfohlen.

Als nicht-medikamentöse Maßnahmen wird die Meidung von starken Aromen, Gerüchen und Gewürzen empfohlen. Ferner die Verabreichung von kleineren Essensportionen mehrmals täglich, ausreichende Flüssigkeitszufuhr (bes. empfehlenswert: Coca Cola, Ingwer, Orangensaft), Akupressur und Entspannungsübungen.

Update der Guidelines

Quer über die europäischen und amerikanischen Gesellschaften (MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer; ESMO: European Society for Medical Oncology [4]; NCCN: National Comprehensive Cancer Network [5]; ASCO:

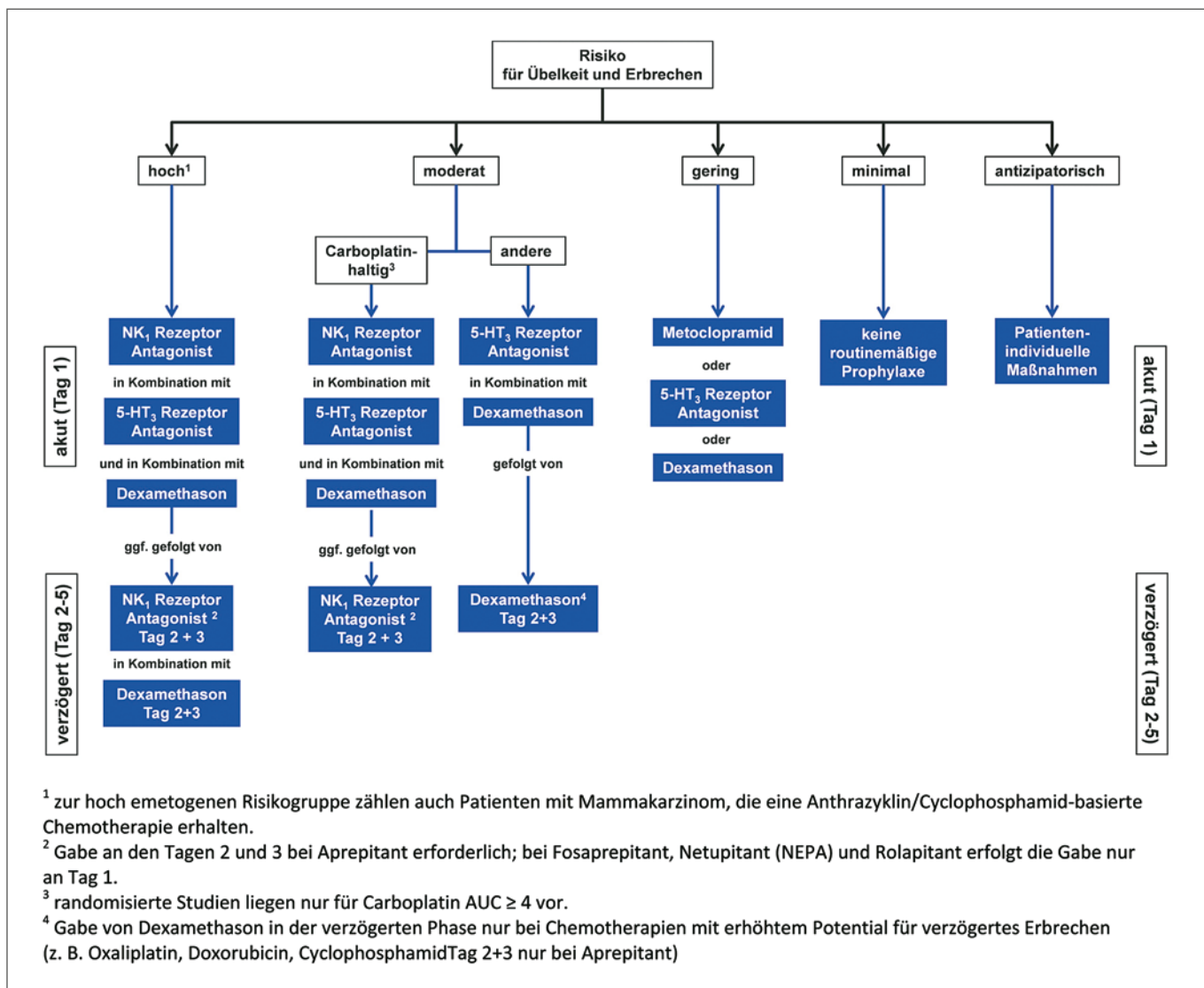


Abbildung 1: Algorithmus für die antiemetische Prophylaxe bei medikamentöser Tumorthherapie

(Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der DGHO aus: Jordan K, Jahn F et al. DGHO-Leitlinie Antiemese bei medikamentöser Tumorthherapie, 2017. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumorthherapie/@_view/html/index.html Onkopedia-Leitlinien werden kontinuierlich an den Stand des Wissens angepasst. Die jeweils gültige Version, AGB und Nutzungsbedingungen finden Sie unter www.onkopedia.com)

American Society of Clinical Oncology [6]) hinweg ist die Behandlung von Carboplatin neu geregelt: Obwohl das Medikament in der Liste der moderat emetogenen Substanzen gereiht ist, wird nun dieselbe Prophylaxe wie bei hoch emetogener Chemotherapie durchgeführt. Außerdem wird überall auch auf das atypische Antipsychotikum Olanzapin (in Ö: Zyprexa®) eingegangen und dieses in den USA auch fix empfohlen. Hier das Zitat aus den europäischen MASCC/ESMO-Guidelines:

Carboplatin:

- Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit Carboplatin-haltiger Chemotherapie: Für die Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei Carboplatin-haltiger Chemotherapie wird eine Dreifachkombination aus NK1-Rezeptor-Antagonist, 5-HT3-Rezeptor-Antagonist und Dexamethason empfohlen.
- Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit Carboplatin-haltiger Chemotherapie: Wurde an Tag 1 Aprepitant 125 mg eingesetzt, so wird zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen Aprepitant 80 mg an den Tagen 2 und 3 empfohlen. Bei Einsatz eines anderen NK1-Rezeptor-Antagonisten an Tag 1 ist keine weitere Prävention der verzögerten Übelkeit und Erbrechen empfohlen.

Olanzapin:

Das MASCC/ESMO-Antiemesis-Leitlinienkomitee hat die derzeit publizierten Daten zu Olanzapin diskutiert, die darauf hinweisen, dass Olanzapin ein wirksames Antiemetikum ist.

Olanzapin (Zyprexa®) in Kombination mit einem 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten und Dexamethason kann in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei vorherrschender Übelkeit.

Leitlinie bei unzureichender Effektivität der Antiemese („Breakthrough Nausea and Vomiting“): Basierend auf der derzeitigen Studienlage empfiehlt sich bei auftretender Übelkeit und Erbrechen trotz antiemetischer Prophylaxe der Einsatz von täglich 10 mg Olanzapin oral für 3 Tage (Möglicherweise ist bei der Anwendung von Olanzapin eine milde bis moderate Sedierung, v.a. bei älteren Patienten, problematisch).

Hier sind die entsprechenden Auszüge aus dem Update der ASCO-Guidelines:

- *For adults receiving chemotherapy with a high risk for nausea and vomiting (e.g., cisplatin, the combination of cyclo-*

phosphamide and an anthracycline), olanzapine should be added to standard antiemetic regimens (the combination of a 5-HT3 receptor antagonist, an NK1 receptor antagonist and dexamethasone). Olanzapine also helps individuals who experience symptoms despite receiving medicines to prevent vomiting before chemotherapy is given.

- *For adults receiving carboplatin-based chemotherapy or high-dose chemotherapy, and children receiving chemotherapy with a high risk for nausea and vomiting, an NK1 receptor antagonist should be added to the standard antiemetic regimen (the combination of 5-HT3 receptor antagonist and dexamethasone).*
- *Dexamethasone treatment can be limited to the day of chemotherapy administration in patients receiving the combination of an anthracycline and cyclophosphamide.*
- *The Expert Panel recommends FDA-approved cannabinoids dronabinol or nabilone to treat nausea and vomiting that is resistant to standard antiemetic therapies. Evidence remains insufficient to recommend medical marijuana for either prevention or treatment of nausea and vomiting in patients with cancer receiving chemotherapy or radiation therapy.*

Die deutschsprachige Website „Onkopedia“ fasst diese Guidelines ebenfalls in der aktualisierten Version zusammen [7]. Der in Abbildung 1 dargestellte Algorithmus zur Antiemese bei medikamentöser Tumorthherapie wurde daraus entnommen und gibt die Empfehlungen der europäischen MASCC/ESMO-Guidelines wieder.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es ausreichend evidenzbasierte Empfehlungen zur Prophylaxe therapiebedingter Übelkeit und Erbrechen gibt und alle Substanzen auch zur Verfügung stehen. Damit kann eine gefürchtete und belastende Nebenwirkung einer medikamentösen Tumorthherapie gut kontrolliert werden. Voraussetzung dafür ist allerdings, dass sich das behandelnde Team der Problematik bewusst ist, insbesondere auch jene der verzögerten Nausea und Emesis, um den Patienten bestmöglich zu schulen und zu unterstützen.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Grunberg SM, Hansen M, Deuson RR, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004; 100: 2261–8.

2. Sun CC1, Bodurka DC, Weaver CB, Rasu R, et al. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2005; 13: 219–27.

3. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity – an update. *Support Care Cancer* 2005; 13: 80–4.

4. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and

vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v119–v133.

5. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf

6. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3240–61.

7. <https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/supportive-care-and-treatment-related-issues/#/9796>

8. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumorthherapie/@view/html/index.html>

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](#)