

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Für Sie gelesen: Patients with HCV  
and F1 and F2 Fibrosis Stage: Treat  
Now or Wait? Shiffman ML  
Benhamou Y. Liver Int 2013; 33  
(Suppl 1): 105–10.**

Baminger H

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*  
2013; 11 (3), 27-31

Österreichische Gesellschaft  
für Gastroenterologie und  
Hepatology

[www.oeggh.at](http://www.oeggh.at)



**ÖGGH**

Österreichische Gesellschaft  
für Chirurgische Onkologie

[www.aco-asso.at](http://www.aco-asso.at)

**acoasso**  
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie  
Austrian Society of Surgical Oncology


Homepage:

**[www.kup.at/  
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

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

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase  
and Scopus

[www.kup.at/gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)

Member of the 

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

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

## ■ Patients with HCV and F1 and F2 Fibrosis Stage: Treat Now or Wait?

Shiffman ML, Benhamou Y. *Liver Int* 2013; 33 (Suppl 1): 105–10.

Der gegenwärtige Therapiestandard („standard of care“ [SOC]) bei der Behandlung von chronischer Hepatitis-C-Virusinfektion (cHCV) Genotyp 1 ist die Kombination eines HCV-Proteaseinhibitors (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon (PEG-IFN) und Ribavirin (RBV) [1]. Beide Dreifachtherapiekombinationen sind signifikant effektiver bei der Erreichung einer anhaltenden Virussuppression („sustained virologic response“ [SVR]) als der frühere SOC mit PEG-IFN/RBV [2, 3]. Eine Verbesserung des SVR mit der Dreifachtherapie ist beinahe bei allen Patientenpopulationen (unbehandelte oder PEG-IFN/RBV-Versagen) und Subpopulationen (Rasse, Ethnie, Fibrosegrad, Viruslast oder IL28B-Status) zu beobachten.

Die Haupteinschränkungen der Boceprevir- oder Telaprevir-Dreifachbehandlung sind die mit der Behandlung verbundenen unerwünschten Ereignisse („adverse events“ [AE]). Diese sind häufiger und schwerwiegender als bei der PEG-IFN/RBV-Zweifachtherapie [2, 3]. Das signifikanteste AE ist Anämie, welche bei 35–40 % der Patienten auftritt. Ungefähr die Hälfte der Telaprevir-Patienten entwickelt auch einen Hautausschlag bzw. 25 % entwickeln gastrointestinale Symptome. Boceprevir kann auch Dysgeusie verursachen. Diese AEs führen zu etwas höheren Drop-out-Raten und erschweren das Management der HCV-Behandlung.

Die Behandlung von cHCV Genotyp 1 entwickelt sich schnell [4]. Die nächste Generation der Proteaseinhibitoren, Simeprevir und Faldaprevir, wird auch mit PEG-IFN/RBV verwendet. Obwohl beide den gegenwärtigen Proteaseinhibitoren ähnliche SVR-Raten haben, haben beide Substanzen vorteilhaftere AE-Profile und eine geringere Tabletteneinnahme. Eine interferonfreie Therapie mit Sofosbuvir ist in Sicht für Patienten mit Genotyp 2 und 3, für Patienten mit Genotyp 1 aber noch Jahre entfernt. Diese Entwicklungen veranlassen Gesundheitsdienstleister dazu, zu hinterfragen, ob man cHCV-Behandlungen mit den derzeit verfügbaren Therapien fortführen oder warten soll, bis die nächste Generation an Medikamenten verfügbar ist.

### Ergebnisse mit den aktuellen Therapien: Das Argument, jetzt zu behandeln

Bei der cHCV-Behandlung ist die Kombination von Boceprevir oder Telaprevir mit PEG-IFN/RBV hocheffektiv bei ähnlichen SVR-Raten [2, 3].

Unbehandelte Patienten erreichen SVR-Raten von 70–75 % [2]. Patienten mit IL28B-Genotyp CC sprechen auf Interferon sehr gut an und erreichen SVR-Raten von 80–90 %, solche mit Genotyp TT sind gegenüber Interferon relativ unempfindlich und haben daher SVR-Raten zwischen 50 und 66 % [5]. Reduzierte SVR-Raten finden sich auch bei Afroamerikanern, Patienten mit hoher Viruslast und solchen mit fortgeschrittener

Fibrose oder Zirrhose [2]. Der negative Impact dieser Faktoren ist unter der Dreifachtherapie aber wesentlich geringer als unter der Zweifachtherapie.

Ungefähr 60 % der SOC-behandelten Patienten erreichen eine „extended rapid virologic response“ (RVR), definiert als nicht messbare HCV-RNA nach 4 Wochen Therapie. Bleibt es dabei, kann die Therapie auf 24 Wochen verkürzt werden [1]. Die SVR-Raten erreichen bei diesen Patienten 90–95 %.

Bei Patienten ohne RVR ist eine verzögerte virologische Response, bei der die HCV-RNA noch vor der 24. Therapiewoche nicht mehr messbar ist, mit SVR-Raten von 64–75 % verbunden [2]. Eine verzögerte virologische Response zeigt sich bei 15–20 % der Patienten.

Der Erfolg bei einer neuerlichen Behandlung bei Patienten, welche unter PEG-IFN/RBV keine SVR erreichten, ist ebenfalls von der Interferon-Response abhängig. Patienten mit vorhergehendem Relapse haben ihre positive Interferon-Response ohnehin schon bewiesen. Diese Patienten haben SVR-Raten von 75–88 % bei einer Dreifachtherapie mit Boceprevir oder Telaprevir. Patienten mit einer früheren teilweisen Response haben SVR-Raten von 50–60 % und Patienten, welche auf Interferon nicht ansprechen oder früher keine Response zeigten, erreichen SVR-Raten von nur 33 % bei einer Dreifachtherapie [3].

Ein Schlüssel zum Erreichen von SVR bei der Dreifachtherapie ist das aggressive Management der AEs. Das ist bei Anämie besonders wichtig, welche bei beinahe der Hälfte der Patienten auftritt [2]. Der beste Weg im Umgang mit Anämie ist die Reduktion der RBV-Dosis, da dies keinen signifikanten Einfluss auf die SVR-Rate sowohl bei der Dreifachtherapie als auch der Zweifachtherapie hat, solange die Therapie nicht unterbrochen oder vorzeitig abgebrochen wird [6]. Eine Dosisreduktion von RBV und/oder IFN erleichtert die Behandlung der AEs signifikant und hilft den Patienten bei der Therapiebeendigung.

Aufgrund der Effektivität der gegenwärtigen Medikation gibt es wenige Nachteile bei der Behandlung mit dem aktuellen SOC. Das gilt besonders für Patienten, welche günstige Response-Merkmale haben und bei denen SVR-Raten von > 75 % erwartet werden. Dies umfasst Patienten mit IL28B-Genotyp CC, Patienten mit einem früheren Rückfall oder einer teilweisen virologischen Response auf PEG-IFN/RBV und Patienten mit einer geringen Viruslast. Es ist extrem unwahrscheinlich, dass künftige Therapien in diesen Subpopulationen zu höheren SVR-Raten führen werden.

### Künftige Proteaseinhibitoren: Das Argument, um zu warten

Simeprevir und Faldaprevir beenden derzeit Phase-III-Studien. Wie Boceprevir oder Telaprevir werden sie mit PEG-IFN/RBV kombiniert. In Phase-II-Studien zeigten sich bei Simeprevir und Faldaprevir ähnliche Ergebnisse wie beim gegenwärtigen SOC.

Die beiden Proteaseinhibitoren werden ebenfalls unter dem gegenwärtig verwendeten responseabhängigen Therapieparadigma eingesetzt.

Die Vorteile der neuen Proteaseinhibitoren sind die reduzierte Tabletteneinnahme (Dosierung 1x täglich) und ein besseres AE-Profil. Keiner der beiden Proteaseinhibitoren führt im Vergleich zu PEG-IFN/RBV zu einem gesteigerten Auftreten von Anämie.

Die Zulassung zur Behandlung wird für beide Ende 2013/Anfang 2014 erwartet. Die reduzierte Tabletteneinnahme und das bessere AE-Profil sind die Gründe, mit einer Therapie zu warten.

**Zukünftige Polymeraseinhibitoren: Das Argument, um zu warten**

Sofosbuvir ist der einzige Nukleotid-Analog-Hemmer, welcher eine Phase-III-Studie erreichte. RVR wurde bei 95 % der Patienten erzielt und SVR in 90 %. Sofosbuvir wird 1x täglich verabreicht. Die AEs waren ähnlich jenen mit PEG-IFN/RBV. Behandlungen werden ab Mitte 2014 möglich sein.

Die Begründung für ein Zuwarten mit der Therapie liegt in einer höheren SVR-Rate, welche erreichbar scheint.

**Interferonfreie Therapie: Das Argument, noch länger zu warten**

Die Entwicklung von verschiedenen Klassen von antiviralen Medikamenten gegen HCV hat zu Behandlungen mit mehreren Medikamenten geführt. Phase-II-Studien wurden bereits mit verschiedenen Kombinationen durchgeführt. Das Marketing dieser Behandlungen wird von den erreichten SVR-Raten abhängen und davon, ob begleitende Studien bei Patienten mit einer vorangegangenen PEG-IFN/RBV-Behandlung für eine Zulassung notwendig sind. All dies wird vermutlich noch einige Jahre dauern und daher ist das Warten nicht für alle Patienten mit HCV angebracht.

**Genotypen 2 und 3**

Die derzeit verfügbaren Proteaseinhibitoren haben im Wesentlichen keine antivirale Wirkung gegen HCV Genotyp 3 und einen minimalen Effekt bei HCV Genotyp 2 [7]. Der gegenwärtige SOC für diese Patienten ist weiterhin PEG-IFN/RBV.

Der Grund, eine Therapie bei Patienten mit Genotyp 2 und 3 hinauszuzögern, ist die Vermeidung der Verwendung von PEG-IFN/RBV.

**Genotyp 4**

Genotyp 4 ist der verbreitetste HCV-Genotyp in Ägypten und vielen Ländern des Mittleren Ostens [8]. SVR-Raten bei diesen Patienten sind bei PEG-IFN/RBV etwas höher als bei Genotyp 1. Aufgrund der mangelnden Effektivität von gegenwärtigen und Proteaseinhibitoren der nächsten Generation sollten cHCV-Patienten mit Genotyp 4 besser jetzt behandelt werden, als die Therapie zu verschieben.

**Der Einfluss des Krankheitsgrades**

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die meisten cHCV-Patienten eine progressive Fibrose und eventuell eine Zirrhose entwickeln [9]. Die Fibrose-Progression verläuft nichtlinear und scheint schneller vor sich zu gehen bei Patienten, die bei der HCV-Infektion älter waren, einen hohen Alkoholkonsum haben und eine HIV-Koinfektion aufweisen. Patienten mit einer fortgeschrittenen Fibrose und Zirrhose tragen das Risiko einer hepatozellulären Dekompensation und der Entwicklung eines Leberkarzinoms [10]. Bei Patienten mit Fibrosen Stadium 3 und 4 werden die meisten Kliniker zu einer Behandlung tendieren, da hier das Risiko von Dekompensation und Karzinom besteht. Bei Patienten mit leichterer Fibrose herrscht oft die Meinung vor, auf eine bessere oder weniger toxische Therapie warten zu können. Die Ironie dabei ist aber, dass die HCV-Behandlung bei Patienten mit milder Fibrose erfolgreicher ist als bei einer fortgeschrittenen. Zukünftige HCV-Behandlungen sind bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose möglicherweise ebenso wenig erfolgreich. Der Behandlungsausschluss von Patienten mit milder Fibrose reduziert die SVR-Rate in der behandelten Population, steigert die Kosten je SVR und – am wichtigsten – steigert das Risiko, dass ein Patient, welcher jetzt „geheilt“ werden könnte, in Zukunft SVR nicht mehr erreichen wird.

**Konklusion**

Die Faktoren, welche zur Entscheidung verwendet werden sollten, ob eine Behandlung jetzt oder später erfolgen soll, sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Es gibt wenige Gründe, eine Behandlung bei Patienten zu verschieben, welche eine günstige Response bei Anwendung von SOC erreichen können. Eine SVR jetzt ist ein Punkt weniger, über welchen sich Patienten in Zukunft sorgen müssen. Im Gegensatz dazu kann bei Patienten mit geringen Erfolgsaussichten bei der Anwendung von SOC ein aufmerksames Warten eine Option sein. Wie lange diese Patienten allerdings noch auf eine „perfekte“ Therapie warten müssen, ist derzeit nicht absehbar.

**Tabelle 1:** Faktoren, die zur Entscheidung herangezogen werden sollten, ob eine Behandlung jetzt oder später erfolgen soll

	Sofortige Behandlung	Behandlung später
Ethnizität	Nichtafroamerikaner	Afroamerikaner
Viruslast	Gering	Hoch
IL28B-Genotyp	CC	TT
Fibrosegrad	F0–F2	F3, F4
Vorbehandlungen	Behandlungsnaiv; vorhergehender Relapse; teilweises Ansprechen	Kein Ansprechen
Interferon		Relative Kontraindikation oder frühere Intoleranz

**Literatur:**

- Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433–44.
- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–28.
- Asselah T, Marcellin P. Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow. *Liver Int* 2012; 32 (Suppl 1): 88–102.
- Estrabaud E, Vidau M, Marcellin P, et al. Genomics and HCV infection: progression of fibrosis and treatment response. *J Hepatol* 2012; 57: 1110–25.
- Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007; 46: 371–9.

7. Foster GR, Hézode C, Bronowicki JP, et al. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology* 2011; 141: 881–9.
8. Nguyen MH, Keeffe EB. Chronic hepatitis C: genotypes 4 to 9. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 411–26.
9. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825–32.
10. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008; 359: 2429–41.

---

# Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

## ■ Sorafenib in Elderly Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Case Series

Montella L, et al. *Oncology* 2013; 84: 265–72.

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist ein weltweit bedeutendes Problem mit jährlich ca. 500.000–1.000.000 neuen Fällen. Das HCC ist das fünfthäufigste Karzinom und die dritthäufigste Todesursache bei Karzinomen [Globocan 2008]. Leberzirrhose ist der verbreitetste Risikofaktor bei HCC. Die HCC-Pathogenese kann als Modell der Krankheitsprogression von der chronischen Entzündung bis hin zum Karzinom gesehen werden [1]. Hinsichtlich des zeitlichen Auftretens kann unter anderem das fortschreitende Alter als Risikofaktor von HCC bezeichnet werden [2]. In den USA wird ein HCC durchschnittlich in einem Alter von 65 Jahren diagnostiziert. Eine Untersuchung altersspezifischer Inzidenzraten zeigte einen deutlichen Anstieg der Inzidenzraten bei 50–59-Jährigen und 75–84-Jährigen [3]. Höhere HCC-Raten bei Älteren können teilweise mit dem Screening und einem verbesserten Management von chronischen Lebererkrankungen in Zusammenhang stehen [4].

Ältere Patienten mit HCC haben eine schlechtere Prognose als jüngere, was eine Folge von Unterbehandlung sein könnte [5]. Bei den meisten älteren Patienten mit HCC kann aufgrund einer fortgeschrittenen Zirrhose, schlechter Leberfunktion, lokaler oder extrahepatischer Tumorverbreitung oder des Vorhandenseins diverser medizinischer Ursachen keine Resektion durchgeführt werden. Weiters sind bei Älteren viele der Behandlungen bei nichtoperablem HCC, wie transarterielle Chemoembolisation oder Radiofrequenzablation, von mehr unerwünschten Ereignissen begleitet als bei Jüngeren, allerdings gibt es dazu kaum Forschungsergebnisse [6]. Vor diesem Hintergrund ist die Behandlung von Älteren eine medizinische Herausforderung. Das Management älterer Patienten mit fortgeschrittenem HCC wird von vielen Faktoren (z. B. Komorbiditäten, geriatrische Syndrome, Polypharmazie) beeinflusst, was oft zu Reduktionen bei der Lebenserwartung und der Toleranz von medizinischen Interventionen führt. Vor dem Hintergrund einer fehlenden Heilung ist eine akzeptable Lebensqualität ein bedeutendes Ziel.

Der Multikinasehemmer Sorafenib war das erste zugelassene Medikament für Patienten mit nichtoperablem HCC. Es verfügt sowohl bei alleiniger Anwendung als auch bei gleichzeitiger Verabreichung mit anderen Medikamenten nach wie vor über ein gutes Sicherheitsprofil und eine ermutigende Antitumor-Wirkung [7].

### Material und Methoden

In dieser Studie wurden 60 Patienten (47 Männer und 13 Frauen) > 70 Jahre (Range: 70–90 Jahre; Median: 76 Jahre) retrospektiv untersucht. Die Sorafenib-Startdosis während des Follow-up betrug 400 mg (2× 200 mg/d), welche nach 2 Wochen, beim Fehlen von unerwünschten Ereignissen oder Änderungen des

Child-Pugh-Status, auf 600 mg erhöht wurde. Wurde diese gut vertragen, wurde sie nach 15 Tagen auf die volle Dosis von 800 mg erhöht. Aktivität, unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität wurden evaluiert.

### Ergebnisse

Eine Stabilisierung der Erkrankung war bei 76,6 % (46/60 Patienten) zu beobachten. Ein komplettes und 1 teilweises Ansprechen wurden in dieser Serie erzielt. Die Krankheitskontrollrate (komplettes und teilweises Ansprechen plus Stabilisierung der Erkrankung) betrug 80 %. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 7,0 Monate (95%-CI: 5,2–8,7 Monate) und das mediane Überleben lag bei 10,0 Monaten (95%-CI: 5,0–14,9 Monate). Die vollständige Dosierung von Sorafenib wurde bei 11 von 60 Patienten (18,3 %) erreicht. Die Evaluierung der Lebensqualität zeigte keine signifikante Änderung während der Studie.

### Diskussion

Das Management von fortgeschrittenem HCC bleibt herausfordernd [8]. Durch Sorafenib wurde das Überleben um etwa 3 Monate verbessert [9]. Sorafenib hat im Zusammenspiel mit anderen Medikamenten bei soliden fortgeschrittenen Tumoren ein gutes Sicherheitsprofil und ermutigende antitumorale Effekte gezeigt [10].

In jüngerer Vergangenheit wurden Studien zur Sicherheit und Effizienz von Sorafenib bei älteren Patienten veröffentlicht [11, 12]. Die Überlebensvorteile und die behandlungsabhängigen unerwünschten Effekte waren dabei bei älteren und jüngeren Patienten mit fortgeschrittenem HCC vergleichbar. Die Autoren schlugen allerdings ein aufmerksames Monitoring der Älteren vor, da diese anfälliger sind, Neutropenien, Unwohlsein und Mukositis zu entwickeln.

In der vorliegenden Serie wurde eine hohe Rate bei der Krankheitskontrolle erreicht (80 %). Das mediane Überleben lag bei 10,0 Monaten und war damit relativ hoch im Vergleich zu anderen Studien mit ca. 5 Monaten [12, 13] und ist vergleichbar mit jenem der Zulassungsstudie SHARP (10,7 Monate) [9].

Auch bei älteren Patienten erscheint Sorafenib bei erhaltener Lebensqualität aktiv und sicher zu sein. Die reduzierte Dosierung führte sogar zu einer besseren Akzeptanz der Behandlung und einer besseren Krankheitskontrolle mit weniger Nebenwirkungen.

---

### Literatur:

1. Castello G, Scala S, Palmieri G, et al. HCV-related hepatocellular carcinoma: From chronic inflammation to cancer. *Clin Immunol* 2010; 134: 237–50.
2. N'Kontchou G, Paries J, Htar MT, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1062–8.
3. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1485–91.
4. Kozyreva ON, Chi D, Clark JW, et al. A multicenter retrospective study on clinical characteristics, treatment patterns, and outcome in elderly patients with hepato-

cellular carcinoma. *Oncologist* 2011; 16: 310–8.

5. Pignata S, Gallo C, Daniele B, et al. Characteristics at presentation and outcome of hepatocellular carcinoma (HCC) in the elderly. A study of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP). *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59: 243–9.

6. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999; 341: 2061–7.

7. Montella L, Addeo R, Caraglia M, et al. Latest developments in targeted therapy

for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10: 1635–46.

8. Zanolchi M, Ponzetto M, Francisetti F, et al. The dependence medical index (DMI): validation and comparison with the activity daily living and the instrumental activity daily living. *Minerva Med* 2004; 95: 143–51.

9. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90.

10. Takimoto CH, Awada A. Safety and anti-tumor activity of sorafenib (nexavar)

in combination with other anti-cancer agents: a review of clinical trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 535–48.

11. Bukowski RM, Stadler WM, McDermott DF, et al. Safety and efficacy of sorafenib in elderly patients treated in the North American advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program. *Oncology* 2010; 78: 340–7.

12. Wong H, Tang YF, Yao TJ, et al. The outcomes and safety of single-agent sorafenib in the treatment of elderly patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Oncologist* 2011; 16: 1721–8.

13. Caraglia M, Tassone P, Marra M, et al. Targeting Raf-kinase: molecular rationales and translational issues. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl 7): vii124–vii127.

# 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](#)