

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

0 Aktuelles: ENGAGEment – Gestern – Heute –
Morgen 10 Jahre Edoxaban (Lixiana®):
Langfristiger Nutzen im Alltag bestätigt
Uhlir C

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2024; 31 (Supplementum 1), 3-6*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

ENGAGEment – Gestern – Heute – Morgen

10 Jahre Edoxaban (Lixiana®): Langfristiger Nutzen im Alltag bestätigt

C. Uhlig

Seit der Zulassungsstudie ENGAGE AF-TIMI 48 [1] sind mehr als 10 Jahre vergangen. Sie hat dazu beigetragen, dass direkte orale Antikoagulantien (NOAK) mittlerweile Vitamin-K-Antagonisten (VKA) als Therapie der Wahl zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) ersetzt haben [2]. Nun zeigen die 4-Jahres-Daten der Real-World-Studie ETNA-AF-Europe [3], dass Edoxaban im klinischen Alltag hält, was die Zulassungsstudie versprach. Hier die Fakten, kommentiert von führenden österreichischen Experten.

Eine der zentralen Studien, die zum Paradigmenwechsel in der Anwendung von Antikoagulantien bei Patienten mit nvVHF geführt haben, ist ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation) zu Edoxaban (Lixiana®) [1]. Diese Zulassungsstudie wies nach, dass Edoxaban Schlaganfälle und systemische Embolien bei Patienten mit nvVHF ebenso effektiv verhindert wie eine sehr gut eingestellte VKA-Therapie. Darüber hinaus hatten mit Edoxaban behandelte Patienten ein signifikant geringeres Risiko für schwere Blutungsereignisse und ein geringeres Risiko für kardiovaskulären Tod [1].

■ Edoxaban schützt langfristig: 4-Jahres-Daten aus dem klinischen Alltag

Seit der Publikation der ENGAGE AF-TIMI 48-Studie sind mehr als zehn Jahre vergangen und Edoxaban hat einen fixen Stellenwert im Management von Patienten mit nvVHF. Langzeitdaten zeigen nun, dass Edoxaban im Alltag die Erwartungen erfüllt, die aufgrund der Zulassungsstudie in das NOAK gesetzt worden waren. Die 4-Jahres-Daten der prospektiven, multizentrischen Real-World-Beobachtungsstudie ETNA-AF (Edoxaban Treatment in routine clinical practice in patients with nonvalvular Atrial Fibrillation-) Europe zur Sicherheit und Wirksamkeit von Edoxaban wurden bei der Jahrestagung der Europäischen Kardiologengesellschaft (ESC) 2023 präsentiert [3].

Die Auswertung umfasst die Daten von 13.164 unselektierten Patienten, die an 776 Zentren in 10 europäischen Ländern (Österreich, Belgien, Deutschland, Irland, Italien, Niederlande, Portugal, Spanien, Schweiz und Vereinigtes Königreich) mit Edoxaban behandelt wurden. Sicherheitsendpunkte waren Blutungen inklusive intrakranielle Blutungen, schwere

Blutungen, schwere gastrointestinale Blutungen, Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität. Die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte waren Schlaganfälle jedweder Ursache, transiente ischämische Attacken (TIA) und systemische embolische Ereignisse (SEE) [3].

Patientenkollektiv

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 75 Jahren, wobei jene Patienten, die Edoxaban in der reduzierten Dosis von 30 mg erhielten, mit durchschnittlich 80 Jahren deutlich älter waren als die Patienten, die Edoxaban 60 mg erhalten hatten (Durchschnittsalter 73 Jahre). 56,7 % der Patienten waren Männer. Der durchschnittliche CHA₂DS₂-VASC-Score lag bei 3,0, der durchschnittliche modifizier-

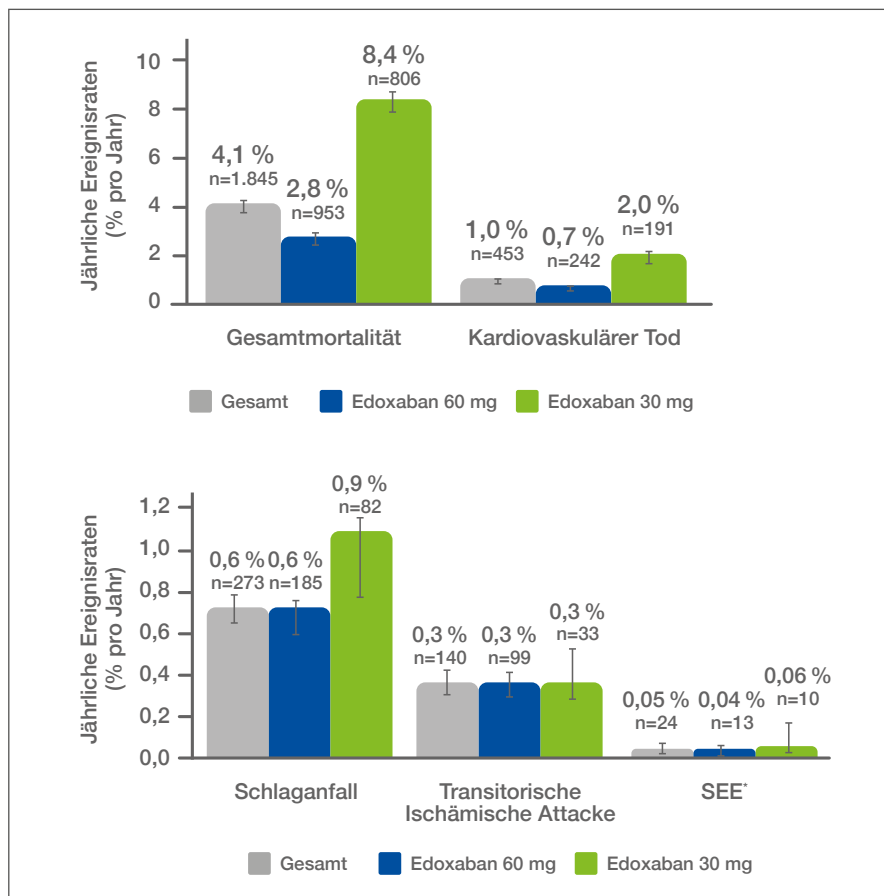


Abbildung 1: Wirksamkeit von Edoxaban unter Alltagsbedingungen (4-Jahres-Daten der ETNA-AF Europe-Studie; annualisierte Ereignisraten; %/Jahr). Übersetzt aus [3]; Nachdruck mit Genehmigung der Oxford University Press.

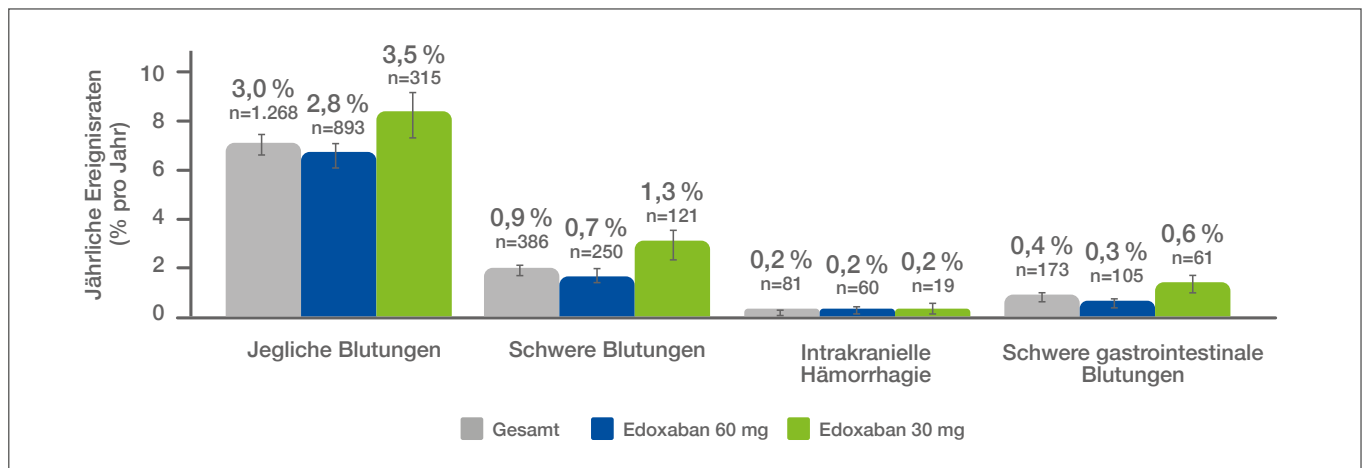


Abbildung 2: Sicherheit von Edoxaban unter Alltagsbedingungen (4-Jahres-Daten der ETNA-AF Europe-Studie; annualisierte Ereignisraten; %/Jahr). Übersetzt aus [3]; Nachdruck mit Genehmigung der Oxford University Press.

te HAS-BLED-Score* bei 2,0. Bei 60,6 % der Patienten bestand eine Niereninsuffizienz (abgeleitet), bei 29,4 % der Patienten eine Nierenerkrankung (nach Einschätzung des Untersuchers) [3].

Wirksamkeit

Die Mortalitätsraten waren bei Patienten, die zur Baseline mit Edoxaban in der niedrigeren Dosis von 30 mg behandelt worden waren, höher als bei Patienten, die zur Baseline Edoxaban 60 mg erhalten hatten. Die jährliche Rate der Todesfälle jedweder Ursache lag in der Gesamtgruppe bei 4,1 %, in der Edoxaban-60-mg-Gruppe bei 2,8 % und in der Edoxaban-30-mg-Gruppe bei 8,4 % (kardiovaskuläre Mortalität: 1,0 %/0,7 %/2,0 %; Abb. 1) [3].

Sicherheit

Schwere Blutungen, intrakranielle Blutungen und schwere gastrointestinale Blutungen waren selten. Die Gesamtblutungsrate lag in der Gesamtgruppe bei 3,0 %, in der Edoxaban-60-mg-Gruppe bei 2,8 % und in der Edoxaban-30-mg-Gruppe bei 3,5 %. Schwere Blutungen traten bei 0,9 %/0,7 %/1,3 % der Patienten auf. Intrakranielle Blutungen (jeweils 0,2 %) sowie auch schwere gastrointestinale Blutungen waren sehr selten (0,4 %/0,3 %/0,6 %; Abb. 2) [3].

Ereignisse im Zeitverlauf

Die Kurvenverläufe der Zeit bis zum ersten Ereignis (Tod jeder Ursache, Schlaganfall, schwere Blutung) waren unabhängig von der initialen Edoxaban-

Fazit:

- Die Real-World-Daten der ETNA-AF-Europe-Studie [3] liefern belastbare Evidenz für die Wirksamkeit und das günstige Sicherheitsprofil von Edoxaban im klinischen Alltag.
- Im Beobachtungszeitraum von 4 Jahren waren die jährlichen Raten von Todesfällen, Schlaganfällen und schweren Blutungen niedrig.
- Die höheren Ereignisraten bei den mit Edoxaban 30 mg behandelten Patienten sind möglicherweise auf das höhere Patientenalter (80 Jahre im Vergleich zu 73 Jahren bei den mit Edoxaban 60 mg behandelten Patienten) und eine ausgeprägtere körperliche Gebrechlichkeit („Frailty“) zurückzuführen.
- Die Blutungsraten, vor allem die Raten intrakranieller Blutungen und schwerer gastrointestinaler Blutungen, waren niedrig.

Dosierung über 4 Jahre annähernd linear (Abb. 3) [3].

Übereinstimmung mit ENGAGE AF-TIMI 48

Die 4-Jahres-Daten aus dem Real-World-Register ETNA-AF-Europe [3] stimmen sehr gut mit den Daten der Zulassungsstudie ENGAGE AF-TIMI 48 [1] überein. Die unter Alltagsbedingungen erhobenen annualisierten Ereignisraten waren sogar noch geringer als in der Zulassungsstudie [1, 3].

In ENGAGE AF-TIMI 48 ereignete sich der kombinierte primäre Wirksamkeitsendpunkt (hämorrhagischer oder ischämischer Schlaganfall oder andere systemische Embolie) bei 1,5 % der mit Edoxaban 60/30 mg** behandelten Patienten im Vergleich zu 1,18 % der Patienten unter Warfarin (annualisierte Raten; $p = 0,005$ für Nichtunterlegenheit). Die jährliche Rate schwerer Blu-

tungen lag in der Edoxaban-60/30-mg-Gruppe** bei 2,75 % vs. 3,43 % unter Warfarin ($p < 0,001$), die jährliche Rate kardiovaskulärer Todesfälle bei 2,74 % vs. 3,17 % ($p = 0,01$) [1].

Fazit:

- Die Real-World-Daten aus dem ETNA-AF-Europe-Register [3] spiegeln die Ergebnisse der Zulassungsstudie ENGAGE AF-TIMI 48 im Alltag wider [1].

Kommentare der Experten

Prim. PD Dr. Hannes Alber, Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, Klinikum Klagenfurt

Dr. Maximilian Publig, Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, Klinikum Klagenfurt

Die in ENGAGE AF-TIMI 48 gewonnenen Daten unterstreichen das gute

*Phasen von unkontrolliertem Blutdruck, abnorme Leberfunktion, Nierenfunktionseinschränkung (abgeleitet), Schlaganfall in der Anamnese, Blutung in der Anamnese oder Blutungsneigung, höheres Alter, Substanz-/Alkoholabusus

**„Hochdosis-Gruppe“: Standarddosis Edoxaban 60 mg, bei Erfüllung der Dosisreduktionskriterien reduziert auf Edoxaban 30 mg (zugelassene Dosierung [4]).

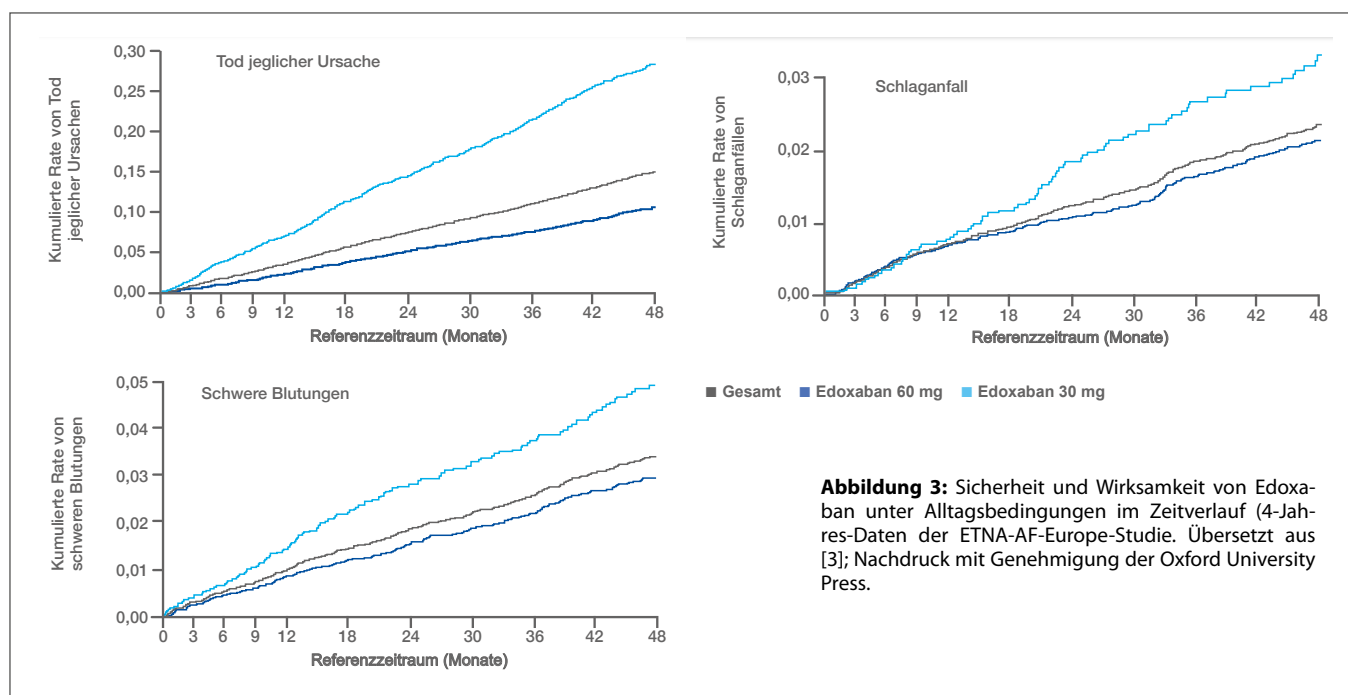


Abbildung 3: Sicherheit und Wirksamkeit von Edoxaban unter Alltagsbedingungen im Zeitverlauf (4-Jahres-Daten der ETNA-AF-Europe-Studie. Übersetzt aus [3]; Nachdruck mit Genehmigung der Oxford University Press.

Sicherheitsprofil von Edoxaban hinsichtlich schwerer Blutungen, insbesondere hämorrhagischer Insulte, einem Krankheitsbild, welches mit einer bis zu 50%igen 30-Tage-Mortalität assoziiert ist [1, 5].

Ein weiterer Vorteil ist die einfachere Handhabung der NOAK im Vergleich zu Warfarin. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen ESC-Guidelines zu Vorhofflimmern wider. Mit einer Klasse-I-Empfehlung sollen NOAKs inklusive Edoxaban bei Vorhofflimmern VKAs vorgezogen werden [6].

Prim. Dr. Peter Dovjak, Abteilung für Akutgeriatrie, Salzkammergut-Klinikum Gmunden

Die subjektive Beurteilung einer „Frailty“ mündet oftmals in einer inadäquaten Dosisreduktion einer oralen Antikoagulation und in bis zu 50 % der Fälle sogar zu einem Vorenthalten der Therapie [7, 8]. Auch in ETNA-AF-Europe, einer Real-World-Studie zu Edoxaban, erhielten Patienten mit Frailty häufiger Edoxaban in inadäquater Dosierung als Patienten ohne Frailty. Die inadäquate Dosierung ging mit höheren Komplikationsraten einher. Frailty hatte somit einen erheblichen Einfluss auf das Outcome [9].

In ENGAGE AF-TIMI 48 war etwa ein Fünftel der Studienteilnehmer frail. Mit zunehmendem Frailty-Index stieg das Risiko für Embolien und für Blutungen. Edoxaban verringerte auch in dieser fra-

gilen Patientengruppe Schlaganfälle und systemische Embolien gleich effektiv wie Warfarin und hatte ein niedrigeres Blutungsrisiko [10].

Prim. Prof. Dr. Thomas Gremmel, MBA, FESC, I. Medizinische Abteilung, Landesklinikum Mistelbach-Gänserndorf

Bei der Dosierung aller NOAKs ist die Nierenfunktion zu berücksichtigen, wobei sich die GFR-Grenzwerte von NOAK zu NOAK unterscheiden [2, 6]. Die Dosis von Edoxaban sollte ab einer GFR < 50 ml/min reduziert werden [4]. Nur bei Edoxaban stellt auch Untergewicht alleine eine Indikation für eine Dosisanpassung dar [4]. Durch diese Möglichkeit der Dosisanpassung nimmt Edoxaban gerade bei untergewichtigen Patienten eine besondere Stellung ein. Die Dosierung von Edoxaban ist nicht altersabhängig [4].

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger, Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

ENGAGE AF-TIMI 48 [1] ist die größte Studie zu einem NOAK bei Patienten mit nvVHF. Eine präspezifizierte Subanalyse zeigt, dass Edoxaban bei Patienten mit und ohne chronische Niereninsuffizienz vergleichbar effektiv und sicher war. Die Nutzen-Risiko-Bilanz war umso günstiger, je stärker eingeschränkt die Nierenfunktion war [11]. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz müssen

oft zahlreiche Medikamente nehmen. Die Wahl des NOAK kann die Therapieeffizienz verändern, daher sollten solche mit einem niedrigen Interaktionspotenzial wie Edoxaban in Betracht gezogen werden [11, 12].

Prim. Univ.-Prof. Dr. Marcus Köller, Abteilung für Akutgeriatrie, Klinik Favoriten, Wien

Multimorbidität und Frailty gehen mit einem deutlich erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse (TEE) und auch Blutungen einher. Vor diesem Hintergrund ist wichtig zu wissen, dass der Vorteil von Edoxaban gegenüber einem VKA umso größer wurde, je höher das Risiko für TEE, also der CHA₂DS₂-VASc-Score, war [13]. Auch wenn gerade in der Altersmedizin personalisierte Therapieentscheidungen wichtig sind, sollte VHF-Patienten die NOAK-Therapie nicht aufgrund von Alter oder Frailty vorenthalten werden. Bei älteren VHF-Patienten mit Frailty wird der Einsatz von Edoxaban und von Apixaban bevorzugt empfohlen [14]. Stürze, wie sie in diesem Kollektiv immer wieder auftreten, erhöhen das Blutungsrisiko unter NOAKs nicht [13, 15].

Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, Sigmund Freud Privatuniversität, Wien

Das Besondere an Edoxaban sind seine geringe Blutungskomplikationsrate bei vergleichbarer Effektivität wie Warfarin sowie die Untersuchungen bei älteren und sehr alten und körperlich schwachen

(„frail“) Patienten. Eines der Hauptbedenken von Ärzten bezüglich der Verwendung von Antikoagulanzen bei sehr alten Menschen ist das Risiko von Stürzen und den damit verbundenen hämorrhagischen Ereignissen. Eine Analyse der ENGAGE AF-TIMI 48-Daten zeigt, dass Patienten mit einem erhöhten Sturzrisiko ein höheres Risiko für Schlaganfall oder SEE hatten als Patienten ohne erhöhtes Sturzrisiko [16]. Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin wurde durch das Sturzrisiko nicht verändert. Darüber hinaus waren die absoluten Vorteile von Edoxaban gegenüber Warfarin in dieser anfälligeren Untergruppe größer, da Patienten mit einem höheren Sturzrisiko häufiger Ereignisse hatten [17].

Univ.-Prof. Dr. Irene Lang, Klinik für Innere Medizin II, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien

Rund 77 % der europäischen Patienten mit Vorhofflimmern weisen Hypertonie als Komorbidität auf [18]. Eine Auswertung [19] der ENGAGE AF-TIMI 48-Studie zeigt, dass Schlaganfälle oder systemische Embolien bei Patienten mit erhöhtem mittlerem systolischem Blutdruck (SBP ≥ 150 mmHg vs. 130–139 mmHg) oder mit erhöhtem mittlerem diastolischem Blutdruck (DBP ≥ 90 mmHg vs. 75 bis < 85 mmHg) häufiger waren als bei Patienten mit einem SBP/DBP im Normbereich. Höherer SBP (> 140 mmHg) und DBP (≥ 90 mmHg) waren auch mit höheren Blutungsraten assoziiert. Edoxaban in Hochdosis (60/30 mg) war Warfarin in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien über das gesamte SBP/DBP-Spektrum nicht unterlegen. Die relative Sicherheit von 60/30 mg Edoxaban im Vergleich zu Warfarin war bei Patienten mit erhöhtem DBP am größten [19]. Diese Analyse bestärkt die Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban bei VHF-Patienten unabhängig vom Blutdruck.

Assoz. Prof. PD Dr. Alexander Niessner, MSc, Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Bis zur Einführung der NOAK wie Edoxaban war das perioperative

Management bei Patienten unter Antikoagulation komplex. Eine VKA-Therapie erfordert(e) üblicherweise eine einwöchige Therapiepause und Laborkontrollen, um einen möglicherweise noch bestehenden therapeutischen Effekt auszuschließen. Die besser berechenbare Pharmakokinetik der NOAK erleichtert das perioperative Management deutlich und macht es patientenfreundlich. Durch das kürzere Pausierungsintervall und die fehlende Notwendigkeit eines Bridgings ist auch von einer erhöhten Patientensicherheit auszugehen.

Dr. Maximilian Will, 3. Medizinische Abteilung, UK St. Pölten, und Karl Landsteiner Institut für Kardiometabolik, KLG St. Pölten

Univ.-Prof. DDr. Thomas Weiss, Medizinische Fakultät, SFU Wien, und Karl Landsteiner Institut für Kardiometabolik, KLG St. Pölten

Im Jahr 2021 wurden die 1-Jahres-Ergebnisse der ETNA-AF-Europe-Studie publiziert [20]. Sie zeigen, dass eine Edoxaban-Therapie in der Routinepraxis mit einer niedrigen Ereignisrate von ischämischen und hämorrhagischen Events assoziiert war, obwohl mehr als die Hälfte der Patienten > 75 Jahre alt war. Es profitierten verschiedene Altersgruppen und Patienten mit unterschiedlichen Begleiterkrankungen, auch ältere und gebrechliche Patienten sowie Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko [20].

Nun zeigen die 4-Jahres-Daten, dass sich dieser Behandlungserfolg im Therapieverlauf fortsetzt [3]. Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban in der Routineversorgung in Europa konnte mit diesem ehrgeizigen Projekt bestätigt werden.

Literatur:

1. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
2. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021; 23: 1612–76.
3. Kirchhof P, Bakhai A, de Groot JR. Long-term effectiveness and safety of edoxaban in patients with atrial fibrillation: 4-year follow-up of more than 13,000 patients from the ETNA-AF Europe study. *Eur Heart J* 2023; 44 (Suppl. 2): ehad655.552.
4. Lixiana®-Fachinformation. Stand: Juli 2023.
5. Magid-Bernstein J, Girard R, Polster S, et al. Cerebral hemorrhage: pathophysiology, treatment, and future directions. *Circ Res* 2022; 130: 1204–29.

6. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42: 373–498.
7. Diemberger I, Fumagalli S, Mazzone AM, et al. Perceived vs. objective frailty in patients with atrial fibrillation and impact on anticoagulant dosing: an ETNA-AF Europe sub-analysis. *Europace* 2022; 24: 1404–11.
8. Wilkinson C, Clegg A, Todd O, et al. Atrial fibrillation and oral anticoagulation in older people with frailty: a nationwide primary care electronic health records cohort study. *Age Ageing* 2021; 50: 772–9.
9. Fumagalli S, Diemberger I, Bakhai A, et al. Effect of perceived and objectively-assessed frailty on outcomes in edoxaban-treated patients with atrial fibrillation: data from the ETNA-AF Europe 4-year follow-up. *Eur Heart J* 2023; 44 (Suppl. 2): ehad655.544.
10. Wilkinson C, Wu J, Searle SD, et al. Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and frailty: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *BMC Med* 2020; 18: 401.
11. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2016; 134: 24–36.
12. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation and 1-year outcomes. *Sci Rep* 2016; 6: 30271.
13. de Groot JR, Ruff CT, Murphy SA, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to the risk of stroke: A secondary analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 study. *Am Heart J* 2021; 235: 132–9.
14. Doni K, Bühn S, Weise A, et al. Safety outcomes of direct oral anticoagulants in older adults with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of (subgroup analyses from) randomized controlled trials. *Geroscience* 2024; 46: 923–44.
15. Lucà F, Oliva F, Abbrignani MG, et al. Management of patients treated with direct oral anticoagulants in clinical practice and challenging scenarios. *J Clin Med* 2023; 12: 5955.
16. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in atrial fibrillation patients at risk of falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1169–78.
17. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003432.
18. Morrone D. Baseline demographic and clinical characteristics as predictors of adverse outcomes to improve management of patients with AF receiving edoxaban: A subanalysis of the ETNA-AF registry. *ESC* 2023.
19. Park S, Bergmark BA, Shi M, et al. Edoxaban versus warfarin stratified by average blood pressure in 19 679 patients with atrial fibrillation and a history of hypertension in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Hypertension* 2019; 74: 597–605.
20. de Groot JR, Weiss TW, Kelly P, et al. Edoxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in routine clinical care: 1-year follow-up of the prospective observational ETNA-AF Europe study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021; 7: f30–f9.

Korrespondenzadresse:

Dr. Claudia Uhler
Freie Medizinjournalistin
A-1030 Wien
Landstraßer Hauptstraße 83–85
E-Mail: c.uhler@icloud.com

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

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