

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Grundlagen und Bedeutung der operativen Endometriosetherapie

Schweppe KW

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2009; 6 (3), 107-110

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

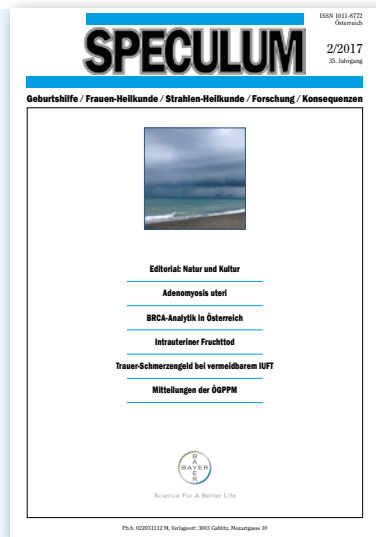
Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, DIR, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

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

Mitteilungen aus der Redaktion

Die meistgelesenen Artikel



Speculum

Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie



Grundlagen und Bedeutung der operativen Endometriosetherapie

K.-W. Schweppe

Die Endometriose wird invasiv durch Laparoskopie und biopsische Sicherung diagnostiziert, sodass es nahe liegt, dass sich die chirurgische Therapie in gleicher Narkose anschließt. Unterschiedliche Wachstumsformen der Endometriose einerseits (kleinherdig-peritoneal, zystisch-ovariell oder tief infiltrierend) und unterschiedliche Therapieziele andererseits (Schmerzfremheit, Tumorbeseitigung, Schwangerschaft) erfordern einen individuellen Behandlungsplan, der auch das Alter der Patientin mitberücksichtigt. Medikamentöse Therapieoptionen spielen additiv zum primär operativen Vorgehen eine Rolle, wobei oft symptomatische Maßnahmen bei dieser chronischen, rezidivierenden Krankheit ausreichen. Endoskopische Operationstechniken sind heute Standard. Unterschiede in Erfolgs- und Rezidivraten sind bisher für die verschiedenen Techniken nicht durch randomisierte Studien belegt.

Schlüsselwörter: Endometriose, operative Therapie, Endoskopie, individuelle Therapie

Principles and Relevance of Surgery for Endometriosis. Usually endometriosis is diagnosed by invasive laparoscopy. It is reasonable to complete surgical removal of the disease and the adhesions during the same operation. Different types of endometriosis on one hand (peritoneal disease, ovarian endometrioma and deep infiltrating endometriosis) and different therapeutic goals on the other hand (pain relief, removal of an adnexal mass, pregnancy) afford different individual therapeutic strategies. The age of the patient has also taken in consideration. Medical treatment options play an additional role after surgery or instead of surgery. Because endometriosis is a chronic disease with a stage related rate of recurrences, symptomatic treatment might be sufficient enough in some cases and may increase the recurrence free intervals and reduce the number of operations. Endoscopic surgery is gold standard today, but for the different techniques no differences are scientifically proven with respect to efficacy and recurrences. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2009; 6 (3): 107–10.**

Key words: endometriosis, surgical therapy, endoscopy, individual therapy

■ Einleitung

Zur Endometriosebehandlung stehen uns endokrine, ablative und symptomatische Maßnahmen zur Verfügung. Da die Diagnosesicherung und die genaue differenzialdiagnostische Abklärung bereits eine Laparoskopie möglichst mit histologischer Sicherung erfordert, stehen operative Maßnahmen im Zentrum der Behandlung. Die Erweiterung der diagnostischen Laparoskopie zum therapeutischen Eingriff in gleicher Narkose ist naheliegend. Zu den ablativen Therapieverfahren zählen alle Operationstechniken, die pathologische Veränderungen an den Organen (Endometrioseherd, Endometriosezyste, Narben und Adhäsionen) beseitigen und gesunde Organteile erhalten (konservative ablative Therapie) oder befallende Organe *in toto* entfernen (radikale ablative Therapie). Das gesamte Spektrum der endoskopischen Operationsmöglichkeiten ist in Tabelle 1 aufgelistet. Das endokrine Therapieprinzip beruht auf unterschiedlich starker und unterschiedlich langer Unterdrückung der ovariellen Östrogensynthese, was durch verschiedene Medikamente

(GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Gestagene, orale Kontrazeptive vom Kombinationstyp) oder permanent durch die chirurgische Ovarektomie zu erreichen ist. Die dritte Säule der Behandlungsmöglichkeiten besteht aus symptomatischen Maßnahmen. Deren Spektrum reicht von antientzündlich und analgetisch wirkenden Prostaglandinsynthesehemmern bis hin zu physikalischen Applikationen, die entspannend, entkrampfend und durchblutungsfördernd wirken; ferner sind hier ergänzend Behandlungskonzepte der Homöopathie, der Traditionellen Chinesischen Medizin u. a. m. zu nennen, die vor allem bei chronisch kranken Schmerzpatientinnen erfolgreich eingesetzt werden.

■ Prinzipien der operativen Behandlung

Bei endoskopischen Operationen werden unterschiedliche Techniken der Zerstörung oder Exzision von Endometrioseherden eingesetzt. Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, dass die verschiedenen Verfahren – monopolare

Tabelle 1: Einsatzmöglichkeiten laparoskopischer Operationstechniken bei Endometriose

- **Inaktivierung peritonealer Herde**
Thermokoagulation, Elektrokoagulation bipolar und monopolar
- **Entfernung peritonealer Herde**
Exzision, Peritonealablation, Vaporisation, Ultrazision
- **Sanierung der Ovarialendometriose**
Exzision, Zystexstirpation, Zystenwandablation, Ovarrekonstruktion
- **Sanierung der Douglas/Septum/Formix-Endometriose**
kombiniert pelviskopisch – vaginal
- **Exzision der Blasen- und Darmendometriose**
auch kombiniert mit Laparotomie
- **Beseitigung von Sekundärschäden**
Adhäsioolyse, Resektion der Fibrosen, Ureterolyse, „laser uterine nerve ablation“ (LUNA) u. a.

oder bipolare Koagulation, Hitzeanwendung, Vaporisation oder Exzision – im Behandlungsergebnis gleichwertig sind [1, 2], sofern die Herde komplett erfasst werden. Allerdings hat der Zykluszeitpunkt Einfluss auf die Rezidivrate: endoskopische Sanierung von Peritonealendometriose prämenstruell ergab nach

Eingegangen: 07.01.2009; akzeptiert nach Revision: 24.04.2009

Aus der Frauenklinik Ammerland, Klinikzentrum Westerstede, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Göttingen

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. K.-W. Schweppe, Direktor der Frauenklinik Ammerland Klinik GmbH, Akademisches Lehrkrankenhaus der Univ. Göttingen, D-26655 Westerstede, Lange Straße 38, E-Mail: schweppe@ammerland-klinik.de

2 Jahren mit 15 % doppelt so hohe Rezidivraten, wenn der Eingriff postmenstruell durchgeführt wurde. Als ursächlich werden noch nicht abgeheilte operativ erzeugte Peritonealdefekte zum Zeitpunkt der nachfolgenden Menstruation angesehen [3].

Die härtesten Daten für den therapeutischen Wert der endoskopisch operativen Sanierung bei Schmerzpatientinnen – auch bei geringgradiger Endometriose – liefern die Untersuchungen von Sutton et al. [4]. In einer prospektiven Doppelblindstudie (Kontrollgruppe mit Scheinoperation!) konnte gezeigt werden, dass nach mehr als 6 Monaten in der Therapiegruppe die Schmerzsymptome in 63 % gebessert waren, während nach einer Placebooperation nur 23 % der Frauen eine Linderung berichteten.

Die Effektivität der chirurgischen Endometriosetherapie lässt sich gut am Sterilitätskollektiv vergleichen, da das Behandlungsziel Schwangerschaft objektiver ist als die subjektive Beurteilung der Schmerzbesserung. Bei situsgerechtem Einsatz der verschiedenen Schneide- und Koagulationstechniken sind laparoskopische Behandlungsergebnisse in allen Stadien mit denen der Mikrochirurgie per Laparotomie vergleichbar oder diesen sogar überlegen [5]. Die publizierten Schwangerschaftsraten nach endoskopischer Operation sind stadienbezogen identisch mit denen der klassischen Mikrochirurgie [6], stimmen bei den verschiedenen Untersuchungsgruppen überein und nur Martin [7] erreichte unabhängig vom Stadium exzellente Ergebnisse (Tab. 2). Für diese bereits Ende der 1980er-Jahre publizierten Studien gilt der methodische Einwand der fehlenden Randomisierung und der retrospektiven Analyse. Nur zwei Untersuchungen sind prospektiv randomisiert durchgeführt worden und diese kommen zu kontroversen Ergebnissen. Nach der Multicenterstudie aus Kanada [11] ver-

bessert die Endometrioseoperation die Schwangerschaftsraten signifikant im Vergleich zu reinen diagnostischen Laparoskopien (31 % vs. 18 %), was aber von einer italienischen Arbeitsgruppe [12] nicht belegt werden konnte (20 % vs. 22 %). Auch aktuelle Publikationen sind methodisch nicht besser, da es sowohl bei Sterilitätspatientinnen als auch bei Schmerzpatientinnen schwierig ist, einen Kontrollarm mit Placebooperation zu realisieren. Ein weiteres Problem ist die Qualität der Operateure. Es bleibt offen, ob die publizierten Daten, die in Zentren erhoben wurden, in der Routineversorgung zu erzielen sind. Die Art der endoskopischen Entfernungsmethode scheint allerdings keine Rolle zu spielen, da Tulandi und al-Took [2] durch Koagulationsmethoden 57,1 % Schwangerschaften, 12,5 % Aborte und 4,2 % ektopre Graviditäten erzielen, während die entsprechenden Daten für die komplette Exzision der Herde 53,5 % Schwangerschaften, 17,4 % Aborte und 8,7 % ektopre Graviditäten betragen. Neuere Daten deuten darauf hin, dass die Sekundärschäden wie Adhäsionen relevanter sind als die Endometrioseherde selbst. So berichten Maruyama et al. [13] über 41,8 % Schwangerschaften bei Endometriose ohne Adhäsionen und 45,7 % bei Adhäsionen an nur einem Adnex, während bei Adhäsionen an beiden Adnexen nur 13,2 % Schwangerschaften nach operativer Sanierung innerhalb von 18 Monaten beobachtet wurden.

■ Individuelle Operationskonzepte

Wenn durch die diagnostische Laparoskopie mit histologischer Sicherung der anamnestiche und klinische Verdacht auf Endometriose bestätigt wurde, wenn die notwendigen Daten zur Lokalisation, zum Schweregrad und zum Aktivitätsgrad erhoben wurden, muss unter Ein-

beziehung der persönlichen Situation der Frau und unter Berücksichtigung der Beschwerdesymptomatik eine individuelle Behandlungsstrategie entwickelt werden, die neben der akuten Pathologie auch die Chronizität der Erkrankung mit berücksichtigt.

Peritonealendometriose

Diese Wachstumsform stellt den Operateur vor besondere Schwierigkeiten, da ihr Erscheinungsbild variiert und man auch die atypischen Befunde kennen und erkennen muss (Abb. 1). Ferner erfordern diffuse Aussaat der Endometrioseherde und Wachstum auch unter Adhäsionen subtiles und geduldiges Arbeiten. Das Risiko der unvollständigen Operation ist hoch und viele Rezidive sind wahrscheinlich durch persistierende, weiterhin aktive Herde ausgelöst.

Ovarialendometriose

Es besteht eine Operationsindikation wegen der Beschwerden und zur Abklärung einer unklaren Adnexvergrößerung. Die Notwendigkeit der histologischen Abklärung ist unumstritten, da in bis zu einem Viertel der Fälle alte eingeblutete Corpus-luteum-Zysten oder Follikelzysten makroskopisch das Bild der typischen „Schokoladenzyste“ ergeben (Abb. 2). Funktionszysten bedürfen weder einer chirurgischen noch einer medikamentösen Therapie. Die komplette Exzision des Endometriums unter Schonung des gesunden Restovars ist die effektivste Methode. Widersprüchliche Daten gibt es hinsichtlich einer präoperativen Behandlung mit GnRH-Agonisten, jedoch sprechen die niedrigen Rezidivraten für das Zwei-Phasen-Konzept von Donnez [14].

Tief infiltrierende Endometriose

Zu dieser Gruppe gehören alle Endometrioseformen, die subperitoneal kleinknotig wachsen. Bevorzugt werden Septum rectovaginale, Rektum und Sigma, aber auch höher gelegene Darmabschnitte werden befallen sowie die Beckenwand mit konsekutiver Ummauerung des Ureters. Aufgrund ihres hohen Anteils an Fibrose und Muskelzellen reagieren diese nodulär wachsenden Herde auf medikamentöse Maßnahmen nur schlecht. Die Implantate bleiben vital und bald nach Beendigung der Medikation kommt es zu erneutem Progress. Deshalb kommt der Operation die zentrale Bedeutung in der Behandlung sol-

Tabelle 2: Schwangerschaftsraten nach laparoskopischer Endometriosesanierung in Relation zum Stadium bzw. Schweregrad der Erkrankung.

Autor	Jahr	Fallzahl	Schweregrad		
			leicht	mäßig	ausgedehnt
Martin DC [7]	1986	115	41 %	49 %	64 %
Davis GD [8]	1986	65	64 %	57 %	28 %
Nezhat C, et al. [9]	1989	243	75 %	63 %	44 %
Adamson GD, et al. [10]	1992	258	70,5 %	50 %	42 %

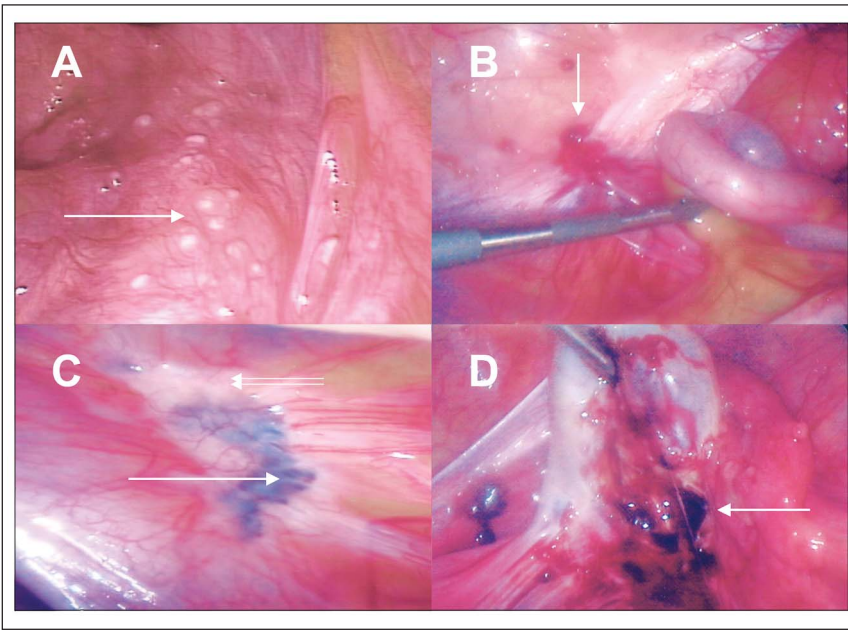


Abbildung 1: Variationen des Spektrums der oberflächlichen Endometriose im Bereich des Peritoneums und des Ovars: **(A)** blasse, weißliche Oberflächenherde (Pfeil), die einer aktiven Endometriose entsprechen und – wenn sie vereinzelt liegen – leicht übersehen werden; **(B)** blau-rot eingekapselte, aktive Bläschen (Pfeil) neben der nicht befallenen Appendix vermiformis (Taststab); **(C)** blau-schwarze, inaktive Implantate (Pfeil) mit umgebender Fibrosierung des Peritoneums (Doppelpfeil); **(D)** eingekapselte, kleinzystische Strukturen (Pfeil) an der Dorsalseite des Ovars; rechts davon die entzündlich veränderte Tube.

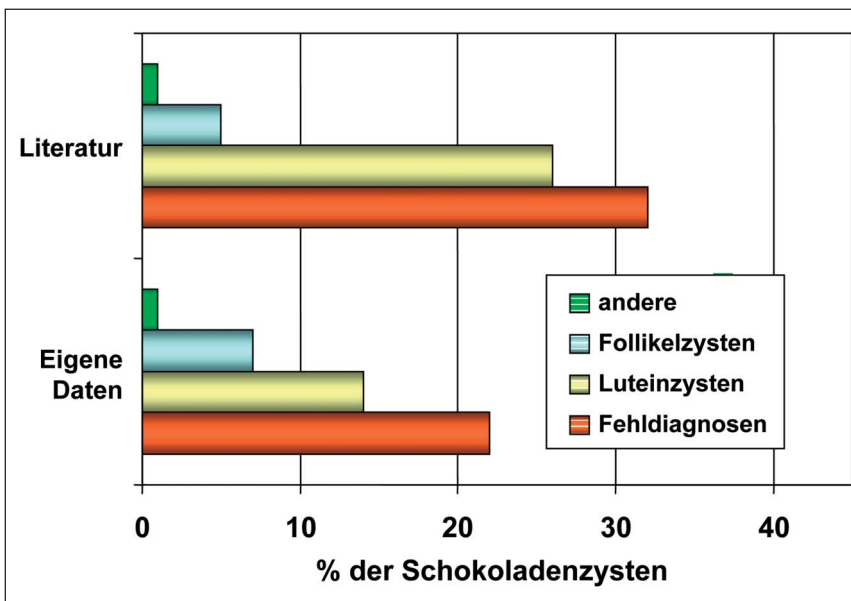


Abbildung 2: Makroskopische Fehldiagnoserate bei Schokoladenzyste

cher Befunde zu; alternativ ist nur in Sonderfällen eine medikamentöse Dauerbehandlung zu diskutieren.

Bei konservativer Operation ist die komplette Exzision der Endometrioseherde unter Erhalt der Organfunktion das Behandlungsziel. Bei kleinen Knoten kann der Defekt an Blase oder Darm primär verschlossen werden; bei ausgedehnten tief infiltrierenden Befunden muss das befallene Darmsegment reseziert und

die Kontinuität durch eine Anastomose wieder hergestellt werden. Bei Ureterendometriosen bedeutet dies oft eine Neueinpflanzung durch Psoas-Hitch-Technik oder Boari-Plastik. Tief infiltrierende Implantate im Septum rectovaginale und Douglas befallen das Rektum oft sekundär und hier gelingt auch in fortgeschrittenen Fällen eine komplette Entfernung durch sorgfältige Präparation in der Muskularis, ohne die Mukosa zu verletzen und das Lumen zu eröffnen

(MSR = „mucosa saving resection“). Eine muskulo-muskuläre und sero-muskuläre zweischichtige Übernähung ist möglich und eine Resektion mit Anastomose kann oft vermieden werden [15].

Diese Operationsverfahren werden üblicherweise per Laparotomie durchgeführt. In der Literatur finden sich Berichte über endoskopische Techniken, die zeigen, dass bei entsprechendem Training und interdisziplinärer Zusammenarbeit selbst Darmteilresektionen und Stabler-Anastomosen endoskopisch durchgeführt werden können [16].

Ob eine präoperative medikamentöse Behandlung bei Darm- oder Blasenbefall sinnvoll ist, wird kontrovers beurteilt. Dafür spricht, dass das Ausmaß des Operationstraumas reduziert wird (mehr Organerhalt, weniger postoperative Adhäsionen) und die Operation möglicherweise erleichtert wird (kürzere OP-Zeiten, weniger Blutverlust, Pelviskopie statt Laparotomie). Dagegen spricht die oft schwierigere Präparation im vermehrt fibrosierten Gewebe und das Risiko, kleinere, regressive und nicht mehr palpable Implantate (von denen wegen ihrer noch vitalen Endometriosereste ein frühes Rezidiv ausgeht) zu übersehen sowie die insgesamt schlechtere Durchblutung des Operationsgebietes, was Heilungsstörungen und Anastomoseninsuffizienzen begünstigt. Ob die Erfolgs- und Rezidivraten durch den postoperativen Einsatz von GnRH-Agonisten in Depotform verbessert werden, wird ebenfalls kontrovers beurteilt. In der Literatur finden sich wenig Daten, meist nur Fallberichte oder kleinere Studien zum Management bei ausgedehntem Befall von Darm, Blase oder Ureter. Weed und Ray [17] konnten an über 163 Fällen zeigen, dass eine radikale Resektion im Gesunden die suffizienteste Behandlung darstellt, was durch neuere Untersuchungen bestätigt wurde [18]. Zur Beurteilung der Effektivität dieser Behandlung fehlen aber die Nachuntersuchungsdaten.

Diese auf die individuelle Situation der Patientin eingehenden Behandlungsprinzipien vermeiden einerseits operative Überbehandlungen und sind den Endometriose Typen und dem Progressionsrisiko angepasst. Sie verlangen andererseits vom Operateur umfangreichen diagnostischen Aufwand und

exakte Kenntnisse über die unterschiedlichen therapeutischen Optionen: Operation – Medikamente – und Kombination von beiden. Nur so ist es nach dem bisherigen Kenntnisstand möglich, Symptome und Folgeschäden dieser zu Rezidiven neigenden Erkrankung zu beseitigen oder zu lindern. Dabei ist zu beach-

ten, dass auch in der neueren Literatur umfangreiche kontrollierte Studien fehlen und der langfristige Wert der alleinigen operativen Behandlung bei einer Schmerzpatientin genauso überschätzt wird [19] wie die Verbesserung der Fruchtbarkeit bei Kinderwunschpatientinnen [20].

■ Relevanz für die Praxis

Zur Differenzialdiagnose unklarer und/oder persistierender Unterbauchschmerzen sowie perimenstrueller Beschwerden ist eine Laparoskopie mit histologischer Sicherung des makroskopischen Endometrioseverdachts notwendig. Der diagnostische Eingriff wird bei peritonealer Endometriose zur sanierenden Operation erweitert. Komplette Exzision der Herde und Resektion der Sekundärschäden (Adhäsionen, Fibrosen, Narben) sind auch in fortgeschrittenen Stadien endoskopisch möglich. Bei großen Ovarialendometriomen kann eine medikamentöse Vorbehandlung sinnvoll sein und bei ausgedehnten, tief infiltrierenden Endometriosen ist oft eine interdisziplinäre Operationsplanung und Durchführung nötig, um suffiziente Resektionen und Rekonstruktionen an Darm, Blase, Ureteren oder anderen befallenen Organen vorzunehmen. Neben der primären Operation ist aber eine individuelle Therapieplanung, die die Chronizität der Erkrankung berücksichtigt und auch symptomatische Maßnahmen mitberücksichtigt, entscheidend für eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse. Ohne medikamentöse Nachbehandlung sind die Rezidivraten besonders in fortgeschrittenen Stadien inakzeptabel hoch.

Literatur:

1. Keckstein J. Laparoskopische Lasertherapie der Endometriose. *Gynäkologe* 1993; 26: 317–25.
2. Tulandi T, al-Took S. Reproductive outcome after treatment of mild endometriosis with laparoscopic excision and electrocoagulation. *Fertil Steril* 1998; 69: 229–31.
3. Schweppe KW, Ring D. Peritoneal defects and the development of endometriosis in relation to the timing of endoscopic surgery during the menstrual cycle. *Fertil Steril* 2002; 78: 763–6.
4. Sutton CJG, Ewen SP, Whitelaw N. Prospective, randomised, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 62: 696–700.
5. Bateman BG, Kolp LA, Mills S. Endoscopic versus laparotomy management of endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 62: 690–5.
6. Canis M, Mage H, Manhes H, Pouly JL, Wattiez A, Bruhat MA. Laparoscopic treatment of endometriosis. *Acta Obst Gynecol Scand* 1989; 150: 15–20.
7. Martin DC. CO₂ laser laparoscopy for endometriosis associated with infertility. *Reprod Med* 1986; 31: 1089–94.
8. Davis GD. Management of endometriosis and its associated adhesions with CO₂ laser laparoscope. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 422–5.
9. Nezhat C, Crowgey S, Nezhat F. Videolaseroscopy for the treatment endometriosis associated infertility. *Fertil Steril* 1989; 51: 237–40.
10. Adamson GD, Hurd SJ, Pasta DJ, Rodriguez BD. Laparoscopic endometriosis treatment: is it better? *Fertil Steril* 1993; 59: 35–44.
11. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217–22.
12. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomised trial. *Hum Reprod* 1999; 14: 1332–4.
13. Maruyama M, Osuga Y, Momoeda M, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. Pregnancy rates after laparoscopic treatment differences related to tubal status and presence of endometriosis. *J Reprod Med* 2000; 45: 89–93.
14. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets N, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 1996; 11: 641–6.
15. Probst W. Darmendometriose – Operative Möglichkeiten und Techniken. *Zentralbl Gynäkol* 2003; 125: 299–300.
16. Keckstein J, Ulrich U, Kandolf O, Wiesinger H, Wustlich M. Die laparoskopische Therapie der Darmendometriose und der Stellenwert der medikamentösen Therapie. *Zentralbl Gynäkol* 2003; 125: 259–66.
17. Weed JC, Ray JE. Endometriosis of the bowel. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 27–30.
18. Urbach DR, Reedijk M, Richard CS, Lie KI, Ross TM. Bowel resection for intestinal endometriosis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1158–64.
19. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: The other side of the story. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 177–88.
20. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: A pragmatic approach. *Hum Reprod* 2009; 24: 254–69.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)