

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

AMSO NN, BLANC B, BONGERS MY, FERNANDEZ H, FORTIN C, MCFAUL P
SANDERS B, SCHAFER M, VAN DER HEIJDEN PFM, VILOS G

*Endometriumablation mittels thermischer Uterusballontherapie zur
Behandlung der Menorrhagie: Langzeit-Multicenter-Follow-up-Studie*

Journal für Menopause 2004; 11 (1) (Ausgabe für Schweiz), 36-42

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Endometriumablation mittels thermischer Uterusballontherapie zur Behandlung der Menorrhagie: Langzeit-Multicenter-Follow-up-Studie*

N. N. Amso¹, H. Fernandez², G. Vilos³, C. Fortin⁴, P. McFaul⁵, M. Schaffer⁶,
P. F. M. Van der Heijden⁷, M. Y. Bongers⁸, B. Sanders⁹, B. Blanc¹⁰

Hintergrund: Berichte von Beobachtungs- und randomisierten Studien mit Endometriumablation mittels thermischer Ballontherapie (UBT) ließen gute Ergebnisse erwarten, da diese Therapie bei den Patientinnen zu normaler oder sogar schwächerer Regelblutung und somit größerem Wohlbefinden führte. Aufgrund der geringen Patientinnenanzahl und der Kürze des Follow-up standen Langzeit-Follow-up-Daten nur in begrenztem Ausmaß zur Verfügung. Wir präsentieren Langzeit-Follow-up-Daten (4 ± 6 Jahre) einer Gruppe von Frauen, die bereits früher mit UBT bei Menorrhagie behandelt worden waren. **Methodik:** Von 260 Fragebögen, die an Frauen in 10 Zentren versandt wurden, die für das Langzeit-Follow-up in Frage kamen, wurden 188 (72 %) beantwortet. Hauptzielparameter war die Vermeidung der Hysterektomie. **Ergebnisse:** Von den Frauen, die auf den Fragebogen antworteten, hatten sich 25 einer Hysterektomie unterzogen und bei 21 war eine mehrmalige Ablation vorgenommen worden. 4–6 Jahre nach der UBT betrug die Wahrscheinlichkeit, daß eine Hysterektomie vermieden werden konnte, bei allen Frauen 86 %, und die Wahrscheinlichkeit, eine neuerliche Ablation zu vermeiden, betrug bei Frauen, die sich noch keiner Hysterektomie unterziehen mußten, 88 %. Insgesamt betrug die Wahrscheinlichkeit der Vermeidung eines chirurgischen Eingriffs 75 %. Bei Frauen mit axial gedrehtem oder retrovertiertem Uterus ist das Risiko einer Hysterektomie oder einer neuerlichen Ablation größer. Von den Teilnehmerinnen hatten 47 % der Frauen, an denen keine Hysterektomie vorgenommen worden war, keine Regelblutung, 30 % hatten eine schwache Regelblutung, 13,6 % hatten eine normale und 8,5 % eine starke Regelblutung. **Schlußfolgerung:** Dies ist der erste Langzeit-Follow-up-Bericht über das Endometriumablationsverfahren der zweiten Generation; er bestätigt unsere ursprünglichen Erfahrungen. Die hohe Vermeidungsrate einer Hysterektomie auf 5 Jahre und darüber hinaus ist ein sehr ermutigendes Kriterium für diese Technologie.

Schlüsselwörter: Endometriumablation, Ballontherapie, Hysterektomie, Langzeit-Follow-up, Menorrhagie, UBT

Traitement de la ménorrhagie par ablation de l'endomètre à l'aide du ballonnet thermique : étude multicentrique de suivi à long terme. **Contexte :** Les rapports initiaux d'études randomisées et d'observation sur l'ablation de l'endomètre au moyen du ballonnet thermique permettaient d'attendre de bons résultats, car ce traitement avait permis chez les patientes d'obtenir un flux menstruel normal ou même relativement faible, et donc un meilleur bien-être. En raison du faible nombre de patientes et de la courte durée du suivi, on ne disposait que de données limitées pour le suivi. Nous présentons les données du suivi à long terme (4 ± 6 ans) d'un groupe de femmes dont la ménorrhagie avait déjà été traitée antérieurement au moyen du ballonnet thermique. **Méthode :** Sur 260 questionnaires envoyés dans 10 centres à des femmes pouvant être incluses au suivi, 188 (72 %) ont été rendus remplis. L'objectif visé essentiellement était d'éviter une hystérectomie. **Résultats :** Parmi les femmes ayant répondu au questionnaire, 25 ont subi une hystérectomie et 21 une ablation répétée. 4 à 5 ans après le traitement au ballonnet thermique, la probabilité de pouvoir éviter une hystérectomie était de 86 % pour l'ensemble des femmes, et celle de devoir répéter l'ablation était de 88 % chez les femmes n'ayant pas encore dû subir une hystérectomie. Au total, la probabilité de pouvoir éviter une intervention chirurgicale a été de 75 %. Le risque d'une hystérectomie ou d'une nouvelle ablation était plus grand chez les femmes avec un utérus rétroversé ou tourné dans l'axe. 47 % des participantes sans hystérectomie n'avaient pas de règles, 30 % des règles faibles, 13,6 % des règles normales, et 8,5 % des règles fortes. **Conclusion :** Il s'agit du premier rapport de suivi à long terme pour le procédé d'ablation de l'endomètre de deuxième génération. Il confirme nos expériences initiales. Le taux important de prévention d'une hystérectomie sur 5 ans ou plus longtemps est un critère très encourageant pour cette technologie. **J Menopause 2004; 11 (1): 36–42.**

Mots clés : ablation de l'endomètre, ballonnet thermique, hystérectomie, suivi à long terme, ménorrhagie, UBT

Die Endometriumablation mittels thermischer Ballontherapie (UBT) (ThermaChoice®, Gynecare, eine Abteilung von Ethicon, Somerville, NJ, USA), eine der ersten Technologien für Endometriumablation der zweiten Generation, wurde ursprünglich von Neuwirth im Jahr 1994 [1] eingeführt. Erste Berichte [2, 3] waren ermutigend und führten zu einer großen multizentrischen Beobachtungsstudie [4] und einem multizentrischen randomisierten Vergleich zwischen UBT und Rollerball-Ablation [5]. Sowohl die Beobachtungsstudie als auch andere Studien, in denen die UBT mit etablierten Ablationsverfahren der ersten Generation (z. B. Rollerball-Ablation [5] oder transzervikale Resektion des Endometriums = TCRE [6, 7]) verglichen wurde, berichteten über Erfolge bei der Verringerung der Blutungsstärke während der Menstruation sowie über Ergebnisse, die jenen der Ablationstechnologien der ersten

Generation vergleichbar waren. Dadurch kam es zu einer raschen Akzeptanz und weitverbreiteten Anwendung der UBT. In dem relativ kurzen Zeitraum seit ihrer Einführung in die klinische Praxis im Jahr 1995 [A. Beveridge, persönliche Mitteilung] wurden weltweit bereits mehr als 150.000 Eingriffe dieser Art vorgenommen. Die Folgen der UBT sind weniger traumatisch als bei einer Hysterektomie und bei den Ablationstechniken der ersten Generation, das Auftreten postoperativer Erkrankungen ist seltener, die Rekonvaleszenz ist kürzer, der Eingriff kann mit oder ohne Vollnarkose durchgeführt werden, und unter Umständen kann die Patientin das Spital am selben Tag verlassen.

In Großbritannien sind ungefähr 22 % der Frauen vor der Menopause, die älter als 35 Jahre sind, von Menorrhagie betroffen, jährlich konsultieren 5 % der Frauen zwischen 30–49 Jahre ihren Hausarzt wegen starker Blutun-

Aus dem ¹Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Wales College of Medicine and the University Hospital of Wales, Cardiff, UK, ²H. A. Béclère, Clamart, Frankreich, ³St. Joseph's Health Centre, London, Kanada, ⁴Clin. Méd. Chateauguay, Kanada, ⁵Belfast City Hospital, Belfast, UK, ⁶Universitätsklinik für Geburtshilfe und Gynäkologie, Graz, Österreich, ⁷Twenteborg H., Almelo, Niederlande, ⁸St. Joseph's Hospital, Veldhoven, Niederlande, ⁹University of British Columbia, Vancouver, Kanada und ¹⁰Hôpital Conception, Marseilles, Frankreich
Korrespondenzadresse: Nazar N. Amso, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Wales College of Medicine and the University Hospital of Wales, Cardiff, UK; E-Mail: amsonn@cardiff.ac.uk

* Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press. Urspr. erschienen unter dem Titel: Amso NN et al. Uterine endometrial thermal balloon therapy for the treatment of menorrhagia: long-term multicentre follow-up study. Human Reproduction 2003; 18: 1082–7.

gen. Als Ersttherapie verschreibt der Hausarzt meist Medikamente, sollten diese aber nicht wirken, sind weitere Behandlungen erforderlich. Bei ca. 12 % der Überweisungen an die gynäkologischen Einrichtungen des staatlichen Gesundheitsdienstes [8] wurde ein chirurgischer Eingriff wegen Menorrhagie in Betracht gezogen. Anders als bei der Hysterektomie hat eine beträchtliche Anzahl der Frauen, bei denen eine Endometriumablation vorgenommen wird, weiterhin Regelblutungen, wobei bei einigen die Menorrhagie weiterhin besteht oder wiederauftritt und somit weitere Eingriffe erforderlich sind. Kürzlich erstellte Berichte ermittelten die Rate weiterer Eingriffe bei Frauen, die mit UBT behandelt worden waren, im Vergleich zur Rollerball-Ablation oder TCRE, mit 2 bzw. 3 Jahren war der Follow-up-Zeitraum allerdings relativ kurz [7, 9].

Wir berichten über die Ergebnisse einer Studie, bei der eine Gruppe von Frauen, die unter Menorrhagie gelitten hatten und mit UBT behandelt worden waren, über 4–6 Jahre weiter beobachtet wurde. Hauptzielparameter war die Vermeidung einer Hysterektomie. Als Nebenzielparameter dienten: 1. die Notwendigkeit weiterer chirurgischer Eingriffe (z. B. TCRE, Rollerball-Ablation oder wiederholte Ballonablation), 2. die Auswirkung von patienten- und behandlungsabhängigen Variablen auf die Vermeidung der Hysterektomie und 3. aktuelles Blutungsverhalten von Frauen, an denen keine Hysterektomie vorgenommen worden war.

Material und Methoden

Patientinnen

Die Patientinnengruppe, die mit UBT behandelt und für das Langzeit-Follow-up untersucht wurde, wurde aus der klinischen Studie über die Ballon-Endometriumablation zur Behandlung zu starker Uterusblutungen, über die bereits berichtet wurde, ausgewählt [4]. Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Datenerfassung für die ursprüngliche Studie entsprachen der obigen Beschreibung [4]. Zusammenfassend litten alle Frauen unter schwerer Menorrhagie, wie auch durch ihren durchschnittlichen Verbrauch an Einlagen und die subjektive Bewertung ihrer Blutungen nachgewiesen wurde, sie hatten nicht auf die medikamentöse Therapie angesprochen oder waren nicht bereit, sie fortzusetzen, sie wollten keine Kinder mehr und kamen entweder für Ablation oder Hysterektomie in Frage. Frauen mit pathologischer Veränderung des Uteruskavums, einer atypischen endometrialen Hyperplasie, vermuteten Infektionen des Genitalbereichs oder bösartigen Erkrankungen, einer Tiefe des Uteruskavums > 12 cm oder vorangegangenen Endometriumablationen waren ausgeschlossen.

Zehn Zentren beteiligten sich an dieser Studie, wo erforderlich, wurde eine Genehmigung der Ethikkommission eingeholt. Patientinnen wurden in die Studie aufgenommen, wenn: 1. an ihnen zwischen Juni 1994 und August 1996 eine UBT-Behandlung vorgenommen worden war, 2. der Anfangsdruckgradient im Ballon ≥ 150 mmHg war, 3. sie im ersten Jahr im Zuge einer anderen Studie keine Hormonersatztherapie erhalten hatten, 4. die Daten für das 12monatige (Kurzzeit-)Follow-up in der ursprünglichen Studie vollständig waren und sie 5. bereit waren, eine Patienteninformation und Einverständniserklärung für die Studie zu unterzeichnen. Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn: 1. sie bei einem Anfangsdruckgradienten im Ballon von < 150 mmHg einer UBT-Behandlung unterzogen worden waren, 2. sie außerhalb des oben umrissenen Protokolls der klinischen Studie behandelt worden waren, 3. keine vollständige Aufzeichnung der Daten über den 12monatigen Follow-up-Zeitraum vor-

lag, oder sie 4. nicht bereit waren, eine Patienteninformation und Einverständniserklärung zu unterzeichnen. Als Ergebnis der obigen Kriterien waren 260 Frauen aus 10 teilnehmenden Zentren für eine Aufnahme in die Studie geeignet. Zwei Zentren (41 mögliche Patientinnen) beteiligten sich nicht an der Studie.

Behandlung

Einzelheiten zu Behandlungsprotokoll, Technik und postoperativem Verlauf wurden bereits beschrieben [4]. Zusammenfassend gesagt, wurde der Ballon überprüft, bevor er in den Uterus eingeführt und mit einer variablen Menge 5%iger Glukoselösung gefüllt wurde, bis ein durchschnittlicher Anfangsdruck von 167 ± 8 mmHg erreicht war. Der Behandlungszyklus begann, sobald die Temperatur der Flüssigkeit 85 ± 5 °C erreicht hatte, und wurde 8 Minuten lang durchgeführt. Ein Steuergerät überwachte, zeigte und kontrollierte kontinuierlich den voreingestellten Ballondruck, die Temperatur und die Dauer der Behandlung. Nach Abschluß der Behandlung wurde der Ballon geleert, aus dem Uterus entfernt und auf mögliche Undichtigkeit geprüft.

Follow-up

Die 10 an dieser Studie teilnehmenden Prüfarzte hatten eine Liste ihrer Patientinnen, die zu den insgesamt 260 Frauen zählten, die den Auswahlkriterien des Protokolls entsprachen. Den Patientinnen wurde ein Fragebogen zugesandt, in dem sie über ihren gegenwärtigen Menstruationsverlauf befragt wurden (Tage und Schwere von Schmierblutungen [Spotting] oder Blutungen [leicht, normalem Blutverlust entsprechend oder stark]) und, falls zutreffend, seit wann ihre Monatsblutungen aufgehört hatten, sowie über eventuelle unerwünschte Nebenwirkungen oder Krankheiten seit ihrer ersten Ballonablation. Befragt wurden sie auch über aktuelle gynäkologische Probleme und Medikamenteneinnahme einschließlich Hormonersatztherapie, und ob sie einige Zeit nach der Ablation noch Blutungen hatten, die dann aufhörten (natürliche Amenorrhoe), oder ob ihre Periode bald nach der Ablation ausblieb (nichtnatürliche Amenorrhoe). Falls ein weiterer Eingriff vorgenommen worden war (Hysterektomie oder wiederholte Ablation), wurden die Patientinnen ersucht, das Datum der Operation anzugeben. In einem Zentrum forderte die Ethikkommission, daß vor Absendung der Fragebögen zuerst die Hausärzte der Frauen kontaktiert werden sollten, einerseits, um die aktuelle Adresse der Frauen zu bestätigen, und andererseits, um zu erfahren, ob sie noch bei ihren Hausärzten in Behandlung waren. Falls eine Frau nicht innerhalb von 3–4 Wochen antwortete, wurde ein weiterer Fragebogen mit einem vorfrankierten und adressierten Umschlag versandt.

Statistische Analyse

Da wir davon ausgingen, daß ein Teil der Frauen für das Follow-up verlorengehen oder nicht auf unseren Fragebogen antworten würde (Gruppe der Nichtteilnehmerinnen), war es wichtig festzustellen, ob ein signifikantes Risiko einer Verzerrung in der Gruppe vorlag, die antwortete und für die infolgedessen Langzeit-Follow-up-Daten vorhanden waren (Gruppe der Teilnehmerinnen). Dazu verglichen wir die in der ursprünglichen Datenbank vorhandenen Charakteristika der Gruppen der Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen zu Beginn der Studie und zum Zeitpunkt des Kurzzeit-Follow-up, um sicherzustellen, daß sie vergleichbar waren. Für diesen Vergleich wurden neun Variable ausgewählt. Vier davon waren patientinnenabhängig (Alter zum Zeitpunkt der ersten Ablation, Auftreten

von Dysmenorrhoe vor und nach der Behandlung, Uteruslage und Tiefe des Uteruskavums), drei waren eingriffsabhängig (Flüssigkeitsmenge im Ballon, Anfangsdruck und Dauer der Behandlung) und bei zwei Variablen handelte es sich um Messungen von Ergebnissen des Kurzzeit-Follow-up (ursprüngliches Ergebnis und Hysterektomie nach Ballonablation). Das Signifikanzniveau wurde unter Verwendung des Bonferroni-Verfahrens definiert. Dieser Ansatz ermöglicht eine Annäherung, indem das Signifikanzniveau ($\alpha = 5\%$) durch die Anzahl der getesteten Variablen dividiert wird (α korrigiert = $5/n$; d. h. $5/9 = 0,555\%$). Zur Überprüfung der Normalitätshypothese der beiden Populationsgruppen (Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen) wurde der Shapiro-Wilk-Test verwendet. Ihm folgte ein Vergleich der Mittelwerte dieser Gruppen unter Verwendung des Student's-t-Tests bei homogener Stichprobenstreuung. Alle statistischen Tests waren Two-Tailed-Tests. Nichtparametrische Tests, wie z. B. der Mann-Whitney-U-Test, wurden überall dort angewandt, wo parametrische Tests nicht durchführbar waren. Für die deskriptiven Variablen in einer Kontingenztafel wurden der Pearson- χ^2 -Test und der M-L- χ^2 -Test verwendet, um die Homogenität der Verteilung zu prüfen.

Einschlägige Variable der Patientinnen, die den Fragebogen beantwortet hatten, wurden unter Anwendung geeigneter statistischer Methoden analysiert. Ein Typ-1-Fehler (α) bei 5 % wurde unter Berücksichtigung multipler Tests akzeptiert.

Mit der Life-Table-Analyse anhand versicherungsmathematischer Methoden [10, 11] mit Dreimonatsintervallen (Quartalen) sollte das Risiko einer fehlgeschlagenen Behandlung nach einem chirurgischen Eingriff ermittelt werden, wobei der Primärendpunkt der Zeitpunkt der Durchführung der Hysterektomie war. Die Ergebnisse des Kurzzeit-Follow-up der Gruppe der Nichtteilnehmerinnen wurden bei der Life-Table-Analyse bis zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung berücksichtigt. Dieselbe Vorgangsweise wurde bei wiederholter Ablation oder der Berechnung der Wahrscheinlichkeit einer Amenorrhoe gewählt.

Ergebnisse

Von den 260 Patientinnen, die für eine Langzeit-Follow-up-Studie in Frage kamen und einen Fragebogen erhalten hatten, schickten 188 den Fragebogen ausgefüllt zurück (72 %). Eine der Teilnehmerinnen mit unvollständigen Informationen wurde aus der Life-Table-Analyse bezüglich Hysterektomie und Status der Regelblutung ausgeschlossen. Die Gruppe der Nichtteilnehmerinnen wurde gleichmäßig auf die für das Follow-up verlorengegangenen Patientinnen und die Frauen, die den Fragebogen nicht beantwortet hatten, aufgeteilt. Eine Patientin war inzwischen aus einem anderen Grund verstorben.

Von den 187 Teilnehmerinnen, die in die Life-Table-Analyse aufgenommen wurden, lag die Zeitspanne zwischen ihrer ersten Uterusballontherapie und der Beantwortung des Fragebogens bei 38 Patientinnen zwischen 4 und 5 Jahren, bei 122 Patientinnen bei 5 und 6 Jahren und bei 27 Patientinnen bei 6 und 7 Jahren.

In Tabelle 1 werden die Gruppen der Teilnehmerinnen und der Nichtteilnehmerinnen

anhand von vier patientenabhängigen Variablen, drei eingriffsabhängigen Variablen und zwei Variablen in Zusammenhang mit den Ergebnissen des Kurzzeit-Follow-up verglichen. Bezüglich Tiefe des Uteruskavums und des Dysmenorrhoe-Scores vor – aber nicht nach – der Behandlung wurde über signifikante Unterschiede berichtet. In der Gruppe der Teilnehmerinnen war die durchschnittliche Tiefe des Uteruskavums um mehr als 0,56 cm größer als bei den Nichtteilnehmerinnen. Die klinische Relevanz dieser Variablen wird angezweifelt, ein Test mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells ergab nur einen geringen bis keinen klinischen Einfluß auf das Risiko einer Hysterektomie. Bei den Nichtteilnehmerinnen war die Anzahl der Patientinnen mit Dysmenorrhoe aller Schweregrade vor der Behandlung höher als in der Gruppe der Teilnehmerinnen ($p < 0,0009$). Dennoch konnte anlässlich der Kurzzeit-Follow-up-Untersuchung beim Dysmenorrhoe-Score nach der Behandlung kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p = 0,463$). Die nur auf der Gruppe der Teilnehmerinnen basierende Analyse des Langzeitergebnisses zur Uterus-Ballontherapie ist nach diesen Informationen angemessen und eine systematische Auswahlverzerrung daher unwahrscheinlich.

Blutungsverhalten zum Zeitpunkt der Studie

Das Blutungsverhalten der Teilnehmerinnen variierte von keiner Blutung (Amenorrhoe) bis zu leichten, normalen oder starken Blutungen. Von den 162 nichthysterektomierten Frauen wiesen 76 (46,6 %) keine Blutungen auf, 48 (30 %) hatten leichte, 22 (13,6 %) normale und 14 (8,5 %) litten unter schweren Blutungen. Bei zwei Patientinnen (1 %) war das Blutungsverhalten nicht eindeutig festzustellen. Bei 20 der 76 Frauen endeten die Blutungen innerhalb von 3 Monaten, während der Gesamtmedianwert bis zur Amenorrhoe insgesamt bei 4,6 Quartalen lag. Bei den Frauen, deren Blutungen nicht aufhörten, betrug die mittlere Dauer der Monatsblutungen 3,8 Tage bei den Frauen mit leichten Blutungen, 4,6 Tage bei denjenigen mit nor-

Tabelle 1: Vergleich der Gruppen der Teilnehmerinnen und der Nichtteilnehmerinnen anhand von neun vordefinierten klinischen Variablen

	Teilnehmerinnen ($\pm$ SD)	Nichtteilnehmerinnen ($\pm$ SD)	P-Wert
Patientinnenabhängige Variable			
Alter der Patientin (Jahre) zum Zeitpunkt der ursprünglichen Ablation	40,6 $\pm$ 6,6	39 $\pm$ 5,7	NS
Dysmenorrhoe-Score (SD)*			
– Vor der ersten Ablation (%)	30/31/25/14	8/49/22/21	0,0009
– Bei Kurzzeit-Follow-up (%)	59/27/9/5	51/38/7/4	NS
Uteruslage (antevertiert/axial gedreht/retrovertiert) (%)	60/23/17	66/18/16	NS
Tiefe des Uteruskavums vor dem Eingriff (cm)	8,63 $\pm$ 1,3	8,07 $\pm$ 1,1	0,0012
Eingriffsabhängige Variable			
Im Ballon verwendete Menge an 5 %-Glukoselösung (ml)	12,07 $\pm$ 7	10,58 $\pm$ 6,6	NS
Ballondruck zu Beginn (mmHg)	169,97 $\pm$ 9,6	170,86 $\pm$ 6,7	NS
Behandlungsdauer (min)	8,84 $\pm$ 2,2	8,22 $\pm$ 1,1	NS
Variablen zur Messung früher Ergebnisse			
Anfangsergebnis*	2,14 $\pm$ 1,2	2,10 $\pm$ 1,2	NS
Hysterektomie während des Kurzzeit-Follow-up nach „Thermachoice“-Ablation (%)	6,52	10,61	NS

* Prozentsatz der Frauen mit Dysmenorrhoe in jeder Kategorie (keine/leichte/moderate/schwere Blutung); # Amenorrhoe = 0; Spotting = 1; Hypomenorrhoe = 2; Eumenorrhoe = 3; Menorrhagie = 4 [4]; NS = nicht signifikant

malen und 9 Tage bei der Gruppe mit fortbestehenden abnorm starken Regelblutungen (Menorrhagie). Bei nicht-hysterektomierten Frauen schien sich die Uteruslage zum Zeitpunkt des ersten chirurgischen Eingriffs auf die Intensität der Blutungen zum Zeitpunkt der Studie auszuwirken. Von den Frauen mit retrovertiertem Uterus klagten 16 % (4/25) über starke Blutungen im Vergleich zu 2,8 % (1/36) bei den Frauen mit axial gedrehtem Uterus und 9,4 % (9/96) bei jenen mit antevertiertem Uterus. Tabelle 2 zeigt die Aufteilung des Blutungsverhaltens zum Zeitpunkt der Studie im Verhältnis zur Uteruslage. In der Folge werden für hysterektomierte Frauen die Indikation zur Operation und das Menstruationsmuster zum Zeitpunkt des Eingriffs beschrieben.

Von den Frauen, bei denen nur eine Ablation und keine Hysterektomie durchgeführt worden war (n = 141), hatten 63 (45 %) keine Menstruation, 44 (31 %) nur leichte Blutungen, 21 (15 %) eine normale Menstruation und 12 (8,5 %) starke Blutungen.

Interessant ist, daß von den 30 Teilnehmerinnen, die zum Zeitpunkt des Follow-up mit einer Hormonersatztherapie behandelt wurden, 22 weiterhin keine bzw. leichte und nur eine Patientin starke Regelblutungen hatte, während bei einer Patientin die Stärke der monatlichen Blutung nicht festgestellt werden konnte. Bei den Frauen mit

Tabelle 2: Blutungsverhalten zum Zeitpunkt der Studie bei nichthysterektomierten Teilnehmerinnen und Uteruslage zum Zeitpunkt der ersten Ablation

Blutung zum Zeitpunkt der Studie*	Uteruslage*		
	Antevertiert	Axial gedreht	Retrovertiert
Amenorrhoe (Keine Blutungen)	43	20	12
Hypomenorrhoe (nur leichte Blutungen)	32	8	7
Eumenorrhoe (normale Blutungen)	12	7	2
Menorrhagie (abnormal starke Blutungen)	9	1	4
Gesamt	96	36	25

* Bei zwei Patientinnen (mit antevertiertem bzw. retrovertiertem Uterus) konnte das Menstruationsverhalten nicht festgestellt werden.

Bei drei Patientinnen (je eine aus der Amenorrhoe-, der Hypomenorrhoe- und der Eumenorrhoe-Gruppe) war die Uteruslage nicht bekannt.

Tabelle 3: Patientinnen- und therapieabhängige Variablen und deren Einfluß auf die Vermeidung einer Hysterektomie (erfolgreiches Ergebnis) in der Gruppe der Teilnehmerinnen

	Keine Hysterektomie (durchschnittl. SD)	Hysterektomie (durchschnittl. SD)	P-Wert
Patientinnenabhängige Variable			
Alter (in Jahren) der Patientin zum Zeitpunkt der ersten Ablation	41 ± 6,7	38,2 ± 5,3	NS
Dysmenorrhoe-Score*			
– Vor der ersten Ablation (%)	32/33/23/12	20/20/36/24	NS
– Zum Zeitpunkt des Kurzzeit-Follow-up (%)	62/28/7/3	37/21/25/17	< 0,00001
Uteruslage (antevertiert/axial gedreht/retrovertiert) (%)	61/23/16	52/24/24	< 0,0001
Tiefe des Uteruskavums vor der Operation (cm)	8,62 ± 1,2	8,72 ± 1,8	NS
Eingriffsabhängige Variable			
Ballondruck zu Beginn des Eingriffs (mmHg)	170 ± 9	168 ± 12	NS
Druckabfall (Beginn–Enddruck)	33,8 ± 22	36,5 ± 29	NS

* Dysmenorrhoe-Score (keine/leichte/moderate/starke Blutungen); NS = nicht signifikant

wiederholter Endometriumablation (n = 21) wurden folgende Ergebnisse berichtet: Bei 13 Frauen (62 %) blieb die Menstruation aus, vier Frauen (19 %) hatten leichte Blutungen und eine (5 %) hatte eine normale Menstruation, während bei zwei Frauen (10 %) die starke Regelblutung aufrecht blieb.

Weitere Behandlung

In der Gruppe der Teilnehmerinnen wurde bei 25 Frauen (13,3 %) die Gebärmutter entfernt, weitere 21 (11,2 %) hatten während der Follow-up-Zeitspanne eine zweite Ablation. Die am häufigsten vorliegende Indikation für eine Hysterektomie war das Fortbestehen der abnorm starken Blutungen (n = 20). Sonstige Indikationen waren Fibrombildungen (n = 2) und ungeklärte Blutungen (n = 1). Bei keiner der Frauen war ein Karzinom indiziert. Bei zwei Frauen war die Indikation für die Hysterektomie nicht bekannt. Der größte Anteil der Frauen, die sich einer Hysterektomie unterzogen (18,8 %; 6/32), hatte einen retrovertierten Uterus, gefolgt von jenen mit axial gedrehtem Uterus (14 %; 6/42), während der geringste Anteil betroffener Frauen (11,7 %; 13/111) jener mit antevertiertem Uterus war. Keine der Frauen mit wiederholter Ablatio unterzog sich einer Hysterektomie.

Von den 21 Frauen mit wiederholter Ablatio hatten sieben nur geringe intermenstruelle Blutabgänge (Spotting), 11 hatten leichte Blutungen und drei wiesen seit ihrer ersten Ablatio ein normales Menstruationsmuster auf. In jeder der Gruppen mit unterschiedlicher Uteruslage wurden sieben wiederholte Schleimhautabtragungen vorgenommen, wobei der Anteil wiederholter Abtragungen am höchsten (27 %; 7/26) in der Gruppe mit retrovertiertem Uterus war, im Vergleich zu 19 % (7/36) in der Gruppe mit axial gedrehtem Uterus und 7 % (7/97) in der Gruppe mit antevertiertem Uterus. Von den Frauen, bei denen eine zweite Ablatio durchgeführt wurde, hatten 13 zum Zeitpunkt des Follow-up keine Menstruation mehr, während sieben weiterhin Regelblutungen hatten, wobei vier davon leichte Blutungen hatten, eine normale und zwei weiterhin starke Blutungen. Bei einer Patientin war der Schweregrad der Blutung nicht bekannt. Der Einfluß der Uteruslage auf die Wahrscheinlichkeit, daß nichthysterektomierte Frauen eine neuerliche Ablatio benötigen, lag bei der Gruppe mit retrovertiertem Uterus bei 77 %, bei der Gruppe mit axial gedrehtem Uterus bei 83 % und bei Frauen mit antevertiertem Uterus bei 94 %.

Der Einfluß der patientinnen- und therapieabhängigen Variablen auf das Erzielen eines erfolgreichen Ergebnisses (d. h. Vermeidung der Hysterektomie) in der Teilnehmerinnengruppe wird in Tabelle 3 dargestellt. Zwischen den Patientinnen, an denen eine Hysterektomie vorgenommen werden mußte, und jenen, bei denen sie nicht erforderlich war, konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Alter beim ersten Eingriff, dem Dysmenorrhoe-Score vor der Behandlung und dem Druckabfall im Ballon während der Operation festgestellt werden. Zu beobachten war jedoch ein signifikanter Unterschied im Dysmenorrhoe-Score nach der Behandlung, wobei die Dysmenorrhoe häufiger bei jenen Patientinnen auftrat, bei denen eine Hysterektomie durchgeführt worden war (p < 0,00001). Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Uteruslage und dem Dysmenorrhoe-Score (p = 0,73)

nach der Behandlung. Die statistische Analyse mittels χ^2 -Tests deutete auf einen sehr wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen der Uteruslage und dem Ergebnis hin. Nicht übersehen sollte man jedoch, daß das Studiendesign uns nicht die Möglichkeit gab, schlußfolgernd festzustellen, daß ein Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung besteht.

In der Gruppe der Nichtteilnehmerinnen (n = 72) ergeben die Informationen aus dem Kurzzeit-Follow-up, daß bei sieben Frauen bis zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung eine Hysterektomie vorgenommen worden war. Darüber hinaus standen keine längerfristigen Follow-up-Informationen zur Verfügung.

Life-Table-Analyse

Vier bis sechs Jahre nach der ersten Endometriumablation lag die Wahrscheinlichkeit, daß eine Hysterektomie vermieden werden konnte, bei 86 % aller Frauen (95 %-CI: 81–90,5 %). Analog dazu lag bei den Frauen, bei denen keine Hysterektomie vorgenommen wurde, die Wahrscheinlichkeit, daß keine neuerliche Ablation erforderlich sei, bei 88 % (95 %-CI: 83,4–92,8 %). Die Gesamtwahrscheinlichkeit, daß gar kein chirurgischer Eingriff (Hysterektomie oder erneute Ablation) vorgenommen werden mußte, lag bei 75 % aller Frauen (95 %-CI: 69,4–81,2 %) (Abb. 1). Die Wahrscheinlichkeit, einen weiteren chirurgischen Eingriff zu vermeiden (Hysterektomie oder Ablation), variierte je nach Uteruslage und war in der Gruppe mit retrovertiertem Uterus (61 %) am niedrigsten, bei axial gedrehtem Uterus stieg sie auf 69 %, am höchsten (80 %) war sie bei Frauen mit antevertiertem Uterus (Abb. 1). Beim Follow-up nach 4–6 Jahren lag die Wahrscheinlichkeit der Amenorrhoe bei den nichthysterektomierten Frauen bei 52,1 % (95 %-CI: 43,1–52,7 %) (Abb. 2).

Diskussion

Dieser Studie zufolge mußten 86 % der Frauen, die mit UBT behandelt wurden, nicht hysterektomiert werden, bei 75 % wurden keinerlei weitere chirurgische Eingriffe im Follow-up-Zeitraum von 4–6 Jahren vorgenommen (Medianwert: 20,76 Quartale – 5,2 Jahre; Durchschnittswert: 20,78 Quartale – 5,2 Jahre). Bei unserer Studie handelt es sich um den ersten Langzeit-Follow-up Bericht (≥ 5 Jahre) über eine Technik der Endometriumablation der zweiten Generation mit Hysterektomie als Primärendpunkt. Gervaise et al. [6] berichteten, daß eine als normal starke oder schwächere Menstruation definierte kumulative 3jährige Erfolgsrate bei 83 % der UBT-Behandlungen und 76 % der Endometriumresektionen zu verzeichnen sei. Follow-up-Daten, die nach zwei Jahren [12] bzw. 3 Jahren [9] aufgezeichnet wurden und Gegenstand einer randomisierten, kontrollierten Studie waren, in der die UBT mit der Rollerball-Ablation [5] verglichen wurde, kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Bei 3 Jahren gaben 93 % bzw. 94 % der Frauen an, schwache oder normale Menstruationsblutungen zu haben. Als Erfolg wurde der Prozentsatz der Patientinnen mit normalen oder keinen Blutungen innerhalb von 3 Jahren, an denen außerdem in dem 3jährigen Follow-up-Zeitraum keine Hysterektomie oder neuerliche Ablation vorgenommen werden mußte [9], definiert. Im Verlauf der 3 Jahre mußten sich 7 % (8/114) der UBT-Gruppe und 14 % (14/99) der Rollerball-Gruppe einer Hysterektomie unterziehen, obwohl die Gesamterfolgsraten einander mit 86 % bzw. 82 % ähnelten [9]. Die von Bongers et al. [7] durchgeführte Studie ergab eine kumulative Rate an neuerlichen Eingriffen von 13 % bei der UBT-Gruppe und 26 % bei der TCRE-Gruppe. Obige Ergebnisse mögen

besser erscheinen als die Ergebnisse dieser Studie. Wir beobachteten, daß Behandlungsfehlschläge zwischen dem 4. und 5. Jahr ein Plateau erreichten, und nehmen infolgedessen an, daß Langzeitergebnisse anderer Studien unseren Erfahrungen sehr nahe kommen könnten.

In früheren Vorbehalten gegenüber Erfolgszahlen für Geräte der zweiten Generation wurde vorgebracht, daß bei Techniken, die mit direkter Sicht durchgeführt werden, die Wahrscheinlichkeit steigt, daß das gesamte Endometriumgewebe behandelt wird. Die Wahrscheinlichkeit, sich 5 Jahre nach einer ersten Ablation keiner Hysterektomie unterziehen zu müssen, betrug 91 % bei der konventionellen Endometriumresektion [13] und 79 % bei einer Endometriumablation mittels Laser [14]. Ähnlich dazu betrug die Wahrscheinlichkeit, daß gar kein chirurgischer Eingriff vorgenommen werden mußte, in diesen beiden Studien 80 % bzw. 75 %. Eine randomisierte Untersuchung der Endometriumablation gegenüber Hysterektomie zur Behandlung von Blutungsstörungen berichtete, daß bei Frauen, die auf Ablation randomisiert wurden, nach vier Jahren die Wahrscheinlichkeit eines weiteren chirurgischen Eingriffs 36 % bzw. einer Hysterektomie 24 % betrug [15]. Eine randomisierte Studie zwischen einem anderen Gerät der zweiten Generation, nämlich der Endometriumablation durch Mikrowellen (MEA), und der TCRE kam zu dem Ergebnis, daß mit beiden Technologien ein hohes Maß an Zufriedenheit und Akzeptanz erzielt wurde und daß beide die Lebensqualität nach 1 Jahr verbesserten [16]. Dieselben Autoren berichteten, ein Follow-up nach 2 Jahren zeige, daß bei beiden Verfahren die Stärke der Blutungen und das Auftreten von Schmerzen nach wie vor signifikant verringert waren, daß aber erheblich mehr Frauen nach der Behandlung mit MEA und deren Auswirkungen auf die

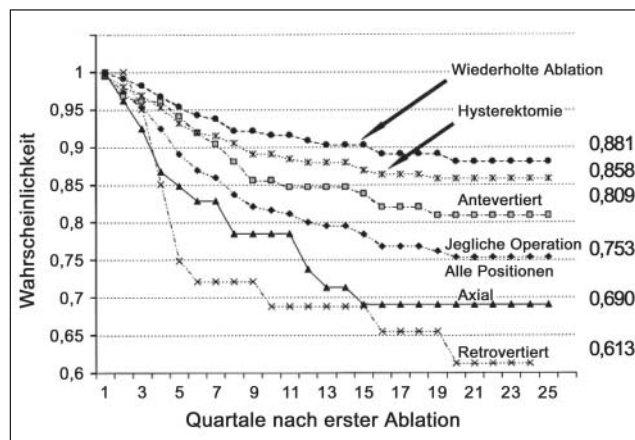


Abbildung 1: Wahrscheinlichkeit, keine wiederholte Ablation, keine Hysterektomie bzw. beides nicht zu haben und Uteruslage

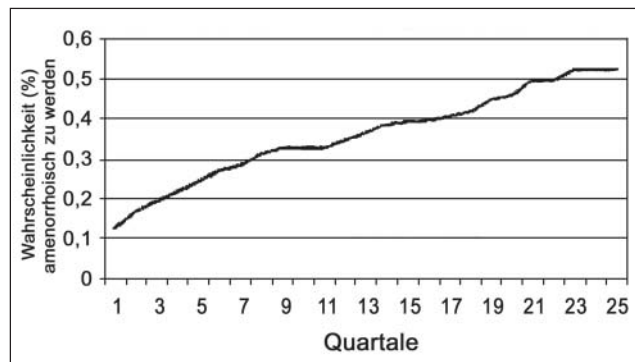


Abbildung 2: Life-Table-Analyse von nichthysterektomierten Frauen, bei denen im Laufe der Studie die Menstruation endete

Menstruation zufrieden waren als nach einer Behandlung mit TCRE [17]. Auch der Prozentsatz der vorgenommenen Hysterektomien war bei beiden Gruppen ähnlich (11,6 bzw. 12,7 %).

In einem vorangegangenen Bericht wurde festgestellt, daß zahlreiche Faktoren in Zusammenhang mit einer Verbesserung der Menstruationsbeschwerden nach der Behandlung stehen [4]. Abgesehen von der Uteruslage und dem Auftreten einer postablativen Dysmenorrhoe bei einem Kurzzeit-Follow-up konnten keine anderen patienten- oder behandlungsabhängigen Variablen, die das Ergebnis beeinflussen, festgestellt werden.

Die statistische Unabhängigkeit der Uteruslage und des Auftretens der Dysmenorrhoe nach einer Behandlung verweisen darauf, daß beide Variablen unabhängig voneinander Langzeitergebnisse beeinflussen können. Es ist wahrscheinlich, daß die Position des Heizelements im Uteruskavum vor allem bei Frauen mit retrovertiertem Uterus eine signifikante Auswirkung auf die Ergebnisse hat, die nach dem Menstruationsfluß oder der Notwendigkeit weiterer Eingriffe beurteilt werden [18].

Die Entscheidung zwischen Hysterektomie und neuerlicher Ablation kann von der empfundenen Schwere der Symptome sowie deren Auswirkungen auf die Lebensweise und Erwartungen der Frau bestimmt werden, wobei auch dem Wunsch, größere chirurgische Eingriffe zu vermeiden, Bedeutung zukommt.

Bei Frauen, bei denen die Regelblutung ausblieb, war es schwer, die natürliche Menopause ohne endokrine Untersuchungen auszuschließen. Zum Zeitpunkt der Durchführung des Follow-up erhielten 30 Frauen eine Hormonersatztherapie aufgrund peri- oder postmenopausaler Symptome, nur 7 Frauen hatten noch die Menstruation. Die Rezeptur der Hormonersatztherapie war nicht bei allen Frauen bekannt, daher war es nicht möglich, ihren relativen Beitrag zum Menstruationsstatus zu bestimmen.

Ziel dieser Studie war nicht, den ökonomischen Aspekt zwischen UBT und Hysterektomie zu bewerten. Aus Studien, die die Kosten für TCRE mit der Hysterektomie verglichen, geht hervor, daß der Krankenhausaufenthalt für Patientinnen, die unter abnormalen Uterusblutungen litten und mit TCRE behandelt wurden, signifikant kürzer war und sie erheblich rascher wieder ihren normalen Lebensstil aufnehmen konnten [8, 19]. Daten aus einer randomisierten klinischen Untersuchung ergaben, daß bei einem 2-Jahres-Follow-up die Kosten für TCRE (einschließlich der Kosten eines neuerlichen Eingriffs) nur 71 % der Kosten für eine abdominale Hysterektomie betragen [20].

Bei jedem chirurgischen Eingriff müssen die Vorteile und Risiken abgewogen werden. Da es sich bei der thermischen Ballonablation um einen chirurgischen Eingriff – wenn auch mit minimaler Gefahr von Komplikationen – handelt, heißt das, daß die medikamentöse Therapie sehr wahrscheinlich die erste Wahl bleiben wird. Eine erst kürzlich durchgeführte randomisierte Studie verweist allerdings darauf, daß eine sofort durchgeführte TCRE effizienter ist als eine medikamentöse Therapie und daß sie zu keinem Anstieg der Hysterektomien führt [21]. Weiters müssen sich die Ärzte der Tatsache bewußt sein, daß dieser Eingriff ein noch unbestimmtes Risiko in sich birgt, was die frühen Warnzeichen für eine Hyperplasie des Endometriums oder für Krebs bei Frauen in der Menopause, die sich einer vorherigen Ablation unterzogen haben, anbelangt. Die hohe Erfolgsrate bei der Vermeidung von Hysterektomie über einen langen Zeitraum bedeutet jedoch, daß die UBT Frauen, die nicht bereit sind, sich hysterektomieren zu lassen, einen doppelten Vorteil bietet: Sie unterziehen sich einem relativ konservativen chir-

urgischen Eingriff, und eine langdauernde medikamentöse Therapie ist nicht erforderlich.

Danksagungen

Die Autoren möchten sich bei Dr. Frederic Daoud, Medalliance SARL, Frankreich, für seinen Beitrag zur Datenerhebung und zu den statistischen Analysen bedanken. Wir möchten uns auch bei Gynecare, einer Abteilung von Ethicon, eine Johnson & Johnson-Gesellschaft, für ihre Unterstützung bei dieser Studie bedanken.

Literatur

1. Neuwirth RS, Duran AA, Singer A, MacDonald R, Bolduc L. The endometrial ablator: A new instrument. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 792–6.
2. Singer A, Almanza R, Gutierrez A, Haber G, Bolduc CR, Neuwirth R. Preliminary clinical experience with a thermal balloon endometrial ablation method to treat menorrhagia. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 732–4.
3. Vilos GA, Fortin CA, Sanders BA, Pendley L, Stabinsky SA. Clinical trial of the uterine thermal balloon for treatment of menorrhagia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4: 559–65.
4. Amso NN, Stabinsky SA, McFaul P, Blanc B, Pendley L, Neuwirth R. Uterine thermal balloon therapy for the treatment of menorrhagia: the first 300 patients from a multi-centre study. *International collaborative uterine thermal balloon working group. Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 517–23.
5. Meyer WR, Walsh BW, Grainger DA, Peacock LM, Loffer FD, Steege JF. Thermal balloon and rollerball ablation to treat menorrhagia: a multicenter comparison. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 98–103.
6. Gervaise A, Fernandez H, Capella-Alloc S, Taylor S, La Vieille S, Hamou J, Gomel V. Thermal balloon ablation versus endometrial resection for the treatment of abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod* 1999; 14: 2743–7.
7. Bongers MY, Mol BWJ, Dijkhuizen FPH, Brölmann HAM. Is balloon ablation as effective as endometrial electroresection in the treatment of menorrhagia? *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2000; 10: 85–92.
8. Sculpher MJ, Dwyer N, Byford S, Stirrat GM. Randomized trial comparing hysterectomy and transcervical endometrial resection: effect on health related quality of life and costs two years after surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 142–9.
9. Loffer FD. Three-year comparison of thermal balloon and rollerball ablation in treatment of menorrhagia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8: 48–54.
10. Greenwood MA. Report on the natural duration of cancer, appendix 1: the „errors of sampling“ of the survivorship tables. Reports on public health and medical subjects. Number 33, App. 1. Stationery Office, London, UK, 1926.
11. Cox RD, Oakes D. Analysis of survival data. Chapman and Hall, London, UK, 1984.
12. Grainger DA, Tjaden BL, Rowland C, Meyer WR. Thermal balloon and rollerball ablation to treat menorrhagia: two-year results of a multicentre, prospective, randomized, clinical trial. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7: 175–9.
13. O'Connor H, Magos A. Endometrial resection for the treatment of menorrhagia. *N Engl J Med* 1996; 335: 151–6.
14. Phillips G, Chien PFW, Garry R. Risk of hysterectomy after 1000 consecutive endometrial laser ablations. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 897–903.
15. Aberdeen Endometrial Ablation Trials Group. A randomised trial of endometrial ablation versus hysterectomy for the treatment of dysfunctional uterine bleeding: outcome at four years. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 360–6.
16. Cooper KG, Bain C, Parkin DE. Comparison of microwave endometrial ablation and transcervical resection of the endometrium for treatment of heavy menstrual loss: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 1859–63.
17. Bain C, Cooper KG, Parkin DE. Microwave endometrial ablation versus endometrial resection: A randomised controlled trial. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 983–7.
18. Watermeyer SR, Amso NN. Observational case reports of intra and post operative ultrasound monitoring of uterine balloon ablation. *J Obstet Gynecol* 2002; 22: 432–5.
19. Hidlebaugh DA. Cost and quality-of-life issues with different surgical therapies for the treatment of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27: 451–65.
20. Sculpher M. The cost-effectiveness of preference-based treatment allocation: the case of hysterectomy versus endometrial resection in the treatment of menorrhagia. *Health Econ* 1998; 7: 129–42.
21. Cooper KG, Jack SA, Parkin DE, Grant AM. Five-year follow-up of women randomised to medical management or transcervical resection of the endometrium for heavy menstrual loss: clinical and quality of life outcomes. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 1222–8.

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](#)