

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

**Die Mädchensprechstunde: Kontrazeption Teil II –
Intravaginale und transdermale Kontrazeption: Vaginalring
und Pflaster**

Tramontana A

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2015; 9 (2)

(Ausgabe für Österreich), 25-27

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2015; 9 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 21-23

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

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

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

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Die Mädchensprechstunde

Kontrazeption Teil II – Intravaginale und transdermale Kontrazeption: Vaginalring und Pflaster

A. Tramontana

Niedrigere Dosierung, weniger Nebenwirkungen, einfachere Anwendung. Kurz gesagt: mehr Freiheit. Nicht-orale kombinierte Kontrazeptiva sind heute die moderne Form der hormonellen Verhütung. Mehr Freiheit und persönliche Flexibilität für die Patientinnen und mehr Freiheit im Rahmen einer individuell angepassten Verhütung für den Arzt. So erreicht der medizinische Fortschritt auf dem Gebiet der kombinierten hormonellen Kontrazeption zwar maximale Produktvielfalt, setzt aber gleichzeitig auch komplexes Hintergrundwissen voraus. Ganz im Sinne der alten Weisheit: Wer die Wahl hat, hat die Qual.

■ Der Vaginalring: NuvaRing®, Pearl-Index 0,4–0,65

Produkt

Der flexible Kunststoffring aus Ethylenvinylacetat, einem Polymer, ist 4 mm dick und hat einen Durchmesser von 54 mm. Die äußere Schicht reguliert die Freisetzung der im Kern gespeicherten Hormone.

Inhaltsstoffe

Die Östrogenkomponente besteht aus 2,7 mg Ethinylestradiol (EE) mit einer Freisetzungsrate von 15 µg pro 24 Stunden. Die Gestagenkomponente, 11,7 mg Etonogestrel (ENG), ist der aktive Metabolit von Desogestrel, einem Gestagen der 3. Generation, und hat eine Abgaberate von 120 µg pro 24 Stunden.

Pharmakokinetik

Die beiden Hormone werden in ihrer täglichen Dosis rasch über die Vaginalschleimhaut resorbiert und erreichen schnell ihre systemisch wirksame Serumkonzentration. Über die intravaginale Applikation wird der hepatische First-Pass-Effekt umgangen und damit die Bioverfügbarkeit des Gestagens auf 100 % gesteigert. Die hepatische Östrogenwirkung auf die Leberenzymproduktion wird allerdings nicht verringert. Deshalb bestehen mit Ausnahme des Lipidstoffwechsels die gleichen metabolischen Wirkungen, so auch das Thromboserisiko, wie unter oral kombinierter Kontrazeption. Aufgrund der regelmäßigen Freisetzung und der langen Halbwertszeiten von 20 und 22 Stunden für EE und ENG werden konstante Hormonspiegel ohne Spitzenkonzentrationen im Blut aufgebaut und unterliegen daher keinen täglichen Schwankungen. Die Serumkonzentration der Hormone bleibt auch nach Absetzen für weitere 6 Wochen im therapeutischen Bereich [1].

Wirkmechanismus

Wie unter oralen Kombinationspräparaten: Das Östrogen unterdrückt einerseits die Follikelreifung und führt andererseits zu einer konstanten Zykluskontrolle. Das Gestagen hemmt die Ovulation und hat vor allem lokale Wirkungen. Es hemmt die

Einnistung, die Tubenmotilität und fördert den Zervixschleim. Trotz niedrigster Hormondosis wird durch die intravaginale Applikation über konstante Serumspiegel ohne Konzentrationschwankungen gleichzeitig höchste Östrogenwirkung und niedrigste Östrogennebenwirkung erreicht.

Risikofaktoren, Kontraindikationen

Entsprechend der oralen Kontrazeption ist auf Risikofaktoren, relative Kontraindikationen und absolute Kontraindikationen vor der Erstverschreibung zu achten. Obwohl nur selten im Rahmen der Familienplanung relevant, sei darauf hingewiesen, dass der Ring bei bestehendem Uterusprolaps oder einer Zysto- oder Rektozele nicht zu empfehlen ist [2].

Anamnese, Untersuchung, Aufklärung

Wie vor der Erstverschreibung von oralen Kombinationspräparaten ist das Ziel eine genaue Anamnese, eine Blutdruckmessung, eventuell die Kontrolle bestimmter Laborparameter und eine sorgfältige Aufklärung und deren Dokumentation [2].

Nebenwirkungen

Generell bestehen die gleichen Nebenwirkungen wie unter oralen Kombinationspräparaten [2]. Während die systemischen Nebenwirkungen wie Hautveränderungen, Brustspannen oder Übelkeit geringer ausfallen als unter kombinierter oraler Kontrazeption, sind lokale Erscheinungen wie Fluor (5 %), Kolpitis (5 %), Expulsion (2 %), Fremdkörpergefühl in der Vagina oder Beschwerden beim Geschlechtsverkehr (2,6 %) methodenspezifisch erhöht [3–8]. Es besteht keine Gewichtszunahme [6, 9, 10]. Zwar wird aufgrund der geringen monatlichen Östrogenexposition ein geringeres Thromboserisiko kontrovers diskutiert, Studien liefern allerdings bis dato keine schlüssigen Ergebnisse. Befürchtete Langzeiteffekte wie Beeinflussung des Scheidenmilieus oder eine erhöhte Inzidenz pathologischer Zytologiebefunde konnten nicht nachgewiesen werden. Auch Interaktionen mit vaginalen Therapien sind nicht vorhanden.

Anwendung, Langzyklus

Pro Zyklus wird je ein Ring verwendet und für 3 Wochen in der Scheide belassen. Danach folgt eine Ringpause von einer Woche, in der es zur Abbruchblutung kommt. Der Ring wird von der Anwenderin selbst eingeführt und selbst entfernt, die Lage des Ringes ist dabei nicht ausschlaggebend. Bei häufig auftretendem Spotting kann die ringfreie Pause auch auf 4 Tage verkürzt und so die Regelmäßigkeit einer Abbruchblutung beibehalten werden [11]. Die Anwendung als Langzyklus mit Wechsel des Ringes alle 3 Wochen ohne Ringpause und Abbruchblutung ist bis zu 12 Zyklen möglich, erhöht die kontrazeptive Sicherheit, verbessert die Zykluskontrolle und verringert Zwischen- und Schmierblutungen [12–16].

Reversibilität

Die schnelle Ovulationsrückkehr nach Absetzen der Methode konnte in Studien mit einer Ovulation im Mittel nach 13–19 Tagen nachgewiesen werden [17].

Zykluskontrolle, Blutungsprofil

Unter der Anwendung des NuvaRing® im Vergleich zu oralen Kombinationspräparaten konnte gezeigt werden, dass sowohl innerhalb der ersten Anwendungszyklen weniger Zwischenblutungen auftreten als auch die Regelmäßigkeit der Abbruchblutung verbessert und deren Dauer verkürzt wird [5, 6, 18–20].

Anwenderprofil, Akzeptanz, Adoleszenz

Der Einsatz des Vaginalrings als Verhütungsmethode ermöglicht gleichermaßen bessere Selbstkontrolle für die Frau sowie auch Abhilfe in häufig schwierigen Ausnahmesituationen wie Compliance-Schwierigkeiten, chronische gastrointestinale Erkrankungen, häufige Antibiotikatherapie, Schichtarbeit oder regelmäßige Reisen. Andererseits allerdings limitieren ein starres Kombinationsmuster und die damit begrenzte Auswahl der gestagenen Partialwirkung mit folglich eingeschränkter therapeutischer Breite den Verwendungsspielraum in der täglichen Praxis. Dessen ungeachtet führt der NuvaRing® bei den Anwenderinnen zu einer hohen Zufriedenheit von > 90 % und hat mit dem Benefit einer kombinierten hormonellen Verhütung mit kürzerer, leichter und weniger schmerzhafter Regelblutung ohne Gewichtszunahme oder Auswirkung auf den Knochenstoffwechsel besonders in der jüngeren Generation sehr große Akzeptanz gefunden [8, 21–23].

Ausblick

Kommen wird zum einen ein rein gestagenhaltiger Ring für die Kontrazeption in der Stillzeit [24] und zum anderen eine neue Kombination aus Ethinylestradiol und Nestoron, einem synthetischen Gestagen mit verstärkter Wirkung am Progesteronrezeptor mit dem Potenzial, auch gegen Akne zu helfen [25].

■ Das Pflaster: Evra®, Pearl-Index 0,72–0,9

Produkt

Das quadratische kontrazeptive Pflaster mit einer Fläche von 2 cm² besteht aus einer Außenschicht aus Polyester und einer adhäsiven Innenschicht mit den darin gespeicherten Hormonen.

Inhaltsstoffe

Die hormonelle Kombination setzt sich aus Ethinylestradiol und Norelgestronamin, dem aktiven Metabolit von Norgestimat, einem Gestagen der 3. Generation, zusammen. Abgegeben werden 20 µg Ethinylestradiol und 150 µg Norgestimat pro Tag.

Pharmakokinetik

Über die Haut erreicht das Pflaster mit der täglichen Dosis innerhalb von 24 Stunden eine konstante systemische Serumkonzentration ohne Schwankungen oder Dosisspitzen und verhindert so eine unregelmäßige Up- und Down-Regulation der Rezeptoren mit folglich stabiler Hormonwirkung im Zielbereich, und das auch bis zu 9 Tage über die Anwendung hinaus. Mit der transdermalen Applikation wird ebenfalls der

hepatische First-Pass-Effekt umgangen, wodurch weder eine Beeinflussung durch die Nahrung noch eine Interaktion mit Medikamenten oder durch gastrointestinale Erkrankungen zu verzeichnen ist. Wie schon erwähnt, ist die hepatische Östrogenwirkung unabhängig von der Applikationsart, so werden auch durch die parenterale Gabe der Steroide durch das Pflaster die metabolischen Effekte der Leber nicht beeinflusst.

Wirkmechanismus, Risikofaktoren, Kontraindikationen, Anamnese, Untersuchung, Aufklärung

Es gilt das Prinzip der kombinierten hormonellen Verhütung gleichermaßen für den Wirkmechanismus, für die Risikofaktoren, für Kontraindikationen und auch bei der Anamnese, der Untersuchung und der Aufklärung und Dokumentation. Die Effizienz des Pflasters nimmt mit dem Gewicht ab, sodass sich der Pearl-Index bei Frauen mit > 90 kg verschlechtert [2]. Nicht empfohlen wird außerdem die Anwendung bei Hypersensitivität der Haut gegenüber den Inhaltsstoffen.

Nebenwirkungen

Vergleichbar mit den Nebenwirkungen unter oralen Kombinationspräparaten sind Kopfschmerzen (21 %) und Übelkeit (17 %). Etwas häufiger kommt es zu Brustspannen (22 %) und Dysmenorrhö (10 %), was der so genannten Östrogendominanz zuzuordnen ist. Lokale, methodenspezifische Erscheinungen wie Hautirritationen an der Applikationsstelle (17 %) und Ablösung (vollständig 2 %, partiell 3 %) kommen ebenfalls vor. Es wird keine Gewichtszunahme beobachtet [26]. Viel diskutiert wird die Kontroverse um das Thromboserisiko unter Evra®. Pharmakokinetische Vergleichsstudien haben gezeigt, dass bei um 25 % niedrigeren Östrogen-Serumkonzentrationen die monatliche Östrogenexposition des Pflasters um 60 % höher ist als bei analogen oralen Kombinationspräparaten mit 35 µg Ethinylestradiol [27, 28]. Dies hat einerseits zu einer Warnung vor einem möglicherweise erhöhten Thromboserisiko der Food and Drug Administration (FDA) geführt, häufiger auftretende thrombolische Ereignisse konnten aber andererseits bisher in mehreren klinischen Studien nicht bestätigt werden [29–33].

Anwendung, Langzyklus

Das Pflaster wird einmal pro Woche, immer am gleichen Wochentag, gewechselt und insgesamt für 3 Wochen getragen. Es folgen eine Pause von einer Woche und eine Abbruchblutung. Angebracht wird das Pflaster am Gesäß, am Rücken, an den Oberarmen oder am Unterleib, nicht aber auf der Brust. Wechsel und Entfernung werden von der Anwenderin selbst durchgeführt. Der Langzyklus wird aufgrund des diskutierten erhöhten Thromboserisikos nicht empfohlen.

Zykluskontrolle, Blutungsprofil

Insgesamt verzeichnet Evra® eine gute Zykluskontrolle und ein regelmäßiges Blutungsprofil. Die Häufigkeit von Zwischenblutungen und Spotting ist gleich wie unter oralen Kombinationspräparaten. Unregelmäßige Blutungsmuster sind zwar häufig am Beginn der Anwendung, nehmen allerdings nach 6 Zyklen ab und bleiben stabil [34].

Anwenderprofil, Akzeptanz, Adoleszenz

Hier gelten im Wesentlichen die gleichen Einsatzmöglichkeiten wie für den NuvaRing®. Die Sichtbarkeit auf der Haut ist

sicher eine Frage der Ästhetik, die einfache Anwendung führt aber trotzdem zu sehr guter Compliance mit einer höheren Rate an korrekter Anwendung und großer Akzeptanz der Anwenderinnen [35].

Ausblick

Die Zukunft bringt eine neue Kombination aus Ethinylestradiol und Levonorgestrel mit einer niedrigeren täglichen Dosis, vergleichbar mit einem oralen Kombinationspräparat mit 30 µg pro Tag, sowie ein rein gestagenes Pflaster mit Levonorgestrel [36, 37].

■ Der Vergleich: Pille – NuvaRing® – Evra®

Pille: 20 µg

- Höchste tägliche Östrogenosis
- Höchste Serumkonzentration
- Größte Schwankungen
- Mittlere monatliche Östrogenexposition

NuvaRing®: 15 µg

- Niedrigste tägliche Dosis
- Niedrigste Serumspiegel (um 30 % niedriger als bei der Pille)
- Keine Schwankungen
- Niedrigste monatliche Östrogenexposition (2,1× niedriger als bei der Pille und 3,4× niedriger als beim Pflaster)

Evra®: 30 µg

- Mittlere tägliche Dosis
- Mittlere Serumkonzentration (um 25 % niedriger als bei der Pille)
- Geringe Schwankungen
- Höchste monatliche Exposition (um 60 % höher als bei der Pille) [27, 28, 38]

Literatur:

- Dragoman M, Petrie K, Torgal A, et al. Contraceptive vaginal ring effectiveness is maintained during 6 weeks of use: a prospective study of normal BMI and obese women. *Contraception* 2013; 87: 432–6.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. (DGGEF e.V.) in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte e.V. DGGG, 2010.
- Ahrendt HJ, Nisand I, Bastianelli C, et al. Efficacy, acceptability and tolerability of the combined contraceptive ring, NuvaRing, compared with an oral contraceptive containing 30 microg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone. *Contraception* 2006; 74: 451–7.
- Schafer JE, Osborne LM, Davis AR, et al. Acceptability and satisfaction using Quick Start with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive. *Contraception* 2006; 73: 488–92.
- Sabatini R, Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception* 2006; 74: 220–3.
- Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 389–95.
- Veres S, Miller L, Burington B. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 555–63.
- Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, et al. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod* 2001; 16: 469–75.
- Milsom I, Lete I, Bjertnaes A, et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 microg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Hum Reprod* 2006; 21: 2304–11.
- O'Connell KJ, Osborne LM, Westhoff C. Measured and reported weight change for women using a vaginal contraceptive ring vs. a low-dose oral contraceptive. *Contraception* 2005; 72: 323–7.
- Sulak PJ, Smith V, Coffee A, et al. Frequency and management of breakthrough bleeding with continuous use of the transvaginal contraceptive ring: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 563–71.
- Barreiros FA, Guazzelli CA, Barbosa R, et al. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring: evaluation of clinical aspects. *Contraception* 2010; 81: 223–5.
- Miller L, Verhoeven CH, Hout J. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 473–82.
- Barreiros FA, Guazzelli CA, de Araujo FF, et al. Bleeding patterns of women using extended regimens of the contraceptive vaginal ring. *Contraception* 2007; 75: 204–8.
- Guazzelli CA, Barreiros FA, Barbosa R, et al. Extended regimens of the vaginal contraceptive ring: cycle control. *Contraception* 2009; 80: 430–5.
- Barreiros FA, Guazzelli CA, Barbosa R, et al. Extended regimens of the combined contraceptive vaginal ring containing etonogestrel and ethinyl estradiol: effects on lipid metabolism. *Contraception* 2011; 84: 155–9.
- Mulders TM, Dieben TO, Bennink HJ. Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring. *Hum Reprod* 2002; 17: 2594–9.
- Oddsson K, Leifels-Fischer B, Wiel-Masson D, et al. Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring compared with an oral contraceptive containing 30 microg ethinyl-estradiol and 150 microg levonorgestrel: a randomized trial. *Hum Reprod* 2005; 20: 557–62.
- Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR, et al. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception* 2005; 71: 176–82.
- Westhoff C, Osborne LM, Schafer JE, et al. Bleeding patterns after immediate initiation of an oral compared with a vaginal hormonal contraceptive. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 89–96.
- Dieben TO, Roumen FJ, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 585–93.
- Merki-Feld GS, Hund M. Clinical experience with NuvaRing in daily practice in Switzerland: cycle control and acceptability among women of all reproductive ages. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007; 12: 240–7.
- Gupta N, Corrado S, Goldstein M. Hormonal contraception for the adolescent. *Pediatr Rev* 2008; 29: 386–96; quiz 97.
- Massai R, Quinteros E, Reyes MV, et al. Extended use of a progesterone-releasing vaginal ring in nursing women: a phase II clinical trial. *Contraception* 2005; 72: 352–7.
- Sivin I, Mishell DR Jr, Alvarez F, et al. Contraceptive vaginal rings releasing Nestorone and ethinylestradiol: a 1-year dose-finding trial. *Contraception* 2005; 71: 122–9.
- Sibai BM, Odind V, Meador ML, et al. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra). *Fertil Steril* 2002; 77 (2 Suppl 2): S19–26.
- van den Heuvel MW, van Bragt AJ, Alnabawy AK, et al. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* 2005; 72: 168–74.
- Devineni D, Skee D, Vaccaro N, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a transdermal contraceptive patch and an oral contraceptive. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 497–509.
- Ziance RJ. Roles for pharmacy in combating counterfeit drugs. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2008; 48: e71–88; quiz e89–91.
- Jick SS, Kaye JA, Russmann S, et al. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2006; 73: 223–8.
- Jick S, Kaye JA, Li L, et al. Further results on the risk of nonfatal venous thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared to users of oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2007; 76: 4–7.
- Jick SS, Hagberg KW, Hernandez RK, et al. Postmarketing study of ORTHO EVRA and levonorgestrel oral contraceptives containing hormonal contraceptives with 30 mcg of ethinyl estradiol in relation to nonfatal venous thromboembolism. *Contraception* 2010; 81: 16–21.
- Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257–66.
- Burkman RT. Transdermal hormonal contraception: benefits and risks. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 134.e1–6.
- Archer DF, Bigrigg A, Smallwood GH, et al. Assessment of compliance with a weekly contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) among North American women. *Fertil Steril* 2002; 77 (2 Suppl 2): S27–31.
- White T, Jain JK, Stanczyk FZ. Effect of oral versus transdermal steroidal contraceptives on androgenic markers. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 2055–9.
- Foehg M, Archer DF, Stanczyk FZ, et al. Ovarian activity in obese and nonobese women treated with three transdermal contraceptive patches delivering three different doses of ethinyl estradiol and levonorgestrel. *Contraception* 2013; 87: 201–11.
- Timmer CJ, Mulders TM. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 233–42.

Korrespondenzadresse:

Dr. Alessandra Tramontana
Geburtshilflich-Gynäkologische Abteilung
Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauspital
A-1220 Wien, Langobardenstraße 122
E-Mail: alessandra.tramontana@wienkav.at

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](#)