

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Diagnostik und Therapie des
hormonrefraktären Prostatakarzinoms**

Heidenreich A

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2004; 11 (Sonderheft

6) (Ausgabe für Österreich), 15-19

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

DIAGNOSTIK UND THERAPIE DES HORMONREFRAKTÄREN PROSTATAKARZINOMS

EINLEITUNG

Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom (HRPCA) entwickelt sich ca. 18 bis 36 Monate nach Androgenablation durch subkapsuläre Orchiektomie, Applikation von Antiandrogenen und/oder LHRH-Analoga wegen eines virginell metastasierten PCA. Der asymptomatische, durch steigende PSA-Serumwerte gekennzeichnete Progreß geht dem symptomatischen, durch schmerzhafte Knochenmetastasen, Anämie, Thrombozytopenie und einer Reduktion des körperlichen Allgemeinzustandes geprägten Progreß um ca. 9–12 Monate voraus (Tab. 1).

Die derzeitige Therapie des HRPCA ist unabhängig vom Behandlungsbeginn als palliative Option ohne kurative Intention zu sehen, obwohl mit der Docetaxel-basierten Chemotherapie erstmals eine Überlebensverlängerung von 2,5 Monaten erzielt werden konnte. Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine zusammenfassende Übersicht über die derzeitigen Therapiemodalitäten, die möglichst im Rahmen klinischer Studien erfolgen sollten.

DEFINITION DES HRPCA

Ein wichtiges klinisches Problem stellte bis vor kurzem der fehlende Konsensus bezüglich der Definition von HRPCA und therapeutischer Ansprechkriterien dar, der einen objektiven Vergleich der multiplen Phase I- und Phase II-Studien sowie das sinnvolle Design innovativer Studien erschwerte. Die PSA Working Group hat eine derartige Empfehlung im Rahmen eines Konsensus-Meetings ausgesprochen, die sich international durchgesetzt hat und dargestellt werden soll:

- Testosteronserumspiegel im Kastrationsbereich (50 ng/ml),
- 3maliger konsekutiver PSA-Anstieg im Abstand von 2 Wochen, der mindestens 2fach über dem ehemaligen PSA-Nadir liegen sollte,
- PSA-Anstieg nach Anti-Androgenentzug,
- Progression bidimensional nachweisbarer Metastasen.

Problematisch erscheint beim HRPCA die Tatsache, daß es sich um ein sehr heterogenes Erkrankungsstadium handelt, das eine Vielzahl von Patientenkollektiven mit differenter biologischer Aggressivität des HRPCA zusammenfaßt. Das durchschnittliche mittlere Überleben variiert erheblich zwischen den einzelnen Gruppen und muß sowohl beim Studiendesign als auch bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden, um adäquate klinische Schlußfolgerungen zu ziehen.

PROGNOSEFAKTOREN DES HRPCA

Bei dem sehr heterogenen Kollektiv des HRPCA erscheint die Identifikation klinischer Prognosefaktoren sinnvoll, um zwischen Patientengruppen zu differenzieren, die aufgrund ihrer individuellen Tumorbiologie von verschiedenen Therapieansätzen profitieren könnten.

Der Allgemeinzustand des Patienten gemessen an einem Karnofsky-Index

</> 80 % erscheint als wichtiger Prognosefaktor, der als unabhängige Variable sowohl mit der Ansprechrate als auch mit der Überlebenszeit korreliert. Ein niedriger Hämoglobinspiegel wurde mit anderen negativen Prädiktoren (hoher PSA-Serumspiegel, niedriger Karnofsky-Index, begleitendes Fatigue-Syndrom) als Marker für eine ungünstige Prognose identifiziert. Ein PSA-Abfall > 50 % nach Einleitung einer systemischen Chemotherapie scheidet mit einem signifikanten Überlebensvorteil einherzugehen. Smith et al. demonstrierten, daß der PSA-Abfall > 50 % 8 Wochen nach Therapiebeginn mit einer signifikanten Lebensverlängerung von 91 Wochen gegenüber 38 Wochen einhergeht. Molekulare Marker haben sich für die Prognosebeurteilung des HRPCA noch nicht durchsetzen können.

CHEMOTHERAPIE DES HRPCA

Bevor eine Chemotherapie des PCA in Erwägung gezogen wird, müssen alle primären und sekundären Optionen der Hormontherapie ausgeschöpft sein, um dem biologischen Progressionsverlauf des PCA gerecht zu werden. Insbesondere dem Antiandrogenentzug 4–6 Wochen vor Initiierung einer zytostatischen Therapie kommt eine wichtige Rolle zu, da durch diese Maßnahme ein signifikantes PSA-Ansprechen in ca. 40 % der Patienten für ein Intervall von ca. 6 Monaten erzielt werden kann. Die Thera-

Tabelle 1: Überlebenszeiten des HRPCA in Abhängigkeit vom Metastasenstatus und der klinischen Symptomatik

Patientencharakteristik	Mittleres Überleben
PSA-Progression, keine nachweisbaren Metastasen	52 Wochen
PSA-Progression, wenige Metastasen, keine Symptome	41 bis 52 Wochen
PSA-Progression, massive Metastasen, keine Symptome	10 bis 28 Wochen
PSA-Progression, wenige Metastasen, Symptome	32 bis 41 Wochen
PSA-Progression, massive Metastasen, Symptome	10 bis 28 Wochen

pie mit LHRH-Analoga sollte unter der Chemotherapie aufrechterhalten werden, nachdem Manni et al. signifikant verkürzte Überlebensraten ohne zentrale Androgendeprivation aufzeigen konnten.

Die Chemotherapie des HRPKA war bisher mit einer deprimierend geringen Ansprechrate und einer hohen Frequenz behandlungsassoziierter Nebenwirkungen verbunden. In einer zusammenfassenden Analyse von 26 zwischen 1991 und 1997 durchgeführten klinischen Studien dokumentierten Yagoda und Petrylak eine objektive Ansprechrate von 8,7 % ohne Überlebensbenefit. In einer kürzlich publizierten Übersicht unter Berücksichtigung innovativer Zytostatika zeigten Heidenreich et al. jedoch Ansprechraten von bis zu 80 % auf, ein positiver Effekt auf das Überleben konnte für Taxotere erstmalig nachgewiesen werden.

Estramustinphosphat-basierte Chemotherapie

Estramustinphosphat (EMP), eine Kombination von Östradiol und N-Lost, kommt seit den 70er Jahren zur Therapie des HRPKA zum Einsatz. Die Ansprechraten von ca. 20 % mit einer mittleren Ansprechdauer von ca. 3 Monaten blieben konstant, ebenso die hohe Nebenwirkungsrate von bis zu 70 %, die bei 35 % der Patienten zu einem frühzeitigen Therapieabbruch führt.

Nachdem in In vitro-Studien ein additiver Effekt von EMP in der Kombinationstherapie mit Taxanen, Vincaalkaloiden und Polypodopytoxinen nachweisbar war, wurde die Kombination Vinblastin, Etoposid, Paclitaxel oder Docetaxel mit EMP in prospektiven randomisierten oder prospektiven einarmigen Studien kombiniert (Tab. 2). Die Kombination EMP/VBL zeigte zwar eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls um ca. 6 Wochen, hatte aber keinen Einfluß auf das Überlebensintervall. Die Kombination von EMP,

Tabelle 2: Resultate der EMP-basierten Chemotherapie

Autor	N	CR/PR	PSA↓ > 50 %	Überleben
EMP und Vinblastin				
Seidman	25	40 %	54 %	7 Monate*
Hudes	201	20 %	25 %	12 Monate ¹
Albrecht	92	no data	37 %	11 Monate ¹
EMP und Etoposid				
Pienta	62	53 %	39 %	13 Monate
Pienta	42	50 %	52 %	44 (38 vs 91 Wo) ²

*mittlere Ansprechdauer; ¹mittleres Überleben im EMP/VBL-Arm besser als für VBL alleine (9 Monate and 10 Monate); ²mittleres Überleben bei PSA-Respondern signifikant besser als bei Non-Respondern

Etoposid und Paclitaxel resultierte in einer Ansprechrate von 65 %, aber einer mittleren Ansprechdauer von nur 3,2 Monaten ohne Einfluß auf das Überlebensintervall.

Um die Toxizitäten der systemischen Chemotherapie zu senken, wurde Etoposid (100 mg/die) in wenigen Studien oral in Kombination mit EMP (840 mg/die) appliziert. Auch wenn die allgemeine und die gastrointestinale Nebenwirkungsrate auf 10 % bzw. 25 % gesenkt werden konnte, betrug die objektive Ansprechrate lediglich 39 % bei einer mittleren Ansprechdauer von 8 Wochen und einem mittleren Überleben von nur 50 Wochen. Ausgeprägte Beinödeme und Übelkeit repräsentieren die häufigsten Nebenwirkungen, eine Dosisreduktion von Etoposid wegen hämatotoxischer Nebenwirkungen war bei 25 % der Patienten notwendig. Obwohl das genannte Schema eine Alternative zu vielen systemisch applizierten zytotoxischen Regimen darstellen könnte, hat auch diese Kombination keinen positiven Einfluß auf das Langzeitüberleben.

Derzeit wird in klinischen Studien die Kombination von EMP mit Docetaxel geprüft. Die Therapie führt zu ungewöhnlich hohen objektiven PSA-Ansprechraten im Bereich von 60–80 %, ein positiver Effekt bezüglich der Verbesserung des tumorspezifischen Überlebens konnte bisher jedoch weder für das asympto-

matische noch für das symptomatische HRPKA nachgewiesen werden. Lediglich im Vergleich zu Mitoxantron zeigt die Kombination EMP/Docetaxel ein um ca. 6 Monate verlängertes tumorspezifisches Überleben, so daß der Taxan-basierten Chemotherapie heutzutage sicher der Vorzug zu geben ist.

Anthrazykline

Einzelsubstanzen aus der Gruppe der Anthrazykline wurden extensiv beim HRPKA untersucht und erreichten objektive Ansprechraten von 20–35 %, eine mittlere Ansprechdauer von 3–4 Monaten bei fehlendem Überlebensbenefit. Ein palliativer Effekt durch Epirubicin, Mitomycin oder Doxorubicin ist zwar bei 70–80 % der Patienten meßbar, hält jedoch im Mittel nur ca. 4 Monaten an, so daß einer Monotherapie des HRPKA mit diesen Substanzen keine relevante Rolle im modernen Management zukommt. Pharmakologische Fortentwicklungen der Anthrazykline wie das liposomal pegylierte Doxorubicin wurden unter der Vorstellung einer verbesserten Tumorspezifität in die Therapie des HRPKA integriert. In einer prospektiven randomisierten Phase II-Studie wiesen Heidenreich et al. Ansprechraten von 35 % bei einer mittleren Wirkdauer von 3–4 Monaten und einem deutlich erhöhten Nebenwirkungsprofil nach, so daß insbesondere bei den hohen Kosten ein sinnvoller klinischer Ein-

satz der Substanz beim HRPKA fraglich erscheint.

Verschiedene Kombinationstherapien wie Doxorubicin und 5-FU, Doxorubicin und Ketokonazol, Doxorubicin und Ketokonazol, Vinblastin, EMP sowie Epirubicin und Cisplatin bzw. Epirubicin, EMP und Cisplatin erreichten zwar PSA-Ansprechraten von 45–70 %, die im Mittel jedoch nur 6–8 Monate anhielten und nicht in einem verlängerten Überleben resultierten. Lediglich die Kombinationstherapie von Doxorubicin (40 mg/m²) und EMP (840 mg/die) mit dosiseskalierendem Cyclophosphamid (800–2000 mg/m²) resultierte in einer positiven PSA-Antwort von 46 %, die im Mittel 23 Monate andauerte. An Nebenwirkungen dominierte die Hämatotoxizität bei 33 %, die einfach ohne Wachstumsfaktorgabe gehandhabt werden konnte. Aufgrund des langen progressionsfreien Intervalls der PSA-Responder bietet dieses Regime in erfahrenen Händen eine interessante Alternative zu den Taxan-basierten Regimen.

Das Anthrazyklin Mitoxantron (12 mg/m²) hat bei niedrigem PSA-Ansprechen von 12 % ausschließlich eine palliative Indikation bei symptomatischen HRPKA, nachdem Moore et al. eine signifikante Schmerzreduktion bei 36 % der symptomatischen HRPKA erzielten. Basierend auf diesen Erfahrungen wurde eine prospektive randomisierte Phase-III-Studie zur Anwendung von Mitoxantron/Prednisolon (MP) versus Prednisolon (P, 10 mg/die) mit dem primären Ziel der Schmerzreduktion initiiert. Die Kombinationstherapie erreichte bei 29 % der Patienten über ein mittleres Zeitintervall von 42 Wochen eine signifikante Schmerzreduktion im Vergleich von nur 12 % über 18 Wochen in der Prednisolongruppe. Neben der reinen Schmerzpalliation wird in der MP-Gruppe ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität über ein längeres Zeitintervall (19 versus 7 Wochen) gemessen mit dem EORTC

QLQ 30 sowie dem prostata-spezifischen P14 (QOLM-P14) erreicht. Auf der Basis der genannten Resultate wurde die MP-Kombination in den USA von der FDA als Standardregime zur Therapie des symptomatischen HRPKA zugelassen. Eine ähnlich konzipierte Studie der CALGB verglich Mitoxantron/Hydrocortison (MHC) prospektiv gegen HC mit dem primären Zielkriterium der Überlebensverlängerung und den sekundären Endpunkten des progressionsfreien Intervalls, der Verbesserung der Lebensqualität sowie des objektiven PSA-Ansprechens. Weder das mittlere Überleben (12,3 vs. 12,6

Monate) noch die Progressionsrate (31 % vs. 27 %) oder das PSA-Ansprechen (19 % vs. 14 %) zeigten einen signifikanten Vorteil für die Kombinationstherapie.

Bei schmerztherapeutisch ähnlich effektiven Behandlungsoptionen sollte die relativ hohe therapieassoziierte Toxizität von Mitoxantron bei einem Patientenkollektiv mit limitierter Überlebenszeit durchaus berücksichtigt werden. Bisphosphonate erreichen eine Schmerzfreiheit oder -reduktion bei 75–90 % der Patienten und weisen ein geringeres Nebenwirkungsprofil auf.

Tabelle 3: Sekundäre Zielkriterien

	Docetaxel 3 wchtl.	Docetaxel wchtl.	Mitoxantron wchtl.
Schmerzansprechrates*			
n, auswertbar	153	154	157
Ansprechrates (%)	35	31	22
P-Wert (vs. Mitoxantron)	0,01	0,07	–
PSA-Ansprechrates*			
n, auswertbar	291	282	300
PSA Ansprechrates (%)	45	48	32
P-Wert (vs. Mitoxantron)	0,0005	< 0,0001	–
Tumoransprechrates*			
n, auswertbar	141	134	137
Ansprechrates (%)	12	8	7
P-Wert (vs. Mitoxantron)	0,1	0,5	–

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der laufenden prospektiv randomisierten Phase III-Studie Mitoxantron/Prednisolon versus Ibandronat in der Therapie des HRPKA mit schmerzhaften Knochenmetastasen. Studienleitung: PD Dr. med. A. Heidenreich, Rekrutierungsdauer: bis 12/2002

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Histologisch nachgewiesenes PCA	Asymptomatischer PSA-Progreß
Anti-Androgenentzug	Komplette Androgenblockade
Kein Estramustinphosphat innerhalb der letzten 6 Wochen	Aktive Estramustinphosphat-Therapie
Lebenserwartung > 6 Monate	Chemotherapie innerhalb der letzten 6 Wochen
Adäquate renale, hepatische und Knochenmarksfunktion	Radiatio innerhalb der letzten 6 Wochen
Normale kardiale Pumpfunktion	Anderweitige aktive Studienteilnahme
Schmerzhafte Knochenmetastasen	Zweitmalignom
Schriftliche Einverständniserklärung	Psychiatrische Erkrankung

Suramin

Suramin wurde als Inhibitor des TGF- β 2 große Beachtung geschenkt, nachdem unter In vitro-Bedingungen eine hohe Aktivität gegen hormonrefraktäre PCA-Zelllinien nachgewiesen wurde. Unter klinischen Bedingungen zeigte sich ein PSA-Ansprechen in bis zu 75 % der Patienten bei einer hohen Frequenz therapieassoziiierter Nebenwirkungen wie Fatigue, Übelkeit, Anorexie und Neurotoxizität. Lediglich in einer großen placebokontrollierten, prospektiven, randomisierten Studie an 458 Patienten mit HRPKA war die Kombination Suramin/Hydrocortison gegenüber Placebo/Hydrocortison mit einer signifikanten Schmerzreduktion (43 % vs. 28 %), einer signifikant verlängerten Ansprechdauer (240 vs. 69 Tage) sowie einem deutlich geringeren Progressionsrisiko (1,0 vs. 1,5) vergesellschaftet. Ein Überlebensvorteil konnte für die Kombinationstherapie nicht attestiert werden, so daß Suramin aufgrund des Toxizitätsprofils keine große Zukunft in der Therapie des HRPKA erlangen wird.

Taxane

Nachdem nahezu alle in der Vergangenheit applizierten Zytostatika die gleiche deprimierend geringe Ansprechrate von 20–40 % ohne Überlebensbenefit aufweisen, muß die Frage nach den zugrunde liegenden Mechanismen gestellt werden. Ursächlich in die Chemorefraktärität involviert sind u. a. molekulare Spezifitäten des HRPKA wie Überexpression des anti-apoptotischen Onkogens Bcl-2, durch Mutationen bedingte Inaktivierung des zellzykluskontrollierenden p53 sowie Downregulation des Apoptose-fördernden Bax-Genes in nahezu allen Tumorzellen. Die Substanzgruppe der Taxane (Paclitaxel, Docetaxel) weist neben der Inhibierung des Zytoskelettes die Fähigkeit zur Phosphorylierung und Inaktivierung des Bcl-2 auf, so daß Apoptosewege

wiederhergestellt werden können. Dabei kommt dem Docetaxel aufgrund spezifischer pharmakologischer Eigenschaften ein größerer Stellenwert zu als dem Paclitaxel.

Auf dem diesjährigen ASCO wurden 2 prospektiv randomisierte klinische Phase III-Studien vorgestellt, die erstmals einen Überlebensbenefit für Patienten mit HRPKA nachweisen konnten. In der TAX 327-Studie wurde Docetaxel in 3wöchentlichen Intervallen (75 mg/m²) und Docetaxel in wöchentlichen Intervallen (30 mg/m²) gegen Mitoxantron/Prednison (12 mg/m²) evaluiert. Es fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil von 2,5 Monaten (18,9 versus 16,4 Monate) für die 3wöchentliche Docetaxeltherapie, zudem war das progressionsfreie Intervall signifikant verlängert und die PSA-Ansprechrate signifikant erhöht (Abb. 1, Tab. 3). In der SWOG 9916-Studie wurden Docetaxel/Estramustin (60 mg/m², 3 x 280 mg an Tag 1–5) gegen Mitoxantron/Prednison getestet. Auch hier fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil von 2 Monaten für den Docetaxel-Arm. Die Chemotherapie mit Docetaxel in 3wöchentlichen Intervallen stellt

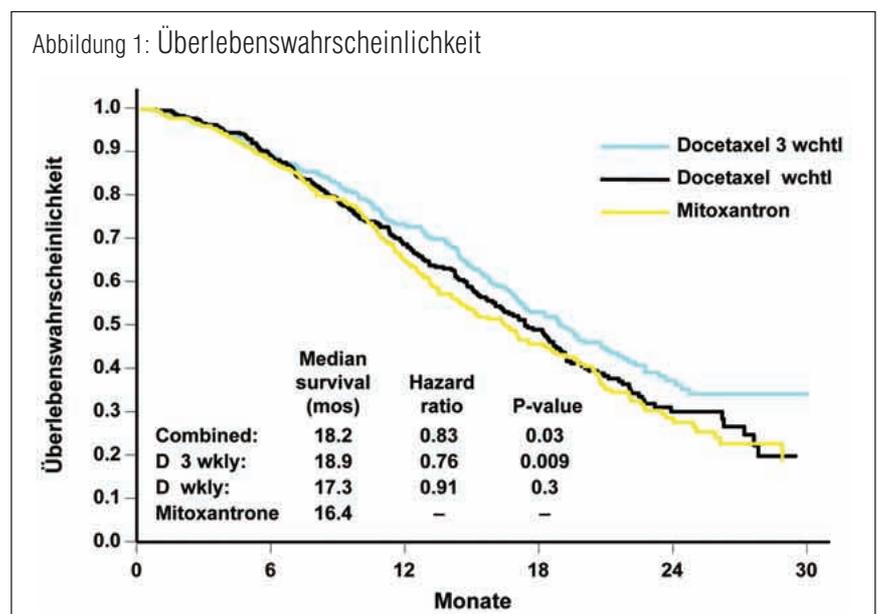
derzeit die Standardtherapie in der Behandlung des HRPKA dar.

Die Kombinationstherapie von Docetaxel (60 mg/m²) und Mitoxantron (8 mg/m²) wurde prospektiv an einem Kollektiv von 97 Patienten mit einem HRPKA im asymptomatischen Progreß bezüglich der PSA-Ansprechraten und der progressionsfreien Überlebenszeit geprüft. Es fand sich ein signifikanter PSA-Abfall von mind. 50 % bei 71 % der Patienten, das mittlere progressionsfreie Intervall lag bei 17 Monaten, so daß diese Kombination eine sinnvolle Ergänzung zur Docetaxel-Monotherapie darstellt.

NICHT-ZYTOTOXISCHE THERAPIEALTERNATIVEN

Das symptomatische ossär metastasierte HRPKA ist durch eine kurze mittlere Überlebenszeit von ca. 40 Wochen gekennzeichnet, so daß ausschließlich palliative Therapieoptionen mit hoher analgetischer

Abbildung 1: Überlebenswahrscheinlichkeit



Potenz und minimaler Nebenwirkungsrate zur Anwendung kommen sollten. Nachdem histomorphometrisch nahezu alle osteoblastischen Metastasen des HRPCA osteolytische Randzonen aufweisen, die für die Freisetzung von Schmerzmediatoren und Wachstumsfaktoren verantwortlich zu machen sind, fanden auch die Bisphosphonate Eingang in die Therapie des HRPCA. In einer großen einarmigen prospektiven Studie an 85 Patienten konnten Heidenreich et al. eine Schmerzfreiheit und -reduktion um mindestens 50 % bei 75 % der Patienten durch die orale Applikation von Clodronat (1600 mg/die) erzielen. Die intravenöse Anwendung von Ibandronat (6 mg i. v. alle 3 Wochen) hat eine signifikante Schmerzreduktion bei 88 % der Patienten induziert. In beiden Studien war das Nebenwirkungsprofil äußerst mild und durch gastrointestinale Symptome in 5 % oder grippeähnliche Begleiterscheinungen in 12 % der Patienten charakterisiert. Diese äußerst positiven Resultate führten zur Initiierung einer prospektiv randomisierten klinischen Phase III-Studie „Mitoxantron/Prednosolon versus Ibandronat“ (Tabelle 4) der AUO der Deutschen Krebsgesellschaft, die noch aktiv rekrutiert.



Prof. Dr. med. Axel Heidenreich

Geboren 1964 in Hanau/Main, Deutschland. Von 1983 bis 1990 Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. 1992 Approbation, 1992 Promotion summa cum laude („Ätiologie und Pathogenese der Urolithiasis bei Ratten mit portokavaler Anastomose“) an der Ruhr-Universität Bochum. 1996 Facharzt für Urologie, Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Köln. Von 1997 bis 1999 Leitender Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Köln. 1998 Habilitation, Erteilung der Venia legendi für das Fach Urologie. Seit 01.02.99 Leitender Oberarzt an der Klinik für Urologie der Philipps-Universität Marburg. Zahlreiche wissenschaftliche Auszeichnungen (u.a. Paul Mellin-Preis der Nordrhein-westfäl. Gesellschaft für Urologie 1989 u. 1998; Peter Bischoff-Preis der Norddt. Gesellschaft für Urologie 1995; Heinrich Warner-Preis für Urologische Onkologie 1997, Maximilian-Nietze-Preis der DGU 2002). Seit 01.01.2004 Leiter des Bereiches Urologische Onkologie, Universität zu Köln.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Axel Heidenreich
Leiter Bereich Urologische Onkologie, Klinik und Poliklinik für Urologie,
Universität zu Köln
D-50931 Köln, Joseph-Stelzmann-Straße 9
E-mail: axel.heidenreich@uk-koeln.de

ZUSAMMENFASSUNG

Das HRPCA ist durch eine hohe Chemorefraktärität gekennzeichnet, die die Entwicklung einer kurativen oder lebensverlängernden Therapie noch nicht zugelassen hat. Docetaxel hat erstmals zu einer Lebensverlängerung dieser Tumorentität geführt und stellt die derzeitige Standardtherapie dar. Weitere Entwicklungen

bezüglich sinnvoller Kombinations-therapien müssen in Zukunft versuchen, diese Behandlungsergebnisse weiter zu verbessern.

Eine zytotoxische Monotherapie mit EMP oder Substanzen aus der Gruppe der Anthrazykline entspricht aufgrund des geringen Wirkungsspektrums nicht mehr dem modernen Standard der Therapie des HRPCA und sollte unterlassen werden.

Literatur: beim Verfasser

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](#)