

Výskyt ľudských papilomavírusov u tehotných žien

Martin Redecha, Miroslav Korbeľ, Zuzana Ferančíková

Occurrence of HPV in Pregnant Women

Súhrn

HPV-infekcia anogenitálnej oblasti sa pokladá za jedno z najčastejších sexuálne prenosných ochorení (STD). Autori uvádzajú výsledky, ktoré získali diagnostikou HPV-infekcie metódou molekulovej hybridizácie DNA v súbore tehotných žien.

Výšetrený súbor tvorilo 135 tehotných žien, ktoré nemali klinické príznaky HPV-infekcie alebo iného STD. Priemerný vek v súbore bol 25,9 roka. Výšetrenie sa robilo medzi 12.-32. týždňom gravidity. 112 žien súboru (83 %) bolo vydatých a 23 slobodných (17 %).

Pozitívitu HPV-infekcie sme zistili u 19 pacientok (14,1 %), čo zodpovedá zisteniam aj iných autorov zaoberajúcich sa frekvenciou výskytu genitálnej infekcie HPV. Negatívne bolo vyšetrenie u 116 pacientok (89,5 %). Zo 14,1 % HPV-pozitívnych tehotných žien sa v 10 prípadoch (7,4 %) našli veľmi rizikové HPV-typy, v 5 prípadoch (3,7 %) nízko rizikové a v 4 prípadoch (3,0 %) autori zistili prítomnosť oboch typov HPV (tab. 3, lit. 13).

Kľúčové slová: HPV, sexuálne prenosné ochorenia, STD, infekcie v gravidite, prkancerózy maternicového krčka.

Summary

HPV infection of anogenital region is considered to be one of the most frequent sexually transmitted diseases (STD). The authors present their results, that are obtained by diagnostic of HPV infection by method of molecular hybridization of DNA in pregnant women.

They examined group of 135 pregnant women that had no clinical symptoms of HPV infection or another STD. The average age of this group was 25.9 yrs. They did the examination from the 12th to the 32nd weeks of pregnancy. 112 women of this group (83 %) were married and 23 were unmarried (17 %).

The positivity of HPV infection was found in 19 patients (14.1 %), that is corresponding with foundations also another authors dealing with foundation of genital infection of HPV. The examination was negative in 116 cases (89.5 %). They found from 14.1 % of HPV positive pregnant women 10 cases (7.4 %) of high risk HPV types, in 5 cases (3.7 %) low risk HPV types and in 4 cases (3.0 %) found authors both types of HPV (Tab. 3, Ref. 13).

Key words: HPV, sexually transmitted diseases, infections in pregnancy, precancerous lesions of the cervix.

Praktická gynekológia, 4, 1997, č. 2.

Úvod

Záujem o štúdium ľudských papilomavírusov (HPV) sa zintenzívnil v ostatných dvoch desaťročiach, keď sa zistila ich aktívna úloha v procese kancerogenézy.

HPV zaraďujeme medzi nízkomolekulové onkogénne DNA-vírusy. Zložené sú z bielkovinového kapsidu vytvárajúceho obal a z viriónu, ktorý tvorí molekula DNA obsahujúca približne 7900 báz. Podľa sekvencie báz v molekule DNA dnes rozoznávame viac ako 70 typov HPV, ktoré sa od seba líšia niektorými základnými vlastnosťami. Charakteristické pre všetky typy HPV je, že napádajú predovšetkým bunky

dlaždicového epitelu, kde môžu v prípade priaznivých podmienok spôsobovať dysplastické zmeny epitelu, prípadne až karcinóm (Zur Hausen, 1989). HPV často postihujú epitel nazofaryngovej a orálnej oblasti, kože a veľmi často anogenitálnej oblasti. Za povšimnutie stojí určitá afinita niektorých typov HPV k štruktúram dlaždicového epitelu rozličných orgánov. Napríklad typy 6, 11, 16 či 18 vykazujú zvýšenú afinitu ku genitálnemu traktu a len ojedinele sa zisťujú v iných lokalizáciách. Naopak kožné typy HPV sa len zriedkavo nachádzajú v oblasti maternicového krčka, či na ústnej sliznici, hoci nie sú zvláštnosťou ani výnimky (Ferenczy, 1995). Je pravdepodobné, že heterogenita typov HPV odráža ich adaptáciu na špecifické tkanivá. Z pohlavných orgánov ženy bolo doposiaľ identifikovaných približne 24 typov HPV, niektoré z týchto typov sa však zistili len veľmi sporadicky (Brown a Fife, 1990).

I. gynekologicko-pôrodná klinika LFUK a FN v Bratislave
Adresa: MUDr. M. Redecha, I. gynekologicko-pôrodná klinika LFUK a FN, Zochova 7, 811 03 Bratislava, Slovensko.

Tab. 1. Kancerogénne riziko typov HPV

Kancerogénne riziko	Typ HPV
nízke	6, 11, 42, 43, 44
stredné	31, 33, 35, 39, 51, 52, 53, 55, 58 59, 60, 63, 66, 68
vysoké	16, 18, 45, 46

Nie všetkých viac ako 20 typov HPV izolovaných z pohlavných orgánov má rovnaký onkogénny účinok. Preto jednotlivé typy podľa onkogénneho pôsobenia rozdeľujeme na 3 skupiny (tab. 1):

- HPV-typy s nízkym onkogénnym rizikom (LR HPV),
- HPV-typy so stredným rizikom malígnej transformácie
- HPV-typy vysokorizikové (HR HPV).

Z onkogénneho hľadiska je najrizikovejší a súčasne v anogenitálnej oblasti aj najčastejší typ 16, ktorý nachádzame pri viac ako 50 % závažnejších formách dysplastických lézií ženských genitálií CIN, VIN, či VAIN II-III a v 57-68 % karcinómov (Bergeron a spol., 1990).

Infekcia pohlavných orgánov HPV sa pokladá za pohlavne prenosné ochorenie (STD). Z anogenitálnej oblasti je u žien najčastejšie infekciou postihnutý epitel cervixu - až v 70 %. Vulva je postihnutá v 25 %, perianálna oblasť v 20 % a epitel pošvy len asi v 10 % prípadov. Pri 20-30 % prípadov infekcií je postihnutých naraz viac oblastí anogenitálnej lokality (Ferency, 1995).

Infekcia HPV môže prebiehať s typickými klinickými prejavmi, subklinicky alebo bez akýchkoľvek príznakov. Podľa štúdií niektorých autorov (Ferency, 1995; Lorincz a spol., 1992; Wright a spol., 1992), ktorí sa zaoberali infekciou HPV epitelu maternicového krčka, sa táto infekcia klinicky prejaví v 80-85 % infekcií spôsobených vysoko rizikovými typmi, hlavne typom 16, pričom inkubačná doba je 6 týždňov až 8 mesiacov. V 15-20 % sa infekcia nemusí nijako klinicky prejavíť. Pri infekciách nízko rizikovými typmi je pomer opačný, vo veľkom počte infekcií prebiehajú bez klinických príznakov, alebo vznikajú lézie len s ľahkým stupňom dysplastických zmien (Lorincz a spol., 1992; Redecha a spol., 1996). Epitelové lézie infikované nízko rizikovými typmi HPV pritom mávajú len veľmi diskkrétne alebo aj žiadne kolposkopické znaky HPV-infekcie (Koutsky a spol., 1988; Redecha a spol., 1996).

Infekciu HPV s klinickými prejavmi možno diagnostikovať na základe fyzikálneho nálezu. Pri léziách maternicového krčka nachádzame typické kolposkopické obrazy (Holub a Voráček, 1990; Redecha a spol., 1994). Klasická morfológická (cytologická a histologická) diagnostika je schopná odhaliť aj subklinicky prebiehajúce infekcie a je založená na náleze typických morfológických bunkových zmien, z ktorých je najcharakteristickejší nález tzv. koilocytov (Šuška a spol., 1993; Wright a spol., 1994). Prítomnosť vírusových partikul možno dokázať aj imunohistochemicky, obmedzene použiteľné sú sé-

rologické a niektoré iné diagnostické metódy (Gall, 1995; Redecha a spol., 1994). Za najpresnejšie metódy využívané pri diagnostike HPV, ktorými sme dnes schopní diagnostikovať prítomnosť HPV aj v prípadoch, keď nie sú viditeľné klinické, či morfológické znaky infekcie, sú molekulárno-biologické metódy založené na princípe DNA/RNA hybridizácie. Tieto diagnostické metódy zároveň dovoľujú aj presnú identifikáciu typu HPV, ktorým je infekcia spôsobená, čo má z klinického hľadiska mimoriadny význam (Redecha a spol., 1994).

V práci sme sa snažili zistiť frekvenciu výskytu HPV-infekcie maternicového krčka v populácii tehotných žien.

Klinický súbor a metodika

Od 1.8.1996 do 31.1.1997 sme na našej klinike vyšetrili HPV u 135 tehotných pacientok, ktoré nemali klinické príznaky infekcie HPV, ani žiadnej inej STD-infekcie. Materiál na vyšetrenie sme pacientkám odoberali z krčka maternice špeciálnymi sterilnými štetôčkami dodávanými na tento účel výrobcom diagnostických setov. Odobraný materiál sme vyšetrovali na prítomnosť HPV metódou DNA-hybridizácie. Na vyšetrenie sme použili sety Vira Pap/Vira Type[®] firmy Digene Diagnostics. Diagnostika je založená na princípe hybridizácie denaturovanej vírusovej DNA so skúšobnou RNA. Vzniknutý DNA:RNA hybrid sa viaže antihybridovou protilátkou. V ďalšej fáze reaguje imobilizovaný hybrid s monoklonovými protilátkami konjugovanými s alkalickými fosfatázami. Takto vzniknutý komplex reaguje s chemoluminiscenčným substrátom, ktorý sa pôsobením alkalických fosfatáz štiepi, pričom vyžaruje kvantá energie vo forme fotónov, ktoré sú fotometricky detegovateľné (Redecha a spol., 1994). Podľa typu skúšobnej RNA použitej pri vyšetrení možno identifikovať prítomnosť jedného alebo aj viacerých typov HPV. Z klinického hľadiska je dostačujúcou informácia o prítomnosti LR alebo HR HPV. Senzitivita použitej metódy sa podľa výrobcu uvádza 91 %.

Výsledky sme hodnotili ako pozitívne alebo negatívne. Skupinu pozitívnych pacientok sme podľa typu diagnostikovaného HPV-vírusu ďalej rozdelili na 3 podskupiny - podskupinu infikovaných HPV s vysokým alebo stredným kancerogénnym rizikom, podskupinu s nízko rizikovým typom HPV a podskupinu, v ktorej sme zistili oba typy HPV.

Tab. 2. Výsledky vyšetrení HPV u tehotných žien (n=135)

HPV	n	%
HR	10	7,4
LR	5	3,7
HR+LR	4	3,0
Spolu+	19	14,1
HPV-	116	85,9

Priemerný vek sledovaného súboru tehotných žien bol 25,9 roka, najmladšia pacientka mala 17 rokov a najstaršia 42 rokov. Materiál sme odoberali pacientkám medzi 12. až 32. týždňom gravidity (priemer 21 gestačných týždňov). Išlo o ženy 1. až 6. raz tehotné (priemer 3,2). 23 žien z vyšetrovaného súboru bolo slobodných (17 %) a 112 vydatých (83 %), z toho 16 žien bolo vydatých druhýkrát a 5 tretíkrát.

Výsledky

Výsledky vyšetrení HPV sú uvedené v tabuľke 2. Pozitívitu HPV sme zistili v 19 prípadoch (14,1 %), z toho len v 5 prípadoch (3,7 %) sme potvrdili prítomnosť LR HPV. Infekciu spôsobenú HR HPV-typmi malo zo 135 vyšetrených tehotných žien 14 pacientok (10,7 %), z toho v 4 prípadoch (3,0 %) sme diagnostikovali prítomnosť oboch typov HPV.

Diskusia

HPV-infekcia genitálií sa všeobecne pokladá za STD, hoci jej prenos je ojedinele možný aj inou cestou (Zur Hausen, 1989). Dokázaný je aj kongenitálny prenos infekcie z matky na dieťa pri pôrode. Údaje o incidencii infekcie pohlavných orgánov HPV v populácii sú rozdielne. Kým niektorí autori uvádzajú jej výskyt až v 33 % sexuálne aktívnej populácie, iní majú odhad kritickejší a v rovnakých regiónoch uvádzajú nižšiu frekvenciu (tab. 3). Tieto rozdiely sú spôsobené pravdepodobne rozdielnym výberom vyšetrovaného súboru. Rôzne sú výsledky v súbore žien bez klinických symptómov alebo u pacientok s kondylómami či epitelovými léziami. Rozličný výskyt je medzi súbormi žien s rôznou sexuálnou aktivitou, prípadne v rozličných vekových skupinách a podobne.

Tab. 3. Incidencia HPV-infekcie krčka maternice (Wright a spol., 1994)

Autor	Štát	Incidencia (%)
Bauer a spol., 1991	USA	33
Koutsky a spol., 1990	USA	16
Kiviat a spol., 1989	USA	21
deVilliers a spol., 1987	SRN	13
VanDeBrule, 1989	Holandsko	22
Kjaer a spol., 1988	Dánsko	13

Vplyv na záchytnosť infekcie má aj diagnostická metóda, ktorou infekciu HPV diagnostikujeme (Brown a Fife, 1990).

Podľa niektorých rozsiahlejších štúdií patrí HPV-infekcia k najrozšírenejším STD (Zur Hausen, 1989; Ferenczy,

1995). Charakteristickými klinickými príznakmi sa prejavuje len asi v 2 % populácie. U ďalších 4 % prebieha subklinicky a následných asi 10 % populácie je nositeľom HPV bez akýchkoľvek príznakov a prítomnosť infekcie tu možno potvrdiť len citlivými DNA-hybridizačnými metódami (Ferenczy, 1995). Doposiaľ neboli publikované práce, ktoré by sa podrobnejšie zaoberali výskytom genitálnej formy HPV-infekcie v podmienkach Slovenska. Pri léziách krčka maternice, kde sa všeobecne uvádza výskyt oveľa vyšší ako v bezpríznakovej populácii, sa potvrdila pri léziách typu CIN I prítomnosť HPV v 47 %, CIN II 64 % a CIN III až v 73 % (Redecha a spol., 1996). So stúpajúcou závažnosťou lézií však stúpa aj výskyt rizikových typov HPV (Wright a spol., 1994; Redecha a spol., 1996). Podľa dostupných zdrojov doteraz neboli vo svete publikované práce, ktoré by hodnotili výskyt HPV v populácii tehotných žien. V našom súbore tehotných žien sme zistili HPV-infekciu prebiehajúcu bez klinických symptómov u 14,1 % vyšetrených žien, čo približne zodpovedá frekvencii výskytu HPV uvádzanej niektorými autormi aj u ostatnej bezpríznakovej populácii (Koutsky a spol., 1988; Ferenczy, 1995; Gall, 1995). Viac ako polovica HPV-pozitívnych pacientok z nášho súboru bola infikovaná typmi s vysokým onkogénnym rizikom, v 3 % sme potvrdili prítomnosť oboch typov HPV.

Záver

Podľa všeobecne uvádzaného výskytu HPV-infekcie v anogenitálnej oblasti sa táto infekcia stáva jedným z najčastejších sexuálne prenosných ochorení. Závažnosť tohto faktu je v aktívnej úlohe HPV pri kancerogenéze a v riziku malígnej degenerácie infikovaného epitelu. Vysoký výskyt HPV zistený v súbore tehotných pacientok nás vedie k hypotetickej domnienke, že genitálna infekcia HPV je asi aj v našich podmienkach jednou z najfrekvencovanejších STD.

Literatúra

Bergeron C., Ferenczy A., Richart R.: Underwear: contamination by human papillomavirus. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 162, 1990, s. 25–29.

Brown D.R., Fife K.H.: Human papillomavirus infections of the genital tract. *Med. Clin. North Amer.*, 74, 1990, s. 1455–1485.

Ferenczy A.: Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 172, 1995, č. 5, s. 1331–1339.

Gall S.A.: Human papillomavirus infection and therapy with interferon. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 172, 1995, s. 1354–1359.

Holub Z., Voráček J.: K problematice kolposkopické diagnostiky HPV infekce. *Čs. Gynék.*, 55, 1990, s. 200–203.

Koutsky L.A., Galloway D.A., Holmes K.: Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol. Rev.*, 10, 1988, s. 122–163.

Lorincz A.T., Reid R., Jenson A.B.: Human papillomavirus infection of the cervix: Relative risk associations of 15 common anogenital types. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 79, 1992, s. 328–337.

Redecha M., Ferančíková Z., Kellerová E., Korbel M., Sasko A.: Výskyt HPV-infekcie u pacientok s léziami maternicového krčka. *Slov. gynekológia a pôrodnictvo*, 3, 1996, č. 2, s. 47–49.

Redecha M., Ferančíková Z., Kellerová E., Sasko A.: Naše skúsenosti s diagnostikou HPV-infekcie. *Slov. gynekológia a pôrodnictvo*, 1, 1994, č. 1, s. 18–19.

Šuška P., Danihel E., Holomáň K.: Microscopic detection of human papillomavirus (HPV) infection. *Acta cytologica*, 37, 1993, s. 625.

Wright T.C., Gagnon S., Richart R.M., Ferenczy A.: A treatment of cervical intraepithelial neoplasia using the loop electrosurgical excision procedure. *Obstet. Gynecol.*, 79, 1992, s. 173–178.

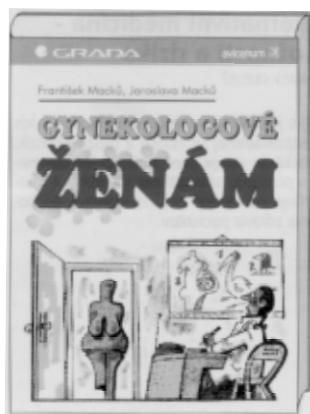
Wright T.C., Kurman R.J., Ferenczy A.: Precancerous lesions of the cervix. S. 229–279. In: Kurman R.J. (Ed.): *Blaustein's pathology of female genital tract*. IVth edition, Baltimore, Springer Verl. 1994.

Zur Hausen H.: Genital papillomavirus infection. *Cancer Res.*, 49, 1989, s. 4677–4681.

Do redakcie došlo 28.3.1997.

PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY

František Macků, Jaroslava Macků: *Gynekologové ženám*. I. vydání, Grada Publ. 1996, 264 s. (A5, V2, cena 156 Sk).



Na stránkach nášho časopisu sme odbornej verejnosti už predstavili „Kompéndium gynekologických operací“ prof. MUDr. F. Macků, CSc. Tentokrát sa nám dostala do rúk publikácia určená pre modernú ženu, ktorá má aktívny vzťah k svojmu zdraviu, chce poznať funkcie svojho organizmu v zdraví i v chorobe. Publikácia prináša v skrátenej, ale obsahovo ucelenej forme základné

poznatky o anatómii, fyziológii a patofyziológii ženského tela s cieľom priblížiť problematiku činnosti ženských pohlavných orgánov do tej miery, aby čitateľka mohla žiť plnohodnotný aktívny život v spoločnosti i v rodine. Poznanie funkcií ženského tela umožňuje prevenciu mnohých ochorení, aktívny prístup k zdraviu je základným predpokladom zdravého životného štýlu, ktorý žena vnáša aj do svojej rodiny. Publikácia je jednou z prvých, kde sa otvore-

ne a zrozumiteľne formuluje „hrozba“ laického liečiteľstva, ktoré v mnohých prípadoch viedlo k neskorej diagnostike a liečbe ženských chorôb, osobitne onkologických. V publikácii sa žena dozvie cenné informácie o vyšetrovacích postupoch v gynekológii, porozumie im a umožní jej to lepšie sa na ne pripraviť. Zhrnutie takej komplexnej problematiky do odbornej publikácie pomerne malého rozsahu vyžaduje nadhľad, ktorí autori plne preukázali. Napriek tomu nebolo možné vyhnúť sa medicínskej terminológii, a preto autori priložili v závere publikácie aj krátky medicínsko-slovenský slovník. Aj ten má poodkryt záves „tajuplnosti“ neznámych medicínskych výrazov, ktorých sa často žena pri návšteve gynekológa zbytočne ľaká. Cieľom publikácie je poskytnúť čitateľkám základné gynekologické poznatky. Ucelený pohľad, nadväznosť a zrozumiteľnosť textu doplneného mnohými ilustráciami sú zárukou toho, že publikácia môže plniť aj úlohu učebného textu pre stredné zdravotné školy. Určite odporúčam aj gynekológom a pôrodníkom prelistovať túto knižočku, aby ju mohli odporučiť každej modernej žene, ktorej záleží na kráse a zdraví.

Marián Bernadič

Oestrofeminalom

prirodzená substitúcia estrogénov

Zloženie

1 kapsula Oestrofeminalu 0,3/0,6/1,25 obsahuje 0,3 mg/0,6 mg/1,25 mg konjugovaných vo vode rozpustných estrogénov v prírodnom zložení.

Pomocné látky

Trometamol, polyvidon, mastenec, šelak, trikalciumfosfát, sacharóza, kukuričný škrob, želatína, Oestrofeminal 0,3 farbivo E 171, Oestrofeminal 0,6 a 1,25 farbivá E 104, E 127 a E 171.

Indikácie

Substitúcia pri nedostatku estrogénov, ťažkosti v klimakteriu, po prirodzenej alebo umelej menopauze, profylaxia a terapia zmien v oblasti močových a pohlavných orgánov, prevencia a spomalenie osteoporózy spôsobenej nedostatkom estrogénov v kombinácii s inými opatreniami, ako aj diéta bohatá na vápnik a dostatočný pohyb.

Kontraindikácie

Absolútne: nevyjasnené krvácanie z genitálií, malígny tumor závislý od estrogénov alebo podozrenie na takýto tumor.

Relatívne: tromboembolické ochorenie, pri ťažkom ochorení pečene sa estrogény predpisujú veľmi opatrne.

Ťarchavosť a dojčenie: žiadna indikácia, žiadne údaje o zvýšenom riziku embryofetálnych poškodení.

Nežiaduce účinky

Žalúdočné ťažkosti, nevoľnosť, vracanie, v niektorých prípadoch malé zvýšenie hmotnosti spôsobené rehydratáciou.

Typické vedľajšie účinky estrogénov: prsia s pocitom napätia a citlivosť prsných bradaviek, zvýšenie extracelulárnej kvapaliny až po tvorbu edémov s pocitom ťažkých nôh, zriedkavo bolesti hlavy. Tieto nežiaduce účinky sú väčšinou spôsobené predávkovaním a možno ich odstrániť redukciou dávky.

Zvláštne pokyny

Prsia: monoterapia s estrogénom môže podporiť tvorbu mastopatie. Sú údaje o miernom zvýšení rizika karcinómu prsníka pri vyšších dávkach estrogénov a pri podávaní dlhšom ako 10 rokov.

Srdce a obehový systém: Hypertónia nevznikne ani sa nezhorší. Pri náchylnosti na hypertóniu pravidelná kontrola krvného tlaku.

Zrážanlivosť krvi: zvýšené riziko trombózy pri substitučných dávkach sa nevyskytuje. Z bezpečnostného hľadiska pri trom-

boembolickej anamnéze sa odporúča používať najnižšiu možnú dávku. Pri tromboembólii treba estrogény vysadiť. Pred plánovanými operáciami vysadiť liečbu nie je bezpodmienečne nutné.

Výmena tukov: v určitých prípadoch hypertriglyceridémie možné zvýšenie triglyceridov a pankreatídy.

Endometrium: u nehysterektomovaných žien sa substitúcia estrogénmi môže uskutočniť len pri súčasnom podávaní gestagénov (cyklicky alebo kombinovane). Pri krvácaní treba okamžite diagnostikovať. Pri výskyte endometriózy kombinácia s gestagénom je nutná.

Charakteristika

Oestrofeminal vyrovnáva vznikajúci nedostatok estrogénov, udržiava telesné a duševné zdravie a pôsobí preventívne proti osteoporóze.

Dávkovanie

Pokiaľ nie je určené inak, 1 kapsulu Oestrofeminalu 0,3/0,6/1,25 denne podľa stupňa ťažkostí. Pokyny pre cyklické alebo kombinované dávkovanie gestagénu nájdete v odbornej informácii. Priemerná dávka na odstránenie typických klimakterických ťažkostí je 0,6 mg denne.

Interakcie

Estrogény stimulujú globulíny, predovšetkým pri orálnom podávaní, ktoré viažu sexuálne hormóny, tyroxín a kortikosteroidy. Túto skutočnosť treba zohľadniť pri diagnostike štítnej žľazy. Lieky, ktoré indikujú vzostup hepatálnych enzýmov /napr. Rifampicín, barbituráty/ môžu znížiť sérovu hladinu estrogénov, a tým znížiť aj ich účinok.

Status predaja: len na lekársky predpis

Veľkosť balenia a ceny: Oestrofeminal 0,3: balenie s 21 kapsulami

Oestrofeminal 0,6: balenie s 21 kapsulami

Oestrofeminal 1,25: balenie s 21 kapsulami

Stav: apríl 1996

Okrem tohto venujte prosím pozornosť odbornej informácii.

Meno firmy:

Heinrich Mack Nachf.

Chem.-Pharm. Fabrik

Postfach 2064

89252 Illertissen

tel.: /0049/7303/12-0

Med.-Pharm.Abt.

Büro Karlsruhe

Postfach 4949

76032 Karlsruhe

tel.: /0049/721/6101-02