

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Aktuelle Diagnostik und Therapie
des Magenkarzinoms**

Möhler M, Thuß-Patience P

Fischbach W, Grenacher L

Hölscher AH, Messmann H

Palmqvist A, Stah M, Wittekind C

Meyer HJ

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2014; 12 (2), 10-16

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

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

Member of the



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

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



Ab sofort in unserem Verlag

Thomas Staudinger
Maurice Kienel

ECMO

für die Kitteltasche

2. Auflage Jänner 2019
ISBN 978-3-901299-65-0
78 Seiten, div. Abbildungen
19.80 EUR

Krause & Pachernegg
GmbH

Bestellen Sie noch heute Ihr Exemplar auf
www.kup.at/cd-buch/75-bestellung.html

Aktuelle Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms

M. Möhler¹, P. Thuß-Patience², W. Fischbach³, L. Grenacher⁴, A. H. Hölscher⁵, H. Messmann⁶, A. Palmqvist¹, M. Stahl⁷, C. Wittekind⁸, H. J. Meyer⁹

Kurzfassung: Karzinome des Magens und gastroösophagealen Übergangs gehören weltweit zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen, denn trotz kurativer Resektion zeigen Patienten bereits in den Stadien II–III ein schlechtes 5-Jahres-Überleben mit hohem Risiko für ein Lokalrezidiv, lymphogene Metastasen oder Fernmetastasierung. Zusätzlich steigt die Inzidenz der Kardial- und Barrett-Karzinome. Da sich zahlreiche Änderungen in Diagnostik und Therapie ergeben haben, die das Überleben der Patienten positiv verbessern, stellen diese Karzinome eine erneute Herausforderung für alle beteiligten Ärzte und Fachgesellschaften dar. Der Artikel diskutiert die Bedeutung der verbesserten Diagnostik, der pe-

rioperativen und palliativen Therapiestrategien, wie sie auch in der neuen deutschen S3-Leitlinie erarbeitet wurden.

Schlüsselwörter: Magenkarzinom, Leitlinie, perioperative Therapie, Palliativmedizin

Abstract: Current Diagnosis and Treatment of Gastric Cancer. Carcinomas of the stomach and esophagogastric junction are among the most frequent causes of death due to cancer worldwide. Despite curative resection, patients at early stages (II–III) show poor 5-year survival with a high risk for local recurrence, lymphogenic micrometastases, or distant metastases. In

addition, the incidence of upper gastric and lower esophageal cancer has increased in recent years. Because of several positive changes correlated to early diagnosis and better treatment options, gastric cancer is a renewed challenge to many doctors and medical societies, particularly for interdisciplinary teams. The article discusses the importance of improved diagnosis as well as perioperative and palliative therapies as they have been presented in the recent new German S3 guideline. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2014; 12 (2): 10–6.**

Key words: Gastric cancer, guideline, perioperative therapy, palliative care

■ Leitlinien

Um die verbesserte Diagnostik und neuen interdisziplinären Therapiekonzepte bei Karzinomen des Magens und ösophago-gastralen Übergangs darzustellen, wurde kürzlich die neue S3-Leitlinie zum Magenkarzinom herausgegeben (www.dgvs.de oder <http://awmf.org>) [1]. Der Zielauftrag der Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophago-gastralen Übergangs“ [1] war die Erarbeitung der besten verfügbaren Evidenz und eines möglichst breiten Expertenkonsens für eine flächendeckende optimale Versorgung aller Patienten in Deutschland. Karzinome des ösophago-gastralen Übergangs wurden mit einbezogen, da sich zahlreiche Parallelen in Studienergebnissen finden. Der Artikel diskutiert daher die Bedeutung der verbesserten Diagnostik, der perioperativen und palliativen Therapiestrategien, wie sie auch in der S3-Leitlinie (LL) erarbeitet wurden. Textpassagen, die aus der Leitlinie entnommen wurden, erklären sich aus den Literaturrecherchen, Hintergrundtexten und Abstimmungen im Plenum, wie sie von den Leitlinienautoren erarbeitet wurden. Daher verweisen die Autoren explizit auf die Lektüre der Leitlinie, die auf der Homepage der federführenden Fachgesellschaft www.dgvs.de und bei der AWMF kostenlos einsehbar und als „App“ und ganz neu auch als Patientenleitlinie (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-009OL.html>) veröffentlicht wurde.

Eingelangt am 4. Dezember 2012; angenommen nach Revision am 11. Dezember 2013

Aus der ¹I. Medizinischen Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz; ²Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin; ³Medizinischen Klinik II – Gastroenterologie, Onkologie, Klinikum Aschaffenburg; ⁴Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg; ⁵Klinik für Visceral- und Gefäßchirurgie der Universität zu Köln; ⁶III. Medizinischen Klinik, Klinikum Augsburg; ⁷Internistischen Onkologie/Hämatologie, Kliniken Essen-Mitte; dem ⁸Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig; der ⁹Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Zentrum für Chirurgie, Städtisches Klinikum Solingen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Markus Möhler, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, D-55131 Mainz, Langenbeckstraße 1; E-Mail: moeehler@mail.uni-mainz.de

■ Einleitung

Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs, kurz ösophago-gastrale Karzinome, gehören weltweit zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen [2]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren, wobei auch zunehmend bei jungen Menschen Karzinome diagnostiziert werden. Neben den klassischen Risikofaktoren, wie der atrophischen Gastritis durch *Helicobacter-pylori*-Kolonisation und der Korrelation zur Blutgruppe A, wurde in den vergangenen Jahren die Häufung bei Familien mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP), mit Mutationen im E-Cadherin-Gen oder mit HNPCC-Tumoren charakterisiert [3–5]. Daher sollte bei jungen Patienten eine ausführliche Familienanamnese und gegebenenfalls eine genetische Abklärung und Beratung durchgeführt werden. Auf Risikofaktoren geht die S3-LL mit mehreren Statements und Empfehlungen ein. Hervorgehoben wird die Bedeutung von *Helicobacter pylori* als wesentlicher Risikofaktor für das distale Magenkarzinom. Mit der Empfehlung „Die *H. pylori*-Eradikation mit dem Ziel der Magenkarzinomprophylaxe kann bei Risikopersonen durchgeführt werden“ wird eine Therapieoption für *H. pylori*-positive Patienten aufgezeigt. Auf die Möglichkeit einer genetischen Ursache für das Magenkarzinom wird gezielt eingegangen: „So soll bei Nachweis einer Keimbahnmutation des *CDH-1*-Gens zur prophylaktischen Gastrektomie nach Aufklärung geraten werden“ [1]. „Patienten mit hereditärem kolorektalem Karzinom ohne Polyposis (HNPCC, Lynch-Syndrom) sollten über ihr erhöhtes Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines Magenkarzinoms aufgeklärt werden.“

Während Neuerkrankungen im distalen Magen rückläufig sind, steigt in westlichen Industrienationen die Inzidenz der proximalen Magentumoren, insbesondere der Kardial- und Barrett-Karzinome, dramatisch [2]. Diese Tumoren werden in Deutschland parallel zur neuen 7. Auflage der UICC-Klassifikation nach der Siewert-Klassifikation in AEG I–III eingeteilt [6]. So werden Barrett-Karzinome (Typ I) vom Kardial-Karzinom (Typ II) und von Tumoren des proximalen Magendrittels (Typ III) abgegrenzt [7].

Tabelle 1: Indexsymptome zur weiterführenden Diagnostik [1].

- Dysphagie
- Rezidivierendes Erbrechen
- Inappetenz
- Gewichtsverlust
- Gastrointestinale Blutung

Tabelle 2: Aktualisierte TNM-Klassifikation des Magenkarzinoms der UICC (7. Auflage). Unterschiede zu TNM in der 6. Auflage [14].

T1	Lamina propria, submucosa	
T1a	Lamina propria	
T1b	Submukosa	
T2	Muscularis propria	
T3	Subserosa	War T2b
T4a	Perforiert Serosa	War T3
T4b	Infiltriert benachbarte Strukturen	
N1	1–2 Knoten	
N2	3–6 Knoten	War N1
N3a	7–15 Knoten	War N2
N3b	≥ 16 Knoten	War N3
M1	Fernmetastasen	

■ Verbesserte Primärdiagnostik

Zur histologischen Sicherung der Diagnose ist die Gastroskopie mit Biopsien der Goldstandard. Gerade Patienten mit rezidivierenden, unklaren epigastrischen Schmerzen, die nicht auf einen Therapieversuch mit einem Protonenpumpenblocker über 6 Wochen beschwerdefrei sind, sollten endoskopiert werden (Tab. 1). Das Plenum der S3-Leitlinie zeigte mit starkem Konsens die besondere Bedeutung der Gastroskopie auf: Diese Untersuchung besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von Neoplasien des oberen Gastrointestinaltraktes. Auch wenn die neuen endoskopischen Vergrößerungs- und Färbetechniken nicht zwingend nötig sind, erlauben sie zusätzliche Informationen und sollten in weiteren Studien analysiert werden. In Fällen, in denen trotz hochgradigen klinischen und endoskopischen Verdachts auf ein Adenokarzinom ausgiebige Biopsien die Sicherung der Diagnose nicht erlauben, kann die Endosonographie (EUS), gezielte Magenwand-Nadelbiopsie oder gegebenenfalls Laparoskopie zur primären Diagnosesicherung beitragen [1].

Angesichts der zunehmenden Therapieoptionen, wie der Mukosaresektion bei kleinen Tumoren und perioperativen Protokollen bei noch nicht metastasierten Karzinomen, ist es nicht mehr ausreichend, nur eine Sonographie des Abdomens und ein Thorax-Röntgen durchzuführen. Erst die differenzierte Diagnostik mit CT des Abdomens/Thorax und Endosonographie (EUS) verbessert das genaue T- und N-Staging und ermöglicht die spätere zielgerichtete Therapie.

Mit der breit verfügbaren EUS und (Mini-) Laparoskopie verbessert sich die präoperative Diagnostik der Tumorgroße und einer möglichen Peritonealkarzinose. Die EUS stellt die lamellären Wandschichten von Ösophagus und Magen

Tabelle 3: Inzidenz von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorcharakteristik [15].

	Ösophagus	Magen
L. propria mucosae – Tis – T1m1	0 %	0–0,36 %
L. musc./mucosae – T1m2	3–10 %	2–5 %
Submukosa – T1sm1	12–15 %	15–20 %
Submukosa – T1sm oder T1b	20–40 %	20–35 %
L. musc. propria – T2	35–60 %	35–60 %
Tumoren < 15 mm	0 %	
Frühkarzinome mit Ulzeration	2–5 %	2–4 %

Tabelle 4: Stadiengerechte Therapie gemäß der neuen S3-Leitlinie [1].

- Stadium I
- Mukosaresektion bei mukosalen Karzinomen (T1 m1)
 - Definitive Operation im Stadium I–II bei kleinen Tumoren ohne Lymphknotenbefall
- Stadium II–III (neuer Standard)
- Perioperative Chemotherapie, danach OP mit > D1-Lymphadenektomie
- für große Tumoren (≥ T3) mit/ohne Lymphknotenbefall
 - für irresektable, später potenziell resektable Tumoren
 - (Alternativ für AEG I–II, gegebenenfalls neoadjuvante Radiochemotherapie)
- Stadium IV
- Palliative Chemotherapie (ohne OP bei Metastasierung) zur Verlängerung des Überlebens und zur Verbesserung der Lebensqualität

detailliert dar und erlaubt ein präoperatives T-Staging. Bezüglich der Beurteilung von regionalen Lymphknotenmetastasen ist die EUS in Kombination mit der parallel durchgeführten Feinnadelpunktion (EUS-FNP) mindestens ebenbürtig mit anderen bildgebenden Verfahren wie CT, MRT und PET [8]. Durch die EUS wird eine Genauigkeit von 85–95 % für magenwandnahe Lymphknoten erreicht [8]. Auch bezüglich der Abgrenzung von T1/2- gegen T3/4-Tumoren ist die EUS dem CT überlegen [9]. Bei ösophagogastralen Tumoren sollen daher die Endosonographie und ein CT des Thorax durchgeführt werden, um mediastinale Lymphknoten zu beurteilen [10–13]. Daher sollte die EUS auch „Bestandteil des Stagings des Primärtumors bei Patienten mit kurativer Therapieintention“ sein. Die Höhenlokalisation des Tumors lässt sich mit bildgebenden Verfahren der Endoskopie und der CT-Rekonstruktion darstellen, sodass der Breischluck für das Staging keine Bedeutung mehr hat. Die Bestimmung von Tumormarkern bringt keinen Benefit, deshalb sollten sie nicht routinemäßig bestimmt werden.

Die aktuellen Klassifikationen der TNM-Klassifikation der UICC für das Magenkarzinom und den Übergang sind bindend. Für die neue Klassifikation hat die Anzahl befallener regionärer Lymphknoten einen therapeutischen Wert (Tab. 2, 3). Weiterhin soll die Begutachtung durch den Pathologen standardisiert und komplett durchgeführt werden. Bei undifferenzierten Tumoren empfiehlt es sich, immunhistochemische Spezialuntersuchungen zur Abgrenzung von anderen Tumoren (z. B. Kolon oder pankreatikobiliäre Tumoren) in Auftrag zu geben.

■ Die Therapie wird differenzierter

Die Gastrektomie mit erweiterter Lymphadenektomie im Stadium II–III und die palliative Chemotherapie im Stadium IV waren Therapiestandards (Tab. 4). Trotz kurativer Resektion haben jedoch gerade Patienten im Stadium II–III ein hohes Risiko für ein Lokalrezidiv, lymphogene Mikrometastasen oder eine Fernmetastasierung mit einem daraus resultierenden schlechten 5-Jahres-Überleben. Hieraus erklärt sich die Bedeutung der neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Therapiestrategien (Abb. 1).

Therapie des Magenfrühkarzinoms (Stadium IA)

Zirka 5 % der Patienten haben ein Magenfrühkarzinom vom Mukosatyp (pT1m; Abb. 2). Hier liegt die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung < 2–5 %. Als minimalinvasive Behandlung des Frühkarzinoms stehen die endoskopische Mukosaresektion oder die laparoskopische Magenwandteilresektion zur Verfügung [16, 17]. So zeigten endoskopisch behandelte Patienten im Vergleich zu gastrektomierten Patienten ein vergleichbares 5-Jahres-Überleben [18] und vergleichbare Lokalrezidivraten mit 3–7 %. Die Morbidität und Mortalität waren in der minimalinvasiv behandelten Gruppe jedoch deutlich geringer (0 % versus 5–15 % Mortalität, 10 % versus 40 % Morbidität). Neben der strengen Indikationsstellung (Abb. 1) ist die Grundlage der Therapieerfolge die geringe Inzidenz von Lymphknotenmetastasen bei Karzinomen, die auf die Mukosa begrenzt sind (Tab. 3) [19]. Die endoskopische Resektion von Magenfrühkarzinomen soll als komplette *En-bloc*-Resektion erfolgen, die eine vollständige histologische Beurteilung der lateralen und basalen Ränder erlaubt.

Indikationen für endoskopische Resektion

Oberflächliche Magenkarzinome, die auf die Mukosa begrenzt sind (T1aN0M0), können unter Berücksichtigung folgender Kriterien mit einer endoskopischen Resektion behandelt werden (basierend auf der japanischen Klassifikation der Magenkarzinome):

- Läsionen von < 2 cm Größe in erhabenen Typen
- Läsionen von < 1 cm Größe in flachen Typen
- Histologischer Differenzierungsgrad: gut oder mäßig (G1/G2)
- Keine makroskopische Ulzeration
- Invasion begrenzt auf die Mukosa
- Keine restliche invasive Erkrankung nach ER

Perioperative Therapie: Der neue Standard lokal fortgeschrittener Karzinome und bei Tumoren mit Lymphknotenbefall

Ab Stadium IB (Submukosa-Karzinom) steigt die Lymphknotenmetastasierung deutlich an (Tab. 3). Daher gilt es in Europa, die Operation um eine möglichst vollständige Resektion

Abbildung siehe Printversion

Abbildung 1: Therapiealgorithmus für das Karzinom des Magens oder ösophagogastralen Übergangs entsprechend der Leitlinie. Aus [1]. © Georg Thieme Verlag KG.

des Lymphabflussgebietes (Lymphadenektomie [LA]) zu erweitern. Es wird diskutiert, ob eine radikale D2-LA einer einfachen D1-LA vorzuziehen ist. Zwei große Studien aus den Niederlanden und Großbritannien zeigten höhere Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei den D2-LAs, die mit Splenektomien und Pankreaslinksresektionen durchgeführt wurden [10, 11]. Daher wird gegenwärtig die D2-LA in Europa meist ohne linksseitige Pankreatektomie und Splenektomie durchgeführt. Weiters halten chirurgische Zentren mit hohem Patientenaufkommen (*high-volume center*) durch ihre Erfahrung die Rezidiv- und Komplikationsraten besonders niedrig. Trotz optimaler Chirurgie ist die 5-Jahres-Prognose aller Patienten mit großen Tumoren und/oder Lymphknotenbefall < 50 %.

Qualitativ gute Chirurgie

Die chirurgische Resektion stellt die einzige Möglichkeit zur kurativen Behandlung und damit die Standardtherapie für alle potenziell resektablen Magenkarzinome dar [1]. Um tumorfreie Resektionsränder (R0) zu erzielen, ist ein proximaler Sicherheitsabstand am Magen von 5 cm (intestinaler Typ nach Laurén) bzw. 8 cm (diffuser Typ nach Laurén) *in situ* einzuhalten. Die Entfernung der regionären Lymphknoten von Kompartiment I und II (D2-Lymphadenektomie; in der Regel > 25 Lymphknoten) stellt den Standard für die operative Behandlung in kurativer Intention dar [20].

Vergleicht man die Überlebenszeiten im Stadium II–III westlicher Länder mit Japan, fällt dagegen eine höhere Heilungsrate für Japan auf [21]. Neben unbeeinflussbaren epidemiologischen Unterschieden stützen sich die Erfolge in Japan besonders auf den häufigen Einsatz adjuvanter Therapieprotokolle. In Europa hatten bereits neoadjuvante Phase-II-Studien bei Patienten mit primär nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen eine Prognoseverbesserung mit erhöhten R0-Resektionen zwischen 10–50 % gezeigt [22]. Cunningham publizierte die Endauswertung der britischen MAGIC-Studie [23] (Abb. 3): In dieser 2-armigen Studie wur-



Abbildung 2a: Magenfrühkarzinom.



Abbildung 2b: Darstellung des Magenfrühkarzinoms durch Methylenblau.

den prä- und postoperativ (perioperativ) 6 Zyklen Epirubicin/Cisplatin/5-Fluorouracil (5-FU), genannt ECF, gegeben. Chemotherapierte und operierte Patienten hatten gegenüber den operierten Patienten signifikant kleinere Tumoren, ein hoch signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben ($p < 0,005$). Die Endauswertung zeigte einen signifikanten 5-Jahres-Überlebensvorteil von effektiv 13 % (36 % mit perioperativer Therapie vs. 23 % Chirurgie alleine). Eine weitere, große französische Phase-III-Studie belegte erneut eindeutig die Wirksamkeit der perioperativen Chemotherapie [24]. Der Austausch von 5-FU durch das orale Fluoropyrimidin Capecitabin in der neoadjuvanten Chemotherapie erscheint vertretbar (z. B. Cisplatin/Capecitabin [XP-Regime] oder Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin [ECX-Regime]).

Präoperative interdisziplinäre Tumorkonferenzen mit allen behandelnden Ärzten (Gastroenterologie, Chirurgie, internistische Onkologie) sollten gestärkt werden, um gemeinsam mit neoadjuvanten und perioperativen Konzepten die Heilungschancen von Patienten mit Stadium II–III zu verbessern, sofern die Patienten nicht in innovative Studienkonzepte (z. B. unter www.clinicaltrials.gov oder aio-portal.de) eingebracht werden können.

Perioperative Therapie: Der neue Standard

Die perioperative Therapie ist der neu etablierte Standard [1, 23, 24]. Bei lokalisierten Adenokarzinomen des Magens oder des ösophagogastralen Übergangs mit Kategorie uT2 kann eine präoperative Chemotherapie durchgeführt und postoperativ fortgesetzt werden. Bei lokalisierten Magenkarzinomen der Kategorien uT3 und resektablen uT4a-Tumoren „sollte/soll“ eine perioperative Chemotherapie durchgeführt, d. h. präoperativ begonnen und postoperativ fortgesetzt werden [1]. Beim lokalisierten Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs der Kategorien uT3 und resektablen uT4-Tumoren „soll/sollte“ eine perioperative Chemotherapie oder eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden.

Stellenwert einer rein adjuvanten Chemotherapie?

Metaanalysen deuten darauf hin, dass auch durch adjuvante Chemotherapie die Lokalrezidivrate mit Stadium II–III reduziert und das Überleben verlängert werden kann [12]. Die amerikanische Intergroup-Studie entfachte die Diskussion einer adjuvanten Radiochemotherapie [13]. Hierbei wurde ein

Abbildung 3: Perioperative Chemotherapie. Kombination neoadjuvant/adjuvant (MAGIC-Studie). From [New England Journal of Medicine, Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants, Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer, vol 355, pp. 11–20, © 2006 Massachusetts Medical Society]. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

**Abbildung
siehe Printversion**

Abbildung siehe Printversion

Abbildung 4: Vergleich verschiedener palliativer Therapieregime. Ergebnisse der REAL-2-Studie. From [New England Journal of Medicine, Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom, Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer, vol 358, pp. 36–46, © 2008 Massachusetts Medical Society]. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

verbessertes Gesamtüberleben durch Operation und nachfolgende Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Resektion erreicht. Infolge der fehlenden Lymphadenektomie bei > 50 % der Patienten waren die Ergebnisse jedoch nicht auf Europa übertragbar. Die adjuvante Radiochemotherapie nach R0-Resektion mit D1/D2-LA stellt daher für Europa (noch) keinen Standard dar. Angesichts weniger etablierter Therapiealternativen kann eine Radiochemotherapie gegenwärtig v. a. bei Hochrisikopatienten nach ausführlicher Diskussion der Nebenwirkungen erwogen werden. Die AIO etablierte hier z. B. adjuvant Capecitabin/Oxaliplatin mit Radiochemotherapie als einfaches und gleichzeitig optimiertes Protokoll [25].

Das primäre Ziel bei lokalisierten und resektablen Tumoren ist die perioperative Therapie. Im Tumorboard sollte daher mit primärer R0-Resektion keine alleinige adjuvante Chemotherapie ohne präoperative Chemotherapie angestrebt werden. Die adjuvante Therapie kann jedoch bei initialem uT2-Tumor mit später nachgewiesenen positiven Lymphknoten erwogen werden [1]. Für Patienten mit R0-Resektion und adäquater D2-Lymphadenektomie ist die postoperative Radiochemotherapie kein Standard.

Therapie des metastasierten Magenkarzinoms

Seit den 1990er-Jahren ist die palliative Chemotherapie gegenüber rein supportiven Maßnahmen als Standard etabliert [26, 27]. Diese Studien zeigten einen klaren Überlebensvorteil und eine bessere Lebensqualität für chemotherapierte Patienten. Aus palliativer Sicht kann eine Gastrektomie nur bei individuellen Patienten mit wiederholten, lebensbedrohlichen gastrointestinalen Blutungen aus ulzerierten Tumoren erwogen werden, um so postoperativ den Hämoglobinwert stabil zu erhalten und eine palliative Chemotherapie zu ermöglichen. Da gerade der Ernährungszustand die Verträglichkeit und Lebensqualität während der Chemotherapie beeinflusst, kann bei deutlich stenosierenden Magenkarzinomen auch eine Gastroenterostomie, Katheterjejunostomie oder

eine überbrückende parenterale Heimernährung (über Portsystem) indiziert sein.

Patienten in gutem Allgemeinzustand soll eine systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verbesserung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Ein erhöhtes Alter stellt keine Kontraindikation dar. Allerdings wurden in diesen Studien nur Patienten mit Allgemeinzustand ECOG 0–2 eingeschlossen, bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 3) ist der Nutzen einer Chemotherapie nicht belegt [1].

In Deutschland wurde häufig Cisplatin mit FS/5-FU (wöchentliches AIO-Protokoll) als PLF eingesetzt; dies wird als gleichwertig zu ECF angesehen [27]. Die Cisplatin-haltige Chemotherapie ist jedoch eher emetogen und sollte supportiv mit Dexamethason, 5-HT3-Antagonisten und gegebenenfalls zusätzlich mit Aprepitant unterstützt werden. Patienten mit Cisplatin-induzierter Anämie oder Nephrotoxizität profitieren gemäß der Zulassung von supportivem Erythropoetin. Als weitere wichtige Substanz erhielt Docetaxel die Zulassung in Kombinationen beim metastasierten Magenkarzinom. Die Taxane Paclitaxel und Docetaxel zeigten in der Monotherapie moderate Ansprechraten zwischen 10 und 22 %. Die Kombination Paclitaxel/Cisplatin verbesserte die Ansprechrate mit 44 % und die Überlebenszeit (11,2 Monate) [28]. In einer großen Phase-III-Studie wurde Docetaxel/Cisplatin/5-FU (DCF) mit Cisplatin/5-FU (CF) verglichen. DCF vs. CF zeigte Tumorremissionen in 39 % vs. 23 %. DCF war in der progressionsfreien Zeit und bezüglich des Gesamtüberlebens CF überlegen (5,2 vs. 3,7 bzw. 10,2 vs. 8,5 Monate). Da auch die Lebensqualität unter DCF verbessert war, wurde Docetaxel europaweit zugelassen. Allerdings führte DCF häufiger zu Neutropenien Grad 3/4 mit 84 %, in 14 % zu neutropenen Infektionen. Daher analysierten deutsche AIO-Studien Kombinationen, in denen Docetaxel mit PLF [29, 30] oder mit Oxaliplatin/oralem Capecitabin kombiniert wurde, und erreichten bei gleicher Effektivität ein besseres Nebenwirkungsprofil.

Eine Dreifachkombination mit Cisplatin/5-FU und Docetaxel (DCF) führt bei einer jüngeren Patientenpopulation (median 55 Jahre) im Vergleich zu einer Zweifachtherapie mit Cisplatin/5-FU zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil, ist jedoch mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden. Eine Docetaxel-haltige Dreifachkombination (DCF) sollte v. a. jungen Patienten in gutem Allgemeinzustand angeboten werden [1].

Capecitabin zeigt eine dem 5-FU vergleichbare Wirksamkeit. Die orale Gabe von Capecitabin kann Patienten mit ausreichender Nierenfunktion und guter Compliance anstelle der intravenösen 5-FU-Dauerinfusion (wie z. B. bei ECF) angeboten oder vorgezogen werden [31]. Im Rahmen von 5-FU-basierten Kombinationstherapien zeigt Irinotecan eine dem Cisplatin vergleichbare Wirksamkeit [1]. Auch Oxaliplatin ist Cisplatin vergleichbar in Wirksamkeit, die Toxizitätsprofile sind jedoch unterschiedlich. Eine Irinotecan/Fluoropyrimidinbasierte Kombinationstherapie kann Patienten angeboten wer-

den, bei denen aufgrund des Nebenwirkungsprofils eine Alternative zu einer platinhaltigen Kombination sinnvoll ist [1].

Weitere Kombinationen für die palliative Chemotherapie

Aus der deutschen FLO-Studiengruppe der AIO (Al-Batran/Jäger, Frankfurt) wurde die randomisierte Phase-III-Studie Oxaliplatin/FS/5-FU (FLO) versus Cisplatin/FS/5-FU (FLP) präsentiert [32]. In der vorausgegangenen Phase-II-Studie (54 Patienten) lag die Ansprechrate bei 41 % [33]. Im eingesetzten FLO-Protokoll wurde Oxaliplatin (85 mg/m²) mit Folinsäure/5-FU für 24 Stunden 14-tägig verabreicht. Cisplatin wurde gemäß dem PLF-Regime nach AIO gegeben (FLP). Die randomisierte Studie (220 Patienten) wurde angelegt (Power 80 %), um eine Verbesserung der medianen Zeit zur Progression von 3,6 (FLP) auf 5,1 Monate (FLO) nachzuweisen. Bei gleicher Patientenverteilung erreichten FLO und FLP Ansprechraten von 34 bzw. 25 % und vergleichbar gute progressionsfreie Zeiten (TTP). Leukopenien, Anämien, Übelkeit/ Erbrechen, Haarausfall, Nierenversagen und Fatigue waren unter Cisplatin-haltiger Therapie häufiger. Als nichthämato-logische Nebenwirkung war die Neuropathie unter Oxaliplatin gehäuft. Zusammenfassend waren somit Capecitabin- und Oxaliplatin-haltige Protokolle nicht wirksamer als die bisherigen Standardprotokolle wie CF, ECF, Docetaxel-haltiges DCF oder das Irinotecan-haltige IF. Auch wenn in einer Metaanalyse Dreifachkombinationen leicht besser abgeschnitten haben, belegten bisherige Arbeiten ein medianes Gesamtüberleben um 9–11 Monate. FLO zeigte ebenso eine Gleichwertigkeit.

Auch Irinotecan (CPT-11) ist eine wirksame Substanz beim Magenkarzinom, die durch Phase-II- und -III-Studien belegt ist. In der Monotherapie erreichte CPT-11 Ansprechraten bis 25 %, Kombinationstherapien mit Cisplatin zeigten weitere Synergieeffekte mit Tumoransprechraten von bis zu 48 % [34]. Kombinationen mit 5-FU hatten eine ähnliche Wirksamkeit und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als Cisplatin oder Docetaxel. Wir konnten in einer Phase-II-Studie mit CPT-11/FS/5-FU ein Ansprechen für Irinotecan mit > 40 % und ein Gesamtüberleben von 10,7 Monaten erreichen [35].

Diese Daten und laufende Studien lassen den Optimismus zu, dass zukünftige Kombinationstherapien patientenfreundlicher sein werden (Taxane, Irinotecan, Oxaliplatin). Dreiwöchige Zyklen und orale Fluoropyrimidine (Capecitabin, S1) verbessern die Lebensqualität mit weniger stationären Aufenthalten [36, 37] (Abb. 4).

„Targeted“-Substanzen

Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie sollte der HER-2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden. Die histopathologische Bestimmung am Tumorgewebe soll qualitätsgesichert durchgeführt werden [1]. Der Anteil HER-2-positiver Karzinome liegt bei ca. 20 %. Die Ergebnisse der ToGA-Studie, einer randomisierten Phase-III-Studie, zeigten, dass die Addition des HER-2-Antikörpers Trastuzumab zur Chemotherapie bei Patienten mit positivem HER-2-Status eine hoch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des Ansprechens und des Überlebens bewirkt [31]. Weitere biologische Substanzen werden derzeit in Phase-III-Studien getestet [38, 39].

Aufgrund eines nachgewiesenen Überlebensvorteils besteht bei HER-2-überexprimierenden Tumoren (IHC3+ oder IHC2+ und FISH+) eine Indikation für den Einsatz von Trastuzumab in Kombination mit Cisplatin und Fluoropyrimidinen (5-FU oder Capecitabin). Die Antikörper Cetuximab, Panitumumab und Bevacizumab sollten gegenwärtig außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden [1].

Zusammenfassung

In den vergangenen Jahren haben sich zahlreiche positive Veränderungen in der Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms ergeben. Krebsregister belegen das verbesserte Überleben der heutigen Patienten im Vergleich zu den vergangenen 20 Jahren. Mit zunehmend etablierten Tumorzentren und interdisziplinären Therapiekonzepten ist der klassische Überweisungsweg vom Hausarzt zum Gastroenterologen und danach zum Chirurgen nicht mehr ausreichend. Durch die verbesserte Kooperation aller Fachrichtungen in Tumorkonferenzen und in etablierten multimodalen Therapiekonzepten, wie sie auch mit Qualitätsindikatoren in der neuen deutschen S3-Leitlinie (www.dgvs.de, www.awmf.org) publiziert wurden [1], wird eine weitere Prognoseverbesserung und Heilung zusätzlicher Patienten erreicht.

Acknowledgment

Die genannten Autoren sind stellvertretend für alle weiteren Mitautoren der S3-Leitlinie genannt, die sich dankenswerterweise für ihre Fachgesellschaften und als Experten tatkräftig eingebracht haben.

Interessenkonflikt

MM: Berater- bzw. Gutachterstätigkeit oder Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten für Pfizer, Roche, Falk, Amgen, Merck; Drittmittel für Forschungsvorhaben von Pfizer, Merck, medac, Boehringer, Bayer, MSD, Novartis, AIO, DKG, DKH, BMBF.

Relevanz für die Praxis und Fragen

In den vergangenen Jahren haben sich zahlreiche positive Veränderungen in der Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms ergeben. Wie Register und Publikationen klar belegen, verbesserten sich die Gesamtprognose und das Überleben in den vergangenen Jahren [1]. Mit zunehmend etablierten Tumorzentren und interdisziplinären Therapiekonzepten ist der klassische Überweisungsweg vom Hausarzt zum Gastroenterologen und danach direkt zum Chirurgen nicht mehr zeitgemäß. Durch die verbesserte Kooperation in Tumorkonferenzen und die Etablierung von multimodalen Therapiekonzepten, wie sie in der neuen S3-Leitlinie (www.dgvs.de, www.awmf.org) publiziert wurden [1], kann eine weitere Prognoseverbesserung und hoffentlich immer häufiger eine Heilung erreicht werden.

1. Welche Risikofaktoren treffen für eine erhöhte Inzidenz für Magen- und Darmkrebs zu?
 - a) Familien mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP)
 - b) Helicobacter-pylori-Infektion
 - c) Mutationen im E-Catherin-Gen
 - d) HNPCC-Familien
 - e) Leberzirrhose
2. Welche Aussagen zur Diagnostik des Magenkarzinoms sind richtig?
 - a) Die histologische Sicherung des Magenkarzinoms erfolgt mit einer Gastroskopie.
 - b) Patienten mit rezidivierenden epigastrischen Schmerzen, die nicht auf Protonenpumpenhemmer über 6–8 Wochen beschwerdefrei sind, sollten gastroskopiert werden.
 - c) Die Endosonographie kann die Mukosa-, Submukosa-Beteiligung und Tiefeninfiltration des Tumors sowie das Lymphknotenstaging beurteilen.
 - d) Ein sorgfältiges Thorax-Röntgen, eine abdominelle Ultraschalluntersuchung oder ein Computertomogramm des Abdomens gehören präoperativ zum Staging.
3. Welche Aussage ist richtig? Das lokalisierte Karzinom des ösophagogastralen Übergangs (Barrett-Karzinom) ...
 - a) ist durch Helicobacter ausgelöst.
 - b) kann auch als sehr großer Tumor mit Mukosa-Resektion ohne weitere Diagnostik kurativ abgetragen werden.
 - c) wird wie Plattenepithelkarzinome der Speiseröhre behandelt.
 - d) ist wegen der geringen Inzidenz zu vernachlässigen.

Lösung

Literatur:

1. Möhler M, Al-Batran SE, Andus T, et al.; AWMF; AWMF. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032-009-0L). Z Gastroenterol 2011; 49: 461–531.
2. Deutschland, A.B.-b.K.i., Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends. Saarbrücken, 2002.
3. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. Semin Oncol 1996; 23: 281–91.
4. Sawada T, Muto T. Familial adenomatous polyposis: should patients undergo surveillance of the upper gastrointestinal tract? Endoscopy 1995; 27: 6–11.
5. Park WS, Oh RR, Park JY, et al. Frequent somatic mutations of the beta-catenin gene in intestinal-type gastric cancer. Cancer Res 1999; 59: 4257–60.
6. Siewert JR, Hölischer AH, Becker K, et al. [Cardia cancer: attempt at a therapeutic relevant classification]. Chirurg 1987; 58: 25–32.
7. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. Br J Surg 1998; 85: 1457–9.
8. Messmann H, Schlottmann K. Role of endoscopy in the staging of esophageal and

gastric cancer. Semin Surg Oncol 2001; 20: 78–81.

9. Ziegler K, Sanft C, Zimmer T, et al. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. Gut 1993; 34: 604–10.
10. Cuschieri A, Weedon S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. Br J Cancer 1999; 79: 1522–30.
11. Bonenkamp JJ, van de Velde CJ, Kampschöer GH, et al. Comparison of factors influencing the prognosis of Japanese, German, and Dutch gastric cancer patients. World J Surg 1993; 17: 410–5.
12. Falcone A. Future strategies and adjuvant treatment of gastric cancer. Ann Oncol 2003; 14 (Suppl 2): ii45–ii47.
13. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001; 345: 725–30.
14. Union for International Cancer Control (UICC). www.uicc.org [gesehen 27.03.2012].

15. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric Cancer 2000; 3: 219–25.
16. Lee JH, Han HS, Kim YW, et al. Laparoscopic wedge resection with handsewn closure for gastroduodenal tumors. J Laparoscopic Adv Surg Tech A 2003; 13: 349–53.
17. Tada M, Tanaka Y, Matsuo N, et al. Mucosectomy for gastric cancer: current status in Japan. J Gastroenterol Hepatol 2000; 15 (Suppl): D98–D102.
18. Takeo Y. Endoscopic mucosal resection for early esophageal cancer and esophageal dysplasia. Hepatogastroenterology 2001; 48: 453–7.
19. Kunisaki C. Appropriate lymph node dissection for early gastric cancer based on lymph node metastases. Surgery 2001; 129: 153–7.
20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of oesophageal and gastric cancer. NHS, 2006. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign87.pdf> [gesehen 11.12.2013].
21. Janunger KG, Hafström L, Nygren P, et al.; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. Acta Oncol 2001; 40: 309–26.
22. Menges M, Schmidt C, Lindemann W, et al. Low toxic neoadjuvant cisplatin, 5-fluorouracil and folinic acid in locally advanced gastric cancer yields high R-0 resection rate. J Cancer Res Clin Oncol 2003; 129: 423–9.
23. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006; 355: 11–20.
24. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2011; 29: 1715–21.
25. Hofheinz RD, Wenz F, Lukan N, et al. Oxaliplatin and capecitabine-based chemoradiotherapy for gastric cancer – an extended phase I MARGIT and AIO trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73: 142–7.
26. Möhler M, Schimanski CC, Gockel I, et al. (Neo)adjuvant strategies of advanced gastric carcinoma: time for a change? Dig Dis 2004; 22: 345–50.
27. Hohler T, Möhler M. [New chemotherapeutic options in advanced gastric cancer]. Onkologie 2003; 26 (Suppl 7): 54–9.
28. Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. Am J Clin Oncol 2003; 26: 37–41.
29. Lorenzen S, Hentrich M, Haberl C, et al. Split-dose docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: results of a phase II trial. Ann Oncol 2007; 18: 1673–9.
30. Lordick F, Luber B, Lorenzen S, et al. Cetuximab plus oxaliplatin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Br J Cancer 2010; 102: 500–5.
31. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al.; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 687–97.
32. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al.; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol 2008; 26: 1435–42.
33. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Ann Oncol 2008; 19: 1882–7.
34. Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, et al. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 319–23.
35. Möhler M. Randomised phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ILF) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer. Br J Cancer 2005; 92: 2122–8.
36. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al.; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008; 358: 36–46.
37. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. J Clin Oncol 2010; 28: 1547–53.
38. Möhler M, Müller A, Trarbach T, et al.; German Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Cetuximab with irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced gastroesophageal cancer: a prospective multi-center biomarker-oriented phase II study. Ann Oncol 2011; 22: 1358–66.
39. Möhler M, Schwarz S, Wagner AD. Esophagogastric cancer: integration of targeted therapies into systemic chemotherapy. Curr Cancer Drug Targets 2011; 11: 681–7.

Prof. Dr. med. Markus Möhler

1986–1992 Medizinstudium an der Universität Heidelberg. 1990–1992 Aufenthalte in Großbritannien, am Universitätsklinikum Basel und am Albert Einstein College of Yeshiva University, New York. 1993 Abschluss des amerikanischen Staatsexamens USMLE. 2000 Facharzt für Innere Medizin, 2003 Europäische Onkologie-Prüfung „ESMO Certificate“. 2005 Habilitation, Facharzt für Gastroenterologie, Oberarzt. 2008 „ESMO Re-Certificate“. 2012 Fachkunde im Strahlenschutz nach RbV und Ernennung zum außerplanmäßigen Professor (APL).



Richtige Lösungen: 1abcd; 2abcd; 3: keine Aussage ist korrekt

[← Zurück](#)

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](#)