

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Photodynamische Therapie von  
Neoplasien und Karzinomen des  
Ösophagus und der Gallenwege**

Haas T, Berr F, Strasser M

Wenter C

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

*2004; 2 (Sonderheft 1), 34-38*

Österreichische Gesellschaft  
für Gastroenterologie und  
Hepatology

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



**ÖGGH**

Österreichische Gesellschaft  
für Chirurgische Onkologie

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

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


Homepage:

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

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

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase  
and Scopus

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

Member of the 

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

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

# Photodynamische Therapie von Neoplasien und Karzinomen des Ösophagus und der Gallenwege

Th. Haas, M. Strasser, Ch. Wenter, F. Berr

Die photodynamische Therapie (PDT) beruht auf der Verabreichung eines Photosensibilisators (5-Aminolaevulinsäure [ALA] oder Porfimer), der in Tumorgewebe akkumuliert und dessen Photoaktivierung mit rotem Laserlicht zur Zerstörung der malignen Zellen führt. Die tumorizide Wirkung ist für die ALA-PDT am Ösophagus auf 2 mm, für die Porfimer-PDT an den Gallenwegen auf 4 mm Eindringtiefe begrenzt. PDT-Indikationen zeichnen sich am Ösophagus und den Gallenwegen ab. Die ALA-PDT (oder die Porfimer-PDT) von diffusen, hochgradigen, intraepithelialen Neoplasien (HGIN) weist eine geringere Mortalität und Morbidität auf als die Ösophagusresektion, vorausgesetzt, die Patienten bleiben wegen des Rezidivrisikos in regelmäßiger endoskopischer Nachkontrolle. Geeignete Befunde von Frühkarzinomen oder lokalisierten HGIN sollten primär endoskopisch mukospektomiert (EMR) werden. Mukosale Karzinome jenseits des Stadiums T1m2 sollten kurativ mit Ösophagusresektion behandelt werden. Ein prospektiver Vergleich der Kombination EMR plus Porfimer-PDT mit der Ösophagektomie steht bei Barrett-Frühkarzinomen (Stadien T1m3 bis T1sm2) noch aus. Die palliative Therapie stenosierender Ösophaguskarzinome erfolgt mit selbstexpandierenden Metallstents und nur in Ausnahmefällen mit Porfimer-PDT, wenn sich die Tumorlokalisation für eine Stentversorgung nicht eignet. Bei der palliativen Behandlung nicht-resezierbarer, perihilärer Gallenwegkarzinome zeigte die Porfimer-PDT kombiniert mit Gallenwegdrainagen einen klaren Vorteil in der Überlebenszeit und Lebensqualität gegenüber der Versorgung nur mit Endoprothesen. Das nicht-resezierbare perihiläre Gallenwegkarzinom mit drainagerefraktärer mechanischer Cholestase ist eine Indikation für die Porfimer-PDT, welche aber den tiefer (8–10 mm) infiltrierenden Primärtumor nicht eradiziert. Deshalb ist die PDT nach 6–12 Monaten zu wiederholen, um Segmentastverschlüsse und Cholestase bei Progression zu verhindern. Laufende Phase-II-Studien versuchen, eine größere tumorizide Eindringtiefe der PDT mit neueren Photosensibilisatoren zu erzielen und die etablierte Porfimer-PDT zur multimodalen Therapie mit Radiochemo- oder Chemotherapie zu kombinieren.

Photodynamic therapy (PDT) employs the administration of a photosensitizing drug (e.g. 5-aminolevulinic acid [ALA] or porfimer), which selectively accumulates in malignant tissue, and the photoactivation with red laser light to destroy malignant cells. Tumorizidal tissue penetration of the laser light is limited to 2 mm for ALA-PDT in the esophagus and to 4 mm for Porfimer-PDT in the bile ducts. Emerging indications for PDT are curative treatment of certain mucosal tumors in the esophagus and palliative therapy of non-resectable perihilar bile duct carcinoma. ALA-PDT (or porfimer-PDT) for curative treatment of diffuse high-grade intraepithelial neoplasia (HGIN) in Barrett's esophagus shows less mortality and morbidity than esophagectomy, however the patient has to comply with endoscopic surveillance for the risk of recurrent HGIN or carcinoma. Localized HGIN or suitable mucosal carcinoma in Barrett's esophagus should be removed with endoscopic mucosal resection (EMR). Mucosal carcinomas with invasion beyond stage T1m2 should be treated for cure with esophagectomy. EMR combined with PDT could be an alternative for cure of early cancer in Barrett's esophagus (stages T1m3 to T1sm2), but prospective data are missing. Self-expanding metal stents (SEMS) rather than porfimer-PDT are preferable for palliative treatment of obstructing carcinoma of the esophagus, except in locations unsuitable for stent placement. For treatment of non-resectable perihilar bile duct cancer porfimer-PDT combined with biliary endoprosthesis has shown a clear benefit in survival time and quality of life as compared with endoprosthesis only. However, it does not eradicate the primary tumor at the bile ducts extending into the bile duct wall beyond the tumorizidal tissue penetration of porfimer-PDT. Hence, PDT may be required every 6–12 months to avoid occlusion of segmental bile ducts by tumor progression. PDT should be available for treatment of non-resectable bile duct cancer. Phase-II trials are in progress to improve the tumorizidal penetration of PDT by use of novel photosensitizers and to use the established porfimer-PDT in combination with radiochemotherapy or chemotherapy. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2004; 2 (Sonderheft 1): 34–8.

Die photodynamische Therapie (PDT) dient der örtlichen Abtragung von Tumorgewebe. Das Prinzip der PDT beruht auf der intravenösen oder oralen Verabreichung einer photosensibilisierenden Substanz, die sich bevorzugt im Tumorgewebe anreichert und nach einem geeigneten Zeitintervall durch Laserlichtbestrahlung des Tumors photochemisch aktiviert wird. Dabei entstehen freie Radikale, insbesondere Singlet-Sauerstoff aus molekularem O<sub>2</sub>, die zu Zelltod von Tumorzellen und Ne endothelien führen [1]. Der tumorizide Effekt ist semi-selektiv für Tumorgewebe bei völliger bzw. weitgehender Schonung von Bindegewebe und normalen Epithelien. Dieses Therapieprinzip wurde vor 100 Jahren an Basaliomen mit Eosin als topischem Photosensibilisator durch von Tappeiner beschrieben [2] und seit den 1980er Jahren durch Einführung neuer Photosensibilisatoren und Laserlichttechniken auf endoskopisch zugängliche Tumoren der Harnblase, des Bronchialsystems, des Larynx und des Gastrointestinaltraktes angewendet.

Die Wirksamkeit und Sicherheit des PDT-Verfahrens muß jeweils für den Tumortyp und die Lokalisation validiert werden. In der Gastroenterologie hat es sich bisher

auf wenige Zentren beschränkt, vor allen aus folgenden drei Gründen: 1. die Zulassungsbeschränkungen der Photosensibilisatoren, 2. der Aufwand und die Kosten der Laserbehandlung und 3. das Fehlen von Indikationen erster Wahl in der Tumorthherapie. Derzeit sind 2 Photosensibilisatoren für unterschiedliche Indikationen in den Europäischen Staaten zur lokalen Tumorablation zugelassen: Porfimer (Photofrin, Axcan Pharma Inc., Mount-Saint-Hilaire, Canada), ein Hämatoporphyrinderivat (HPD), und Temoporfin (Foscan, Biolitec Inc., Edinburgh, UK), ein Chlorin (mTHPC). Außerdem ist 5-Aminolaevulinsäure (5-ALA, Medac GmbH, Wedel, Germany) für orale Verabreichung in Europa ohne Zulassung erhältlich, es wird zu photodynamisch aktivem Protoporphyrin IX umgewandelt und in Tumorzellen retiniert [3]. Seit kurzem sind geeignete, kostengünstige Diodenlaser mit der Wellenlänge der spezifisch photoaktivierenden Absorptionsmaxima (630 nm, 652 nm bzw. 635 nm) jedes dieser drei Photosensibilisatoren erhältlich, somit könnte das PDT-Verfahren größere Verbreitung finden. Die lokale Tumorabtragung mit dem PDT-Verfahren war anfangs nur palliativ zur Therapie fortgeschrittener Tumorstadien (3 und 4) eingesetzt worden, hat aber bei primär inoperablen Patienten komplette Remissionen von Frühkarzinomen gezeigt [4]. In zwei Bereichen könnte sich die PDT sogar zur Therapie erster Wahl entwickeln, nämlich (1) für diffus lokalisierte, hochgradige, intraepitheliale Neoplasien (HGIN) in Barrett-Mukosa im Ösophagus, und (2) für das hiläre, primär nicht resektable Karzinom der Gallenwege.

Aus der Klinik für Innere Medizin I, Paracelsus-Universität/SALK, Landeskrankenanstalten Salzburg

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Prim. Dr. med. Frieder Berr, Klinik für Innere Medizin I, Paracelsus-Universität/SALK, A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstr. 48; E-Mail: f.berr@salk.at

## Ösophagus

### Stenosierende Karzinome im fortgeschrittenen Stadium

In der Gastroenterologie war die PDT mit dem Photosensibilisator Hämatoporphyrinderivat (HPD) und dessen Weiterentwicklung Porfimer hauptsächlich für das Ösophaguskarzinom im fortgeschrittenen, stenosierenden Stadium oder bei nichtoperablen Patienten im frühen Tumorstadium eingesetzt worden (siehe Tab. 1). Die PDT mit HPD oder Porfimer hatte Vorteile gegenüber der Thermoablation mit dem Neodym-YAG-Laser bei der palliativen Behandlung stenosierender Ösophaguskarzinome, speziell bei Tumoren des proximalen und distalen Ösophagus [5–8]. Das Verfahren führte in hohem Prozentsatz zu Reduktion des Tumors, Erweiterung der Stenose, Abnahme der Dysphagie und besserer Lebensqualität auf eine Dauer von 2–3 Monaten, bei insgesamt sehr kurzer Lebenserwartung (medianes Überleben 4 bis 9,5 Monate) [5–8]. Die Rate schwerer Komplikationen war gering (1 % Perforationen), die 30-Tage-Mortalität lag bei 0–24 %. Die Stenosierung nach PDT (9 %) war seltener als nach Iridium-Brachytherapie mit externer Radiatio (60 %) und war gut mit Bougierung beherrschbar [7]. Die Rate schwerer Komplikationen lag nach alleiniger PDT des Ösophagus bei < 3 %. Allerdings lag nach PDT mit multimodaler Therapie (plus Radiatio und Brachytherapie) die Rate schwerer Komplikationen annähernd bei 9,2 % (insbesondere Fistelbildung zu den Atemwegen oder zum Mediastinum) [7]. Seit der Einführung selbstexpandierender Metallstents werden Tumorstenosen des Ösophagus mit Metallstents palliativ versorgt [9]. Nur Tumorkolonisationen, die mit Metallstents nicht gut zu versorgen sind, z. B. nahe des oberen Ösophagusphinkters, können im Ausnahmefall mit PDT zur Palliation der Dysphagie behandelt werden.

### Frühkarzinome und hochgradige intraepitheliale Neoplasien

Frühkarzinome und hochgradige intraepitheliale Neoplasien (HGIN) werden in der Regel bei Vorsorgeuntersuchungen im Barrett-Ösophagus entdeckt. Die Therapieempfehlungen hierfür sind zur Zeit im Wandel. Standard-

therapie war bis vor wenigen Jahren die Ösophagektomie, welche eine erhebliche Morbidität und eine Mortalität von 3–13 % aufweist, auch in Abhängigkeit von der Operationsfrequenz [10, 11]. Für Patienten mit Komorbidität und erhöhtem Operationsrisiko werden Alternativverfahren bevorzugt, wie die PDT oder bei umschriebenen Frühkarzinomen die endoskopische Mukosektomie (EMR) [12, 13]. Für die EMR eignen sich besonders die Frühkarzinome mit niedriger Risikoklassifizierung (Mukosatyp mit < 20 mm Durchmesser, Typ I–IIa, IIb, IIc < 10 mm Durchmesser; Differenzierungsgrad G1 oder G2) [12]. Diese Tumorstadien, komplett auf die Mukosachicht begrenzt, haben eine äußerst geringe Wahrscheinlichkeit (0–5 %) einer bereits vorliegenden Lymphknotenmetastasierung (N1+), während bei Invasion der Muscularis mucosae (T1m3) oder submucosa (T1sm1) die Wahrscheinlichkeit positiver N1 auf 10–15 % und bei tieferer Invasion der Submucosa (sm2 und sm3) auf 40 % ansteigt [14]. Dementsprechend muß vor Einsatz lokal ablativer Verfahren wie der EMR oder der PDT bei operablen Patienten eine Invasion der Submucosa ausgeschlossen werden.

Frühkarzinome zeigten sehr hohe Remissionsraten (67–100 %) nach PDT mittels Porfimer oder Delta-Aminolävulinäure (ALA) (Tab. 1). Im Gegensatz zu Porfimer, das bis mindestens 4–5 mm Gewebetiefe tumorizid wirkt, ist die tumorizide Eindringtiefe von ALA auf höchstens 2 mm beschränkt [13]. Einmalige PDT mit Porfimer führte nach zirkulärer Laserlichtexposition in 18 %, wiederholte PDT in 30–50 % zu narbigen Stenosen, die bougiert werden mußten [15]. Porfimer hatte den Vorteil der höheren tumoriziden Wirkung, rezidivierende oder metachrone Karzinome waren selten (4,6 % in 5 Jahren). PDT mit ALA verlief komplikationsfrei, war aber mit hohen Rezidivraten belastet. Dementsprechend wurden lokale Rezidive oder metachrone Tumoren bei bis zu 32 % der Frühkarzinome und bei 17 % bzw. 6 % der HGIN nach ALA-PDT beobachtet [16]. Für umschriebene und nun auch für ausgedehnte Befunde wurde als konkurrierendes Verfahren die endoskopische Mukosaresektion etabliert [13, 17], welche bei

vergleichbar niedrigem Komplikations- und Rezidivrisiko ein histologisches Präparat zur Klassifizierung des Tumorstadiums liefert und somit die Grundlage für weitere Therapieentscheidungen (Re-EMR, PDT, Ösophagektomie) darstellt. An der Mayo Clinic wurde in einer prospektiven Serie an 24 Patienten die EMR des Frühkarzinoms anschließend mit einer Photofrin-PDT kombiniert, wobei im Verlauf von 12 Monaten keine Rezidive und nur 9 % Narbenstenosen beobachtet wurden [18].

Hochgradige intraepitheliale Neoplasien (HGIN) zeigten eine hohe Vollremissionsrate (94 %) nach ein- oder zweimaliger Porfimer-PDT und in 68 % eine Elimination der Barrett-Schleimhaut; im Verlauf von 5 Jahren entwickelten sich nur 7,5 % metachrone Karzinome (in subsquamösen Barrett-Mukosa-Inseln) und die 5-Jahres-Überlebensrate war 78 % [15], ähnlich wie nach kurativer Ösophagektomie intramukosaler Tumoren [10]. Nach ALA-PDT

Tabelle 1: PDT von Karzinomen und intraepithelialen Neoplasien des Ösophagus

	n	Ansprechen	Follow-up	Überleben	NW, Verlauf	Autoren
<b>Stenosierendes Karzinom</b>						
Porfimer-PDT <sup>+</sup>	> 250	PR (Lumen ↑) ↓ Dysphagie	–	4–10 Mon Pleuraerguß 10 %	Perforation 1 % <sup>#</sup>	[5–8]
<b>Frühkarzinom</b>						
Porfimer-PDT	114 <sup>##</sup>	CR 87 %	5 J.	25 %/5 J.	Rezidiv 36 %/1,5 J.	[4]
	9	CR 67 %	2–3 J.	45 %/3 J.	n.b.*	[15]
ALA-PDT	31	CR 100 %	3,5 J.	75 %/5 J.	Rezidiv 32 %/5 J.	[16]
EMR & PDT**	24	CR 83 %	12 Mon	100 %/1 J.	Striktur 9 %	[18]
EMR	61	CR 84 %	12 Mon	n.b.	Blutung 2 % Rezidiv 14 %	[13]
<b>HGIN in Barrett</b>						
Porfimer-PDT	60	CR 80 %	2–3,6 J.	78 %/5 J.	Striktur 30 %	[15]
ALA-PDT	35	CR 100 %	2–5 J.	97 %/3,5 J.	Rezidiv 17 % Karzinom 6 %	[16]
<b>LGIN in Barrett</b>						
Porfimer-PDT	14	CR 93 %	2–3,6 J.	92 %/4 J.	Striktur 18–30 %	[15]
ALA-PDT	40	CR 100 %	4,5 J.		Karzinom 2,5 %	[19]

n.b. = nicht berichtet; Barrett = intestinale Metaplasie der Ösophagusmukosa; CR bzw. PR = Voll- bzw. Teilremission; EMR = endoskopische Mukosaresektion; HGIN bzw. LGIN = hoch- bzw. geringgradige intraepitheliale Neoplasie; NW = Nebenwirkungen; PDT = photodynamische Therapie. <sup>#</sup> hohes Risiko (10 %) schwerer Komplikationen (Perforationen, Fisteln) bei Kombination mit externer Bestrahlung und Brachytherapie [7]; <sup>##</sup> Tumoren zu 85 % Plattenepithelkarzinome, zu 63 % uT1N0 und zu 37 % uN1 oder uT2; \* ohne Follow-up; <sup>+</sup> ALA-PDT unwirksam, da nur 2 mm tumorizide Eindringtiefe [3, 13]

sprachen HGIN erst vollständig an, rezidierten aber bei 17 % und entwickelten sich in 6 % zum Karzinom [16]. Somit zeigten beide PDT-Verfahren eine gute tumorizide Wirksamkeit bei HGIN und kommen deshalb für die Therapie ausgedehnter oder schlecht lokalisierbarer Befunde von HGIN im Barrett-Ösophagus in Betracht, sollten aber weiterhin prospektiv evaluiert werden.

Geringgradige intraepitheliale Neoplasien (LGIN) im Barrett-Ösophagus sollten durch einen Referenzpathologen bestätigt und gemäß Konsensusempfehlungen regelmäßig bioptisch kontrolliert werden (im ersten Jahr zweimal, dann einmal jährlich) [19]. Das Entartungsrisiko ist gering, eine spontane Rückbildung möglich. Im Rahmen von prospektiven Studien wurden hohe Rückbildungsraten (> 93 %) der LGIN und Elimination des Barrett-Epithels bei ca. 2/3 der Patienten nach Porfimer-PDT bzw. ALA-PDT plus Dauertherapie mit Säureblockern beobachtet, sowie nur ein geringes Karzinomrisiko (Tab. 1) [15, 20]. Diese Verfahren sind aufwendig und können zu submukösen Barrett-Mukosa-Inseln mit Entartungsrisiko führen. Deshalb sprechen sich die Konsensusempfehlungen nur für eine endoskopisch-biopsische Verlaufsbeobachtung von LGIN aus.

**Zusammenfassend** stellt die PDT mit ALA (oder Porfimer) bei Barrett-Ösophagus mit HGIN einen Fortschritt gegenüber der Ösophagusresektion dar, vorausgesetzt, die Patienten bleiben in regelmäßiger endoskopischer Kontrolle. Geeignete Befunde von Frühkarzinomen oder HGIN sollten primär endoskopisch mukosektomiert werden. Falls sich ein Stadium jenseits des T1m2 ergibt, sollte eine Ösophagektomie durchgeführt werden. Ein prospektiver Vergleich der EMR plus Porfimer-PDT mit der Ösophagektomie in dieser Situation (Stadien T1m3 bis T1sm2) steht noch aus. Aus palliativer Sicht kommt die Porfimer-PDT in Ausnahmefällen stenosierender Ösophaguskarzinome in Betracht, wenn durch die besondere Lokalisation (z. B. knapp unter dem Ösophaguseingang) eine Metallstentversorgung nicht mit guter Palliation möglich ist.

## Gallenwegkarzinome

Aufgrund der prognostisch sehr ungünstigen Lage und Tumorausbreitung der Gallenwegkarzinome im Leberhilus hat die PDT für die Therapie dieses Tumortyps eine besondere Bedeutung erlangt. Gallenwegkarzinome entstehen zu annähernd 75 % im Leberhilus. Bei Diagnosestellung sind diese Tumoren oft noch relativ klein und lokal begrenzt (30–50 % Lymphknotenmetastasen, < 20 % Fernmetastasen) und dennoch schon überwiegend (70–80 %) nicht mehr kurativ resektabel, da die segmentalen intrahepatischen Gallenwege oder die Arterienäste beider Leberlappen bereits tumorinfiltriert sind [21–23]. Diese Tumorausbreitung führt rasch zu Verschlüssen von Lebersegmentästen und mechanisch nicht mehr ausreichend drainierbarer Cholestase, wodurch die Mehrzahl dieser Patienten vorzeitig an Tumorkomplikationen (septische Cholangitis und Lebersyngon) verstirbt. Das mediane Überleben

lag ohne Therapie bei 3 Monaten [24], mit Gallenwegendoprothesen bei höchstens 6 Monaten [21, 25–28]. Nach kurativer Resektion lag das 5-Jahresüberleben bei 20 %, in Untergruppen bei 40–50 % nach En-bloc-Resektion mit Pfortaderresektion und Hemihepatektomie [29–31].

Die PDT wurde in den letzten Jahren für die palliative Therapie validiert und für den neoadjuvanten Einsatz erstmals erprobt [32–41]. Die theoretischen Vorteile der PDT für die lokale Abtragung von Gallenwegkarzinomen liegen in dem semiselektiven tumoriziden Effekt, der eine Abtötung der infiltrativ wachsenden Tumorzellverbände dieses überwiegend szirrhösen Tumortyps unter Erhalt der Gallengangswand erlaubt und ebenso eine Wiedereröffnung tumorverschlossener Gallenwegäste ermöglicht [34, 35]. Dies kann im neoadjuvanten Therapieansatz für das Purgieren der Tumorzellnester in den Resektionsrändern vor der Resektion und andererseits in der palliativen Therapie für die Sicherung des Galleabflusses eingesetzt werden.

Die Methode der PDT des Cholangiokarzinoms mittels Porfimer, die McCaughan für das Vorläuferpräparat Photofrin-II in einem Case Report erfolgreich erstbeschrieben hatte [32], wurde in mehreren prospektiven Therapiestudien für die Anwendung per Cholangioskopie [33] oder ERC validiert [34–39]. Porfimer wird intravenös verabreicht, dann wird nach einem Intervall von 48 (24–72) Stunden die photodynamische Laserlichtbehandlung (630 nm Wellenlänge; Energie 100 mW, 200 Joule pro cm Stenoselänge) der Tumorstenosen durchgeführt [35]. Da total verschlossene Haupt- und Segmentäste oft erst 24 Stunden nach der ersten PDT-Sitzung sondierbar werden, empfiehlt sich in diesen Situationen die nochmalige Laserbehandlung in einer zweiten ERC-Sitzung nach weiteren 24–48 Stunden, gefolgt von der Ballondilatation der Tumorstenosen und Einlage von auswechselbaren Plastikendoprothesen [42]. Porfimer-PDT zeigte eine hohe Tumoransprechraten (75 %), die auch bei wiederholter PDT nicht signifikant abnahm [35]. Eine Eradikation des Primärtumors ist durch die Porfimer-PDT in der Regel nicht möglich, da die tumorizide Eindringtiefe der Laserlichtbehandlung am Gallengang nur bei 4 mm Wanddicke liegt, der Tumor aber oft ca. 8 mm tief infiltriert [34, 40]. In der Regel muß die Porfimer-PDT zur Sicherung der Gallenwege halbjährlich wiederholt werden, da die mediane Zeit bis zur lokalen Progression bei 5–6 Monaten lag [35]. Als Kontraindikationen gelten eine Porphyrie, schwere Leber- und Niereninsuffizienz, Sepsis, Anwendung anderer photo-

**Tabelle 2:** Ergebnisse der Photodynamischen Therapie des hilären Gallenwegkarzinoms

Autor	Patienten (N)	Bismuth Typ 2; 3; 4 (N)	Überlebenszeit (Mon) Median [range]	Karnofsky-Index <sup>+</sup> (Prozent) Median	Bilirubin <sup>+</sup> (mg/dl) Mittelwert
Ortner [8]	9	0; 0; 9	14,4 [3,0–18,9]	32 % → 68 %	18,6 → 6,0
Berr [10]	23	0; 2; 21	11,1 [0,8–50,7]	55 % → 67 %	9,8 → 2,0
Rumalla [11]	6	1; 3; 2	> 9 <sup>§</sup>	80 % → 80 %	2,5 → 1,4
Dumoulin [13] <sup>#</sup>	24	0; 2; 22	9,9 [2–> 39]	QOL konstant	13,3 → 2,6
Ortner (RCT) [14]					
PDT	20	0; 4; 16	16,3 (9,1–23,3)*	75 % → 80 %	10,7 → 1,6
Kontrollarm	19	2; 2; 15	3,2 (2,8–3,5)*	63 % → 60 %	10,1 → 10,5
PDT-nr <sup>##</sup>	31	3; 3; 25	14,0 (10,2–16,6)*	55 % → 75 %	10,8 → 3,1
<b>Gesamt</b>	113	4; 14; 95	9,9–16,3 [0,8–51]	Konstant od. besser	Abnahme > 50 %

<sup>+</sup> Veränderung des Parameters durch die PDT (vor PDT vs. nach PDT); <sup>§</sup> ein Patient verstarb an Lungenembolie nach PDT; <sup>#</sup> Überlebenszeit nach PDT, nur einmal durchgeführt vor Implantation von Metallstents; <sup>##</sup> nichtrandomisierter PDT-Arm, compassionate use wegen Ablehnung einer Randomisierung; \* 95 %-Vertrauensbereich.

sensibilisierender oder dermatotoxischer Medikamente; Durchführung und Sicherheit finden sich in einer rezenten Übersicht [42].

Im Rahmen prospektiver Therapiestudien wurde über 113 mit Porfimer-PDT palliativ behandelte Patienten berichtet (Tab. 2); die medianen Überlebenszeiten lagen im Bereich von 10–16 Monaten. Dies ist deutlich länger als das mediane Überleben (< 6 Monate) mit Gallenwegendoprothesen die häufig nur eine unilobäre Drainage ermöglichten [25, 28]. Im Gegensatz dazu hatten 84 % der PDT-behandelten Patienten Bismuth Typ IV-Tumoren und konnten dennoch bilobär drainiert werden. Dementsprechend war ein deutlicher Rückgang des Serumbilirubins und im Durchschnitt eine Zunahme des Karnofsky-Index zu verzeichnen. Der positive Effekt der PDT auf die Überlebenszeit und die Palliation der Cholestase wurde auch im prospektiv randomisierten Vergleich der Kombination PDT plus Endoprothesen gegenüber ausschließlicher Therapie mittels Endoprothesen deutlich [39]. Die Therapiestudien ergaben kumulativ eine 30-Tage Mortalität von 2 % durch Lungenembolien (wohl paraneoplastisch) sowie 2 % schwere, interventionell beherrschbare Hämobilien, aber keine Perforation der Gallenwege. Die Häufigkeit der chronischen Cholangitis lag bei 20–25 % und damit eher geringer als bei alleiniger Endoprothesen-Versorgung [26–28]. Ein weiteres Problem sind gastrointestinale Blutungen (11 %) durch peptische Ulzera oder im Spätstadium durch Ösophagusvarizen [35]. Die Lichtsensibilisierung war wegen der empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen nur von untergeordneter Bedeutung (Sonnenbrand Grad I bei 9 %, Grad II bei 4 %). In Einzelfällen war eine multimodale Kombination der 4–6mal wiederholten Porfimer-PDT mit 5-Fluorouracil-basierter Radiochemotherapie (45 Gy lokoregionär) oder mit Adriamycin-Cisplatin-haltiger Chemotherapie ohne Einschränkungen möglich. Deshalb können nun bei guter Palliation der Cholestase und Cholangitis durch die Porfimer-PDT auch multimodale Therapiestudien durchgeführt werden (z. B. Gemzar-basierte Radiochemotherapie oder Chemotherapie nach dem FolFiri-Schema).

Eine neoadjuvante Porfimer-PDT 3–4 Wochen vor Tumoresektion (mit Hemihepatektomie oder partieller Pankreatoduodenektomie) ist unter kurativer Zielsetzung technisch möglich, wie in einer Pilotstudie an 7 Patienten mit primär nicht als resezierbar eingeschätzten Tumoren nachgewiesen werden konnte [40]. Die Resektionsränder waren histologisch tumorzellfrei. Die biliodigestiven Anastomosen, die an photodynamisch vorbehandelten Gallenwegen angelegt worden waren, heilten *per primam* und ohne Entstehung von Strikturen. Zwei der 7 Patienten entwickelten ein Rezidiv nach 6 bzw. 19 Monaten; die Rate des rezidivfreien 1-Jahres-Überlebens war 83 %. In den Resektaten war die Porfimer-PDT innerhalb der Eindringtiefe von 4 mm selektiv tumorizid [34, 40]. Eine größere tumorizide Eindringtiefe ist Voraussetzung für bessere Ergebnisse der PDT im palliativen und im neoadjuvanten Ansatz. Der Photosensibilisator Temoporfin läßt eine tumorizide Eindringtiefe von ca. 8–10 mm erwarten [43]. Nach ersten positiven Erfahrungen bei Patienten mit Gallenwegkarzinomen wird nun die Temoporfin-PDT in einer Phase-II-Studie auf Sicherheit und tumorizide Eindringtiefe untersucht.

Somit sollte die Porfimer-PDT zur Therapie perihilärer Gallenwegkarzinome eingesetzt werden. Die Perfektionierung des Verfahrens zur Eradikation des Primärtumors wird

durch den Einsatz neuer Photosensibilisatoren angestrebt, ebenso wie die Kombination der etablierten Porfimer-PDT mit Radiochemotherapie oder Chemotherapie in multimodalen Therapieprotokollen.

#### Literatur:

1. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, et al. Photodynamic therapy (review). *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 889–904.
2. von Tappeiner H, Jesionek A. Therapieveruche mit fluoreszierenden Substanzen. *Münch Med Wochenschr* 1903; 47: 2042–4.
3. Barr H, Sheperd NA, Dix A, et al. Eradication of high-grade dysplasia in columnar-lined (Barrett's) oesophagus by photodynamic therapy with endogenously generated protoporphyrin IX. *Lancet* 1996; 348: 584–5.
4. Sibille A, Lambert R, Souquet JC, Sabben G, Descos F. Long-term survival after photodynamic therapy for esophageal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108: 337–44.
5. Heier SK, Rothman KA, Heier LM, Rosenthal WS. Photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: Light dosimetry and randomized comparison with Nd:YAG laser therapy. *Gastroenterology* 1995; 109: 63–72.
6. Lightdale ChJ, Heier SK, Marcon NE, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 507–12.
7. Maier A, Tomaselli F, Gebhard F, Rehak P, Smolle J, Smolle-Jüttner FM. Palliation of advanced esophageal carcinoma by photodynamic therapy and irradiation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1006–9.
8. Maier A, Tomaselli F, Matzi V, et al. Does a new photosensitizer improve photodynamic therapy in advanced esophageal cancer? *Lasers Surg Med* 2001; 29: 323–7.
9. Knyrim K, Wagner HJ, Bethge N, et al. A controlled trial of expansive metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 1302–7.
10. Bonavina L. Early esophageal cancer: Results of a European multicenter survey. *Group Europeen pour l'Etude des Maladies de l'Oesophage. Br J Surg* 1995; 82: 98–103.
11. Patti MG, Corvera CU, Glasgow RE, Way LW. A hospital's annual rate of esophagectomy influences the operative mortality rate. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 186–91.
12. Technology status report evaluation. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 860–6.
13. Ell Ch, May A, Gossner L, et al. Endoscopic mucosal resection of early gastric cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000; 118: 670–7.
14. Hölscher AH, Bollschweiler E, Schröder W, Gutschow C, Siewert JR. Prognostic differences between early squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus* 1997; 10: 179–84.
15. Overholt B, Panjehpour M, Halberg DL. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus with dysplasia and/or early stage carcinoma: long-term results. *Gastrointest Endoscopy* 2003; 58: 183–8.
16. Pech O, Gossner L, May A, Stolte M, Ell Ch. Long-term results of PDT for Barrett's cancer and high grade intraepithelial neoplasia (DDW 2004, abstract). *Gastrointest Endosc* 2004; 59: pAB257.
17. Seewald S, Akaraviputh T, Seitz U, Brand B. Circumferential EMR and complete removal of Barrett's epithelium: a new approach to management of Barrett's esophagus containing high-grade intraepithelial neoplasia and intramucosal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 854–9.
18. Pacifico RJ, Wang KK, Wongkeesong LM, Buttar NS, Lutzke LS. Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy versus esophagectomy for management of early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 252–7.
19. Sampliner RE. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1888–92.
20. Achroyd R, Brown NJ, Davis MF, Stephenson TJ, Marcus SL, Stoddard CJ, Johnson AG, Reed MWR. Photodynamic therapy for dysplastic Barrett's oesophagus: a prospective, double blind, randomised placebo controlled trial. *Gut* 2000; 47: 612–7.
21. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, et al. Biliary tract cancers (review). *N Engl J Med* 1999; 341: 1368–78.
22. Gores GJ. Cholangiocarcinoma: current concepts and insights (review). *Hepatology* 2003; 961–9.
23. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Histologic types, stage of disease, grade and survival rates. *Cancer* 1992; 70: 1498–501.
24. Farley DR, Weaver AL, Nagorney DM. "Natural history" of unresected cholangiocarcinoma: patient outcome after noncurative intervention. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 425–9.

25. Ducreux M, Liguory C, Lefebvre JF, Ink O, Choury A, Fritsch J, Bonnel D, et al. Management of malignant hilar biliary obstruction by endoscopy. Results and prognostic factors. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 778–83.
26. Liu C-L, Lo C-M, Lai ECS, Fan S-T. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic endoprosthesis insertion in patients with Klatskin tumors. *Arch Surg* 1998; 133: 293–6.
27. Chang WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 354–62.
28. Berr F, Wiedmann M, Caca K, Mössner J, Ortner EJ. Non-surgical palliative treatment for cholangiocarcinoma. In: Berr F, Bruix J, Hauss J, Wands J, Wittekind Ch (eds). *Malignant Liver Tumours: Basic concepts and clinical management*. Kluwer Academic Press, Dordrecht, NL, 2003; 177–88.
29. Launois B, Terblanche J, Lakehal M, et al. Proximal bile duct cancer: high resectability rate and 5-year survival. *Ann Surg* 1999; 230: 266–75.
30. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001; 234: 567–79.
31. Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, et al. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1999; 230: 808–19.
32. McCaughan JS, Mertens BF, Cho C, Barabash RD, Payton HW. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report. *Arch Surg* 1991; 126: 111–3.
33. Ortner MA, Liebetrueth J, Schreiber S, Hanft M, Wruck U, Fusco V, Müller M, et al. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 1998; 114: 536–42.
34. Berr F, Tannapfel A, Lamesch P, et al. Neoadjuvant therapy before curative resection of proximal bile duct carcinoma (case report). *J Hepatol* 2000; 32: 352–7.
35. Berr F, Wiedmann M, Tannapfel A, et al. Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival. *Hepatol* 2000; 31: 291–8.
36. Rumalla A, Baron T, Wang K, et al. Endoscopic application of photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 500–4.
37. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, et al. Photodynamic therapy for palliation of nonresectable bile duct cancer – preliminary results with a new diode laser system. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2093–7.
38. Dumoulin FL, Gerhardt T, Fuchs S, et al. Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endoscopy* 2003; 57: 860–7.
39. Ortner MAE, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterol* 2003; 125: 1355–63.
40. Wiedmann M, Caca K, Berr F, et al. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2783–90.
41. Wiedmann M, Berr F, Schiefke I, et al. Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 1–8.
42. Berr F. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Sem Liver Dis* 2004; 24: 177–87.
43. Bown SG, Rogowska AZ, Whitelaw DE, et al. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas. *Gut* 2002; 50: 549–57.



**Univ.-Prof. Prim. Dr. med. Frieder Berr**

*Geboren 1950 in Landshut, Bayern. Medizinstudium von 1969 bis 1975 an der Ludwig-Maximilians Universität München. Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin am Klinikum Großhadern der LMU München und am Colorado General Hospital, Univ. Colorado, Denver. 1986 FA für Innere Medizin, 1987 Gastroenterologe-Hepatologe und Habilitation in Innerer Medizin, OA an der Medizin. Klinik II (Direktor: Prof. Dr. G. Paumgartner), Klinikum Großhadern der LMU. 1994–2001 Ltd. OA der Medizin. Klinik und Poliklinik II, Leiter der Hepatologie und Endoskopie, stationsführende OA mit fachbezogener Onkologie. Sprecher der HepNet Region OST, Mitglied im Leitungsgremium für Hepatobiliäre Tumoren der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Seit 2002 Vorstand der Klinik für Innere Medizin I, Paracelsus-Univ./Landeskliniken Salzburg.*

*Mitglied zahlreicher Fachgesellschaften, Organisation nationaler und internationaler Fachkongresse. Zahlreiche Originalarbeiten, Übersichtsartikel, Beiträge, zwei wissenschaftliche Preise.*

*Wissenschaftliche Schwerpunkte: Onkogenese, Diagnostik und photodynamische Therapie von Gallenwegkarzinomen, Initiierung von Phase-II-Studien für Cholangiokarzinom, hepatozelluläres Karzinom, Hepatitis B und C; Natural Killer Zellen und Mechanismen der Abstoßung allogener Lebertransplantate; biliäre Lipidsekretion und Phosphatidylcholin-Membrantransport, molekulare und pathophysiologische Defekte der ATP7B Mutationen bei Morbus Wilson.*

# Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

## 1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR GASTROENTEROLOGISCHE UND HEPATOLOGISCHE ERKRANKUNGEN veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen interdisziplinären Bereichen, die Erkrankungen des Verdauungstraktes betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, daß diese außer in Form eines Abstracts oder Vortrags bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und daß die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozeß durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

## 2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Vornamen und Namen aller Autoren
- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen)
- Englisches **Summary** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.
- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefaßt, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlußfolgerungen gezogen werden.
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):  
Zeitschriften: 1. Mächler H, Dacar D, Anelli-Monti M, Rigler B. Aortale Stentless-Bioprothesen. J Kardiol 1997; 1: 24–8.  
Bücher: 2. Mair J, Puschendorf B. Labordiagnostik des akuten Myokardinfarktes. In: Eber B (ed). Myokardinfarkt. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 1997; 75–103.
- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legendenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legendenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per e-mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und als \*.jpg, \*.tif oder \*.eps abgespeichert sein. Abbildungen, die bereits in anderen Zeitschriften erschienen sind, werden nicht angenommen.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung ohne Reform, nach Duden und Pschyrembel.
- **Autorenvorstellung mit Bild:** Ein kurzer beruflicher Werdegang mit Korrespondenzadresse und ein Paßbild des federführenden Autors sollen mit dem Manuskript eingereicht werden.

## 3. Einsendung von Manuskripten

Das Manuskript sollte auf DIN A4-Standardpapier mit Laserdrucker ausgedruckt werden, mit beidseitig breitem Rand, 1½-zeilig. Die Einreichung des Manuskriptes erfolgt in einfacher Ausfertigung an den Verlag; eine Einreichung per e-mail ist möglich und erwünscht. Auch bei Einreichung per e-mail bitte unbedingt ein Manuskript per Post zusenden, da durch die Übertragung Fehler entstehen können!

## 4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskriptes zur Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

## 5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, Postfach 21, Tel. +43(0)2231/61258-0, Fax +43(0)2231/61258-10  
e-mail: k\_u\_p@EUnet.at, Homepage: www.kup.at/gastroenterologie

## IMPRESSUM

### Herausgeber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,  
Verlag für Medizin und Wirtschaft,  
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10,  
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10,  
e-mail: k\_u\_p@Eunet.at

### Druck:

Floramedia Austria GmbH,  
A-1140 Wien, Missindorfstraße 21

### Verlagspostamt:

A-3002 Purkersdorf, P.b.b. 03Z035263M

**Erscheinungsort:** A-3003 Gablitz

**Erscheinungsweise:** 4 x im Jahr

Abonnement: bei 4 Ausgaben im Jahr  
Euro 36,- inkl. Porto + MwSt.

Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder, sondern fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.

Angaben von Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen usw. erfolgen

außerhalb der Verantwortung der Redaktion und des Verlages und sind vom jeweiligen Anwender im Einzelfall auf ihre Richtigkeit zu prüfen. Eine Markenbezeichnung kann geschützt sein, auch wenn beim Namen kein Hinweis auf ein Schutzrecht angegeben ist.

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Übersetzung, Vervielfältigung, Nachdruck, Reproduktion sowie Einspeicherung in elektronische Systeme ausschließlich mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.

# Inserat



# 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](#)