

SPECULUM

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

Küssel L, Husslein H

**Das „Myom-Sarkom-Dilemma“ – Bewährungsprobe für
die (operative) Gynäkologie**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2018; 36 (4)
(Ausgabe für Österreich), 12-16*

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



Das „Myom-Sarkom-Dilemma“ – Bewährungsprobe für die (operative) Gynäkologie

L. Küssel, H. Husslein

Hintergrund

Der minimal-invasive Zugang ist ‚State of the Art‘ für das chirurgische Management zahlreicher gynäkologischer Pathologien und nimmt eine zentrale Stellung in unserem Fachgebiet ein. Mit dem Ziel, die operationsbedingte Morbidität weiter zu reduzieren, unterliegen die angewandten Operationstechniken stetiger Innovation und Entwicklung, wodurch das Indikationsspektrum minimal-invasiver Methoden in den letzten Jahrzehnten laufend erweitert werden konnte.

Einen wesentlichen technischen Durchbruch in der operativen Therapie benigner gynäkologischer Erkrankungen stellte die Entwicklung von Morzellatoren dar. Die dadurch gewonnene Flexibilität in der Entfernung von intraabdominellen Raumforderungen trug wesentlich zum Siegeszug minimal-invasiver Techniken in der Gynäkologie bei.

Die „minimal invasive Revolution“, vor allem in der benignen Gynäkologie, ist gut dokumentiert, ebenso wie die damit verbundenen Vorteile für die operierten Patientinnen. Sowohl die operationsbedingte Morbidität als auch Mortalität konnte im Vergleich zum offenen abdominellen Zugangsweg deutlich reduziert werden. Minimal-invasive Methoden, wie beispielsweise die laparoskopische oder vaginale Hysterektomie (HE), gehen mit deutlich geringeren Komplikationsraten einher und können durch die stetige Weiterentwicklung insbesondere laparoskopischer Techniken bei immer mehr Patientinnen angewendet werden. Auch große Uteri können im spezialisierten Setting meist laparoskopisch entfernt werden; selbst bei Uteri > 500 g geht die laparoskopische HE im Vergleich zur offenen HE mit einer um ca 30 % niedrigeren Komplikationsrate einher [1].

Der Anlass

Der 17. April 2014 kann als schicksalhafter Tag für die minimal-invasive Chirurgie in der Gynäkologie bezeichnet werden: Durch ein an diesem Tag veröffentlichtes „Safety-Warning“ zur Verwendung von Power-Morzellatoren durch die FDA [2] wurde eine globale Diskussion über die onkologische Sicherheit des Morzellierens ausgelöst.

Ursächlich für die durch die FDA ausgesprochene Empfehlung gegen die Verwendung von Power-Morzellatoren war eine intensiv geführte Debatte über das onkologische Risiko des „Upstaging“, bedingt durch das Morzellieren okkult maligner Prozesse. Der von den Medien aufgenommene Anlassfall der Dr. Amy Reed beschreibt eine komplikationslose laparoskopische suprazervikale Hysterektomie bei der klinischen Diagnose eines Uterus myomatosis unter Anwendung eines Power-Morzellators und der histologischen Diagnose eines okkulten Leiomyosarkoms (LMS). Insbesondere die durch das Morzellieren entstehende intraabdominelle Verteilung von Leiomyosarkomzellen und die dadurch vermeintliche Prognoseverschlechterung für betroffene Patientinnen wurden kritisch diskutiert.

Seit dem Paukenschlag des FDA-Warnings sind nun einige Jahre vergangen, die Folgen scheinen jedoch in der klinischen Praxis weiterhin präsent. Eine italienische Fragebogenstudie [3] ergab beispielsweise, dass 58,7 % der befragten Gynäkologen ihr chirurgisches Vorgehen bei Uterus myomatosis geändert haben oder ändern werden, um medikolegale Probleme und Verfahren zu vermeiden; in den meisten Fällen ‚contre coeur‘, i.e. entgegen der medizinischen Einschätzung. Besonders häufig war diese defensive Haltung bei jüngeren und geringer spezialisierten Kollegen (72,5 % bei Operateuren mit < 10 Myom-OPs per LSK / Jahr) zu finden. Ähnliche Zahlen sind auch für Österreich nicht auszuschließen; von einer Kollegin im

freundschaftlichen Gespräch zuletzt überspitzt als „Na, dann schneid ma's halt auf-Phänomen“ bezeichnet.

Die Welt der minimal invasiven chirurgischen Therapie des Uterus myomatosus ist schlichtweg nicht dieselbe geblieben. Anlass genug, um sowohl einen Blick zurück als auch nach vorne zu werfen.

Folgen & Konsequenzen – der Blick zurück

In Florida wurde in den 8 Monaten nach dem Warning im Vergleich zu 8 Monaten davor ein Rückgang des minimal invasiven Zugangsweges (vaginal, LSK, roboterassistiert) in der Hysterektomie aus nicht-onkologischer Indikation von 8,7 % nachgewiesen; bei konservativen Myom-Operationen von 19 % [4]. Besonders ausgeprägt war die Zunahme des abdominalen Zugangsweges bei „low-volume surgeons“, also Kollegen, die eher selten operieren.

Die Folgen dieser Trendwende zeigten sich recht in einer großen, retrospektiven, amerikanischen Kohortenstudie: Bei Hysterektomien unter der Indikation Uterus myomatosus wurden – im Vergleich zu der vor dem FDA-Warning operierten Kontrollgruppe – eine signifikant höhere Rate an abdominalen Operationen und eine damit einhergehende Zunahme von milden, sowie schweren Komplikationen von jeweils ca. 20 % beobachtet [5].

Eine im Jahr 2015 publizierte Entscheidungsbaumanalyse zeigte, basierend auf einer hypothetischen Kohorte von 100.000 prämenopausalen Frauen und einer angenommenen LMS-Prävalenz von 1 : 850, eine höhere Morbidität und Mortalität für abdominale Hysterektomien bei Uterus myomatosus, verglichen mit laparoskopischen Hysterektomien, selbst unter Berücksichtigung einer durch Morzellieren resultierenden Prognoseverschlechterung im Rahmen eines okkulten LMS [6].

In Anbetracht der hohen Anzahl an laparoskopischen Hysterektomien bei Uterus myomatosus – alleine in den USA jährlich 200.000 – ist die Nutzen/Risiko-Abwägung des operativen Zugangsweges von besonderer Bedeutung. Der entscheidende Faktor bei der Überlegung, welcher operative Zugangsweg für die Patientin mit einer geringeren Morbidität und Mortalität einhergeht, ist die angenommene LMS-Prävalenz [7]. Je höher die Prävalenz, desto eher ist der abdominale Zugang von Vorteil; je niedriger die Prävalenz, desto eher der minimal invasive Zugang.

Prävalenz des okkulten Leiomyosarkoms

Die ersten Schätzungen zur Prävalenz von Uterussarkomen stützten sich vor 2014 auf Fallserien und Expertenmeinungen. Im Rahmen der durch Amy Reed ausgelösten Diskussion kam es dann aber zu intensiverer Forschungstätigkeit, primär in Form von retrospektiven Analysen. Die Österreich geographisch nächste Studie – eine retrospektive Fallserie von 10731 laparoskopischen, suprazervikalen Hysterektomien bei Uterus myomatosus in Deutschland – ergab eine Prävalenz von 1 LMS bei 5400 Operationen [8].

Begleitend zum veröffentlichten Safety-Warning publizierte die FDA auch erstmals eine Metaanalyse zu diesem Thema (8 retrospektive Studien / 1 prospektive Studie; 9160 Operationen insgesamt) [9]. Die publizierte Prävalenz von 1 : 498 lag deutlich über der bis dahin angenommenen Prävalenz und bildete die Grundlage für das Vorgehen der FDA. Die nächste Metaanalyse im Jahr 2015 (70 / 64; 30193) ergab eine Uterussarkom-Prävalenz von 1 : 1961, und wenn lediglich prospektive Daten ausgewertet wurden, von 1 : 8300 [10]. Die aktuellste Metaanalyse aus dem Jahr 2017 von der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (83 / 65; 121487) ergab eine Prävalenz von 1 : 1428 und, wenn nur prospektive Daten ausgewertet wurden, von 1 : 2083 [11].

Die Ursachen für die in der FDA-Metaanalyse herausstechend hohe Prävalenz scheinen in erster Linie auf methodische Mängel zurückzuführen zu sein – in geringem Ausmaß statistischer Natur, größtenteils aber bedingt durch die Selektion und die Zusammensetzung der eingeschlossenen Studien und der dadurch betrachteten Kollektive [12]. So musste z. B. als zwingendes Einschlusskriterium bei der Literatursuche der FDA-Metaanalyse „uterine cancer“ im Titel, Abstract, oder den Keywords vorkommen; weiters handelte es sich bei einer der berücksichtigten Studien lediglich um einen Abstract ohne Peer-review-Prozess, bei vielen der inkludierten Fällen vom LMS wurde gar kein Morzellator verwendet und von den im Gesamtkollektiv aufgetretenen 19 Uterussarkomen erfüllten 7 die geltenden diagnostischen Stanford-Kriterien nicht (diese 7 fraglichen Fälle wurden jedoch zwecks konservativer Berechnung in den beiden anderen nicht FDA-Metaanalysen trotzdem berücksichtigt).

Ein weiterer Punkt, welcher in keiner der existierenden Prävalenzstudien berücksichtigt wurde, ist das Vorhandensein von Risikofaktoren. Einer der entscheidenden Risikofaktoren ist das Alter der Patientin. Generell gilt, dass die Prävalenz von Malignomen des weiblichen Genitaltrakts mit zuneh-

men dem Alter steigt. Dies gilt auch für das LMS, welches seinen Altersgipfel bei 60 Jahren zu haben scheint [13]. D. h., dass Frauen, welche in der Menopause ein symptomatisches bzw. wachsendes „Myom“ entwickeln, naturgemäß ein deutlich höheres Risiko für ein LMS haben als die 28-jährige Kinderwunschpatientin. Weitere bekannte Risikofaktoren sind Tamoxifen, St. p. Bestrahlung, St. p. Retinoblastom oder eine hereditäre Leiomyomatose mit Nierenzellkarzinom.

Die Hoffnungen auf valide Prävalenzraten müssen daher primär auf zukünftige große, prospektive, überregionale Registerstudien gestützt werden.

Implikationen des Morcellements

Vorauszuschicken ist, dass die Prognose des LMS *per se* schlecht ist, unabhängig davon, ob morzelliert wurde oder nicht. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate beträgt lediglich ca. 40 % [14]. Auch bei Patientinnen in frühen Tumorstadien (LMS I und II), bei denen der Tumor intakt entfernt wurde, zeigt sich eine mittlere Überlebensrate von nur 52 Monaten; bei ca. 70 % von ihnen kommt es innerhalb von 2,5 Jahren zu einem Rezidiv [15]. Die nächste Gretchenfrage in Bezug auf die Wahl des operativen Vorgehens im Lichte eines okkulten LMS scheint daher: Führt das Morcellement zu einer onkologischen Prognoseverschlechterung im Vergleich zur *En-bloc*-Entfernung und macht die Art des Morcellements einen Unterschied?

Die diesbezügliche Evidenz ist in Umfang und Qualität stark begrenzt und lässt bisher keine allgemein gültige Schlussfolgerung zu [12]. So konnte z. B. bisher nicht gezeigt werden, dass die verschiedenen Arten des Morzellierens (z. B. Power-Morcellement vs. Morzellieren mit dem Skalpell oder *per vaginam*) einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben [16]. Es ist auch wichtig zu betonen, dass in der rezentesten und umfangreichsten Untersuchung der AHQR kein signifikanter Unterschied im 5-Jahres-Überleben zwischen der *En-bloc*-Entfernung des Uterus und unterschiedlichen Formen des Morcellements zu finden war [11].

Der gesunde Menschenverstand legt einem nichtsdestotrotz nahe, dass eine Verteilung von (malignen) Zellen im Bauchraum im Rahmen einer Operation zu negativen Auswirkungen führen kann; darüber hinaus aber auch, dass für diese Verteilung – und zwar unabhängig vom operativen Zugangsweg – jede Form der Gewebedesintegration (mit dem Powermorzellator, dem Messer, der Schere oder auch das bloße Anhängen mit traumatischen Instrumenten) ausreicht. So sind beispielsweise bei der abdominalen, konservativen

Myom-OP nach der Enukektion des Myoms Leiomyomzellen im Bauchraum nachweisbar [17]. Das ist von essentieller Bedeutung, weil es nahelegt, dass letztendlich lediglich die abdominelle Hysterektomie ohne Verwendung traumatischer Instrumente (z. B. Kocherklemmen, Kugelzangen oder Museux-Hakenzangen) als Operationsmethode in Frage kommt; Jegliche Form der uteruserhaltenden operativen Therapie ist nicht zulässig, weil es bereits beim Ausschälen des vermeintlichen Myoms, wie eben auch beim Morzellieren, potentiell zu einer Verteilung von LMS-Zellen kommt.

Die nicht-malignen Folgen (i.e. Leiomyomatose und Endometriose [18]) die potentiell durch (Power-) Morcellement verursacht werden können, sollen hier nur am Rande erwähnt werden, sind jedoch ebenfalls von klinischer Relevanz und verdienen in Zukunft mehr Aufmerksamkeit.

Lösungsansätze – der Blick nach vorne

Bisher ist keine verlässliche präoperative Diagnostik des LMS für die klinische Routine verfügbar. Die „Lösung“ der Problematik des okkulten Sarkoms wäre daher primär in der (Weiter-) Entwicklung von verlässlichen diagnostischen Tools (Biomarker, Bildgebung, Histologie etc.) zu suchen. Bis dahin besteht die Zielsetzung darin, (i) das Risiko bedingt durch intraoperative Zellverteilung möglichst zu minimieren und (ii) unsere Patientinnen präoperativ möglichst ‚gut‘ aufzuklären.

Zur Vermeidung der intraoperativen Aussaat von Zellen unbekannter Dignität stehen bisher unterschiedliche Lösungsansätze zur Verfügung: „Contained morcellation“ bezeichnet Methoden, bei denen das Morzellieren (laparoskopisch oder vaginal) innerhalb eines chirurgischen Beutels erfolgt und dadurch zumindest theoretisch eine Zellaussaat vermieden wird. Dieser Ansatz konnte bisher bereits in relativ großem Umfang (inklusive vaginalem Morcellement bei LHE) erfolgreich angewendet werden. Jedoch wird durch „Contained morcellation“ die Problematik der Zellaussaat durch die Operation an sich (z. B. Myomenukektion) nicht gelöst. In einer prospektiven randomisierten Pilotstudie im Rahmen von laparoskopischen Myomenukektionen konnten benigne Spindelzellen zwar sowohl vor und nach dem Morcellement im Bauchraum nachgewiesen werden, jedoch nicht mehr nach der abschließenden sorgfältigen Spülung des Abdomens mit 3 Liter saliner Lösung oder sterilem Wasser [19]. Exzessives Spülen des Bauchraums am Ende der Operation könnte daher ein interessanter Lösungsansatz sein, um Zellaussaat nicht nur während des Morzellierens, sondern auch während der Operation zu mitigieren.

Im Rahmen der Aufklärung zur Erlangung des „Informed Consent“ sollte der präferierte operative Zugangsweg und seine Alternativen im Allgemeinen und das Morcellement im Speziellen besprochen werden und ein „shared decision-making“ auf individueller Basis erreicht werden. Die angenommene Prävalenz eines LMS bei der jeweiligen Patientin spielt bei der Entscheidung eine entscheidende Rolle. In einer kanadischen Studie wurden 321 Frauen, nachdem sie über die Problematik okkulten LMS informiert wurden, gefragt, welche Art der Operation (offen vs. laparoskopisch/vaginal) sie wählen würden. Bei einem Risiko von 1 : 350 haben sich 65 % der Frauen für einen minimal invasiven Zugangsweg entschieden, bei einem Risiko von 1 : 1000 waren es 100 % [20].

Nichtsdestotrotz ist die Thematik, gerade für Laien, komplex und facettenreich und die „gute“ Aufklärung nur schwer zu objektivieren – der Grat zwischen Bagatellisierung und dem Auslösen substantieller Ängste ist schmal. Die Gesprächsführung zum Sarkomrisiko ist zudem nicht selten durch Sprachbarrieren limitiert und unterliegt individuellem Bias, sowohl der Patientinnen, als auch der Ärzte; klare Vorgaben durch Fachgesellschaften in Bezug auf allgemeine Inhalte und zu verwendende Zahlen fehlen. Die Problematik des Sarkomrisikos stellt sich übrigens naturgemäß auch bei der Aufklärung über alternative chirurgische Therapieoptionen (z. B. Embolisation) und medikamentösen oder beobachtenden Therapieansätzen bei Uterus myomatosus. Auch hier soll mit der Patientin über die Möglichkeit eines okkulten LMS diskutiert werden [21].

Um unseren Patientinnen State-of-the-art-Therapien anbieten zu können und durch Sarkomfälle nach mangelhafter Aufklärung nicht weiter in eine Defensivhaltung gedrängt zu werden, besteht Handlungsbedarf im Schaffen von (Qualitäts-)Standards für Abklärung, Aufklärung und individualisierter operativer Therapie.

Conclusio

Die Thematik der Myom-Sarkom-Debatte verdient sich die notwendige Aufmerksamkeit und sollte in jedem Fall ernst genommen werden. Das individuelle Hintergrundrisiko für das Vorliegen eines Uterussarkoms bei Eingriffen wegen vermeintlich gutartigen Uterusmyomen ist die entscheidende Größe und sollte präoperativ aktiv thematisiert werden, um dann mit der Patientin das Vorgehen festzulegen. Die Grundlage für dieses „shared decision-making“ sollten möglichst belastbare Zahlen zur Prävalenz, sowie für die Vor- und Nachteile der möglichen operativen Zugangswege

bieten. Die Laparotomie als „Patentlösung“ ist im Sinne unserer Patientinnen aber abzulehnen.

Um die beträchtlichen Vorteile der minimal invasiven Chirurgie bei Uterus myomatosus – vor allem in einem spezialisierten Setting – weiterhin anbieten und ausbauen zu können, ist es notwendig, sich der Thematik zu stellen, sich an der aktuellen Diskussion wissenschaftlich zu beteiligen und potentielle Lösungsansätze zu prüfen und anzubieten.

„Wird scho' nix sein“, ist falsch – „Na, dann schneid ma's halt auf“ umso mehr.

LITERATUR:

1. Louie M, Strassle PD, Moulder JK, Dizon AM, et al. Uterine weight and complications after abdominal, laparoscopic, and vaginal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2018; Jun 28. pii: S0002-9378(18)30531-3. [Epub ahead of print].
2. Administration USFD. Laparoscopic uterine power morcellation in hysterectomy and myomectomy: FDA Safety Communication 2014.
3. Mandato VD, Torricelli F, Pirillo D, Aguzzoli L, et al. Impact of the Food and Drug Administration Safety Communication on the use of power morcellator in daily clinical practice: an Italian survey. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23: 206–14.
4. Barron KI, Richard T, Robinson PS and Lamvu G. Association of the U.S. Food and Drug Administration morcellation warning with rates of minimally invasive hysterectomy and myomectomy. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 1174–80.
5. Multinu F, Casarin J, Hanson KT, Angioni S, et al. Practice patterns and complications of benign hysterectomy following the FDA statement warning against the use of power morcellation. *JAMA Surg* 2018; 153: e180141.
6. Siedhoff MT, Wheeler SB, Rutstein SE, Geller EJ, et al. Laparoscopic hysterectomy with morcellation vs abdominal hysterectomy for presumed fibroid tumors in premenopausal women: a decision analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 591, e1–8.
7. Siedhoff MT, Doll KM, Clarke-Pearson DL and Rutstein SE. Laparoscopic hysterectomy with morcellation vs abdominal hysterectomy for presumed fibroids: an updated decision analysis following the 2014 Food and Drug Administration safety communications. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 259, e1–6.
8. Bojahr B, De Wilde RL and Tcharchian G. Malignancy rate of 10,731 uteri morcellated during laparoscopic supracervical hysterectomy (LASH). *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292: 665–72.
9. Administration USFD. Quantitative assessment of the prevalence of unsuspected uterine sarcoma in women undergoing treatment of uterine fibroids 2014.
10. Pritts EA, Vanness DJ, Berek JS, Parker W, et al. The prevalence of occult leiomyosarcoma at surgery for presumed uterine fibroids: a meta-analysis. *Gynecol Surg* 2015; 12: 165–77.
11. Hartmann KE, Surawicz T, Krishnaswami S, Andrews JC, et al. Management of uterine fibroids. Comparative Effectiveness Review No. 195. Agency for Healthcare Research and Quality; Rockville, MD; 2017.
12. Pritts EA. The prevalence of occult leiomyosarcoma in women undergoing presumed fibroid surgery and outcomes after morcellation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2018; 30: 81–8.

13. Wright JD, Tergas AI, Cui R, Burke WM, et al. Use of electric power morcellation and prevalence of underlying cancer in women who undergo myomectomy. *JAMA Oncol* 2015; 1: 69–77.
14. Brooks SE, Zhan M, Cote T and Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 204–8.
15. Park JY, Park SK, Kim DY, Kim JH, et al. The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 255–9.
16. Tissue Extraction Task Force Members. Morcellation during uterine tissue extraction: an update. *J Minim Invasive Gynecol* 2018; 25: 543–50.
17. Sandberg EM, van den Haak L, Bosse T and Jansen FW. Disseminated leiomyoma cells can be identified following conventional myomectomy. *BJOG* 2016; 123: 2183–7.
18. Zhang HM, Christianson LA, Templeman CL and Lentz SE. Nonmalignant sequelae after unconfined power morcellation. *J Minim Invasive Gynecol* 2018 May 18. pii: S1553-4650(18)30264-4. [Epub ahead of print].
19. Yu SP, Lee BB, Han MN, Chan C, et al. Irrigation after laparoscopic power morcellation and the dispersal of leiomyoma cells: a pilot study. *J Minim Invasive Gynecol* 2018; 25: 632–7.
20. Po L and Lee PE. The unintended consequences of an FDA warning: the case of power morcellation in myoma surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23: 597–602.
21. Seagle BL, Alexander AL, Strohl AE and Shahabi S. Discussing sarcoma risks during informed consent for nonhysterectomy management of fibroids: an unmet need. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 103, e1–5.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Lorenz Küssel
Abteilung für allgemeine Gynäkologie und
gynäkologische Onkologie
Univ. Klinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-mail: lorenz.kuessel@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](#)