

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Singer C

**State of the art: Prävention und Früherkennung
von Brust- und Eierstockkrebs bei Frauen mit
familiärem Risiko**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2012; 30 (3)
(Ausgabe für Österreich), 6-10*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2012; 30 (3)
(Ausgabe für Schweiz), 8-12*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

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



State of the art: Prävention und Früherkennung von Brust- und Eierstockkrebs bei Frauen mit familiärem Risiko

C. Singer

Mutationen in einem der beiden Brustkrebsgene BRCA-1 und -2 führen mit einer 85%igen Lebenszeitwahrscheinlichkeit zum Auftreten von Brustkrebs und mit einer 65%igen Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung von Ovarialkarzinomen. Was die Indikationen zur Durchführung einer BRCA-1- und -2-molekulargenetischen Untersuchung sind und welche Möglichkeiten es zur Früherkennung und zur Krebsvorbeugung gibt, lesen Sie in vorliegendem Beitrag.

Epidemiologie des BRCA-1- und -2-assoziierten Brust- und Eierstockkarzinoms

Pro Jahr erkranken in Österreich etwa 5000 Frauen erstmals an Brustkrebs. Damit ergibt sich für das häufigste Karzinom der Frau ein Lebenszeitrisiko von etwa 12 %, was in etwa dem der industrialisierten Welt entspricht. Es gibt jedoch Frauen, die ein ungleich höheres Erkrankungsrisiko tragen. Dazu gehören insbesondere weibliche Mitglieder von Familien, in denen bereits gehäuft Fälle von Brust- oder Eierstockkrebs aufgetreten sind. Man geht heute davon aus, dass in etwa 10–15 % aller Brustkrebsfälle ein familiär bedingtes Risiko vorliegt. In wiederum etwa der Hälfte dieser Fälle kann als Ursache der Krebserkrankung eine Genmutation in den Brustkrebsgenen BRCA-1 oder BRCA-2 nachgewiesen werden. Das Vorliegen einer Mutation in einem der beiden Gene ist mit einem Lebenszeitrisiko von bis zu 85 % assoziiert. Die Chancen, an einem Mammakarzinom zu erkranken, sind bei Mutationsträgerinnen damit also bis zu 6× höher als die von Frauen ohne Mutation. Auch das Lebenszeitrisiko für Eierstockkrebs ist bei Frauen mit einer erblichen Veränderung in BRCA-1 oder -2 deutlich erhöht: Während in der Normalbevölkerung etwa 1,4 % aller Frauen im Laufe ihrer Lebensspanne an einem

Ovarialkarzinom erkranken, so sind es unter BRCA-1- oder -2-Mutationsträgerinnen bis zu 40 % der betroffenen Frauen.

Auch eine Reihe von anderen Genen sind ebenfalls mit familiärem Brust- und Eierstockkrebs in Verbindung gebracht worden. Dazu zählen insbesondere TP53, PTEN, STK11/LKB1, CDH1, CHEK2, ATM, MLH1, MSH2 und Rad51C. Funktionelle Mutationen in diesen Genen scheinen insbesondere mit einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos einherzugehen, wenngleich die Risikoerhöhung im Vergleich zu BRCA-1 und -2 hier deutlich geringer ausfällt. Es muss jedoch betont werden, dass ein Großteil der epidemiologischen Forschungsarbeiten auf dem Gebiet des hereditären Brust- und Eierstockkrebses an großen Familien durchgeführt wurde, in denen zumeist mehrere Mitglieder an Brust- und/oder Eierstockkrebs erkrankt waren. Da Familienmitglieder ein ähnliches Erbgut und zumeist auch ein gemeinsames Umfeld besitzen, ist es durchaus möglich, dass die hohe Lebenszeitwahrscheinlichkeit für Brust- und Eierstockkrebs zumindest teilweise auch durch andere gemeinsame genetische Eigenschaften beziehungsweise durch Umweltfaktoren erklärt werden kann und damit nicht exakt das tatsächliche Krebsrisiko von Mutationsträgern in der Bevölkerung reflektiert.

Vererbung von BRCA-1 und -2

BRCA-1 und -2 gehören zur Gruppe der Tumorsuppressorgene. Die Proteinprodukte dieser Gene besitzen als negative Regulatoren von Zellfunktionen eine wichtige Rolle bei der Zellzykluskontrolle und bei der Reparatur von defekter DNA. Ihre Inaktivierung kann zur Entstehung und Progression von Malignomen führen. In der normalen Zelle besitzen Tumorsuppressorgene verschiedene Funktionen. So kontrollieren BRCA-1 und -2 gemeinsam mit RB und TP53 die Transkription und spielen zusammen mit ATM eine wichtige Rolle bei der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen. BRCA-1 besitzt darüber hinaus noch eine wichtige Funktion bei der Kontrolle des Zellzyklus sowie bei der Induktion von Apoptose.

Das BRCA-1-Gen ist auf dem langen Arm von Chromosom 17 lokalisiert und wurde bereits 1994 kloniert und sequenziert. Es erstreckt sich über 100 kb und kodiert für ein 1863 Aminosäuren langes Protein von 220 kD. BRCA-2 konnte knapp 2 Jahre später identifiziert und kloniert werden. Es liegt auf dem langen Arm von Chromosom 13 und wird in der Brust und in einer Reihe von anderen Geweben als 11 kb großes Transkript exprimiert, welches für ein 3418 Aminosäuren langes Protein von 384 kD kodiert. Mit Ausnahme von Geschlechtschromosom-assoziierten Genen kommen Gene im menschlichen Körper in doppelter Ausführung, also in zwei Allelen vor. In der überwiegenden Mehrheit von Menschen kodieren beide Allele für ein funktionstüchtiges Protein. Wenn, wie im Falle einer über ein Elternteil vererbten Keimbahnmutation, bereits eines der beiden Allele von Geburt an mutiert vorliegt, so vermag das noch verbleibende intakte Allel als Matrize für die Herstellung eines funktionstüchtigen BRCA-Proteins dienen. Erfährt aber auch das bislang intakte Allel im Laufe der Jahre im Rahmen eines stochastischen Prozesses eine Mutation oder eine epigenetische Veränderung, die zu seiner Inaktivierung führt, so kommt es in der Folge zur partiellen oder sogar vollständigen Funktionseinschränkung des entsprechenden BRCA-Proteins. Die von Geburt an heterozygot vorliegenden BRCA-Allele werden nun durch den Defekt im verbleibenden Allel in Übereinstimmung mit der so genannten Knudson'schen Zweischritt-Hypothese homozygot – ein Prozess, der als „loss of heterozygosity“ bezeichnet wird. Natürlich kann es auch ohne das Vorliegen einer ver-

erbten Keimbahnmutation über die Jahre rein zufällig zur Entstehung von zwei defekten Allelen kommen, allerdings kommt es beim Vorliegen eines von Geburt an bestehenden Alleldefektes rascher zum Auftreten einer LOH, was über die Zeit aufgrund eines defekten Reparaturmechanismus zu einer genomischen Instabilität führt und das typischerweise junge Erkrankungsalter von BRCA-Mutationsträgern erklärt. Da es beim BRCA-assoziierten Mammakarzinom um eine autosomal dominant vererbte Erkrankung handelt, kann das defekte Allel auch über die väterliche Linie vererbt werden; das Risiko der nachfolgenden Generation, das defekte BRCA-Gen zu erben, liegt bei 50 %.

Klinische Konsequenzen einer BRCA-Mutation

Neben einer familiären Häufung zeichnen sich BRCA-1- und -2-mutationsassoziierte Mammakarzinome typischerweise durch ein junges Alter zum Zeitpunkt der Erst-erkrankung aus. So zeigen beispielsweise Daten von österreichischen Mutationsträgern, dass ab dem 25. Lebensjahr mit einem steilen Anstieg des Brustkrebsrisikos zu rechnen ist und bereits vor dem Erreichen des 50. Lebensjahres die Hälfte aller BRCA-1-Mutationsträgerinnen an Brustkrebs erkrankt ist. Ähnliche Zahlen liegen inzwischen auch für BRCA-2 vor. Interessanterweise dürften auch Lebensstilfaktoren einen Beitrag zum Ausbrechen der Krebserkrankung haben: So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass BRCA-1-Mutationsträgerinnen, die vor 1958 geboren wurden, mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs erkrankten als Frauen, die nach 1958 geboren wurden.

Wenngleich für betroffene Frauen das Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken, erst ab dem 40. Lebensjahr ansteigt, so sind auch hier die Chancen bei Vorliegen einer BRCA-1-Mutation, bis zum 70. Lebensjahr an einem Eierstockkrebs zu erkranken, bei etwa 45 %, bei Frauen mit einer BRCA-2-Keimbahnmutation bei 27 %. Im Vergleich dazu liegt die Eierstockkrebs-Lebenszeitwahrscheinlichkeit für österreichische Frauen ohne BRCA-Keimbahnmutation bei etwa 1,4 %.

BRCA-2-assoziierte Mammakarzinome unterscheiden sich in ihrem histomorphologischen Verhalten nicht von sporadischen

Tumoren. Sie sind zumeist Hormonrezeptor-positiv und zeigen eine HER-2-Amplifikation in einem ähnlichen Prozentsatz wie vergleichbare Karzinome von Nicht-Mutationsträgerinnen. Im Gegensatz dazu stellen BRCA-1-assoziierte Mammakarzinome aufgrund des Fehlens des Estrogenrezeptors und des Progesteronrezeptors in Kombination mit einer nicht vorhandenen HER-2-Amplifikation eine besondere Subgruppe dar. Das Fehlen der 3 Rezeptoren hat zu der Bezeichnung „triple negative“ geführt. Triple-negative Mammakarzinome überschneiden sich zu einem großen Teil – sind jedoch nicht ident – mit jener Subgruppe von malignen Brusttumoren, die aufgrund ihrer Genexpressionssignatur als „basal-like subtype“ bezeichnet werden.

Während die Prognose von BRCA-2-assoziierten Mammakarzinomen im Vergleich zu sporadischen Fällen bislang nicht eindeutig geklärt ist, so tendieren BRCA-1-assoziierte Tumoren aufgrund der „Triple-Negativität“ zu einer ungünstigen Prognose. Sowohl für erkrankte BRCA-1- als auch für BRCA-2-Mutationsträgerinnen zeigt sich auch nach der Ersterkrankung eine hohe Rate an neu entstehenden ipsi- und kontralateralen Mammakarzinomen; man schätzt, dass etwa 40 % aller betroffenen Mutationsträgerinnen innerhalb der nachfolgenden Jahre an einem kontralateralen Brustkrebs erkranken. Im Hinblick auf die Prognose von Ovarialkarzinomen unterscheiden sich Mutationsträgerinnen weder in ihrer Prognose noch in Hinblick auf ihr biologisches Verhalten von sporadisch entstandenen. Hier scheinen Borderline-Tumoren und Tumoren vom muzinösen Typ im Vergleich zu sporadischen Formen seltener vorzukommen.

Aufgrund der hohen Penetranz von BRCA-Mutationen im Hinblick auf Brust- und Eierstockkrebs und aufgrund des jugendlichen Alters von BRCA-assoziierten Krebsfällen eignet sich die Familienanamnese zur Identifikation von Frauen, bei denen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit vom Vorliegen einer BRCA-Mutation auszugehen ist und bei denen eine molekulargenetische Untersuchung indiziert ist. Typische Tumorkonstellationen, die auf das Vorliegen einer BRCA-Mutation hindeuten und damit eine Indikation zur Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung darstellen, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die nachfolgend aufgeführten Erkrankungsfälle müssen – unabhängig vom

Tabelle 1: Indikationen zur molekulargenetischen Analyse von BRCA-1 und -2

- 2 Brustkrebsfälle vor dem 50. Lebensjahr
- 3 Brustkrebsfälle vor dem 60. Lebensjahr
- 1 Brustkrebsfall vor dem 35. Lebensjahr
- 1 Brustkrebsfall vor dem 50. Lebensjahr und 1 Eierstockkrebsfall jeglichen Alters
- 2 Eierstockkrebsfälle jeglichen Alters
- Männlicher und weiblicher Brustkrebs jeglichen Alters

Verwandtschaftsgrad – innerhalb einer Linie aufgetreten sein. Eine molekulargenetische Untersuchung sollte nach Möglichkeit zunächst bei bereits erkrankten Personen durchgeführt werden.

Die Mutationsanalyse wird zumeist mittels Kapillarsequenzierern bzw. Hochdurchsatz-Sequenziergeräten durchgeführt. Größere Rearrangements wie Amplifikationen oder Deletionen werden üblicherweise zusätzlich mittels MLPA-Technologie nachgewiesen. Grundsätzlich können aus einer genetischen Testung 3 Ergebnisse resultieren, aus der sich unterschiedliche klinische Konsequenzen ergeben (Tab. 2):

1. Abwesenheit einer funktionell relevanten Mutation von BRCA-1 und -2. In diese Gruppe fallen auch BRCA-1- und -2-Polymorphismen, also Variationen einzelner Basenpaare im DNA-Strang des entsprechenden Gens, die nicht krankheitsrelevant sind.
2. Vorhandensein einer unklassifizierten Variante (UV): Dabei handelt es sich um Variationen in der Gensequenz von BRCA-1 und -2, deren mögliche Assoziation mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko bislang unbekannt bzw. nicht völlig ausgeschlossen ist.
3. Funktionsrelevante Mutation von BRCA-1 und -2.

Die klinische Relevanz der einzelnen Ergebnisse ist in Tabelle 2 zusammengefasst. Prinzipiell besteht auch bei Abwesenheit einer funktionell relevanten BRCA-1- oder -2-Mutation bzw. bei Vorliegen eines Polymorphismus ein erhöhtes individuelles Risiko, sofern nicht in einem anderen Familienmitglied bereits eine Mutation festgestellt worden ist. Sollte in der Familie bereits eine BRCA-Mutation diagnostiziert worden sein, so wird das erhöhte familiäre Risiko dadurch definiert und eine Nichtmutationsträgerin trägt daher das Hintergrundrisiko der Normalbevölkerung. Bei Vorliegen einer unklassifizierten Variante (UV) ist davon auszugehen, dass zumindest

Tabelle 2: Veränderungen in BRCA-1/2 und ihre klinische Relevanz

Veränderung ist	Proteinfunktion	Klin. Relevanz	Risiko	Konsequenz
Keine Veränderung oder Polymorphismus	Nicht beeinträchtigt	Keine	a) Wenn in Familie eine BRCA-1/2-Mutation bekannt: Normalbevölkerungsrisiko b) Wenn in Familie keine BRCA-1/2-Mutation bekannt: familiär bedingt erhöhtes Risiko	Früherkennungsuntersuchungen gemäß Empfehlungen der Österr. Krebshilfe Früherkennungsprogramm (Tab. 3)
Unclassified Variant (UV)	Unbekannt	Unbekannt	Unbekannt	Früherkennungsprogramm (Tab. 3)
BRCA-1/2-Mutation	Beeinträchtigt	Ja	BRCA-1: 85 % BC, 53 % OC BRCA-2: 84 % BC, 27 % OC	Früherkennungsprogramm (Tab. 3) Prophylaktische OP anbieten Früherkennungsprogramm (Tab. 3) Prophylaktische OP anbieten

das familiär erhöhte Krebsrisiko besteht, auch wenn das genaue individuelle Risiko nicht einschätzbar ist. Bei Vorliegen einer funktionell relevanten Mutation gelten die oben angeführten Lebenszeitriskiken. Da nur im Falle einer Nicht-Mutationsträgerin, die aus einer BRCA-Familie stammt, davon auszugehen ist, dass das Krebsrisiko dem der Normalbevölkerung entspricht, werden in allen anderen Fällen spezielle radiologische Früherkennungsprogramme angeboten. Bei Frauen mit nachgewiesener BRCA-Mutation kann darüber hinaus auch eine vorbeugende Operation von Eierstöcken bzw. die beidseitige Brustentfernung angeboten werden.

Intensivierte Früherkennungsuntersuchungen

Die Magnetresonananz-Mammographie (MR-MG)/Brust-MRT ist die sensitivste bildgebende Untersuchung für Hochrisikopatientinnen und sollte in jedem Fall in einem Hochrisiko-Früherkennungsprogramm inkludiert werden. Im Gegensatz zur Normalbevölkerung, bei der Brust-MRT-Untersuchungen aufgrund ihrer derzeit noch zu geringen Spezifität bislang keinen Eingang in nationale Früherkennungsprogramme gefunden haben, ist die Untersuchung aufgrund ihrer hohen Sensitivität besonders im Hinblick auf das deutlich erhöhte Brustkrebsrisiko bei BRCA-Mutationsträgerinnen hilfreich. Mehrere Kohortenstudien haben inzwischen aufzeigen können, dass Tumoren mit einer jährlichen MR-MG in bis zu 81 %, mit der jährlichen Mammographie (MG) in nur 40 % und mit der regelmäßigen Ultraschalluntersuchung (US) in weniger als 40 % detektiert werden. Als sensitivste Detektionsmethode besonders

bei dichtem Brustdrüsengewebe, aber auch aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung, wird die Methode von den meisten europäischen Fachgesellschaften bereits ab dem 25. Lebensjahr empfohlen.

Mammographien sollten insbesondere bei Mutationsträgerinnen bis zum 34. Lebensjahr aufgrund der erhöhten Strahlensensibilität des Brustgewebes vermieden werden. Des Weiteren ist die MG bei jungen Patientinnen aufgrund des dichteren Drüsengewebes eingeschränkt beurteilbar. Erst ab dem 35. Lebensjahr kehrt sich das bis dahin ungünstige Schaden-Nutzen-Verhältnis um. Daher wird die Mammographie bei Hochrisikopatientinnen international erst ab dem 35. Lebensjahr empfohlen.

Der Benefit einer regelmäßigen Bestimmung des Tumormarkers CA-125 bzw. einer regelmäßigen Vaginalsonographie zur Früherkennung eines Ovarialkarzinoms konnte bei Mutationsträgern bislang noch nicht gezeigt werden. Die Empfehlungen für Hochrisiko-Früherkennungsuntersuchungen in Österreich sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Prophylaktische Operationen

Die prophylaktische bilaterale Mastektomie (PBM) und die prophylaktische bilaterale Salpingoovarektomie (rBSO) stellen interventionelle Maßnahmen dar, deren günstiger Effekt in Bezug auf das Brust- und Eierstockkrebsrisiko in einer Vielzahl von Studien eindeutig gezeigt werden konnte.

Die PBM kann prinzipiell im Sinne einer Primärprävention bei noch nicht an Brustkrebs erkrankten Frauen aus HBOC-Fami-

Tabelle 3: Empfehlung zur Durchführung von Hochrisiko-Früherkennungsuntersuchungen bei Frauen mit familiärem Brust- und Eierstockkrebs

Art der Untersuchung	Ab 18. LJ	Ab 25. LJ	Ab 35. LJ	Bei Bedarf
Gyn. Untersuchung	1× jährlich			
Ärztl. Brustuntersuchung	1× jährlich			
Mamma-Sono ^a				×
Mammographie ^{b, c}			1× jährlich	
Brust-MRT ^{b, c, d, e}		1× jährlich		
Vaginalsonographie ^{c, f}			1× jährlich	
TU-Marker (CA-125) ^{c, f}			1× jährlich	

^a Falls eine MRT nicht zur Verfügung steht; außerdem bei einer schwangeren oder stillenden Patientin in 3-monatlichem Abstand.
^b Die jährlichen MG- und MRT-Untersuchungen können gemeinsam oder alternierend im Abstand von 6 Monaten durchgeführt werden.
^c Bzw. Beginn der Untersuchung 5 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsfall in der Familie.
^d Ist eine prophylaktische Mastektomie geplant, sollte in einem 3-monatigen Zeitraum vor der Operation eine MRT durchgeführt werden, um eventuelle okkulte Karzinome zu entdecken.
^e Hat eine Patientin gestillt, sollte im Verdachtsfall frühestens 2 Monate nach dem Abstillen eine MR-MG durchgeführt werden.
^f Wenngleich der Benefit dieser Untersuchung nicht wissenschaftlich belegt ist.

lien bzw. bei Frauen mit nachgewiesener BRCA-Mutation durchgeführt werden. Bei BRCA-Mutationsträgerinnen ist sie mit einer Reduktion des Mammakarzinomrisikos um etwa 95 % verbunden. Auch bei bereits an Brustkrebs erkrankten Frauen kann eine prophylaktische Entfernung des verbliebenen ipsi- bzw. kontralateralen Brustdrüsengewebes zur Risikoreduktion im Sinne einer Sekundärprävention durchgeführt werden. Bei Frauen mit einem familiär erhöhten Brustkrebsrisiko, bei denen keine BRCA-Mutation gefunden wurde, ist der Wert einer vorbeugenden Operation in Hinblick auf eine Senkung der Brustkrebsmortalität jedoch nicht nachgewiesen. Die inzwischen in größeren Zentren zur Routine gewordene, simultan durchgeführte, primäre Brustrekonstruktion mittels Silikonprothese erlaubt durch moderne Operationstechniken und verbesserte Materialien inzwischen kosmetisch ausgezeichnete Operationsergebnisse. Wenngleich die modifizierte radikale, bilaterale Mastektomie bislang den Goldstandard darstellt, so kann bei entsprechender Risikoauflärung auch eine hautsparende („skin-sparing“) Mastektomie oder sogar eine brustwarzenerhaltende („nipple-sparing“) Mastektomie angeboten werden.

Die PBSO führt sowohl bei Frauen mit einer BRCA-1- als auch bei Frauen mit einer BRCA-2-Mutation zu einer Reduktion des Mammakarzinomrisikos um etwa 50 % und gleichzeitig zu einer Reduktion des Ovarialkarzinomrisikos um etwa 80 %. In einer großen Multicenterstudie konnte ge-

zeigt werden, dass die PBSO bei Frauen mit einer BRCA-Mutation nicht nur zu einer signifikanten Reduktion der eierstockkrebs-spezifischen, sondern auch der brustkrebs-spezifischen und der Gesamtmortalität führt.

Aufgrund von individuellen Unterschieden in der Risikoperzeption, aber auch aufgrund der individuellen Lebensplanung, gerade in Hinblick auf Kinderwunsch etc., kann und darf eine generelle Empfehlung zu einer prophylaktischen Operation nicht erfolgen. PBM und/oder PBSO dürfen einer betroffenen Frau nur nach ausführlicher Aufklärung über das alters- und mutationsabhängige Erkrankungs- und Sterberisiko sowie über den Effekt einer PBSO auf Fruchtbarkeit, Hormonhaushalt etc. non-direktiv angeboten werden.

LITERATUR:

Singer CF, Tea MK, Pristaux G, et al. [Guideline for the prevention and early detection of breast and ovarian cancer in high risk patients, particularly in women from HBOC (hereditary breast and ovarian cancer) families]. Wien Klin Wochenschr 2012; 124: 334–9.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Christian Singer
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Medizinische Universität Wien
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail:
 christian.singer@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)