

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Einfluß der Metastasen Chirurgie
auf Chemotherapie-refraktäre
Urothelkarzinome**

Otto T, Rübber H

Journal für Urologie und

*Urogynäkologie 2000; 7 (2) (Ausgabe
für Schweiz), 4-8*

Journal für Urologie und

*Urogynäkologie 2000; 7 (4) (Ausgabe
für Österreich), 7-12*

Homepage:

www.kup.at/urologie

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

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

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

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

EINFLUSS DER METASTASENCHIRURGIE AUF CHEMOTHERAPIE-REFRAKTÄRE UROTHEL-KARZINOME

Summary

We initiated a prospective phase II trial to assess the outcome of complete surgical removal of metastases from bladder cancer with regard to survival and quality of life. Between 1995–1999, 70 patients (52 male, 18 female) with a median age of 64 years (range 30–88 years) were treated with surgical complete resection of bladder cancer metastases. Patients with asymptomatic ($n = 19$) and symptomatic ($n = 51$) secondaries from bladder cancer refractory to M-VAC therapy were included. We removed secondaries metastatic to lymphnodes (63 %), peritoneum (10 %), skin (3 %), bone

(3 %), lung (15 %) and liver (6 %) and measured survival and performance score. The median survival time was 7 months. With a one-year survival rate of 30 % and a two-year survival of 19 % prognosis is unfavourable independent from the site of metastasis. However 83 % (42/51) of the patients with symptomatic secondaries did benefit from surgery regarding quality of life, e.g. performance score and we assessed an improvement of the WHO performance score from 3.3 to 2.1 ($p = 0.005$). Surgical removal of metastases from bladder cancer refractory to systemic therapy has an impact on quality of life limited to patients with symptomatic disease.

mission aufwies [1]. Die 2- bzw. 3-Jahres-Überlebensraten betragen für diese Patientengruppe 71 bzw. 55 %. Andererseits hatten Patienten mit partieller Remission, unverändertem Krankheitsbefund oder progressiver Erkrankung ein ungünstiges mittleres Überleben von 11,11 bzw. 7 Monaten. Bislang sind keine Daten verfügbar, die den Einfluß der Metastasen Chirurgie auf die Lebensqualität dieser Patienten darstellen. Im Rahmen der Untersuchung wurde der Einfluß der Metastasen Chirurgie refraktärer Harnblasenkarzinom-Metastasen auf das Überleben und die Lebensqualität mit dem Ziel ermittelt, künftig solche Patienten selektionieren zu können, die von der Metastasen Chirurgie profitieren.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen einer prospektiven Phase II-Studie untersuchten wir den Einfluß der Metastasen Chirurgie refraktärer Harnblasenkarzinome auf das Überleben und den Allgemeinzustand. Von 1995 bis 1999 wurden 70 Patienten (52 Männer, 18 Frauen) mit einem mittleren Alter von 64 Jahren (Range: 30–88 Jahre) rekrutiert. 19 Patienten wiesen asymptomatische und 51 Patienten symptomatische Metastasen auf, welche progredient nach M-VAC-Therapie waren. Operativ entfernt wurden Lymphknotenmetastasen (63 %), Peritonealmetastasen (10 %), Hautmetastasen (3 %), Knochenmetastasen (3 %), Lungenmetastasen (15 %) und Lebermetastasen (6 %). Das mittlere Überleben betrug 7

Monate mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 30 % und einer 2-Jahres-Überlebensrate von 19 %. Patienten mit symptomatischen Metastasen profitierten hinsichtlich der Lebensqualität. 83 % der Patienten gaben eine Besserung des Allgemeinbefindens, gemessen nach WHO-Kriterien, an (3,3 vs. 2,1; $p = 0,005$). Patienten mit symptomatischen Metastasen profitierten hinsichtlich des Allgemeinbefindens von der operativen Resektion.

EINLEITUNG

Die Arbeitsgruppe um Sternberg zeigte einen Überlebensvorteil für Patienten mit metastasierten Harnblasenkarzinomen, die nach M-VAC-Chemotherapie eine operativ erzielte komplette Re-

PATIENTEN UND METHODEN

Im Rahmen der prospektiven, nicht randomisierten Phase II-Prüfung wurden 70 Patienten rekrutiert. Die systemische Chemotherapie erfolgte nach dem M-VAC-Schema (Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin, Cisplatin). Die refraktäre Erkrankung wurde als fehlendes Ansprechen oder Progress während oder nach Chemotherapie definiert. Studienendpunkte waren Überleben und Lebensqualität gemessen nach den WHO-Kriterien. 18 der 70 Patienten waren Frauen. Das mittlere Alter betrug 64 Jahre (Range: 30–88 Jahre). Die Mehrzahl der Patienten ($n = 51$) wies eine symptomatische metastasierte Erkrankung auf.

Statistik

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde nach WHO-Kriterien erfaßt und der Score getrennt nach symptomatischen und asymptomatischen Patienten prä- und postoperativ nach Fisher's Exact Test, χ^2 Test, Mantel-Haenszel-Test und Trend-Test nach Cochran/Armitage ermittelt. Das Überleben erfolgte unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode und wurde verglichen mit dem Logrank-Test.

ERGEBNISSE

Von 1995 bis 1999 wurden 70 Patienten (52 Männer, 18 Frauen) in der Urologischen Universitätsklinik Essen und dem Westdeutschen Tumorzentrum Essen rekrutiert. Das mittlere Alter zum Eintritt der Studie betrug 64 Jahre. Wir ermittelten eine perioperative Mortalität von 4 % ($n = 3$) und eine mittlere Verweildauer im Krankenhaus von 27 Tagen (Range: 12–63) (Tab. 1). Vor Metastasen Chirurgie erhielten alle Patienten eine systemische Chemotherapie. Die Chemotherapie erfolgte nach dem M-VAC-Schema. Die Zeit von der Beendigung der Chemotherapie bis zur Metastasen Chirurgie betrug im Mittel 2,3 Monate (Range: 3 Wochen bis 4 Monate). Im Rahmen der histopathologischen Aufarbeitung der resezierten Metastasen bestätigte sich bei allen Patienten der Befund eines Urothelkarzinoms. Entfernt wurden Lymphknotenmetastasen (63 %), Lungenmetastasen (15 %), Knochenmetastasen (4 %), Peritonealmetastasen (10 %),

Tabelle 1: Patientencharakteristika, bezogen auf Alter, Geschlecht, Krankenhausverweildauer sowie Tumorcharakteristika

Patientencharakteristika			
Mittleres Alter	(Jahre), [Range]	(64), [30–88]	
Geschlecht	männlich	n	52
	weiblich	n	18
Mittlere Krankenhausverweildauer	(Tage), [Range]	(27), [12–63]	
Anzahl der Zyklen an Chemotherapie	(median), [Range]	(3,2), [2–6]	
Mittlere Zeit zwischen letztem Zyklus Chemotherapie und Metastasenresektion	(Tage), [Range]	(69), [21–119]	
Tumorcharakteristika			
Primärtumor	Histopathologie	n	%
Harnblasenkarzinom	Urothelkarzinom	70	100
Metastasen (histopathol. Ergebnis)			
Urothelkarzinom		70	100
Metastasenlokalisierung	Patienten (n)	%	
Lymphknoten	44	63	
Peritoneum	7	10	
Haut	2	3	
Knochen	3	4	
Lunge	10	14	
Leber	4	6	

Lebermetastasen (6 %) und Hautmetastasen (3 %). Das mediane Überleben betrug 7 Monate. Nach 1 bzw. 2 Jahren betrug die Überlebensrate 30,7 %, bzw. 19,3 % (Abb. 1). In Korrelation zur Metastasenlokalisierung bestand kein signifikanter Überlebensunterschied. Ein weiteres Zielkriterium war der Allgemeinzustand der Patienten, gemessen vor und 8 Wochen nach operativer Therapie. Die Patienten wurden stratifiziert nach symptomatischen bzw. asymptomatischen Metastasen. Ein signifikanter Vorteil wurde ermittelt für die symptomatische Patientengruppe ($n = 51$) mit einer Verbesserung des WHO-Allgemeinzustandes von 3,3 nach 2,1 ($p = 0,005$). Im Rahmen der kasuistischen Betrachtung zeigte

sich ein Vorteil für Patienten mit

- Knochenmetastasen kombiniert mit neurologischen Ausfallerscheinungen und/oder Schmerzen,
- Peritonealmetastasen kombiniert mit Aszites,
- ulcerierten Hautmetastasen,
- Lymphknotenmetastasen mit Infiltration der Rückenmuskulatur oder Bauchwandmuskulatur,
- Pleurametastasen mit Infiltration der Thoraxwand.

Wir ermittelten für Patienten mit primär asymptomatischen Metastasen ($n = 19$) eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes nach Metastasenresektion (Abb. 2). In bezug auf das Überleben zeigte sich im Hinblick auf symptomatische versus asymptomatische Patienten kein Unterschied.

Abbildung 1: Überlebensrate (1,0 = 100 %) gemessen in Monaten in Korrelation zur operativen Therapie bei 70 Patienten mit refraktärem Urothelkarzinommetastasen

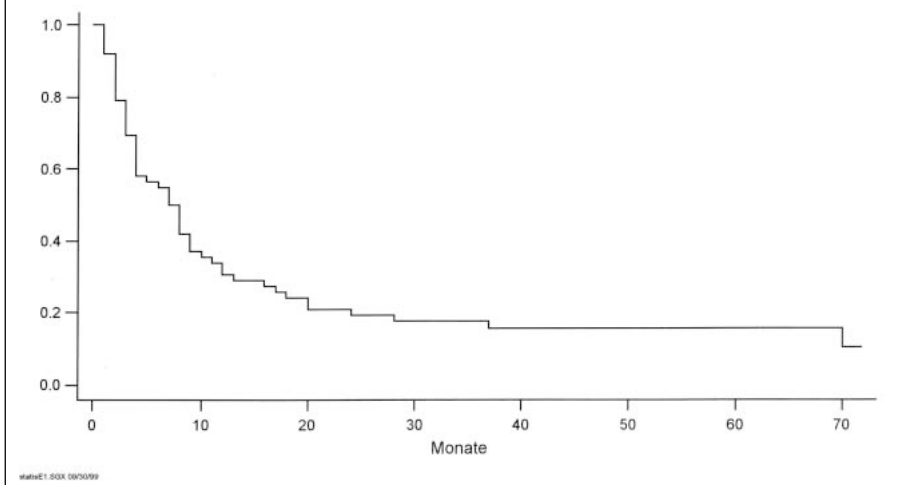
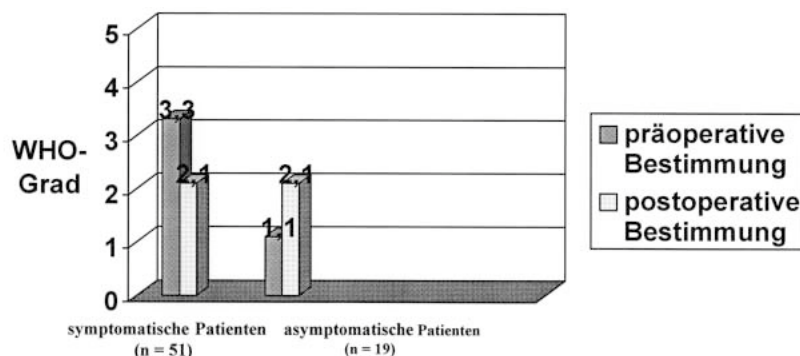


Abbildung 2: Präoperative und postoperative Bestimmung des Allgemeinbefindens gemessen nach den Kriterien der WHO. Die symptomatische Patienten-Gruppe wies einen statistischen Vorteil auf (3,3 versus 2,1; $p = 0,005$). Die primär asymptomatische Patientengruppe hingegen verschlechterte sich hinsichtlich des Allgemeinbefindens nach operativer Therapie (1,1 versus 2,1; $p = 0,007$).



DISKUSSION

Bereits Paget beschrieb im vorigen Jahrhundert den Vorgang der Metastasierung nicht als zufälliges Ereignis, sondern als eine Systemerkrankung, die einer Gesetzmäßigkeit unterliegt („Seed and Soil theory“) [2]. Lokale Therapiemaß-

nahmen wie die Metastasen-chirurgie können nur dann von kurativer Intention sein, wenn die Gesetzmäßigkeit der Metastasiering bekannt ist, oder eine effektive Systemtherapie (z. B. Chemotherapie) vorhanden ist, die eine Metastasen-chirurgie auf minimale Tumorresiduen, die nach Chemotherapie zurückbleiben, begrenzt. Die Voraussetzun-

gen sind in der Therapie von metastasierten Hodenkarzinomen erfüllt. Die Tumorausbreitung über die Lymphbahnen erfolgt für rechts- oder linksseitige Hodentumoren nach einer definierten Gesetzmäßigkeit, die festen Eingang in die Operationslehre genommen hat [3]. Nach Kenntnis der Seed and Soil therapy für Hodentumoren kann durch Metastasen-chirurgie sicher ein lymphogener Progress verhindert werden, und Patienten durch alleinige operative Entfernung der Metastasen in 50 % der Fälle geheilt werden [4]. Die Operation als alleinige Maßnahme ist auch bei Hodentumoren dann unzureichend, wenn bereits eine Tumorzellaussaat auf hämatogenem Wege vorliegt. Dies erklärt die Rate von 50 % Patienten mit systemischem Progress [4]. Mit Einführung einer effektiven Systemtherapie ist für Hodentumoren die 2. Voraussetzung einer erfolgreichen Behandlung erfüllt, was dazu führt, daß nahezu alle Patienten in Stadien der Frühmetastasierung heilbar sind [5]. Wir haben aufgrund der exzellenten Ergebnisse der Chemotherapie gänzlich auf eine primäre Metastasen-chirurgie verzichtet und führen diese nur noch nach Chemotherapie bei Vorhandensein meßbarer Tumorresiduen durch [6]. Ungünstig ist die Prognose stets dann, wenn die Systemtherapie keinen oder einen nur unzureichenden Effekt aufweist, was auch für die ansonsten mit exzellenter Prognose behafteten Hodentumor-Patienten zutrifft [7]. Im Rahmen dieser Studie sind ausschließlich solche Patienten rekrutiert worden, bei denen entweder keine effektive Systemtherapie vorliegt oder die Behandlung ohne Erfolg blieb. In

Korrelation zum Überleben wird die schlechte Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von 7 Monaten und einer 2-Jahres-Überlebensrate von 19 % deutlich. Ein Einfluß auf die Überlebenszeit durch Metastasen-chirurgie ist zudem methodisch aufgrund eines fehlenden randomisierten Vergleiches zu einer Kontrollgruppe (konservative Therapie) nicht möglich. Vor dem Hintergrund einer niedrigen Überlebensrate und operativ bedingten Mortalität von 4 % wird deutlich, daß im Gegensatz zu Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen keine Präselektion von Patienten in gutem Allgemeinzustand, ohne Symptome mit solitären Metastasen vorgenommen worden ist. Vielmehr sind 51 Patienten (83 %) aufgrund von tumorbedingten Symptomen und einem reduzierten Allgemeinzustand operiert worden. Hauptzielkriterium ist hier die Verbesserung der Lebensqualität durch Beseitigung der Symptome, was im Rahmen dieser prospektiven Untersuchung bei 82 % dieser Patienten erreicht worden ist.

Berücksichtigt man die Lebensqualität als Hauptzielkriterium, so werden bei Vorhandensein von metastasenbedingten Symptomen durch andere Arbeitsgruppen vergleichbare Ergebnisse erzielt. Führen Knochenmetastasen zu neurologischen Ausfällen, so können diese bei frühzeitiger Intervention bei 76 bzw. 89 % der Patienten gebessert werden und die Lebensqualität hat sich bei jedem 2. Patienten entscheidend verbessert [9, 10]. Gleiches gilt für symptomatische Hirnmetastasen, wo der Einsatz des „Gammaknife“ bei 94 % (n = 160) zur lokalen Kontrolle und Befund-

verbesserung geführt hat [11]. Deutlich wird der Nutzen einer Metastasen-chirurgie durch die Untersuchung von Wirth et Griss 1995, die bei Lähmungen durch Knochenmetastasen, infolge chirurgischer Intervention 79 % der Patienten (67/85) in ambulante Behandlung haben entlassen können [12]. Vergleichbare Resultate sind in der operativen Behandlung von Wirbelkörpermetastasen erreicht worden [13]. Anders ist die Indikation bei symptomlosen Patienten. Hier entscheidet sich der Therapieerfolg am Vorhandensein einer effektiven Systembehandlung [14]. So hat die Arbeitsgruppe um Green bei Kindern mit Lungenmetastasen keinen Vorteil der Metastasen-chirurgie im randomisierten Vergleich zur systemischen Chemotherapie in Kombination mit der Strahlenbehandlung ermittelt. Wird die Metastasen-chirurgie in kurativer Absicht durchgeführt, so ist die Radikalität von entscheidender Bedeutung [15]. In Korrelation zum Überleben ist dies für colorektale Karzinome von den Arbeitsgruppen Talamonti et al. 1993 und Curley et al. 1992 gezeigt worden, die bei makroskopisch belassenem Tumor kein Langzeitüberleben erreichten [8, 16]. Für urologische Tumoren haben Dienemann et al. 1995 darstellen können, daß Patienten mit vollständig resezierten Lungenmetastasen einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur unvollständigen Resektion (45 versus 12 Monate) aufweisen, ohne daß aus dieser retrospektiven Analyse generell eine Indikation zur Metastasenresektion abgeleitet werden kann [17]. Vielmehr müssen die Berichte zur Resektion nicht-symptomatischer Meta-

stasen in kurativer Absicht in Frage gestellt werden. So berichteten Kim et Loui 1992 über die erfolgreiche Resektion von Lungenmetastasen nach neoadjuvanter Immuntherapie bei Nierenzellkarzinomen in 11 Fällen (2-Jahres-Überlebensrate 100 %). Diese 11 Patienten entsprechen jedoch einer Superselektion aus einer Gesamtgruppe von 399 vergleichbar erkrankten Patienten, die keiner operativen Intervention zugeführt worden sind [18]. Vergleichbar zu unserer Untersuchung kommt die Arbeitsgruppe von Edwards et al. 1992 zu der Schlußfolgerung, daß die Lebermetastasenresektion kein Standardverfahren darstellt [19]. Bei 17 Patienten haben nur 2 Patienten länger als 2 Jahre (12 %) gelebt. Somit wird deutlich, daß die Postulate von Paget Bestand haben und eine Metastasen-chirurgie nur dann indiziert ist, wenn eine effektive Systembehandlung vorliegt oder durch Metastasen Symptome hervorgerufen werden. Eine Ausnahme in diesem Zusammenhang stellen solitäre Metastasen bei vorhandenem Primärtumor dar. Hier haben Adkins et al. 1968 bereits zeigen können, daß nur 60 % der Patienten tatsächlich Metastasen aufweisen, was die Unsicherheit der bildgebenden Diagnostik unterstreicht. 20 % weisen in der histopathologischen Begutachtung benigne Veränderungen auf, so daß die operative Resektion bei diesen Patienten wegweisenden diagnostischen Charakter hat [20].

Die positiven Ergebnisse zur Metastasen-chirurgie symptomatischer Patienten mit einer perioperativen Mortalität von weniger als 5 % und einer mittleren Krankenhausverweildauer

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Otto

Geboren 1957 in Oberhausen (Rheinland). Von 1977 bis 1983 Studium der Humanmedizin an der Universität-Gesamthochschule Essen. 1983 Ärztliche Prüfung und Approbation, danach Assistenzarzt an der Chirurgischen Klinik des Evangelischen Krankenhauses in Mülheim/Ruhr an den Abteilungen für Allgemeine Chirurgie, Unfallchirurgie und Gefäßchirurgie tätig. 1987 Promotion. Seit 1987 wissenschaftlicher Mitarbeiter der Urologischen Universitätsklinik der Universität-Gesamthochschule Essen. 1989 Wiss. Assistent an der Urologischen Universitätsklinik der Universität-Gesamthochschule Essen. 1990 Aufbau des Labors für Experimentelle Urologie der Urologischen Universitätsklinik Essen; experimentelle Untersuchungen zur Invasion und Metastasierung urologischer Tumoren. Seit 1990 Koordination und Leitung von onkologischen Studien der Phasen I (n = 3), II (n = 16) und III (n = 9). Von 1991 bis 1994 Projektleiter im Sonderforschungsbereich „Genetische und biochemische Grundlagen der Kanzerogenese und Metastasierung“. 1991 Aufbau einer Forschungsgruppe mit dem Metastasis Research Program der Michigan Cancer Foundation. 1992 Patentanmeldung: Method of determining metastasis potential of tumor cells (United States Serial No. 07/913, 107). Seit 1993 Facharzt für Urologie. Seit 1994 Oberarzt an der Urologischen Universitätsklinik Essen. Seit 1997 Mitglied der konzertierten Aktion Stammzelltransplantation. 1998 DE-Patentanmeldung 1984706-6: Verwendung von Pertussistoxin zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

Priv.-Doz. Dr. Otto ist in zahlreichen wissenschaftlichen Fachgesellschaften tätig, wie z. B. seit 1992 Mitglied der AUO-Studienkommission Blasentumoren; 1992 Mitwirkung am Aufbau des AUO-Sekretariates; von 1994 bis 1998 Mitglied im Vorstand der AUO; seit 1996 Auditor für den Bereich Transplantation der AUO; seit 1997 Auditor der ESUOE (European Society for Urological Oncology and Endocrinology) sowie Mitglied in nationalen und internationalen Fachgesellschaften. Er ist Träger zahlreicher Auszeichnungen sowie Projektleiter von fachspezifischen Studien.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Thomas Otto
Klinik für Urologie, Med. Einrichtungen der Universität Gesamthochschule Essen
D-45122 Essen, Hufelandstraße 55



von 4 Wochen dürfen nicht über die Grenzen der lokalen Therapie bei metastasierter Erkrankung hinwegtäuschen.

Literatur:

1. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI et al. M-VAC for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1988; 139: 461–9.
2. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889; 1: 571–3.
3. Weißbach L, Boedefeld EA. Localization of solitary and multiple metastases in stage II non seminomatous testis tumor as basis for a modified staging lymph node dissection in stage I.

J Urol 1987; 138: 77–82.

4. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH. Immediate adjuvant chemotherapy vs observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987; 316: 1433–8.
5. Horwich A, Stenning S. Initial chemotherapy for stage II testicular non-seminoma. *World J Urol* 1994; 12: 148–50.
6. Goepel M, Recker R, Otto T, Kregg S, Rübber H. Results of postchemotherapy adjunctive retroperitoneal lymph node dissection in non seminomatous germ cell cancer patients. *Urol Int* 1997; 579: 93–7.
7. Wood DP, Herr HW, Motzer PR, Reuter V, Sogani PC, Morse MI, Bosl GJ. Surgical resection of solitary metastases after chemotherapy in patients with non seminomatous germ cell tumors and

elevated serum tumor markers. *Cancer* 1992; 60: 2354–7.

8. Talamonti MS, Shumate CR, Carlson GW, Curley SA. Locally advanced carcinoma of the colon and rectum involving the urinary bladder. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1993; 177: 481–7.
9. Jonsson B, Sjoestroem L, Olerud C, Andreasson L, Bing J, Rauschnig W. Outcome after limited posterior surgery for thoracic and lumbar spine metastases. *Eur Spine J* 1996; 5: 36–44.
10. Sundaresan N, Choi IS, Hughes JE, Sachdev VP, Berenstein A. Treatment of spinal metastases from kidney cancer by presurgical embolization and resection. *J Neurosurg* 1990; 73: 548–54.
11. Kihlstroem L, Karlsson B, Lindquist C. Gamma knife surgery for cerebral metastases. Implications for survival based on 16 years experience. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 1993; 61 (Suppl 1): 45–50.
12. Wirth Th, Griss P. Die operative Behandlung ossärer Metastasen. *Dtsch Ärzteblatt* 1995; 92: 1580–4.
13. Missenard G, Lapresle P, Cote D. Local control after surgical treatment of spinal metastatic disease. *Eur Spine J* 1996; 5: 45–50.
14. Heij HA, Vos A, de Kraker J, Voute PA. Prognostic factors in surgery for pulmonary metastases in children. *Surgery* 1994; 115: 687–93.
15. Green DM, Breslow NE, Li Y, Grundy PE, Shochat SI, Takashima J, d'Angio GJ. The role of surgery excision in the management of relapsed Wilms' tumor patients with pulmonary metastases: a report from the National Wilms' Tumor Study. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 728–33.
16. Curley SA, Carlson GW, Shumate CR, Wishnow KI, Ames FC. Extended resection for locally advanced colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1992; 163: 553–9.
17. Dienemann H, Piltz St, Schildberg F-W. Chirurgische Aspekte bei Lungenmetastasen. *Dtsch Ärzteblatt* 1995; 92: 3555–61.
18. Kim B, Louie AC. Surgical resection following interleukin 2 therapy for metastatic renal cell carcinoma prolongs remission. *Arch Surg* 1992; 127: 1343–9.
19. Edwards WH Jr, Sawyers JL, Adkins RB Jr. Major hepatic resection: an update. *South Med J* 1990; 83: 18–22.
20. Adkins PC, Wesselhoeft CW Jr, Newman W, Blades B. Thoracotomy on the patient with previous malignancy: Metastasis or new primary? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1968; 56: 351–61.

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](#)