

Neue minimalinvasive Alternativen

Interventionelle Therapie des hepatozellulären Karzinoms

H.-P. Allgaier, D. Galandi

Abteilung Innere Medizin, HELIOS Klinik Titisee-Neustadt
(Chefarzt: PD Dr. H.-P. Allgaier)

Zur interventionellen Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) werden derzeit zahlreiche Verfahren evaluiert. Von diesen hat sich die perkutane Alkoholinjektion zur lokalen Ablation des kleinen hepatozellulären Karzinoms als Alternative zur Resektion etabliert. Neue, minimalinvasive Techniken wie die Radiofrequenz-Thermoablation lassen eine noch effektivere lokale Tumorkontrolle erwarten. So führt die Behandlung lokal fortgeschrittener Stadien mit transarterieller Chemoembolisation für diese Patienten nach neueren Studienergebnissen zu einer Lebensverlängerung. Insbesondere die neuen thermoablativen Verfahren müssen jedoch vor der Einführung in die klinische Praxis durch kontrollierte klinische Studien evaluiert werden.

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit eines der häufigsten Malignome. Seine Prävalenz ist regional unterschiedlich, besonders häufig ist das hepatozelluläre Karzinom allerdings in Afrika und Asien. In westlichen Ländern liegt die Inzidenz für Männer bei drei bis vier, für Frauen bei ein bis zwei Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner und Jahr. Neue Studien zeigen eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit auch in den Industrienationen.

Bei 60–90% aller Patienten entwickelt sich das hepatozelluläre Karzinom auf dem Boden einer Leberzirrhose, weshalb diese als Präkanzerose anzusehen ist. Das HCC-Risiko korreliert mit der Ätiologie sowie der Schwere und der Dauer der zugrunde liegenden Lebererkrankung. Regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen von HCC-Risikopatienten und Verbesserungen bei

der bildgebenden Diagnostik führen in einigen Fällen zu einer frühen Erkennung hepatozellulärer Karzinome. Dennoch ist der Anteil von Patienten mit – zum Zeitpunkt der Diagnosestellung – chirurgisch therapierbarem hepatozellulären Karzinom gering (weniger als 20% aller Patienten).

Kontraindikationen für eine Resektion sind unter anderem ein fortgeschrittenes Tumorstadium, schwere Begleiterkrankungen sowie eine geringe funktionelle Leberreserve. Eine orthotope Lebertransplantation ist nur bei einer selektionierten Patientengruppe als potenziell kurative Therapie möglich. Deshalb wurden zahlreiche nichtchirurgische Verfahren entwickelt, um die Prognose von HCC-Patienten zu verbessern. Voraussetzung für eine individuelle stadiengerechte Therapie ist die Klassifikation anhand laborchemischer und bildgebender Parameter.

■ Perkutane Alkoholinjektion

Zu Beginn der 80er Jahre wurde etwa zeitgleich in Japan und Italien die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms durch eine wiederholte ultraschallgesteuerte perkutane Alkoholinjektionen (engl.: „percutaneous ethanol injection“ = PEI) eingeführt. Der Alkohol induziert eine Tumornekrose durch Proteindenaturierung, zelluläre Dehydratation und Thrombose der kleinen tumorversorgenden Gefäße mit konsekutiver Ischämie. Zahlreiche Studien konnten die Wirksamkeit dieses Verfahrens mit einer Verbesserung der Überlebensraten im Vergleich zu historischen Kontrollen zeigen (5).

Die perkutane Alkoholinjektion ist ein technisch einfaches Verfahren und dadurch kostengünstig. Die besten Überlebensresultate erreicht man bei Patienten mit maximal drei Tumorherden mit einem Durchmesser von weniger als 3 cm bei guter Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium A). Fernmetastasen, therapierefraktärer Aszites, biliärer Obstruktionsikterus und eine Pfortaderhauptstamm-Thrombose sind Kontraindikationen. Die PEI ist komplikationsarm. Vorübergehend können Schmerzen und postinterventionelles Fieber auftreten. „Stichkanal-Metastasen“ sind nach der perkutanen Alkoholinjek-

tion seltener im Vergleich zur Fein-nadelbiopsie. Die dynamische Spiral-Computertomographie (CT) ist momentan der Goldstandard zur Evaluation des Therapieerfolgs.

Die Drei-Jahres-Überlebensraten nach einer perkutanen Alkoholinjektion betragen beim kleinen hepatozellulären Karzinom 72–76% (Child-Pugh A), was den Überlebensraten nach der Tumorresektion entspricht (3). Analog zur Resektion beeinflussen Tumorgöße, Anzahl der Läsionen und die Leberfunktion die Prognose. Trotz erfolgreicher lokaler HCC-Ablation ist mit einer Rezidivhäufigkeit von 15–20% pro Jahr zu rechnen. Da diese „Rezidive“ meist außerhalb des primär behandelten Lebersegmentes liegen, ist von Tumorneubildungen auszugehen. Es gibt Hinweise, dass die Rezidivhäufigkeit von biologischen Tumorcharakteristika sowie von Faktoren der zugrunde liegenden Lebererkrankung abhängt.

Lokale Thermoablationsverfahren

Zu den lokal ablativen Therapieverfahren zählen die Kryotherapie, die laserinduzierte Thermotherapie (LITT), die Mikrowellenkoagulation und die Radiofrequenz-Thermoablation (RFTA). Die drei zuletzt genannten Verfahren werden primär nichtoperativ perkutan eingesetzt, sind aber prinzipiell auch laparoskopisch oder intraoperativ möglich.

Radiofrequenz-Thermoablation

Bei diesem Verfahren wird das hepatozelluläre Karzinom nach Lokalanästhesie – ultraschallgesteuert – mit einer Nadelelektrode punktiert. Dann wird durch eine lokale Hyperthermie eine Thermoläsion etabliert, die histologisch einer Koagulationsnekrose entspricht. Ein hochfrequenter Wechselstrom induziert im Bereich der Elektrodenspitzen eine „molekulare Friktion“, die das Tumorgewebe lokal erhitzt und damit dessen Destruktion verursacht (1). Wie groß diese Thermoläsion ist, hängt von verschiedenen Faktoren ab – wie zum Beispiel der Oberfläche der verwendeten Elektrode, der Expositionsdauer oder dem Gewebswiderstand (Abb. 1).

Erstmals wurde 1993 über eine Radiofrequenz-Thermoablation bei einem HCC-Patienten berichtet (8).

Technisch wird prinzipiell zwischen zwei Elektrodentypen unterschieden: Beim ersten Typ wird die Nadelelektrode durch die kontinuierliche Perfusion mit Natriumchlorid-Lösung gekühlt und damit ein Anstieg des Gewebswiderstandes bei Verwendung höherer Energie verhindert. Der zweite Typ ermöglicht eine Vergrößerung des Thermoläsionsvolumens durch Radiofrequenz-Punktionselektroden, deren aktive Oberfläche durch ausfahrbare Seithaken im Bereich der Elektrodenspitze vergrößert werden kann.

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von R. Lencioni aus Pisa (Italien) führten wir eine randomisierte Studie zum Vergleich der perkutanen Alkoholinjektion gegen die Radiofrequenz-Thermoablation durch (4). Wir behandelten insgesamt 102 HCC-Patienten mit 141 Tumoraläsionen entweder mit PEI (n = 50) oder RFTA (n = 52). Die kurzzeitigen Therapieerfolge wurden mithilfe einer dynamischen Spiral-Computertomografie beurteilt (Abb. 2).

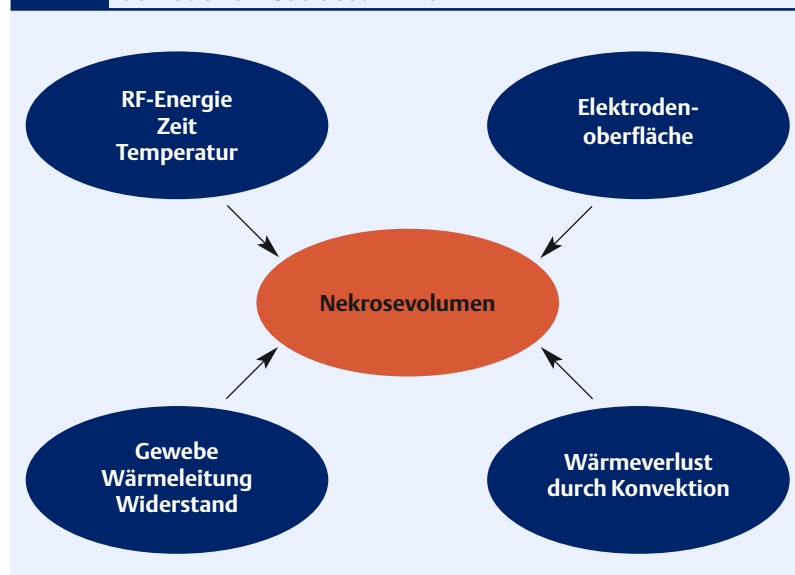
Nach einem PEI-Zyklus konnte eine komplette Tumornekrose bei 60 von 73 HCC-Läsionen (82%) beobachtet werden, nach der Radiofrequenz-Thermoablation war bei 63 der 69 HCC-Läsionen (91%) eine komplette

Tumornekrose zu sehen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit war jeweils $22,4 \pm 8,6$ Monate in der PEI-Gruppe und $22,9 \pm 9,4$ Monate in der RFTA-Gruppe. Die Ein- und Zwei-Jahres-Überlebensraten betragen 96 und 88% nach der perkutanen Alkoholinjektion bzw. 100 und 98% nach der Radiofrequenz-Thermoablation.

Ohne Lokalrezidiv überlebten 83 bzw. 62% der Patienten der PEI-Gruppe ein bzw. zwei Jahre, in der RFTA-Gruppe waren dies mit 98 und 96% deutlich mehr Patienten. Aus diesen Studienergebnissen folgern wir, dass mithilfe der Radiofrequenz-Thermoablation bei der Behandlung kleiner hepatozellulärer Karzinome vergleichbare Resultate wie mit der perkutanen Alkoholinjektion in Bezug auf das Kurzzeitüberleben erzielt werden. Bezogen auf das rezidivfreie Überleben war die RFTA der PEI deutlich überlegen.

Zusammengefasst zeigen die bisher vorliegenden Studien, dass die Radiofrequenz-Thermoablation ein sicheres und effektives Verfahren zur Ablation kleiner hepatozellulärer Karzinome ist. Der Hauptvorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass in einem hohen Prozentsatz eine komplette Tumornekrose in einer Therapiesitzung erreicht werden kann. Dies ist ein klarer Vorteil gegenüber anderen Verfahren, beispielsweise der perkutanen Alkohol-

Abb. 1 Faktoren, die das Volumen der RFTA-induzierten Gewebenekrose bestimmen



injektion. Auch die lokale Effektivität scheint im Vergleich zur PEI – auf Kosten einer gering erhöhten Nebenwirkungs- und Komplikationsrate – besser zu sein.

Transarterielle Chemoembolisation

Grundlage der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) ist die Tatsache, dass hepatozelluläre Karzinome zu fast 80% arteriell mit Blut versorgt werden. Das normale Lebergewebe dagegen wird zu etwa 75% aus der Pfortader und zu nur 25% aus der Leberarterie mit Blut versorgt.

Nach transfemoraler Sondierung der A. hepatica propria wird in die Tumorgefäße eine Emulsion aus Lipiodol und Zytostatikum injiziert. Lipiodol, ein öliges Kontrastmittel, dient als Trägersubstanz, die sich selektiv in den Tumorzellen anreichert. Dadurch erhöht sich die Verweildauer bzw. Konzentration des Zytostatikums im Tumor (transarterielle Chemoembolisation = TACE). Danach erfolgt die passagere Embolisation der tumorversorgenden Gefäße, zum Beispiel mit kleinen Gelatinepartikeln (= TACE). In der Regel sind mehrere Zyklen im Abstand von acht bis zwölf Wochen nötig, um einen optimalen therapeutischen Effekt zu erreichen.

Nebenwirkungen sind abdominale Schmerzen, Erbrechen, subfebrile/febrile Temperaturen, Anstieg der Entzündungsparameter bzw. der Transaminasen und eine passagere Verschlechterung der Leberfunktion (so genanntes „Post-Embolisations-Syndrom“). Kontraindiziert ist die transarterielle Chemoembolisation bei deutlich eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium C), Pfortaderhauptstamm-Thrombose bzw. bei Patienten mit retrogradem Pfortaderfluss.

Da die Prognose von Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom von Tumorcharakteristika sowie der zugrunde liegenden Lebererkrankung abhängt, ist es insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium, die für eine transarterielle Chemoembolisation in Frage kommen, sehr schwer, einen therapiebedingten Überlebensvorteil nachzuweisen. Die ersten TACE-Studien waren nicht randomisiert, zeigten einen lokalen, den Tumor destruierenden Effekt – bei jedoch mikroskopischem Nachweis von residuellem Tumorgewebe. Nachfolgende randomisierte Studien dokumentierten keinen signifikanten Überlebensvorteil der mit der transarteriellen Chemoembolisation behandelten HCC-Patienten im Vergleich zu Kontrollen.

Eine neue Metaanalyse (2) fasst die Ergebnisse von insgesamt fünf randomisierten kontrollierten TACE-Studien beim lokal fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom mit insgesamt 480 Patienten zusammen. Der primäre Endpunkt der Untersu-

chung war das Zwei-Jahres-Überleben. Der „gepoolte“ Therapieeffekt war signifikant zugunsten der mit der transarteriellen Chemoembolisation behandelten Patienten im Vergleich zu den Kontrollen (OR = 0,54; 95%-Konfidenzintervall 0,33–0,89; p = 0,015). Zwei weitere aktuelle kontrollierte Studien (6, 7) konnten diesen signifikanten Überlebensvorteil der TACE bei HCC-Patienten bestätigen.

Fazit

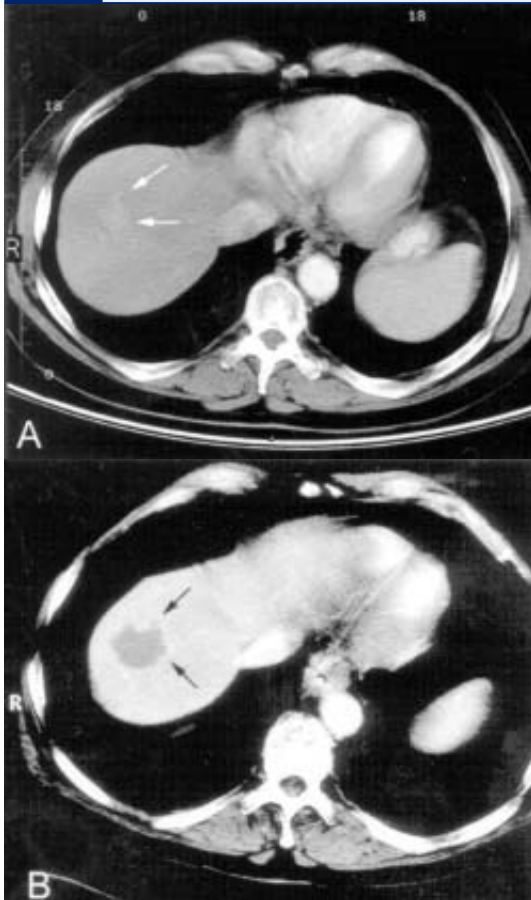
Das hepatozelluläre Karzinom ist meist mit einer Leberzirrhose assoziiert und ist klinisch ein hochmaligner Tumor. Unbehandelt hat diese maligne Läsion eine sehr schlechte Prognose. Zum Zeitpunkt der Diagnose ist die Mehrheit der HCC-Patienten inoperabel. Aufgrund ihrer Effektivität, Sicherheit und Einfachheit der Durchführung hat sich aus der Reihe der nichtoperativen Verfahren weltweit die perkutane Alkoholinjektion als Alternative zur Resektion bei der Behandlung des kleinen hepatozellulären Karzinoms durchgesetzt.

Auch neue lokal ablativere Therapieverfahren wie die Radiofrequenz-Thermoablation werden bereits klinisch eingesetzt und zeigen eine gute Effizienz. Aufgrund der kleinen Fallzahlen und bisher fehlenden kontrollierten Studien können diese Verfahren jedoch noch nicht allgemein empfohlen werden. Daher werden momentan prospektiv-randomisierte Studien zum Vergleich der einzelnen Verfahren durchgeführt. Neue Untersuchungen zeigen, dass die Behandlung des lokal fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinoms mit der transarteriellen Chemoembolisation das Patientenüberleben verlängert.

New Minimal-Invasive Options – Interventional Treatment of Hepato-cellular Carcinoma

Several non-surgical local ablation methods for the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) have been developed. Among these, percutaneous ethanol injection is worldwide an accepted alternative to surgery in patients with small HCC's. Other local minimal-invasive treatment options, like one time radio-frequency ther-

Abb. 2 Computertomografie eines kleinen hepatozellulären Karzinoms im Segment 7/8



(a) Vor der Radiofrequenz-Thermoablation (RFTA) zeigt sich eine typische hyperdense Läsion durch eine früharterielle Kontrastmittelaufnahme (Pfeile). (b) Nach RFTA dagegen ist eine komplette Nekrose mit einer hypodensen Läsion zu sehen, die kein Kontrastmittel aufnimmt. Im Tumorrandgebiet ist ein entzündlich reaktiver, hyperperfundierter Halo zu beobachten (Pfeile; bei späteren Kontrollen nicht mehr nachzuweisen)

mal ablation seem to result in more effective tumor control. Recently published randomized controlled trials showed a significant survival benefit after transarterial chemoembolization for the treatment of local advanced HCCs. The role of novel techniques for the treatment of HCC has to be carefully determined in large controlled clinical studies.

Key Words

percutaneous ethanol injection – radiofrequency thermal ablation – transarterial chemoembolization – hepatocellular carcinoma

Literatur

1. Allgaier HP, Deibert P, Zuber I, Blum HE. Perkutane Behandlung von Lebertumoren durch interstitielle Radio-Frequenz-Thermoablation. Eine neue therapeutische Strategie. Dtsch Med Wochenschr 1998; 123 (30): 907–911
2. Camma C, Schepis F, Orlando A et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology 2002; 224 (1): 47–54
3. Kotoh K, Sakai H, Sakamoto S et al. The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy. Am J Gastroenterol 1994; 89 (2): 194–198
4. Lencioni R, Allgaier HP, Cioni D et al. A randomised comparison of percutaneous ethanol injection and radiofrequency thermal ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma. Radiology 2003; im Druck
5. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. Cancer 1992; 69 (4): 925–929
6. Llovet JM, Real MI, Montana X et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002; 359 (9319): 1734–1739
7. Lo CM, Ngan H, Tso WK et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002; 35 (5): 1164–1171
8. Rossi S, Fornari F, Buscarini L. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. J Intervent Radiol 1993; 8: 97–103

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. H.-P. Allgaier
Abteilung Innere Medizin
HELIOS Klinik Titisee-Neustadt
Jostalstr. 12
79822 Titisee-Neustadt

Georg Thieme Verlag
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Telefon (0711) 89 31-0
Telefax (0711) 89 31-2 98

Verlag und Copyright:
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Managing Editors:
Adolf Grünert, Ulm
Winfried Hardinghaus, Osnabrück
Burckart Stegemann, Hagen
Achim Weizel, Mannheim

Wissenschaftliche Beiräte:
Anästhesiologie: Reiner Dölp, Fulda; **Chirurgie:** Rainer Engemann, Aschaffenburg; Karl-Joseph Paquet, Bad Kissingen; **Dermatologie:** Hans F. Merk, Aachen; **Endokrinologie:** Klaus-Henning Usadel, Frankfurt; **Ernährung:** Adolf Grünert, Ulm; **Gastroenterologie:** Gerald Holtmann, Essen; **Gynäkologie/Geburtshilfe:** Matthias W. Beckmann, Erlangen; **Herz- und Thoraxchirurgie:** Bruno Reichart, München; **Hämatologie:** Hermann Heimpel, Ulm; **HNO:** Wolfgang Stoll, Münster; **Immunopharmakologie:** Ulrich Kleeberg, Berlin; **Innere Medizin:** Wolfram Domschke, Münster; Eckhart G. Hahn, Erlangen; **Intensivmedizin:** Jürgen E. Schmitz, Wiesbaden; **Kardiologie:** Berndt Lüderitz, Bonn; Thomas Meinertz, Hamburg; **Klinikhigiene:** Franz Daschner, Freiburg; **Klinische Chemie:** Klaus Dörner, Kiel; **Klinische Pathologie:** Paul Hermank, Erlangen; **Klinische Pharmakologie:** Martin Wehling, Mannheim; **Med. Statistik und Dokumentation:** Wilhelm Gaus, Ulm; **Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie:** Rainer Schmelzeisen, Freiburg; **Nephrologie:** Konrad Andrassy, Heidelberg; **Neurologie:** Eberhard Schneider, Hamburg; **Onkologie:** Rainer Souchon, Hagen; Clemens Unger, Freiburg; **Ophthalmologie:** Gerhard K. Lang, Ulm; **Orthopädie:** Wolfgang Pförringer, München; **Pädiatrie:** Friedrich C. Sitzmann, Homburg/Saar; **Pulmologie:** Gerhard Schultze-Werninghaus, Bochum; **Psychiatrie:** Hans-Jürgen Möller, München; **Psychosomatik:** Ernst Petzold, Aachen; **Radiologie:** Ingolf P. Arlart, Stuttgart; **Strahlentherapie:** Michael Wannenmacher, Heidelberg; **Thorax- und Gefäßchirurgie:** Ludger Sunder-Plassmann, Ulm; **Traumatologie:** Lothar Kinzl, Ulm; **Urologie:** Rolf Harzmann, Augsburg

Manuskriptrichtlinien:
Es werden nur unveröffentlichte Manuskripte angenommen, die auch nicht gleichzeitig an anderer Stelle zur Veröffentlichung eingereicht sein dürfen. Autorenrichtlinien können beim Verlag angefordert werden. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Der Verlag geht davon aus, dass der Autor für alle zur Publikation eingereichten Abbildungen das Veröffentlichungsrecht hat. Der Verlag behält sich vor, Leserbriefe gekürzt wiederzugeben. Die eingereichten Arbeiten für Editorial, Schwerpunkt und Übersicht werden einem peer review der Schriftleitung unterzogen. Der Inhalt der übrigen Rubriken und der Supplements liegt in der Verantwortung der Redaktion.

Copyright 2003:
Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikumsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Nachdruck, fotomechanische Wiedergabe und Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise, nur nach schriftlicher Genehmigung des Verlags. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn im Inhaltsverzeichnis (s.o.) nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren.

Redakteurin:
Stephanie Schikora, Telefon (0711) 89 31-416
eMail: stephanie.schikora@thieme.de

Redaktionsleitung:
Günther Buck, Telefon (0711) 89 31-440

Redaktionsassistentin:
Sabine Bischoff, Telefon (0711) 89 31-5 51
Telefax (0711) 89 31-3 22



Internet-Adresse:
http://www.thieme.de; http://www.klinikerzart.info

Verantwortlich für den Anzeigenteil:
pharmedia, Anzeigen- und Verlagservice GmbH

Anzeigenleitung:
Greta Weller, Telefon (0711) 89 31-304
eMail: greta.weller@pharmedia.de

Zeitschriftenvertrieb:
Telefon (0711) 89 31-3 21

Zurzeit gilt die Anzeigenpreisliste vom 1.10.2002

Herstellung:
Karl-Heinz Zobel, Telefon (0711) 89 31-441

Satz, Grafik, Layout:
Wolfgang Eckl, Andrea Stiller, Karl-Heinz Zobel

Druck: Konradin Druck GmbH,
70771 Leinfelden-Echterdingen
32. Jahrgang

Druckauflage: 23 000 Exemplare;
Verbreitete Auflage: 22 100 Exemplare,
(lt. IVW 2/96)

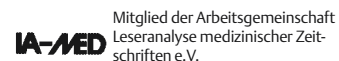
Erscheinungsweise: monatlich

Bestellungen:
Über den Buchhandel oder direkt beim Verlag.

Bankverbindung:
Deutsche Bank Stuttgart,
BLZ 600 700 70, Kto.-Nr. 1420 017
Landesbank Baden-Württemberg,
BLZ 600 501 01, Kto.-Nr. 2 055 723
Postgiro Stuttgart
BLZ 600 100 70, Kto.-Nr. 4 500 00-705

Bezugsbedingungen:
Einzelheft € 10,- inkl. Porto.
Jahresabonnement € 84,- inkl. MwSt. und Porto.
Für Medizinstudenten gegen Nachweis und Bank-
einzug € 42,- inkl. MwSt. und Porto. Ausland
zuzügl. Porto € 15,80 (Europa) bzw. 44,90 (Airlift)
(cash with order).

Für die Mitglieder der DGKM ist der Bezug der Zeitschrift im Mitgliedsbeitrag enthalten. Der Abonnementpreis umfasst 12 Kalendermonate (Mindestlaufzeit). Abonnements laufen weiter, wenn nicht 3 Monate vor Jahresfrist eine Abbestellung beim Verlag vorliegt. Bei Nichtbelieferung im Falle höherer Gewalt, bei Störungen des Betriebsfriedens, Arbeitskämpfe (Streik, Aussperrung) bestehen keine Ansprüche gegen den Verlag.



Regularly listed in EMBASE/Excerpta Medica

Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnis, insbesondere was Behandlung, medikamentöse Therapie sowie Diagnostik (Laborwerte etc.) anbelangt. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Belpackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Laborwerte müssen immer auf Ihre Plausibilität geprüft werden und sind abhängig vom jeweiligen Testgerät bzw. Testkit. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.