

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Barrett: Aspekte der Lokalthherapie

Schöfl R

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2011; 9 (3), 12-16

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

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

Member of the



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

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

Barrett: Aspekte der Lokalthherapie

R. Schöfl

Kurzfassung: Viele Patienten mit Barrettösophagus sind unentdeckt. Die Metaplasie-Dysplasie-Karzinom-Sequenz kann durch Screening und Überwachung mit digitaler Chromoendoskopie, gezielten und ungezielten Biopsieprotokollen und „High-definition“-Endoskopie aufgedeckt und durch lokale Maßnahmen unterbrochen werden.

Lokale Therapieformen, insbesondere die endoskopische Mukosaresektion und die Radiofrequenzablation, können die früh entdeckten Neoplasien mit hoher Wahrscheinlichkeit komplett entfernen und trotzdem das Organ und damit die Lebensqualität erhalten. Die Herausforderung der Langzeitbetreuung ist der Erhalt der Compli-

ance, die endoskopische Überwachung des neuen gesunden Epithels und die anhaltende Säureblockade, ob durch Medikamente, endoskopische Barrieren oder Operation.

Schlüsselwörter: Barrett, intraepitheliale Neoplasie, endoskopische Mukosaresektion, Radiofrequenzablation

Abstract: Aspects of Local Therapy in Barrett Metaplasias. Many Barrett metaplasias await detection. The metaplasia-dysplasia-cancer sequence can be stopped by screening and surveillance with digital chromoendoscopy, assisted by targeted and blind biopsies under visualisation with high-definition endoscopy.

Local therapies, particularly endoscopic mucosal resection and radiofrequency ablation, successfully remove early detected neoplasias in many instances and preserve the organ and its function and thus quality of life. The challenge of long-term care is to maintain/preserve patient compliance with the surveillance program and long-term reflux control, either with drugs or endoscopic barriers or surgery. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2011; 9 (3): 12–6.**

Key words: Barrett, intraepithelial neoplasia, endoscopic mucosal resection, radiofrequency ablation

■ Einleitung

Der Begriff Barrettösophagus bezeichnet die spezialisierte Zylinderzellmetaplasie des distalen Ösophagus mit intestinaler Metaplasie. Auf ihrem Boden können intraepitheliale Neoplasien und invasive Karzinome entstehen.

Symptomatische Barrettkarzinome müssen im Allgemeinen, solange onkologisch sinnvoll, operiert, eventuell auch chemotherapiert oder bestrahlt werden und haben eine schlechte Prognose (5-Jahres-Überlebensrate ca. 20 %, abhängig von den T- und N-Kategorien, bei > 5 befallenen Lymphknoten 0 %, OP-Mortalität ca. 4 %). Barrettkarzinome, die im Rahmen von Überwachungsprogrammen entsprechend früh entdeckt werden, können endoskopisch lokal und damit ösophaguserhaltend praktisch ohne methoden- und karzinomassoziierte Mortalität behandelt werden. Im Rahmen dieser Überwachungsprogramme werden auch prä maligne Vorstufen (intraepitheliale Neoplasien = Dysplasien) gefunden, die heute minimalinvasiv zur Gänze entfernt und so geheilt werden können. Es gibt zudem Ansätze, den Barrettösophagus selbst – z. B. durch Radiofrequenzablation – überhaupt zum Verschwinden zu bringen. Protonenpumpenhemmer (PPI) und Fundoplicatio sollen die Progression bremsen und Remissionen erhalten helfen.

Man schätzt, dass etwa 1 % der erwachsenen Bevölkerung im Laufe des Lebens einen Barrettösophagus (BE) bilden. Etwa 175 Personen sterben pro Jahr in Österreich an einem Adenokarzinom des Ösophagus (Barrettkarzinom). Im Einzelfall mag die Abgrenzung zum Kardiakarzinom unscharf sein.

Reflux gilt als der klassische Risikofaktor für die Entstehung einer Zylinderzellmetaplasie mit intestinaler Metaplasie (Bar-

rettösophagus). Das Karzinom entwickelt sich über die prä malignen Stufen der niedrig- und hochgradigen intraepithelialen Neoplasie (LGIN und HGIN). Der ältere Begriff Dysplasie wird heute wieder, wie auch in diesem Artikel, synonym für intraepitheliale Neoplasie (IN) gebraucht.

■ Diagnostik und Überwachung

Um einen Barrettösophagus zu entdecken, ist jedes gängige moderne Videoendoskop ausreichend. Als Barrett gilt nur, was sowohl endoskopisch als auch histologisch den Kriterien entspricht. Endoskopischer Barrett ohne histologische Bestätigung bedarf einer biopsischen Kontrolle, histologischer Barrett ohne makroskopischen Befund ist meist in der Praxis bedeutungslos („ultra-short Barrett“). Die Länge und Form des Barrettösophagus wurde früher nach kurz und lang (< 3 cm bzw. > 3 cm) unterteilt, heute wird sie nach der Prag-Klassifikation mit „C“ für zirkumferenzielle Länge und „M“ für maximale Länge beschrieben (z. B. beschreibt C3M5 einen Barrett, der > 3 cm die ganze Zirkumferenz einnimmt und Zungen von 2 cm Länge aufweist, alles zusammen also 5 cm lang ist) (Abb. 1).

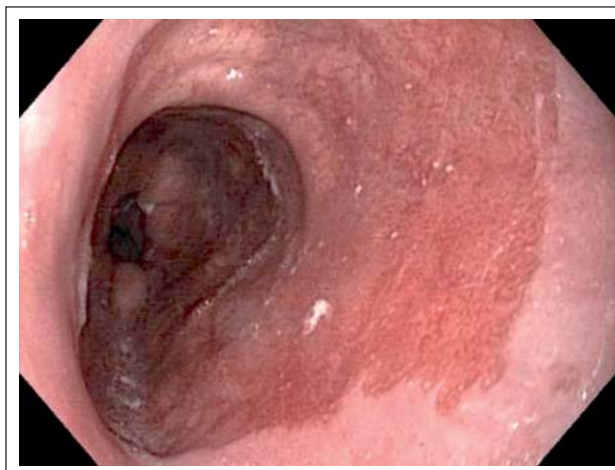


Abbildung 1: Barrettösophagus C3M5

Eingelangt am 1. Dezember 2010; angenommen nach Revision am 2. April 2011; Pre-Publishing Online am 18. April 2011

Aus der Abteilung für Innere Medizin 4, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Schöfl, Abteilung für Innere Medizin 4 mit Gastroenterologie, Hepatologie, Stoffwechsel, Ernährungsmedizin und Endokrinologie, Krankenhaus der Elisabethinen, A-4010 Linz, Fadingerstraße 1; E-Mail: rainer.schoefl@elisabethinen.or.at

Sharma fand bei 1376 erstmals endoskopierten Patienten mit Barrettösophagus 6,6 % Karzinome, 3 % HGIN und 7,3 % LGIN. 618 Patienten mit nicht-dysplastischem Barrett wurden 4 Jahre lang beobachtet und entwickelten in 2 % ein Karzinom, in 3,6 % eine HGIN und in 16,1 % eine LGIN. Das heißt, das jährliche Risiko, ein Karzinom auf dem Boden eines nicht-dysplastischen Barretts zu entwickeln, ist ca. 0,5 %, jenes für HGINs 0,9 %. Die reproduzierbare Diagnose von LGIN und HGIN ist schwierig, sodass die obligate Zweitmeinung heute zum guten Standard der Pathologie gehört.

Um innerhalb eines großflächigen Barretts dysplastische oder karzinomatöse Areale zu entdecken (und dann gezielt zu biopsieren), kann die Auflösung nicht hoch genug sein. Deshalb verwenden wir heute in unseren Endoskopen die neuen teuren Chips und dahinter eine „High-definition“-TV-Videokette bis zum Monitor. Deshalb ergänzen wir auch die Weißlicht-Endoskopie durch virtuelle Färbemethoden (NBI, FICE, etc.) (Abb. 2) oder echtes Anfärben der Schleimhaut, etwa mit Essig, der durch Quellung das Kryptenmuster gröber und damit besser sichtbar macht. Wir verlassen uns aber nicht nur auf unser Auge, sondern biopsieren systematisch im Barrett alle 2 cm der Länge und alle 90° der Zirkumferenz nach in pro Level getrennte Formalingefäße (Seattle-Protokoll), um so quasi per Zufall Areale zu finden, die sich auf den Weg Richtung Karzinogenese gemacht haben. Wenn wir keine Dysplasien finden, kontrollieren wir nach 3–4 Jahren, bei niedriggradiger Dysplasie nach 6–12 Monaten. Bei hochgradiger Dysplasie schreiten wir zur Entfernung der dysplastischen Schleimhaut, wie im folgenden Abschnitt geschildert.

Bei Karzinomverdacht wird die Gegend und Umgebung mit Endosonographie bezüglich Invasionstiefe und verdächtiger Lymphknoten untersucht, da eine tiefe Submukosainvasion oder suspekter Lymphknoten eine unmittelbare chirurgische Behandlung sinnvoller machen.

■ Lokaltherapie

Prä- und frühmaligne Areale können, solange die Invasion auf die Mukosa beschränkt ist, minimalinvasiv behandelt werden: Bei der endoskopischen Mukosaresektion (EMR) wird das

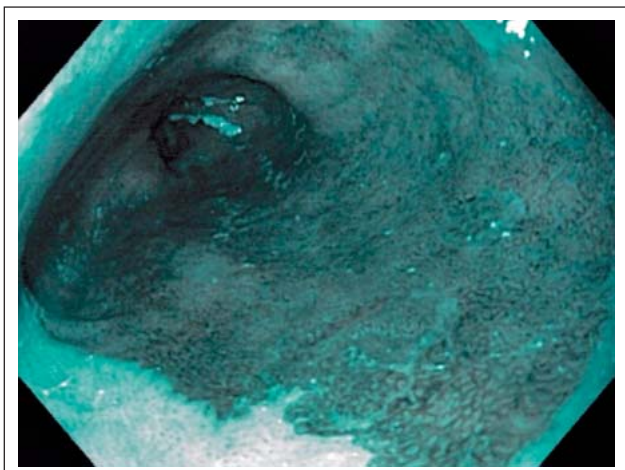


Abbildung 2: Barrett im NBI-Modus

suspekte Areal mit einer Schlinge entfernt, nachdem es durch Injektion eines submukösen Polsters angehoben und mit einer Saugkappe zu einem Polypen ausgezogen wurde. Damit können Areale von ca. 1–2 cm² in einem Stück entfernt werden, größere Areale allerdings nur in mehreren Portionen (Abb. 3, 4). Die bei uns am Ösophagus noch kaum verfügbare, in Japan entwickelte Methode der endoskopischen Submukosadisektion (ESD) hebt die Schleimhaut ebenso durch submuköse Injektion ab, trägt aber dann das verdächtige Areal durch Präparation mit einem Elektromesser entlang der Submukosa in einem Stück ab. Das ist bezüglich Perforation und Blutung riskanter, hinterlässt aber weniger Rezidive. Da sich Dysplasien im Barrett jedoch gerne flächig, multifokal und metachron an anderer Stelle entwickeln, also ohnehin eine ergänzende totale Entfernung des Barretts verlangen, ist der Vorteil der ESD gegenüber der EMR hier nicht so überzeugend wie im Magen. Da die ESD im engen Schlauch des Ösophagus handwerklich schwieriger als im Magen und die operative Versorgung schwerer Komplikationen wie Perforation oder Blutung viel aufwendiger ist, spürt man mehr Zurückhaltung bei ihrer Anwendung an dieser Lokalisation.

Großflächig dysplastische Veränderungen oder die nicht-dysplastische Barrett-Schleimhaut können heute durch flächige Radiofrequenzablation (RFA) effektiv abgetragen werden (Abb. 5). Dazu braucht es im Schnitt 2–3 Sitzungen in 2-monatigen Abständen und eine komplette Säuresuppression für 12 Monate. Überhaupt scheint eine Langzeit-Säuresuppression, sei

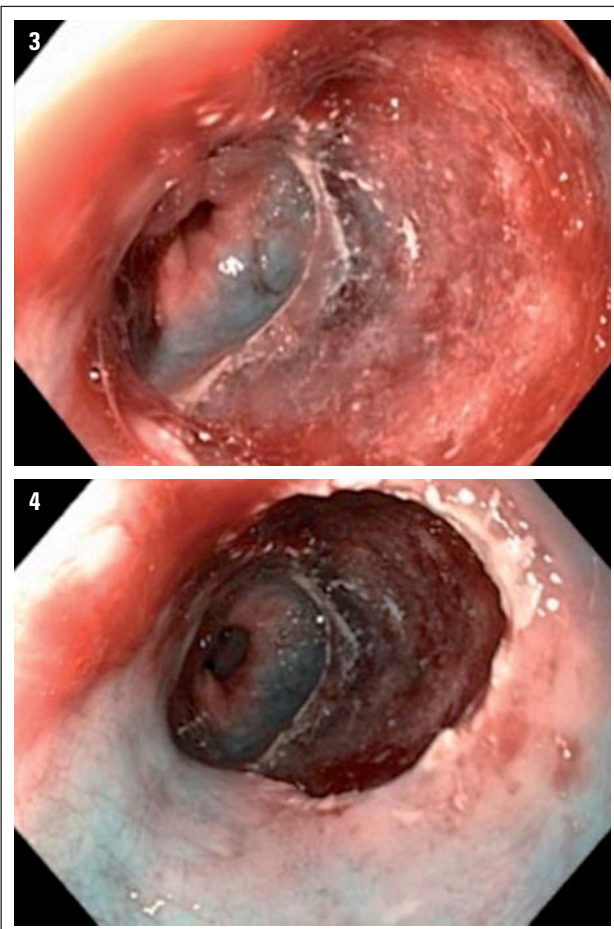


Abbildung 3 und 4: Mukosektomie in Saugkappentechnik

es durch PPI oder Fundoplicatio, günstig, um die Progression zu verhindern, ein endgültiger Beweis dafür steht allerdings aus.

■ Ergebnisse

Bei akzeptablen Untersuchungsbedingungen sollte kein relevanter Barrett übersehen werden (Sensitivität annähernd 100 %, ebenso NPV). Der biopsische Beweis gelingt beim langen Barrett praktisch immer, bei sehr kurzem Barrett oder ungenügender Zahl der Biopsien kann der histologische Beweis auslassen und es bedarf einer Zweituntersuchung. Die Biopsien nach Seattle-Protokoll unterschätzen bis zu 30 % der frühen Karzinome und beschreiben nur die umgebenden Areale von HGIN (hochgradige intraepitheliale Neoplasie). Die LGIN (niedriggradige intraepitheliale Neoplasie) ist eine relativ seltene Entität, die wenig Übereinstimmung unter mehrfachen Pathologenmeinungen erzielt. Zweitmeinungen erhöhen die Validität der Befunde, können aber auch dort nicht helfen, wo Zufallsbiopsien einfach daneben gelegen sind. Wie viel der zusätzliche Einsatz von NBI und ähnlichen Verfahren (FICE, i-scan) bringt, ist noch Gegenstand von Studien, doch sind die bisherigen Ergebnisse vielversprechend. Wahrscheinlich werden gezielte Biopsien mit NBI und anderen Verfahren bald das Seattle-Protokoll ablösen, zurzeit ergänzen sie die Zufallsbiopsien nur.

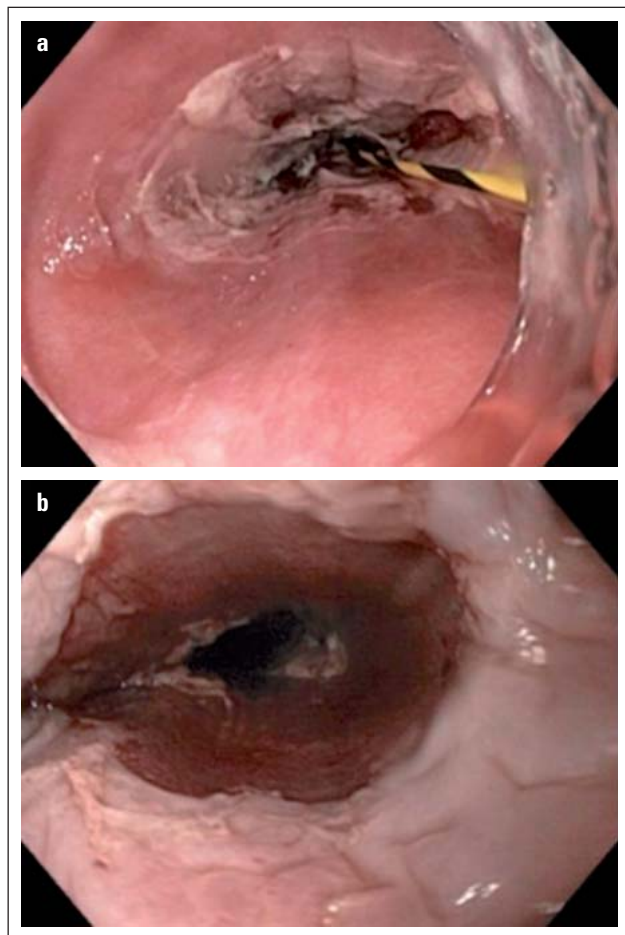


Abbildung 5: (a) Unmittelbar nach Radiofrequenzablation mit Halo® 360 und (b) nach Abschaben der Nekrose

Die Endosonographie weist lediglich eine Treffsicherheit von ca. 85 % auf, selbst wenn sie mit höchstauflösenden Schallköpfen durchgeführt wird. Die endosonographisch gezielte Punktion suspekter Lymphknoten erreicht im Mediastinum eine Treffsicherheit von > 90 %.

Die endoskopische Mukosaresektion (EMR) in Kappen- oder Ligaturtechnik ist technisch praktisch immer erfolgreich und entfernt fokale HGIN und T1-Karzinome in nahezu 100 %. Seriöserweise gelten aber nur Patienten mit mukosalem Karzinom als onkologisch ausreichend behandelt, während diejenigen mit vorab nicht erkannten submukosalen Karzinomen nach EMR sekundär operiert werden. Das Problem sind Rezidiv- und Zweitkarzinome im verbliebenen Barrettösophagus, die umso wahrscheinlicher sind, je mehr „Piecemeal“-Partikel zur vollständigen Entfernung notwendig waren. Hier setzt einerseits die endoskopische Submukosadisektion an, die den Tumor in einem Stück entfernt, allerdings um den Preis einer etwas erhöhten Perforationsrate. Beide Verfahren haben eine gewisse Nachblutungsrate in den ersten Tagen nach dem Eingriff, theoretisch bis zu 2 Wochen. Resektionen, die mehr als die Hälfte der Zirkumferenz einnehmen, neigen zur Strikturbildung, die durch mehrfache Dilatationen meist relativ einfach behebbar ist. Ein echtes Problem sind Rezidivkarzinome an anderer Stelle des verbliebenen Barrettösophagus in den folgenden Monaten und Jahren (ca. 30 % in 3 Jahren nach mukosalem Karzinom).

Hier greift die ergänzende Radiofrequenzablation des residuellen Barrettösophagus samt eventuell verbliebener Dysplasien an. Damit können intraepitheliale Neoplasien fast zu 100 %, die Barrettmetaplasie selbst in 70–90 % ausgerottet werden, ohne dass Strikturen in nennenswerter Frequenz auftreten (Abb. 6). Ob die Erfolge halten, was erste Ergebnisse mit Nachbeobachtungsdauer bis 5 Jahre versprechen, wird die Zukunft zeigen; eine erste randomisierte, Sham-kontrollierte Studie hat jedenfalls überzeugt. Auch war es beruhigend zu lesen, dass die Funktion des Ösophagus unter RFA keinen Schaden nimmt und vorher nachweisbare molekulargenetische Marker der malignen Transformation nachher nicht mehr nachweisbar waren. Ältere ablativ Verfahren (photodynamische Therapie, Argon-Plasmakoagulation) wurden im Barrett durch die RFA weitgehend verdrängt. Einer breiteren Anwendung der RFA steht heute in Österreich die fehlende Abbildung im LKF-System entgegen.



Abbildung 6: Regenerierte normale Ösophagusschleimhaut

Schon naht eine neue ablativ Technik, die Kryotherapie, die gegenüber der teuren RFA deutlich wirtschaftlicher zu sein scheint, allerdings gibt es dazu erst sehr wenig Daten.

Die wirksamste Behandlung des dysplastischen Barretts und des mukosalen Frühkarzinoms im Barrett ist derzeit die bedarfsweise Kombination von EMR, RFA und Langzeit-Säuresuppression. Obwohl es damit gelingt, nicht nur die dysplastischen Areale, sondern den Barrettösophagus insgesamt auszutilgen, sind nach wie vor regelmäßige endoskopische Kontrollen mit Biopsien notwendig, weil man den guten Ergebnissen noch nicht traut, auch langfristig zu halten, was sie versprechen.

■ Zusammenfassung und Ausblick

Unser größtes Problem heute ist, dass wir die Barretts nicht rechtzeitig finden. „Rechtzeitig“ heißt im Stadium der Metaplasie, der IN oder des mukosalen Karzinoms, aber nicht als T2–T4-Tumoren, meist schon mit Lymphknoten- und Fernmetastasen. Ansätze dafür wären Screening-Gastroskopien bei Menschen mit Refluxbeschwerden, metabolischem Syndrom, positiver Familienanamnese oder die Kombination der Gastroskopie mit der Vorsorgekoloskopie.

Die Überwachungsstrategie wird sich in Zukunft vom blinden Seattle-Protokoll zu einer mehr fokussierten, bildgesteuerten Gewebeentnahme wandeln, ob durch NBI oder andere Verfahren, Autofluoreszenz oder Endomikroskopie erleichtert. Ob molekulargenetische Untersuchungen im Biopsat als Marker besonderer Progressionstendenz wichtig werden (p16, p53 etc.), ist noch unklar. Die Endosonographie zum Staging wird eher Bedeutung verlieren, wenn die Erfahrung die visuelle Einschätzung verbessert. Auch gilt eine Lokalthherapie bei mäßig fortgeschrittenem Tumor heute nicht mehr als Fehler, vielmehr als erweitertes Staging und Wegbereiter einer besser indizierten kurativen Operation.

Die ESD wäre die bessere Alternative zur EMR, doch sie ist am Ösophagus relativ schwierig und komplikationsträchtig, sodass sie sich in Europa an dieser Lokalisation noch nicht durchsetzen konnte. Für multifokale oder diffuse Dysplasien wird die Radiofrequenzablation in Zukunft die Methode der Wahl werden. Ob sie am Barrett ohne Dysplasie je ihren Sinn unter Beweis stellen wird, ist sehr fraglich, weil das Karzinomrisiko dafür einfach zu klein ist. Es wäre wahrscheinlich sehr sinnvoll, Risikogruppen innerhalb der Kohorte nicht-dysplastischer Barretts zu definieren: Etwa besonders lange Barretts oder besonders junge Patienten, Barrett-Patienten mit positiver Familienanamnese für Karzinome oder Träger von molekularen Markern der malignen Transformation (z. B. p53 oder p16). Sonst wird die Eradikation des Barretts ohne Dysplasie immer Ermessenssache bleiben und Gefahr laufen, Tummelplatz von ängstlichen Patienten und zum Aktivismus neigenden Ärzten zu sein. Solange man sich nach einer solchen Behandlung nicht die endoskopischen Kontrollen ersparen kann, ist das alles natürlich noch eine halbe Sache. Aber bis dorthin ist es noch weit. Vorher ist noch zu klären, wie die Säurehemmung nach der Eradikation des Barretts oder früher neoplastischer Veränderungen auszusehen hat, ob und in welcher Dosis eine PPI-Therapie ausreicht oder ob eine Funduplicatio nicht günstiger

wäre. In diese Überlegung sollten vermutlich die Compliance der Medikamenteneinnahme und eine Impedanz-pH-Metrie unter PPI einbezogen werden.

Immerhin eröffnet die kombinierte Anwendung von endoskopischer Abtragung, Radiofrequenzablation und Therapie des Reflux die Perspektive, das Problem Barrett – einmal rechtzeitig entdeckt – vollständig in den Griff zu bekommen.

■ Relevanz und Herausforderung für die Praxis sowie Fragen

- Es könnte ca. 60.000 Betroffene in Österreich geben, viele sind unerkannt.
- Auffinden durch Symptombeachtung und Screening in Risikogruppen.
- Saubere Diagnostik und histologieadaptierte Überwachungsintervalle mit Biopsien, virtuellen Färbetechniken und hochauflösender Videoendoskopie.
- Selektion geeigneter Patienten für lokale Therapieformen zum Erhalt des Ösophagus.
- Patientenführung zur Langzeitsäuresuppression und Rezidivvermeidung.

1. Das jährliche Risiko, in einem Barrettösophagus ohne Dysplasie ein Karzinom zu bilden, beträgt

- a) 0,1 %
- b) 0,5 %
- c) 1 %
- d) 5 %

2. Eine umschriebene und mit freiem Auge erkennbare HGIN wird am besten behandelt mit

- a) Ösophagektomie
- b) endoskopischer Mukosaresektion
- c) Argon-Plasmakoagulation
- d) Radiofrequenzablation
- e) Kontrolle

3. Ein Barrettfrühkarzinom T1sm N0 G1 I⁺ wird am besten behandelt mit

- a) Ösophagektomie
- b) endoskopischer Submukosadisektion
- c) photodynamischer Therapie
- d) Radiofrequenzablation
- e) Argonplasmakoagulation

4. Ein Mann, 32 a, mit Barrettösophagus C3M5 ohne IN wird am besten behandelt mit:

- a) Protonenpumpenhemmern
- b) Funduplicatio
- c) totaler Mukosektomie
- d) Radiofrequenzablation
- e) nur Kontrollen

Lösung

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Weiterführende Literatur:

Pech O, Behrens A, May A, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008; 57: 1200–6.

Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, et al. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 23–9.

Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009; 360: 2277–88.

Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392–9.

Sharma P, Falk GW, Weston AP, et al. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 566–72.

Uptodate Inc. bietet eine ständig erweiterte bzw. aktualisierte Liste von Artikeln zum Barrett-Ösophagus: <http://www.uptodate.com/contents/search?search=barrett> &source=USER_INPUT&searchOffset=

Univ.-Prof. Dr. Rainer Schöll

Geboren 1959. 1977–1983 Medizinstudium an der Universität Wien. 1984–1990 Assistent an der Univ.-Klinik für Innere Medizin I, 1990–1993 Spezialisierung auf Gastroenterologie und Hepatologie. 1991–2002 Assistenzprofessor, Klinische Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III. Seit 2001 Vorstand der Abteilung für Innere Medizin 4 (Gastroenterologie, Hepatologie, Stoffwechsel, Ernährung, Endokrinologie), Allgemeines öffentliches Krankenhaus Elisabethinen Linz.



Lösung von S. 15: 1b; 2bd; 3a; 4: Lösung nicht eindeutig, da ein relativ hohes Karzinomrisiko auf die gesamte Lebenserwartung (ca. 25 %) besteht, daher eher Entfernung als Belassen, eher Radiofrequenzablation als Mukosektomie wegen des Stenoserisikos, dann Langzeit-Säureblockade je nach Wirksamkeit des Protonenpumpenhemmers, bei pathologischer Impedanz-pH-Metrie unter Protonenpumpenhemmern eher Fundoplicatio als Ergänzung.

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](#)