

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

**Aktuelles: Neue Technologie für intrauterine Verhütung und
Behandlung erwachsener, nulli- und multiparer Frauen:
Welches intrauterine System ist geeignet?**

Wildemeersch D, Pett A, Jandi S, Macho C, Gerber K

Marguc H, Nolte K, Marwedel A

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2010; 4 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 38-44

**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

Neue Technologie für intrauterine Verhütung und Behandlung erwachsener, nulli- und multiparer Frauen: Welches intrauterine System ist geeignet?*)

D. Wildemeersch, A. Pett, S. Jandi, C. Macho, K. Gerber, H. Marguc, K. Nolte, A. Marwedel

Kurzfassung: Die intrauterine Verhütung ist eine sehr effektive Methode, die allerdings im Vergleich zur oralen hormonellen Kontrazeption noch recht selten benutzt wird. Neue Entwicklungen auf diesem Gebiet mit kleineren, rahmenlosen, Kupfer oder Levonorgestrel freisetzenden Systemen können zur Weiterverbreitung dieser Methode vor allem bei Jugendlichen oder kinderlosen Frauen beitragen.

Jugendliche tragen zu einem unverhältnismäßig hohen Anteil unerwünschter Schwangerschaften bei. Deshalb sollten lang wirksame Methoden zur Kontrazeption als Mittel der ersten Wahl für diese Bevölkerungsgruppe erwogen werden, sei es als vorübergehende und Notfallverhütung oder direkt nach einem Schwangerschaftsabbruch.

Angepasste intrauterine Systeme (IUD) sind für diese Patientengruppe besser geeignet, da das Uteruscavum gewöhnlich viel kleiner ist als bei Frauen, die geboren haben. Dies wiederum führt zu einer größeren Akzeptanz der IUD und damit zu einer Verlängerung des Anwendungszeitraums – eine Voraussetzung zur Minimierung unerwünschter Schwangerschaften. Die Überlegenheit dieser Systeme in dieser Altersgruppe gegenüber der Pille zeigt sich in der für die Patientin leichten Anwendbarkeit („fit and forget“). Aus Furcht vor aufsteigenden genitalen Infektionen gelten IUD nicht als Methode der ersten Wahl. Neuere Hinweise der WHO und des „American College of Obstetricians and Gynecologists“ bestätigen jedoch, dass diese Methode verwendet werden kann und für die meisten Frauen einschließlich der Jugendlichen eine sichere Verhütung darstellt.

Abstract: New intrauterine technologies for contraception and treatment in nulliparous adolescent and parous women. The IUD (intra uterine device) is a highly effective method of contraception that is underused. New developments in intrauterine technology, smaller frameless copper and levonorgestrel-releasing devices, could help increase the prevalence of use in adolescents and nulliparous women.

Because adolescents and young nulliparous women contribute disproportionately to the epidemic of unintended pregnancies, long-acting methods of contraception, particularly IUDs, should be considered as first-line choices for interval, emergency and immediate post-abortion contraception in this population of women.

As the uterine cavity is generally much smaller in this group than in older women, adapted IUDs may be very useful. Compatibility of the IUD with the small uterine cavity leads to high acceptability and continuation of use, a prerequisite to reduce unintended pregnancies. A strategic advantage of IUDs is that, unlike the Pill, they are genuinely 'fit and forget'. In use, they are much more effective than Pills in this age group. However, copper intrauterine devices do not offer protection against sexually transmitted infections (STIs) and, therefore, they are not always the methods of first choice for teenagers and nulliparous women. New evidence, however, from the World Health Organization and the American College of Obstetricians and Gynecologists, shows that IUDs can be used and that they are safe for most women, including adolescents.

Résumé : Nouvelles technologies de contraception intra-utérine et de traitement chez les femmes adultes nullipares ou multipares : quel système intra-utérin est approprié ?

Bien que la contraception intra-utérine soit une méthode très efficace, elle est encore relativement peu utilisée en comparaison avec la contraception hormonale orale. Les nouveaux développements dans ce domaine – avec des systèmes plus petits, sans cadre, libérant du cuivre ou du lévonorgestrel – pourraient contribuer à la propagation de cette méthode, notamment chez les adolescentes et les femmes qui n'ont pas encore d'enfants.

Les adolescentes contribuent de façon plus que proportionnelle au taux de grossesses non désirées. Chez cette population, il faut donc considérer en première intention l'utilisation de méthodes contraceptives efficaces à long terme, que ce soit en tant que prévention transitoire des urgences ou directement après une interruption volontaire de grossesse.

Les dispositifs intra-utérins (DIU) adaptés conviennent mieux à ces patientes, étant donné que leur cavité utérine est généralement plus petite que chez les femmes ayant déjà accouché. Ainsi, on obtient une meilleure acceptation des DIU, et par là une prolongation de la durée d'utilisation permettant de réduire dans toute la mesure du possible le risque de grossesse accidentelle. La supériorité de ces systèmes par rapport à la pilule dans cette tranche d'âge provient de l'utilisation aisée (« fit and forget »). Les DIU ne sont pas considérés comme méthode de premier choix par crainte d'infections génitales ascendantes. Des observations récentes de l'OMS et de l'American College of Obstetricians and Gynecologists confirment cependant que cette méthode peut être utilisée et assure une contraception fiable chez la plupart des femmes, y compris les adolescentes. **J Gynäkol Endokrinol 2010 (Schweiz); 13 (2): 38–44.**

■ Einleitung

Jährlich kommt es zu ca. 80 Millionen unerwünschten Schwangerschaften weltweit (38 % aller Schwangerschaften). Ungefähr die Hälfte dieser Schwangerschaften endet in einem Schwangerschaftsabbruch, die andere Hälfte in einer unerwünschten Geburt.

*) Übersetzter Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus: Facts, Views & Visions in Obstetrics and Gynaecology, Publication FVV 2009; 1 (3): 223–232.

Korrespondenzadresse: Dr. med. Dirk Wildemeersch, Gynäkologische Ambulanz und IUD-Trainingszentrum, B-9000 Gent, F. Rooseveltlaan 44; E-Mail: d.wildemeersch@skynet.be

Unerwünschte Schwangerschaften können die Frauen und ihre Familien in eine schwierige Lage bringen. Sie müssen sich für einen Schwangerschaftsabbruch entscheiden oder sich mit den potenziell bestehenden negativen Konsequenzen einer ungeplanten Geburt auseinandersetzen. Das beinhaltet Gesundheits- und Entwicklungsfragen, instabile Partnerschaften und damit verbunden Kompromisse zwischen Kindererziehung und Beschäftigung, welche nicht selten finanzielle Sorgen verschärfen [1].

Diese unerwünschten Schwangerschaften entstehen in 50 % der Fälle dadurch, dass keine Verhütungsmittel benutzt werden. 45 % entstehen durch fehlerhafte Benutzung und die verbleibenden

5 % durch das Versagen der Methode. Es scheint vielen Frauen, insbesondere den jungen Frauen sehr schwer zu fallen, eine Verhütungsmethode korrekt und beständig anzuwenden.

Die typische Fehlerrate der Antibabypille liegt bei ca. 5 % [2]. Ungefähr 40–60 % der Neuanwenderinnen der Pille unterbrechen die Einnahme bereits innerhalb des ersten Jahres. Die durchschnittliche Einnahmedauer in den USA liegt nur bei 4,8 Monaten. Das gleiche Phänomen wurde in Westeuropa beobachtet, wo 50 % der Jugendlichen bereits nach 3 Monaten die Pilleneinnahme abbrachen.

Die am meisten verbreiteten Verhütungsmethoden in Europa und in den USA sind die oralen Antikonzeptiva, Kondome und die Sterilisation der Frau.

Als die häufigsten Gründe, eine bereits gewählte Methode zu unterbrechen, werden genannt: Nebenwirkungen, Schwierigkeiten bei der Benutzung, Sorgen um die Sicherheit sowie ein Mangel an Gesundheitsfürsorge.

Tabelle 1 zeigt den prozentuellen Anteil unerwünschter Schwangerschaften bei „typischer“ und perfekter Anwendung von traditionellen Verhütungsmethoden nach einem Jahr sowie den prozentuellen Anteil derer, die die gewählte Methode fortsetzen. Die Misserfolgsrate bei der „typischen“ Anwendung zeigt, wie effektiv die unterschiedlichen Methoden derzeit sind (unbeständige oder fehlerhafte Anwendung); hingegen zeigt die Misserfolgsrate bei der perfekten Anwendung, wie effektiv eine Methode sein kann, wenn die Anwendung nach der Gebrauchsanweisung erfolgt.

■ Vor- und Nachteile der Pille

Die WHO hat festgestellt, dass es auch in Ländern, in denen Kontrazeptiva leicht erhältlich sind, immer noch zu viele unerwünschte Schwangerschaften gibt. Folglich müssen Frauen mehr akzeptable Verhütungsmethoden zur Verfügung gestellt werden [3]. Laut WHO benutzen Frauen trotz der Nachteile vieler Verhütungsmethoden diese weiter, da sie nicht genügend Wissen über alternative Methoden zur Vermeidung unerwünschter Schwangerschaften haben.

Die „International Agency for Cancer Research-“ (IACR-) Arbeitsgruppe der WHO fasste 2005 zusammen, dass orale Kontrazeptiva vom Östrogen-/Gestagentyp kanzerogen für Menschen sind. Es gibt einen geringen Anstieg der Mammakarzinomrate bei Frauen, die diesen Pillentyp anwenden oder angewendet haben. Zehn Jahre nach Absetzen der Pille gleicht das Risiko dem Risiko der Frauen, die niemals die Pille eingenommen haben. Das Risiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken, steigt mit der Dauer der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva. Ebenso steigt das Risiko für ein Leberzellkarzinom bei Langzeitnutzerinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva. Gleichzeitig hob die Arbeitsgruppe hervor, dass es überzeugende Belege für die protektive Wirkung oraler Kontrazeptiva gegen bestimmte Krebstypen gibt. Bei Frauen, die kombinierte hormonelle Kontrazeptiva einnahmen, waren die Risiken, an einem Endometrium- und Ovarialkarzinom zu erkranken, durchweg reduziert. Jedoch sind diese Karzinome ungefähr 10× seltener als das Mammakarzinom. Die Arbeitsgruppe fasste zusammen, dass sowohl die vor- als auch die nach-

Tabelle 1: Prozentueller Anteil unerwünschter Schwangerschaften bei „typischer“ und perfekter Anwendung von traditionellen Verhütungsmethoden nach einem Jahr sowie prozentueller Anteil derer, die die gewählte Methode fortsetzen (adaptiert nach [2]).

Kontrazeptionsmethode	Anteil der Frauen mit unerwünschter Schwangerschaft im ersten Anwendungsjahr (%)		Anteil der Frauen, welche nach einem Jahr die Methode fortsetzen (%)
	„Typische“ Anwendung	Perfekte Anwendung	
Keine	85	85	
Spermizide	26	6	40
Vorübergehende Abstinenz	25	1–9	63
Zervixkappe	20–40	9–26	42–56
Schwamm	20–40	9–20	42–56
Diaphragma	20	6	56
Coitus interruptus	19	4	
Kondom			
– weiblich	21	5	56
– männlich	14	3	61
Pille	5		
– nur Progesteron		0,5	
– kombiniert		0,1	
IUD			
– Kupfer T380A IUD	0,8	0,6	78
– GyneFix® IUD*	0,0–0,3	0,3	95
– Mirena IUD	0,1	0,1	81
Drei-Monats-Spritze	0,3	0,3	70
Sterilisation der Frau	0,5	0,5	100
Sterilisation des Mannes	0,15	0,10	100

*Mehr Information: Post-doctoral thesis (d.wildemeersch@skynet.be)

teiligen Effekte – neben den genannten Karzinomen – für kombinierte orale Kontrazeptiva bewiesen sind, dass aber eine strenge Risiko-/Nutzenanalyse von Vorteil wäre, um die verschiedenen Effekte zu relativieren und die allgemeinen Konsequenzen für die Volksgesundheit einzuschätzen [4, 5].

Etlche andere häufig vorkommende Nebenwirkungen bei Pillenanwenderinnen, wie z. B. Migräne, Gewichtszunahme, Libidoverlust und noch wichtiger das erhöhte spätere Risiko von Herz-Kreislauf- sowie metabolischen Erkrankungen, stehen im Gegensatz zu hormonellen intrauterinen Systemen (Tab. 2) [6]. Darüberhinaus möchten viele stillende Frauen wegen der Sorge vor möglichen Nebenwirkungen durch den Übertritt der Hormone in die Muttermilch keine oralen Kontrazeptiva einnehmen.

■ Die Anforderungen an LARC

LARC steht für „Long Acting Reversible Contraception“, also „lang wirksame reversible Kontrazeptionsmethoden“ [7]. Aus

Tabelle 2: Absolute Kontraindikationen für die Pille

Das metabolische Syndrom:	Tiefe Beinvenenthrombose in der Anamnese
Diabetes	Migräne
Hypertonie	Karzinom
Lipidstoffwechselstörung	Adipositas
Adipositas	Rauchende Frauen > 35 Jahre
Blutgerinnungsstörungen	Leber- und Gallenblasenerkrankungen

dem bislang Gesagten wird klar, dass Methoden, die von Disziplin und Motivation abhängig sind, wie die „Pille“, vor allem für die jüngeren Altersgruppen nicht die Ideallösung darstellen. Seit Jahren steht die „Pille“ als Synonym für Kontrazeption. Das hat unglücklicherweise die Unkenntnis über Alternativen neben dem Kondom und der Sterilisation gefördert, obwohl gut verwendbare andere Methoden ihre überlegene Wirksamkeit gezeigt haben. Es gibt verschiedene lang wirksame Methoden, die sicher sind und das Risiko einer unerwünschten Schwangerschaft verringern, z. B. intrauterine Kupfersystemessare, intrauterine Gestagen abgebende Systeme, Pessare, reine Progesterondepots zur Injektion oder subkutane Implantation.

Bei Depotspritzen, Implantaten und intrauterinen Verhütungssystemen ist die methodische Sicherheit so hoch und die ordnungsgemäße und beständige Anwendung so sichergestellt, dass Studien unweigerlich äußerst niedrige Schwangerschaftsraten zeigen. Die wirksamste Verhütungsmethode scheint für die einzelne Frau bzw. das Paar die Methode zu sein, die das geringste Risiko für Anwendungsfehler aufweist.

Depotspritzen, Implantate, Kupfer und Hormon abgebende Intrauterin pessare weisen den Weg in die Zukunft. Sie bieten eine bewiesene hohe Sicherheit, Wirksamkeit über viele Jahre, Bequemlichkeit, günstige Kosten, Anpassung an unterschiedlichste Anforderungen und ganz allgemein größere Zufriedenheit der Anwenderinnen. Abgesehen davon erhalten sie Entscheidungsfreiheit und Intimsphäre. Leider haben einige von ihnen (v. a. Spritze und Implantat) den Nachteil, den Menstruationszyklus zu unterbrechen und Durchbruchblutungen und gelegentlich sogar starke Blutungen zu verursachen. Außerdem kann es auch zu systemischen hormonellen Nebenwirkungen wie dem Verlust von Knochenmasse unter längerer Anwendung von Depogestagenen kommen.

Der Vorteil intrauteriner Methoden

Der spezielle Vorteil intrauteriner Pessare oder Systeme liegt in der lokalen Wirkung und der Vermeidung möglicherweise gefährlicher systemischer Nebenwirkungen [8]. Sie haben nach einigen Anwendungsmonaten weniger Einfluss auf den Ablauf der Menstruation. Neue Entwicklungen in der Intrauterintechnologie bieten kleinere, rahmenlose Pessare. Diese könnten durch ihre gute Verträglichkeit für jüngere Frauen mit kleiner Gebärmutter gut geeignet sein. Bei der Anwendung sind in dieser Altersgruppe intrauterine Verhütungsmethoden wesentlich sicherer als die „Pille“ (Tab. 1). Darüber hinaus sind sie lang wirksam und reversibel. Der Vorteil ist also beträchtlich. In der gegenwärtigen Situation sollten sie häufiger in Kombination mit dem Kondom als Methode der ersten Wahl angeboten werden, vor allem dann, wenn es bereits zu einer ungewollten Schwangerschaft gekommen ist.

Die WHO und das „American College of Obstetricians and Gynecologists“ (ACOG) unterstützen die Anwendung von geeigneten intrauterinen Verhütungsmethoden bei jungen Frauen und stellen fest, dass die Vorteile der intrauterinen Kontrazeptiva bei Frauen jeden Alters, egal ob sie Kinder geboren haben oder nicht, die Risiken überwiegen [9–11]. Zusätzlich heißen WHO und ACOG die Verwendung dieser Methoden bei

Teenagern gut, vorausgesetzt, sie haben ein geringes Risiko, sich mit sexuell übertragbaren Erkrankungen zu infizieren. Eine aktuelle Neueinschätzung des Risikos von PID („pelvic inflammatory disease“) im Zusammenhang mit Intrauterin pessaren kam zu dem Ergebnis, dass intrauterine Pessare die Fertilität im Erwachsenenalter nicht beeinflussen [12]. Auch ist die Empfängnisbereitschaft unmittelbar nach dem Entfernen des Intrauterin pessars wieder vorhanden [13, 14].

Unterschiedliche Formen und Größen von Gebärmutterhöhlen

Gebärmutterhöhlen variieren erheblich in Größe und Form. Zudem ändert die Gebärmutter ihre Form und ihr Volumen während des Menstruationszyklus [15, 16]. Diese Veränderungen

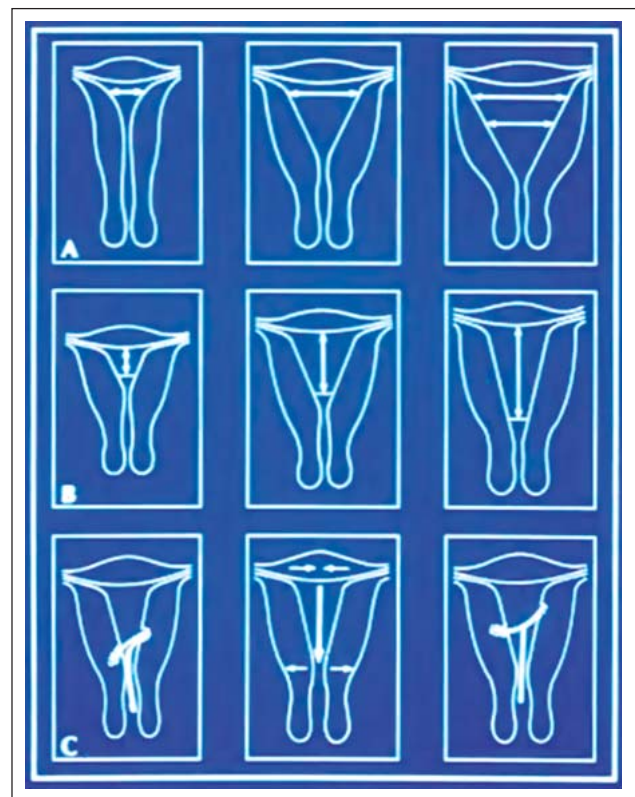


Abbildung 1: Gebärmutterhöhlen: Unterschiedliche Größen und Formen. (A): Unterschiede in der Breite. (B): Unterschiede in der Länge. (C): Funktionelle Veränderungen und Beispiele schlecht sitzender IUD.

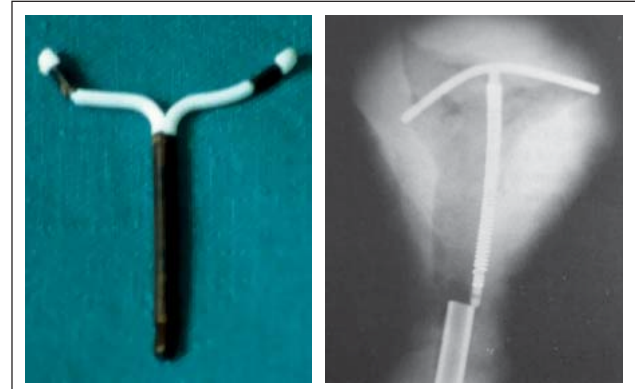


Abbildung 2: Schwere Inkompatibilität bedingt durch zu lange Querarme des IUD (mit freundlicher Genehmigung von A. de Castro und K.-H. Kurz).

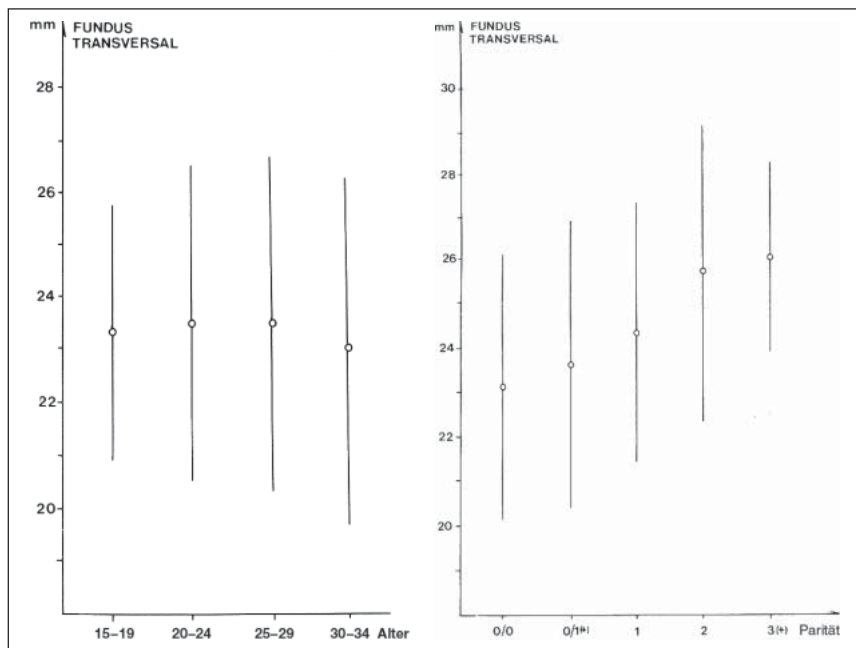


Abbildung 3, 4: Die durchschnittliche Breite des Cavum uteri im Fundusbereich ist bei Frauen zwischen 15 und 35 Jahren schmäler als die Seitenarme eines herkömmlichen Kupfer-IUD. Die Länge der Seitenarme eines TCu380A beträgt 32 mm. Die Abbildung zeigt die durchschnittlichen Werte mit Standardabweichung des transversalen Fundus Diameters in Beziehung zum Alter (links) und zur Parität (rechts).

gen sind am auffälligsten zum Zeitpunkt der Menstruation. Deshalb kann man nicht erwarten, dass eine Standardgröße eines IUD für alle Frauen passt. Zu unterschiedlich sind Größe und Form des Uterus von Frau zu Frau (Abb. 1).

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass es zur Ausstoßung des IUD, zu Schmerzen, unerwünschter Schwangerschaft oder starken Blutungen, die zur Entfernung des IUD zwingen, führen kann, wenn der Fremdkörper des IUD und die Gebärmutterhöhle nicht zusammenpassen [17–19].

Nebenwirkungen und Komplikationen treten dann mit großer Wahrscheinlichkeit auf, wenn die Gebärmutterhöhle im Verhältnis zum IUD zu schmal ist (Abb. 2, 3). Bei einer Vielzahl von Frauen sind die Arme eines normalen T-förmigen IUD zu lang, da die Durchschnittsbreite der Gebärmutterhöhle bei den meisten Frauen schmäler ist als die Breite des IUD selber (Abb. 3, 4). Wenn die Gebärmutterhöhle sehr viel länger ist als das IUD, kann es sich teilweise oder ganz in den unteren isthmischen Teil der Gebärmutterhöhle positionieren und dort Kontraktionen auslösen. Diese können zur Expulsion des IUD führen oder krampfartige Schmerzen verursachen. Es wird von Expulsionsraten bis zu 20 % bei adolescenten Nulliparae berichtet [20]. In einer neueren Studie aus Neuseeland mit jüngeren Frauen, die mit Mirena verhüteten, wurde eine Expulsionsrate von 8 % innerhalb des ersten Jahres festgestellt [21]. Der wichtigste Faktor um die Nebenwirkungen, inkl. Expulsion, intrauteriner Methoden zu reduzieren, ist die Vermeidung der Distorsion der Gebärmutterhöhle [22].

■ Geeignete Kontrazeption für adolescente und nulliparae Frauen

Die gynäkologische Untersuchung bei nulliparaen Frauen, besonders bei Adolescenten, kann eine große Herausforderung

sein. Die Einlage einer Spirale sollte mit größter Sorgfalt und Fürsorge erfolgen. Der Reduktion resp. dem Vermeiden von Schmerzen sollte besondere Beachtung geschenkt werden. Die Anwesenheit der Mutter des jungen Mädchens kann zu einer beruhigenden Atmosphäre beitragen [23].

Das Volumen des Uterus nimmt mit Menarche, Alter und Parität zu. Nulli- und Primiparae < 18 Jahre haben ein kleineres uterines Volumen als solche zwischen 20 und 40 Jahren [24, 25].

GyneFix®: Das rahmenlose Kupfer abgebende Intrauterin-system (Kupferkette)

Damit IUD und Gebärmutterhöhle besser zusammenpassen und so die Prävalenz von abnormalen und starken Blutungen, Schmerzen und Ausstoßung reduziert werden kann, wurden die rahmenlosen, Kupfer abgebenden, intrauterinen GyneFix®-Systeme entwickelt (Abb. 5, 6).

Abbildungen 7 und 8 zeigen die Lage des rahmenlosen flexiblen IUD im Cavum uteri sowie das Fehlen jeglicher Inkompatibilität auch bei extrem schmalen transversalen Fundus-Durchmesser.

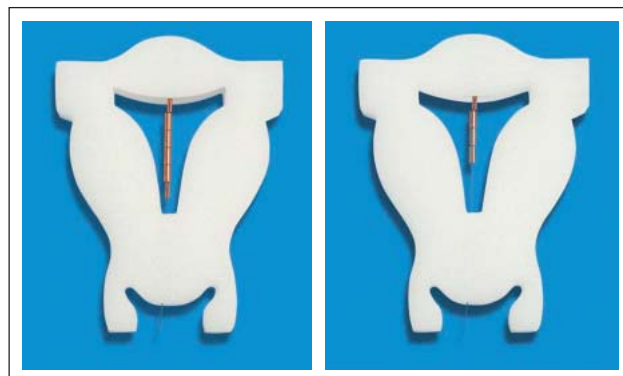


Abbildung 5, 6: GyneFix® 330 (links) und GyneFix® 200 (rechts)

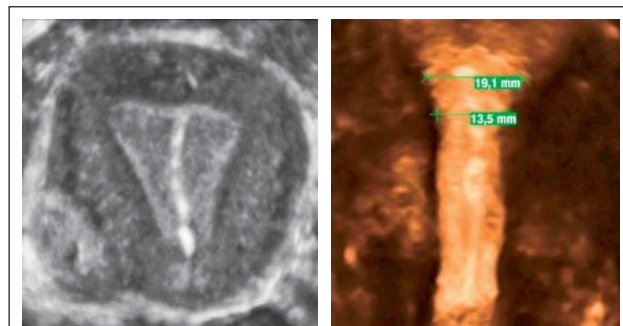


Abbildung 7, 8: 3D-Ultraschall von GyneFix® zeigt die Kompatibilität des rahmenlosen IUD mit dem Uteruscavum einer Frau, die geboren hat (links) (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. P. Villars) und einer jugendlichen Nullipara (rechts) (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. S. Jandi).

Tabelle 3: Charakteristika der untersuchten Gruppe und der visuell erfassbaren Blutungsraten (BR) mit und ohne GyneFix® 200 IUD (n = 60, 23 Parae und 37 Nulliparae).

	Alter	BR vor dem Einsetzen	BR bei der letzten Kontrolle
n = 60			
Mittelwert	30,4	116,7	115,2
SD	8,5	52,9	51,1
Median	30,5	110,5	110,0
Spannweite	17–46	28–265	28–260
Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test: p = 0,596 (NS) SD = Standard-Deviation/Standardabweichung			

Verschiedene Versionen des GyneFix®-Modells sind klinisch in großen randomisierten und nicht-randomisierten Multicenterstudien getestet worden. Die überlegene Wirksamkeit dieser Systeme wurde in einer durch die WHO geführten vergleichenden randomisierten Studie gezeigt [26]. Das kleinere GyneFix®-Modell hat gegenüber dem normalen Modell eine vergleichbar hohe Wirksamkeit, aber zum ersten Mal konnten klinische Studien zeigen, dass kein signifikanter Effekt auf den Blutverlust während der Menstruation besteht (Tab. 3) und dass seine Akzeptanz hoch ist. Da Blutungen und Schmerzen die 2 Hauptgründe sind, die zum Abbruch der Verhütung mit einem IUD führen, sind dies wichtige Daten [27].

Die hohe Effizienz der kleinen GyneFix® wird der Tatsache zugeschrieben, dass sowohl die inneren als auch die äußeren Kupferoberflächen des hohlen IUD Kontakt mit dem Gebärmuttermilieu haben und die gesamte Kupferoberfläche Kupferionen abgibt. Diese Eigenschaft ist ein fundamentaler Unterschied zu den klassischen Kupfer-IUD. Nur bei Kupferzylindern (GyneFix® besteht aus mehreren Kupferröhrchen, die an einem Verankerungsfaden angebracht sind) ist die nominale und die effektive Oberfläche die gleiche. Wenn Kupferdraht verwendet wird, ist der Teil des Drahtes, der am Kunststoffkörper anliegt, ineffektiv, und sollte nicht als Teil der effektiven Oberfläche gezählt werden [28, 29]. Chantler schrieb: „Es ist gezeigt worden, dass nur eine geringfügige Korrosion des Kupfers stattfindet, das mit dem Plastikkern in Kontakt steht, weswegen diese Fläche von der aktiven Kupferoberfläche abgezogen werden sollte“ [30]. Die effektive Kupferoberfläche des TCu200-IUDs beträgt nach dieser Berechnung nur 120 mm² und die des TCu380-IUDs 252 mm². Diese Forschungsergebnisse zeigten auch, dass die Kupferabgabe geringer ist, je enger der Kupferdraht gewunden ist. Das trifft beispielsweise auf High-load-Kupfer-IUD wie MLCu375 und TCu380A zu.

Abschließend kann man sagen, dass etwa 40 % des Kupferdrahtes „ineffektiv“ sind. Dieser Umstand erklärt die hohe Effektivität des kleinen GyneFix® 200 IUD [31], und den fehlenden Anstieg in der jährlichen Schwangerschaftsrate unter GyneFix®, da die Oberfläche der rahmenlosen GyneFix® mit der Zeit nur wenig abnimmt.

Besondere Anwendungsmöglichkeiten für das rahmenlose Kupfer-IUD

Notfallverhütung

Im Jahr 1976 wurde gezeigt, dass Kupfer-IUD sehr effektiv als Notfallverhütung einsetzbar sind [32]. Sie haben 3 Hauptvorteile gegenüber oraler hormoneller Notfallkontrazeption:

- (1) Die Effektivitätsrate liegt bei den Kupfer-IUD höher, mit Schwangerschaftsraten < 0,1% [33], verglichen mit Progesteron-Notfallkontrazeption, die das Risiko einer Schwangerschaft lediglich um höchstens 95 % verringern [34].
- (2) Ein Kupfer-IUD kann bis zu 5 Tage nach dem ungeschützten Verkehr eingesetzt werden oder bis zu 5 Tage nach dem frühest anzunehmenden Tag des Eisprungs [35]. In dieser Situation könnte das Kupfer-IUD wirken, indem es die Einnistung verhindert. In der Langzeitanwendung verhindert es in der Regel die Befruchtung [36].
- (3) Einmal eingesetzt kann das IUD für 5 Jahre als normale Kontrazeption weiterverwendet werden.

Eine randomisierte Studie verglich die rahmenlose GyneFix® 330 mit der TCu380S bezüglich ihrer Wirkung als Notfallkontrazeption. Die Ergebnisse legten nahe, dass nach 6 Wochen Wünsche zur Entfernung des IUD signifikant seltener mit der GyneFix® vorkamen. Es wurden in dieser Studie keine Schwangerschaften verzeichnet [37]. Eine aktuelle Studie suggerierte, dass Frauen offenbar daran interessiert sind, das IUD am gleichen Tag einsetzen zu lassen, an dem der ungeschützte Verkehr stattfand, insbesondere junge Frauen mit höherer Bildung und solche, die bereits zuvor eine ungewünschte Schwangerschaft hatten [38].

Sofortige Verhütung nach einem Schwangerschaftsabbruch

Frauen, die direkt nach einem Schwangerschaftsabbruch ein IUD eingesetzt bekommen, werden seltener wieder schwanger oder lassen einen erneuten Schwangerschaftsabbruch durchführen als Frauen, die das IUD erst an einem späteren Termin einsetzen lassen [39]. Ein IUD ist demnach wahrscheinlich die angemessenste Verhütungsmethode, um die Anzahl wiederholter Schwangerschaftsabbrüche zu reduzieren [40, 41]. Daher könnte die rahmenlose GyneFix® eine nützliche neue Option für die Vorbeugung wiederholter Schwangerschaftsabbrüche sein. In begrenzten klinischen Studien kam es bei den direkt an einen Schwangerschaftsabbruch anschließenden Einsetzungen bis zur 13. Schwangerschaftswoche zu keiner Ausstoßung der GyneFix® [42, 43]. Diese Entdeckung steht im Widerspruch zu den Ausstoßungsraten, die nach einem Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimester von 5/100–14/100 Nutzerinnen nach 2 Jahren mit einem herkömmlichen IUD (Lippes Loop, TCu220C, and the Copper 7) vorkommen, wie die WHO berichtete [44].

■ Hindernisse zur Verwendung intrauteriner Methoden

Überholte ärztliche Vorstellungen über die passende Patientin für die längere Anwendung reversibler Kontrazeption (LARC) führen immer noch zu Einschränkungen in deren Anwendung. Obwohl IUD mit weltweit 150 Millionen Anwenderinnen die am meisten verwendete Art der reversiblen Verhütung ist, werden sie aufgrund zahlreicher Missverständnisse immer noch sehr wenig genutzt [45]. Es wird überraschen, dass die intrauterine Verhütung sicherer ist als jede andere Form der Kontrazeption [46].

Konsequenterweise dürfte die Zahl der Anwenderinnen rahmenloser IUD in den nächsten Jahren steigen. Trotzdem tut hier

Tabelle 4: Bestehende Missverständnisse bezüglich intrauteriner Verhütung (adaptiert nach [47]).

Missverständnis	Antwort	Missverständnis	Antwort
Unbekannter Wirkmechanismus	Der primäre kontrazeptive Effekt der intrauterinen Systeme mit Kupferabgabe ist die Verhinderung der Befruchtung des Eis bzw. dessen Einnistung. Diese ist Folge einer Motilitätseinschränkung der Spermien, die zu deren Untergang führt. Die Reaktion des intrauterinen Fremdkörpers mit dem Endometrium aktiviert ferner die Freisetzung von Leukozyten und Prostaglandinen, die sich sowohl <i>in utero</i> als auch in den Eileitern hinderlich auf die Spermienbewegung auswirken.		
Entzündung der Beckenorgane	Für Anwenderinnen ist es wichtig zu wissen, dass die Fertilität sofort nach Entfernen des IUD wiederhergestellt ist, unabhängig davon, ob das IUD nun einige Monate oder mehrere Jahre in der Gebärmutter war. Einige Prinzipien müssen bei der Anwendung unbedingt beachtet werden: So sollte das IUD nicht bei Frauen mit einer gesicherten Entzündung des unteren Genitaltraktes eingesetzt werden. Eine solche Entzündung ist z. B. die akute mukopurulente Zervizitis. Andere können die Gonorrhö oder eine Chlamydieninfektion sein. Alle in Frage kommenden Anwenderinnen sollten daher mindestens auf die Symptome dieser Infektionen hin untersucht werden. Wenn nötig, sollten Labortests veranlasst werden. Die Anwendung einer aseptischen Einlage-technik und engmaschiger Kontrolle in den ersten 1–2 Monaten nach Einlage sind zusätzliche Vorkehrungen, schweren entzündlichen Komplikationen vorzubeugen. Zudem sollten die Patientinnen auf den Gebrauch von Kondomen bei Partnerwechsel hingewiesen werden.	IUD-Expulsion	Die Rate an IUD-Expulsionen beträgt zwischen 5–10 % im ersten Jahr nach Einlage, wobei Nulliparae häufiger betroffen sind. Die Wahrscheinlichkeit einer Ausstoßung ist in den ersten Monaten nach Einlage am höchsten und liegt danach bei 1–2 % pro Jahr. Bei sachgerechter Verankerung des rahmenlosen IUD in der Uterusmuskulatur ist die Expulsionsrate um Faktor 5–10 reduziert.
Anwendung bei Nulliparae	Ein weiteres Missverständnis ist die Annahme, dass Frauen ≤ 25 Jahre geeigneter sind als jüngere Frauen, und Frauen > 35 Jahre am besten geeignet für ein IUD sind. Diese Annahme rührt von der Furcht, eine Entzündung der Beckenorgane (PID, Pelvic Inflammatory Disease) mit anschließender Infertilität auszulösen. Es gibt keinen biologischen Grund zu der Annahme, das Risiko eines PID bei einer jungen Frau sei höher als das einer älteren, wenn beide die gleichen sexuellen Gewohnheiten haben.	Hypermenorrhö/Metrorrhagie	Hypermenorrhö und Metrorrhagie sind die häufigsten Gründe, sich gegen eine Kupferspirale zu entscheiden. Die Stärke der Menstruation wird unter anderem durch die Größe des Fremdkörpers (IUD) bestimmt. Die rahmenlose GyneFix® 200 stellt das weltweit kleinste IUD dar und hat im Gegensatz zu allen anderen Kupferspiralen keinen Einfluss auf die Blutungsstärke. Die Menstruation bleibt in Dauer und Stärke nach Implantation gleich.
Bedenken bezüglich der Effektivität	Kupfer abgebende Systeme schützen entgegen der weit verbreiteten Meinung nicht nur vor intrauteriner, sondern auch vor extrauteriner Schwangerschaft. Das Risiko einer Eileiterschwangerschaft unter modernen IUD entspricht nur einem Zehntel der Rate extrauteriner Schwangerschaften bei Frauen, die nicht verhüten. Häufig wird angenommen, dass orale Kontrazeptiva effektiver seien als IUD. Hinzu kommt, dass Ärzte und Patienten oftmals unzureichend über die Effektivität von IUD und Kontrazeptiva im Allgemeinen informiert sind.	Schmerzen bei der Einlage	Ein weiterer Grund gegen ein IUD ist die Angst vor Schmerzen beim Legen des Pessars. Das Einbringen eines IUD ist normalerweise keine sehr schmerzhaftes Prozedur, dennoch kann dies insbesondere von Nulliparae und sehr angespannten Patientinnen als unangenehm bis schmerzhaft empfunden werden. Dem Arzt stehen allerdings zahlreiche Methoden wie Prämedikation, Lokalanästhesie oder medikamentöse Zervixrelaxation (Cytotec®) für eine Schmerzausschaltung zur Verfügung. Wenn der Arzt der ausreichenden Schmerzausschaltung eine besondere Bedeutung schenkt, könnten sich Frauen sicherlich häufiger vorstellen, mit einem IUD zu verhüten. Schmerzen von IUD-Trägerinnen sind oft durch für das Uteruscavum zu großen IUD verursacht. Die Größe der Gebärmutter unterliegt einer großen Varianz. Das rahmenlose IUD wird insgesamt deutlich besser als eine herkömmliche Spirale toleriert.

eine Aufklärung über die speziellen Entwicklungen auf diesem Gebiet verglichen mit anderen Methoden. Eine Anzahl bisheriger Kontraindikationen konnte durch unsere Forschungen aus dem Weg geräumt werden. Frauen jeden Alters und jeder Parität, auch postpartal oder nach einer frühen Fehlgeburt, kommen für die intrauterine Kontrazeption in Frage.

Deren Nutzen überwiegt bei weitem das Spektrum der medizinischen Überlegungen, die Kontraindikationen gegenüber kombinierten hormonellen Verhütungsmethoden darstellen.

■ Epilog

Es wird zunehmend wichtiger, dass junge Frauen und Männer Zugang zu hochqualitativer, effektiver und sicherer Verhütung haben. Junge Frauen sollten an einen Arzt verwiesen werden, der sich auch auf Alternativen zur oralen Kontrazeption versteht und z. B. das GyneFix®-Training absolviert hat. Im Vordergrund sollte die sicherste Verhinderung einer nicht beabsichtigten, ungewünschten Schwangerschaft stehen

■ Schulung der Insertionstechnik von GyneFix®

Interessierte Ärzte, die den Umgang und die Einlagetechnik des GyneFix®-Intrauterinsystems erlernen möchten, können ihre Anfragen an rina.werbrouck@contrel.be richten.

Eine Vielzahl von internationalen Ärzten sind in den vergangenen Jahren bereits in die mittelalterliche Stadt Gent in Belgien gereist, um das GyneFix®-Training zu absolvieren. Das GyneFix®-Training wird aber auch auf diversen internationalen Kongressen angeboten. Teilnehmer der ca. 45 Minuten dauernden Einweisung erhalten ein Zertifikat und werden auf der entsprechenden Landesliste geführt. Interessierte Patientinnen, die bei Contrel nach einem zertifizierten Arzt in ihrer Nähe fragen, erhalten diese Liste.

Das GyneFix®-Training ist essenziell für die korrekte Einlage des IUD und führt zu einer exakten Technik, Sicherheit und sachgerechtem Umgang.

■ Interessenkonflikte

Dr. Dirk Wildemeersch ist belgischer Gynäkologe und Medizinischer Direktor von Control Research. Control Research beschäftigt sich mit der klinischen Erforschung und Entwicklung von Medikamentenapplikationssystemen. Ziel und Schwerpunkt des Unternehmens ist es, optimierte Methoden der Prävention und Therapie gynäkologischer Erkrankungen und der Empfängnisverhütung mit höchster Sicherheit, Methodenakzeptanz und Compliance sowie verbesserter Lebensqualität zu entwickeln.

Adressen:

Dr. med. Dirk Wildemeersch,
Gynäkologische Ambulanz und IUD-Trainingszentrum,
B-9000 Gent, F. Rooseveltlaan 44;
E-Mail: d.wildemeersch@skynet.be

Dr. Ansgar Pett, D-10997 Berlin, Adalbertstraße 16;
E-Mail: drpett@pett-jandi.de

Dr. Sohela Jandi, D-10997 Berlin, Adalbertstraße 16;
E-Mail: dr.jandi@pett-jandi.de

Dr. Christian Macho, A-1130 Wien, Hietzinger Hauptstr. 85;
E-Mail: ch.macho@gmail.com

Dr. Karen Gerber, CH-4051 Basel, Eulerstrasse 19;
E-Mail: karen.gerber@hin.ch

Dr. Holger Marguc, D-48161 Münster, Roxeler-Straße 559;
E-Mail: holger@marguc.de

Dr. Kilian Nolte, D-31311 Uetze, Thielenplatz 3a;
E-Mail: kilian@drnolte.com

Dipl.-biol. Anna Marwedel,
D-85354 Freising, Obere Hauptstraße 43;
E-Mail: anna.marwedel@lrz.tu-muenchen.de

Literatur:

- Guttmacher Institute. Facts on publicly funded contraceptive services in the United States, February 2009.
- Trussell J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Cates W, Stewart GK, Kowal D, Guest F (eds). *Contraceptive Technology*. 17th revised edition, Ardent media, New York 1998.
- World Health Organization. *Progress in Reproductive Health Research* 2002; 59: 1.
- Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F and WHO IARC. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005; 6: 552–3.
- Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F. Oral oestrogen-progestagen contraceptives, menopausal treatment and cancer. Authors reply. *Lancet Oncol* 2005; 6: 737.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril* 2004; 82: S26–S32.
- National Institute of Clinical Excellence (NICE). *Low-acting reversible contraception – The effective and appropriate use of long-acting reversible contraception*. October 2005. www.nice.org.uk.
- Deans EI, Grimes DA. Intrauterine devices for adolescents: a systematic review. *Contraception* 2009; 79: 418–23.
- World Health Organization. Intrauterine devices. In: *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 3rd edition, WHO, Geneva 2004; 1–17. Available at: http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/7_iud.pdf. Retrieved August 16, 2007.
- ACOG Committee Opinion. Intrauterine device and adolescents. *Obstet Gynecol* 2007; 112: 1493–5.
- ACOG Committee Opinion. Increasing use of contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1434–8.
- Hubacher D, Lara-Ricalde R, Taylor DJ, Guerra-Infante F, Guzman-Rodriguez R. Use of copper intrauterine devices and the risk of tubal infertility among nulligravid women. *N Engl J Med* 2001; 345: 561–7.
- Penney G, Brechin S, de Souza A, Bankowska U, Belfield T, Gormley M, et al. *FFPRHC Guidance* (January 2004). The copper intrauterine device as long-term contraception. Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit [published erratum appears in *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004; 30: 134]. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004; 30: 29–41.
- Hov GG, Skjeldestad FE, Hilstad T. Use of IUD and subsequent fertility – follow-up after participation in a randomized clinical trial. *Contraception* 2007; 75: 88–92.
- Hasson HM. Clinical studies of the Wing Sound II metrology device. In: Zatuchni GI, Goldsmith A, Sciarra JJ (eds). *Intrauterine Contraception: Advances and Future Prospects*. Harper & Row, Philadelphia, 1984: 126–41.
- Kurz KH. Cavimeter uterine measurements and IUD clinical correlation. In: Zatuchni GI, Goldsmith A, Sciarra JJ (eds). *Intrauterine Contraception: Advances and Future Prospects*. Harper & Row, Philadelphia, 1984: 142–62.
- Kamal I, Hefnawi F, Ghonheim M, Talant M, Abdalla M. Dimensional and architectural disproportion between the intrauterine device and the uterine cavity: A cause of bleeding. *Fertil Steril* 1971; 22: 514–21.
- Roy S, Cooper D, Mishell DR. Experience with three different models of the Copper T intrauterine contraceptive device in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 414–7.
- Petersen KR, Brooks L, Jacobson B, Skouby SO. Intrauterine devices in nulliparous women. *Proceedings 1st Congress of the European Society of Contraception*, Paris, 1990.
- Weiner E, Berg A, Johansson I. Copper intrauterine contraceptive devices in adolescent nulliparae. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 204–6.
- Paterson H, Ashtin J, Harisson-Woolrych. A nationwide cohort study of the use of the levonorgestrel intrauterine device in new Zealand adolescents. *Contraception* 2009; 79: 433–8.
- Tatum H. Comments made during the 4th Congress of the European Society of Contraception, Barcelona, 12–15 June 1996.
- Hollingworth B. Pain control during insertion of an intrauterine device. *Br J Fam Plann* 1995; 21: 102–3.
- Da Costa AG, Filho FM, Ferreira AC, Spara P, Mauad FM. Uterine volume in adolescents. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30: 7–10.
- Holm K, Laursen EM, Brocks V, Müller J. Pubertal maturation of internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 175–81.
- Meirik O, Rowe PJ, Peregoudov A, Piaggio G, Petzold M for the IUD Research Group at the UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. The frameless copper IUD (GyneFix) and the TCu380A IUD: results of an 8-year multicenter randomized comparative trial. *Contraception* 2009; 80: 133–41.
- Wildemeersch D, Rowe PJ. Assessment of menstrual blood loss in Belgian users of the frameless copper-releasing IUD with copper surface area of 200 mm² and users of a copper-levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2004; 70: 169–72.
- Kosonen A. Corrosion of copper in utero. In: Hafez ESE, van Os W (eds). *Medicated intrauterine devices*. Martinus Nijhoff, The Netherlands, The Hague, 1980; 22–9.
- Wagner H. Intrauterine contraception: past present and future. In: Rabe T, Runnebaum B (eds). *Fertility control: update and trends*. Springer-Verlag, Berlin, 1999; 151–71.
- Chantler EN. Copper loss from copper IUDs. In: Zatuchni GI, Goldsmith A, Sciarra JJ (eds). *Intrauterine contraception: advances and future prospects*. Harper & Row, Philadelphia, 1984; 198–210.
- Cao X, Zhang W, Zhao X, Lin N, Wang L, Li C, Song L, Zhang W, Zhang Z, Wildemeersch D. Three-year efficacy and acceptability of the GyneFix® 200 intrauterine system (IUS). *Contraception* 2004; 69: 207–11.
- Lippes J, Malik T, Tatum HJ. The post-coital copper-T. *Adv Plan Parent* 1976; 11: 24–9.
- Trussell J, Ellertson C. Efficacy of emergency contraception. *Fertil Control Rev* 1995; 4: 8–11.
- Task force on postovulatory methods of fertility regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352: 428–33.
- Webb AMC. Intrauterine contraceptive devices and antigestagens as emergency contraception. *Eur J Contracep Reprod Health Care* 1997; 2: 243–6.
- Mishell D. Intrauterine devices: mechanisms of action, safety, and efficacy. *Contraception* 1998; 58: 45–53.
- D'Souza RE, Bounds W, Guillebaud J. Randomized comparative emergency contraceptive study: GyneFix® versus TCu380A and Nova-T. *J Fam Plann RHC* 2003; 29: 23–9.
- Schwarz EB, Kavanaugh M, Douglas E, Dubowitz T, Creinin MD. Interest in intrauterine contraception among seekers of emergency contraception and pregnancy testing. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 833–9.
- Reeves MF, Smith KJ, Creinin MD. Contraceptive effectiveness of immediate compared to delayed insertion of intrauterine devices after abortion: a decision analysis. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1286–94.
- Goodman S, Hendlish SK, Reeves MF, Foster-Rosales A. Impact of immediate postabortal insertion of intrauterine contraception on repeat abortion. *Contraception* 2008; 78: 143–8.
- Goodman S, Hendlish SK, Benedict C, Reeves MF, Pera-Floyd M, Foster-Rosales A. Increasing intrauterine contraception use by reducing barriers to post-abortal and interval insertion. *Contraception* 2008; 78: 136–42.
- Batár I, Wildemeersch D, Vrijens M, Delborge W, Temmerman M, Gbolade BA. Preventing abortion and repeat abortion with the GyneFix® intrauterine implant system – preliminary results. *Adv Contracep* 1998; 14: 91–6.
- Gbolade BA. Immediate insertion of the postabortal version of GyneFix® intrauterine implant system. *Contemp Rev Obstet Gynecol* 1999; 3: 29–33.
- World Health Organization. Intrauterine devices: their role in family planning care. WHO, Geneva 1983. (WHO offset publication No. 75) 53 p.
- D'Arcangues C. Worldwide use of intrauterine devices for contraception. *Contraception* 2007; 75 (Suppl): S2–S7.
- UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP). *External evaluation 2003–2007; long-term safety and effectiveness of copper-releasing intrauterine devices: a case study*. WHO/RHR/HRP/08.08.
- FFPRHC Guidance (January 2004). *The Copper Intrauterine Device as Long-term Contraception*. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004; 30: 29–42.

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](#)