

# 13 Kontrazeption

T. Rabe und B. Runnebaum  
unter Mitarbeit von S. Kellermeier-Wittlinger

13.1	Allgemeine Aspekte zur Kontrazeption . . . .	411
13.2	Kontrazeption bei der Frau . . . . .	413
13.2.1	Physiologie der weiblichen Fortpflanzung .	413
13.2.2	Angriffspunkte der Kontrazeption bei der Frau . . . . .	413
13.2.3	Mortalität . . . . .	413
13.2.4	Kontrazeptive Methoden . . . . .	414
13.2.4.1	Ovulationshemmer . . . . .	414
13.2.4.2	Verlängerte Stillperiode . . . . .	453
13.2.4.3	Verhinderung der Fertilisierung . . . . .	453
13.2.4.4	Hemmung der Implantation . . . . .	463
13.2.4.5	Schwangerschaftsabbruch . . . . .	491
13.2.4.6	Gesetzgebung . . . . .	491
13.3	Kontrazeption beim Mann . . . . .	494
13.3.1	Physiologie . . . . .	494
13.3.2	Methoden . . . . .	494
13.3.2.1	Unterdrückung der Spermio-genese . . . . .	495
13.3.2.2	Verhinderung der Fertilisierung . . . . .	496
13.4	Auswahl der geeigneten Methoden . . . . .	498
13.4.1	Kontrazeption beim Mann . . . . .	498
13.4.2	Kontrazeption bei der Frau . . . . .	498
13.4.2.1	Auswahlkriterien . . . . .	498
13.4.2.2	Kontrazeption bei gesunden Frauen . . . . .	500
13.4.2.3	Kontrazeption bei kranken Frauen . . . . .	504
13.4.3	Überwachung und Anwendung kontrazeptiver Methoden . . . . .	505
13.5	Literatur . . . . .	506

## 13.1 Allgemeine Aspekte zur Kontrazeption

Zu den sicheren und reversiblen Verhütungsmethoden bei der Frau zählen heute in erster Linie die orale Kontrazeption und die Intrauterinspirale. Für den Mann steht heute außer Kondom und Sterilisation noch keine vergleichbare Methode zur Verfügung.

Seit 1951 unternahm Gregory Pincus systematische Untersuchungen zur Ovulationshemmung durch synthetische Östrogene und Gestagene (Pincus 1956). Im Jahre 1957 konnte Enovid als erste Kombinationspille mit 9,85 mg Norethynodrel und 0,15 mg Mestranol in den USA zuerst zur Behandlung von Dysmenorrhö, dann 1959 zur hormonalen Kontrazeption eingesetzt werden. Bereits 1961

brachte die Schering AG Berlin eine Kombination von 4 mg Norethisteronacetat und 0,05 mg Ethinyl-estradiol (Anovlar) in Australien und Europa auf den Markt. Spätere Modifikationen der „Pincus-Pille“ hatten in erster Linie das Ziel, die Dosierung der Östrogene und Gestagene sowie die Art der Gestagene zu ändern. Auf dem Gebiete der mechanischen Kontrazeption gelang Gräfenberg (1931) ein wesentlicher Fortschritt der intrauterinen Verhütungsmethoden durch einen aus Silberdraht gewickelten Ring. Der Durchbruch auf diesem Gebiet gelang in den USA in den 50er Jahren durch Einführung von Plastikspiralen (z. B. Lippes-Loop) und später durch Entwicklung von Kupferspiralen.

Die Familienplanung stellt heute ein Problem dar, das alle Länder der Erde angeht und nicht aus der Sicht eines Landes gesehen werden darf. Wie notwendig eine effektive Fertilitätskontrolle unter diesen Gesichtspunkten in den nächsten Jahrzehnten sein wird, mögen die folgenden Ausführungen andeuten.

Seit dem Jahr 1650 nimmt die Bevölkerungszahl auf der Erde exponentiell zu. Die Verdopplungsrate betrug über lange Zeit 200 Jahre und hat in jüngster Zeit auf weniger als 50 Jahre abgenommen. Es wird geschätzt, daß um 1650 eine halbe Milliarde, 1850 über 1 Milliarde und 1930 ca. 2 Milliarden Menschen auf der Erde lebten. Anfang 1976 hat die Weltbevölkerung die 4-Milliarden-Grenze überschritten. Nach Hochrechnungen werden im Jahre 2000 etwa 7 Milliarden und bis Ende des 21. Jahrhunderts 10,5 Milliarden Menschen auf der Erde leben.

Man geht davon aus, daß zur Zeit weltweit 390–400 Millionen Paare Kontrazeption betreiben, während 300 Millionen Paaren keine geeigneten Methoden zur Kontrazeption zur Verfügung stehen. Im Jahr 2025 wird die Weltbevölkerung 8,467 Milliarden betragen, 1,811 Milliarden Frauen werden zwischen 15–49 Jahre alt sein, der Anteil der verheirateten Frauen zwischen 15–49 Jahren wird 1,215 Milliarden betragen. Kontrazeptiva werden

von 883 Millionen angewandt (nur verheiratete Anwender von Kontrazeptiva) (United Nations 1989). Dies entspricht einer Verfügbarkeit von Kontrazeptiva von 71% der verheirateten Paare im reproduktionsfähigen Alter in den Jahren 2020 bis 2025.

Jedes Jahr werden mehr als 200 Millionen Frauen schwanger und annähernd 136 Millionen Frauen bringen Kinder zur Welt. Es wird geschätzt, daß mehr als 500 000 Frauen in diesem Zeitraum an Komplikationen während der Schwangerschaft und der Geburt sterben, wobei die meisten Todesfälle vermeidbar wären. Wesentlich mehr Todesfälle sind jedoch auf endemische, in unterschiedlichen Bezirken der Welt vorkommende Erkrankungen zurückzuführen (z. B. Malaria, Enteritis, Unterernährung, Billharziose). Mehr als 99% dieser Todesfälle treten in den Entwicklungsländern auf, wo 86% aller Kinder auf der Welt geboren werden. Die ungleiche Verteilung der maternalen Todesfälle ist aber auch innerhalb der Entwicklungsländer selbst zu beobachten. So tritt mehr als die Hälfte der Todesfälle (300 000) in Asien auf, und dort wiederum am häufigsten (mit einem Anteil von nahezu 3/4) in Südostasien; der Großteil der verbleibenden Todesfälle betrifft Frauen in Afrika.

Das Risiko des maternalen Todes in entwickelten Ländern beträgt zwischen 1:4000 und 1:13 000, im Vergleich zu einem Risiko von 1:15 bis 1:50 in den Entwicklungsländern – d. h. 200mal mehr. 25% aller Todesfälle unter Frauen im Alter von 15 bis 49 Jahren in den Entwicklungsländern sind maternalen Art, in den USA sind es im Vergleich hierzu weniger als 1% (Ratnam u. Singh 1991).

Eine wirkungsvolle Familienplanung ist die einzige Möglichkeit zur Kontrolle der Bevölkerungsentwicklung weltweit. Zur Durchführung einer geeigneten Kontrazeption würden 3 US \$ pro Jahr weltweit benötigt.

Die verschiedenen Möglichkeiten, die zur Kontrazeption bei der Frau und beim Mann in Frage kommen, sind in Tabelle 13.1 zusammengefaßt.

In den Jahren von 1970 bis 1980 hat sich weltweit die Anwendung kontrazeptiver Methoden deutlich geändert. Die orale hormonale Kontrazeption in Form der sog. „Pille“ hat einen weiteren Aufschwung erfahren. Während noch 1970 30 Millionen Frauen die Pille zur Kontrazeption anwendeten, sind es zur Zeit ca. 60–80 Millionen; insgesamt haben 150 Millionen Frauen Erfahrung mit dieser Methode. Auch mechanische Methoden wie das Kondom kommen immer häufiger zur Anwendung. In den angloamerikanischen Ländern sind mechanische Hilfen bei der Frau (Scheidendiaphragma) sowie Verhaltensmethoden (Rhythmusmethode) mehr in den Vordergrund getreten. Das Intrauterinpressar nimmt weltweit an Bedeutung zu, insbesondere ist es vor allem in China weit verbreitet. Man nimmt an, daß zur Zeit mehr als 5 Millionen Frauen in Deutschland die Pille einnehmen, während 2 Millionen Frauen das Intrauterinpressar tragen. Eine schnelle Verbreitung hat vor allem in den Vereinigten Staaten die freiwillige Sterilisation beim Mann erfahren. Während es 1970 noch 20 Millionen Männer und Frauen waren, die sich einer Sterilisation unterzogen haben, waren es 1977 bereits 80 Millionen und 1980 90 Millionen. Trotz der sich immer weiter verbreitenden Möglichkeiten zur Kontrazeption hat die Häufigkeit der legalen Schwangerschaftsabbrüche nur geringfügig abgenommen. Es wird geschätzt, daß zur Zeit weltweit 60 Millionen Schwangerschaften pro Jahr abgebrochen werden (Tabelle 13.2).

Das Ziel bei der Entwicklung neuer Kontrazeptiva besteht darin, Methoden zu entwickeln, die einfach zu handhaben, reversibel in ihren Wirkungen und zu einem günstigen Preis angeboten werden. Sie sollten ferner keine besonderen Verteilersysteme erfordern und unter den verschiedenartigen Gegebenheiten (d. h. Religion, Kultur, Klima, Krankheiten, Hygiene, Verfügbarkeit von Trinkwasser) überall auf der Erde einsetzbar sein.

Ein wichtiges Kriterium für die Sicherheit verschiedener kontrazeptiver Methoden ist die Zahl

**Tabelle 13.1.** Angriffspunkte der verschiedenen kontrazeptiven Maßnahmen bei der Frau und beim Mann

Geschlecht	Angriffspunkt	Kontrazeptive Wirkung
Frau	Ovulation	Unterdrückung des Eisprungs
	Fertilisierung	Verhinderung der Verschmelzung von Ei- und Samenzelle
	Implantation	Verhinderung der Einnistung der bereits befruchteten Eizelle in die Gebärmutter
	Schwangerschaftsprodukt	Schwangerschaftsunterbrechung nach bereits erfolgter Implantation
Mann	Spermiogenese	Unterdrückung der Spermaproduktion
	Fertilisierung	Verhinderung der Verschmelzung von Ei- und Samenzelle

**Tabelle 13.2.** Methoden zur Fertilitätskontrolle und geschätzte Zahl (in Millionen) der weltweit Kontrazeption betreibenden Paare. (Nach Population Reports 1978; Djerassi 1980; Diczfalusy 1991)

Methode	1970	1977	1983	1990
Orale Kontrazeptiva	30	55	55	80
Kondom	25	35	39	45
Andere Methoden (Diaphragma, Spermizide, Rhythmusmethode, Coitus interruptus)	60	65	72	k.A.
Depotgestagene	k.A.	k.A.	k.A.	8
Freiwillige Sterilisation	20	80	103	138
IUP	12	15	79	85
Schwangerschaftsabbruch	30	30	40	45
Gesamt (ohne Abruptiones)	137	250	338	k.A.

k.A. keine Angaben.

**Tabelle 13.3.** Kontrazeptive Sicherheit verschiedener Methoden. (Tietze u. Potter 1967; Potter 1976)

Methode	Pearl-Index <sup>a</sup>
Keine Kontrazeption	115–200
Kombinationspräparate	0,1–0,9
Sequenzpräparate	0,3–0,9
Minipille	0,4–2,5
Pille danach	ca. 0,5
Dreimonatsspritze	0,2–2,6
Kondom	3–28
Portiokappe	ca. 7
Scheidendiaphragma/Gel	3–34
Spermizide Vaginalpräparate	0,7–7,0
Basaltemperatur	1–3
Zeitwahl (Knaus-Ogino)	14–35
Coitus interruptus	8–38
Intrauterinspirale	0,5–5,0
Laparoskopische Tubensterilisation	ca. 0,3

<sup>a</sup> Ungewollte Schwangerschaften auf etwa 1200 Anwendungszyklen bzw. 100 Frauenjahre.

der ungewollten Schwangerschaften bei vorschriftsmäßiger Anwendung der jeweiligen Methode. Die kontrazeptive Sicherheit wird entweder als Pearl-Index (Pearl 1932; Zahl der ungewollten Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre) oder mit Hilfe einer „Life-table“-Analyse (Tietze u. Potter 1967; Potter 1976) beurteilt. Im Vergleich zum Pearl-Index untersucht die „Life-table“-Analyse die kontrazeptive Sicherheit in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer. Einen Überblick über die Zuverlässigkeit verschiedener kontrazeptiver Methoden gibt Tabelle 13.3.

Die hohe kontrazeptive Sicherheit der oralen Kontrazeption kann nur durch die regelmäßige Einnahme garantiert werden. Die unterschiedliche

Compliance in den verschiedenen Altersgruppen ist ein großes Problem wie neuere Untersuchungen hierzu eindrucksvoll zeigen (Emans et al. 1987).

Die meisten Pillenversager sind durch eine fehlerhafte Einnahme bedingt.

## 13.2 Kontrazeption bei der Frau

### 13.2.1 Physiologie der weiblichen Fortpflanzung

Der natürliche Ablauf der weiblichen Fortpflanzung verläuft in 3 aufeinanderfolgenden Phasen. Hierzu zählen die Eireifung und Ovulation, die Fertilisierung der Eizelle und die erfolgreiche Implantation der Blastozyste im Uterusendometrium.

### 13.2.2 Angriffspunkte der Kontrazeption bei der Frau

Zur wirksamen Kontrazeption bei der Frau kommen 3 verschiedene Angriffspunkte in Frage. Einmal kann mit Hilfe von Ovulationshemmern die Follikelreifung und damit die Ovulation unterdrückt werden. Zum anderen kann durch verschiedene Methoden eine Fertilisierung der Eizelle verhindert werden. Falls eine Fertilisierung bereits erfolgt ist, so kann der Eintritt einer Schwangerschaft durch Hemmung der Implantation noch verhindert werden. Alle danach angreifenden Methoden können nur noch den Schwangerschaftsabbruch herbeiführen.

### 13.2.3 Mortalität

**Letalität.** Sterbewahrscheinlichkeit an einer Erkrankung (im Gegensatz zur Mortalität das Verhältnis der Todesfälle zur Anzahl der Erkrankten).

**Mortalität.** Verhältnis der Zahl der Todesfälle (durch eine bestimmte Krankheit während eines bestimmten Zeitabschnitts) zur Gesamtzahl der statistisch berücksichtigten (erkrankten und gesunden) Personen bzw. zur Zahl der Gesamtbevölkerung.

Bei der Beurteilung des Letalitätsrisikos ist zwischen der Letalitätsrate durch die Methode selbst sowie durch mögliche Schwangerschaften nach Versagen der Methode zu unterscheiden (Tabelle 13.4).

**Tabelle 13.4.** Letalität (pro 1 Million Frauenjahre) in Abhängigkeit von der angewandten Methode. (Aus Greenblatt et al. 1980)

Methode zur Kontrazeption	Schwangerschaften	Tod infolge Schwangerschaft	Tod infolge der Methode	Gesamt
Keine	880000	200	0	200
Intrauterinpeppar	30000	7	2	9
Orale Kontrazeption	5000	1	13	14
Diaphragma	120000	27	0	27
Tubenligatur	17600	3	150	153
Vaginale Hysterektomie	0	0	90	90

**Tabelle 13.5.** Todesfälle (Sterblichkeitsrate) in Zusammenhang mit der Pille, der Intrauterinspirale, dem gesetzlichen Schwangerschaftsabbruch und der Geburt im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. (Nach Tietze u. Lewit 1979; Royal College of General Practitioners Oral Contraceptive Study 1981)

Alter (Jahre)	Kontrollgruppe		Pille <sup>a</sup>		Intrauterin- spirale	Legal <sup>b</sup> Abbruch	Geburt <sup>c</sup>
	Nicht- raucher	Raucher <sup>d</sup>	Nicht- raucher	Raucher <sup>d</sup>			
15–24	0,0	0,0	0,0	10,5	0,8	1,2	10,0
25–34	2,7	4,2	4,4	14,2	1,0	1,8	17,5
35–44	6,4	15,2	21,5	63	1,4	2,7	56,0
>44	11,4	27,9	52,4	206,7			

<sup>a</sup> Pro 100000 Frauen, die die Pille 1 Jahr einnehmen.

<sup>b</sup> Pro 100000 Schwangerschaftsabbrüche im 1. Trimester.

<sup>c</sup> Pro 100000 Lebendgeburten.

<sup>d</sup> Mehr als 15–20 Zigaretten pro Tag.

Das Letalitätsrisiko durch eine Schwangerschaft beträgt ca. 2:13000 (Industrienationen); in den Entwicklungsländern ist das Letalitätsrisiko wesentlich höher: ca. 70:13000. Beim Intrauterinpeppar besteht die Hauptgefahr für die Patientin in einer ungewollten Schwangerschaft, während bei Anwendung der oralen Kontrazeption das Letalitätsrisiko durch die Methode selbst höher zu bewerten ist als das einer ungewollten Gravidität. Das Operationsrisiko bei einer laparoskopischen Tubensterilisation ist aufgrund der Verbesserung der Operationsmethodik niedriger anzusetzen.

In Tabelle 13.5 wurde die Sterblichkeitsrate in Abhängigkeit von der zur Kontrazeption angewandten Methode dargestellt. Hierbei fällt auf, daß durch Rauchen, unter Einnahme der höher dosierten Pillen, das Letalitätsrisiko altersabhängig um einen Faktor 2–4 höher ist als in der jeweiligen Nichtrauchergruppe.

## 13.2.4 Kontrazeptive Methoden

### 13.2.4.1 Ovulationshemmer

#### Orale hormonale Kontrazeption (Pille)

##### Historische Entwicklung

- 1919 Haberlandt (Innsbruck) konnte durch Transplantation von Ovarien trächtiger Tiere auf fruchtbare Tiere eine zeitweilige Unfruchtbarkeit erzeugen.
- 1921 Haberlandt forderte, diese Form der hormonellen Sterilisierung mit Hilfe von Injektionen oder oraler Gabe von Ovarialextrakten bei Frauen zu versuchen.
- 1922 Fellner (Wien) bestätigt die Richtigkeit der Ergebnisse von Haberlandt mit Ovarial- und Plazentaextrakten. Dabei stellt er die These auf, daß das weibliche Hormon ‚Feminin‘ in hohen Dosen kontrazeptiv wirke.
- 1929 Strukturaufklärung des Östrons in kristalliner Form durch Butenandt.

- Bis 1932 Haberlandt untersucht die Ovulationshemmung bei Frauen mit einem Ovarialextrakt (Infecundin der Firma Richter/Budapest).
- 1932 Strukturaufklärung der Östrogene durch Marrian (London).
- 1932 Synthese von Östradiol.
- 1934 Strukturaufklärung des Progesterons durch eine amerikanische Forschergruppe (Allen u. Wintersteiner), durch 3 deutsche Gruppen (Slotta, u. Fernholz) und eine schweizerische (Hartmann u. Wettstein).
- 1932 Hohlweg und Junkmann konnten nachweisen, daß die ovariellen Steroidhormone und ihre synthetischen Derivate die Ovulation über eine Beeinflussung des Hypophysenvorderlappens und des Hypothalamus (Sexualzentrum) zu hemmen vermögen.
- 1935 Ruzicka: Zusammen mit Wettstein Synthese des Methyltestosterons (1939 Nobelpreis für den Zusammenhang zwischen Terpenen und Steroiden).
- 1937–1939 Makepiece zeigt die Ovulationshemmung durch Progesteron beim Kaninchen.
- 1938 Synthese von Ethinylestradiol (Inhoffen u. Hohlweg 1938).
- 1938 Synthese von Ethisteron ( $17\alpha$ -Ethinyltestosteron) (Inhoffen u. Hohlweg 1938).
- 1944 Bickenbach und Paulikovics konnten bei einer Frau die Ovulation durch tägliche Injektion von 20 mg Progesteron unterdrücken (Bickenbach u. Paulikovics 1944).
- 1951 Synthese von 19-Norethinyltestosteron (im Tierversuch bei oraler Applikation 20mal wirksamer als Ethinyltestosteron; Junkmann und Mitarbeiter synthetisieren das 19-Nor-Ethisteronacetat, welches in der ersten Scheringpille (Anovular) enthalten war.
- 1952 Rock und Pincus beobachteten, daß unter oraler Gabe von täglich 300 mg Progesteron 4 von 27 Frauen schwanger wurden; als Nebenwirkungen traten Durchbruchblutungen auf.
- 1954 Synthese von Norethisteron (Djerassi et al. 1954). Pincus und Mitarbeiter wenden sich der Erprobung neuer synthetischer Gestagene, der 19-Nortestosteronderivate zu. Zur Verfügung standen das Ethisteron, Ethinyltestosteron, das Norethisteron und das Norethynodrel. Nortestosteron und Norethynodrel erwiesen sich bei der Testung von 10 mg pro Tag als sehr wirksame Ovulationshemmer.
- 1956 Klinische Prüfung von Norethynodrel hinsichtlich dessen kontrazeptiver Wirkung bei Frauen in Puerto Rico (Pincus).
- 1956 Nach chemischer Reinigung des Norethynodrels war dieses nicht mehr kontrazeptiv wirksam; man fand als Verunreinigung 150 µg Mestranol pro 10 mg Norethynodrel; Geburtsstunde der Kombinationspille: Die kontrazeptive Wirkung beruht in erster Linie auf dem Gestagenanteil; das Östrogen ist verantwortlich für die Zykluskontrolle.
- 1958 „Enovid“ (10 mg Norethinodrel und 150 µg Mestranol).
- 1959 Seit der Einführung der oralen hormonalen Kontrazeption im Jahre 1959 durch Pincus, zunächst für die Behandlung der Dysmenorrhö zugelassen, hat sich für die Frau eine neue Ära der Familienplanung eröffnet.
- 1960 Synthese von Chlormadinonazetat (Brückner et al. 1960).
- 1961 Einführung von Anovlar (4 mg Norethisteronacetat + 50 µg Ethinylestradiol) in Deutschland.
- 1963 Inauguration der oralen Zweiphasenmethode (Sequentialverfahren) (Herkunftsland: USA). Ersteinführung von Sequilar: 1964 in Deutschland.
- 1964 Synthese von Levonorgestrel (Smith et al. 1964).
- 1965 Synthese von Cyproteronazetat ( $17\alpha$ -Hydroxyprogesteronacetat), (Wiechert u. Neumann 1965).
- 1965 Entwicklung der Minipille. Ersteinführung: 1971 in Deutschland und in Mexiko.
- 1966 Inauguration von Depotgestagenen (Dreimonatsspritze). Ersteinführung: 1968 in Belgien, 1969 in der Bundesrepublik.
- 1966 Methode der Interception („Pille danach“). Ersteinführung: 1971 in Holland, 1976 in der Deutschland.
- 1967 Zweiphasendepotmethode (Monatsspille). Ersteinführung: 1969 in Argentinien.
- 1968 Ergebnisse epidemiologischer Studien über das kardiovaskuläre Risiko in England, USA und Europa führen zur Dosisreduktion, insbesondere von Ethinylestradiol.
- 1968 Inauguration von Zweistufenpräparaten (Östrogene und Gestagene in 2 Dosisstufen) (Herkunft: Australien). Ersteinführung: 1968 im Ausland, 1969 in Deutschland (nach Hammerstein 1986).
- 1969 Inauguration von gestagenhaltigen Silastikkapseln (Gestagenkapseln). Ersteinführung 1983 in Finnland.

- 1970 Inauguration von gestagenhaltigen Pessaren (Progesteronspirale). Ersteinführung 1976 in den USA, 1976/77 in Deutschland.
- 1970 Inauguration von sexualhormonhaltigen Ringen (Hormonringe). 1.5.1972 Einführung von Microlut (Minipille) (30 µg Levonorgestrel).
- 1970 *Beagle-Hund-Saga*: Megestrolhaltige Präparate führten bei Beagle-Hunden zum Auftreten von Mammatumoren. Daraufhin wurden megestrolazetathaltige Präparate aus dem Handel gezogen.
- 1972 Inauguration von niedrigdosierten Einphasenpräparaten (Mikropille) (< 50 µg Ethinylestradiol pro Pille) (Herkunft: USA und Deutschland). Ersteinführung: 1973 im Ausland und in Deutschland (Fa. Schering Berlin).
- 1973 Einführung der Mikropille (Microgynon 21 und 28 von Schering) (0,15 mg Levonorgestrel und 30 µg EE).
- 1975 Synthese von Desogestrel (van den Broek et al. 1975).
- 1975 Synthese von Gestoden (Hofmeister et al. 1975).
- 1977 Inauguration der Dreizykluspille (84 Tage lang hintereinander Kombinationspille) (Herkunft: Großbritannien).
- 1977 Inauguration von niedrigdosierten Dreistufenpräparaten (Östrogene und Gestagene in 3 Dosisstufen) (Herkunft: Deutschland). Ersteinführung: 1979 in Deutschland, 1980 im Ausland.
- 1977 Synthese von Norgestimat (Hahn et al. 1977).
- 1978 Einführung der Depotspritze zur Kontrazeption: Noristerat (200 mg Norethisteronenantat alle 2 Monate).
- 1979 Einführung der Dreistufenpille Triquilar (Fa. Schering Berlin).
- 1992 Einführung von 20 µg Ethinylestradiol enthaltenden Pillen („Ultra-low-dose“-Pille) (Lovelie; Fa. Organon).
- 1994 Einführung der ersten Dreistufenpille in Deutschland mit einem Gestagen der 3. Generation (= Norgestimat) (Pramino; Fa. Cilag GmbH).
- Unterdrückung der pulsatilen GnRH-Ausschüttung,
  - Unterdrückung des mittzyklischen LH-Peaks,
  - Verhinderung der ovariellen Follikelreifung, der Ovulation und der anschließenden Lutealphase.
  - Beeinflussung des Zervixfaktors (Gestagenefekt führt zur Eindickung des Schleims und Verhinderung der Spermienaszension).
  - Unterdrückung des Endometriumwachstums.
  - Die ovulationshemmende und kontrazeptive Wirkung wird durch das synthetische Progestagen bedingt; die zyklusstabilisierende Wirkung durch das synthetische Östrogen.
  - Beeinflussung der Tubenmotilität und der Tubensekrete.

### Risiko-Nutzen-Analyse

Die im folgenden beschriebenen positiven und unerwünschten Wirkungen der Pille sind in einer Studie (Royal College of General Practitioners 1974) analysiert worden, in der nur hochdosierte Präparate (> 50 µg EE) verwendet wurden. Weiterhin wurden Daten des Center of Disease Control (Ory 1974) mit einbezogen, die auch z. T. 50 µg und 30 µg ethinylestradiolhaltige Pillen untersucht haben. Ebenfalls werden Studien berücksichtigt, die niedrigdosierte Präparate (30–35 µg) eingesetzt haben.

### Vorteile

- Im Vergleich zu anderen kontrazeptiven Methoden zeichnet sich die Pille durch ihre hohe kontrazeptive Sicherheit aus, vorausgesetzt sie wird regelmäßig eingenommen.
- Weiterhin sind zahlreiche positive Wirkungen darin zu sehen, daß bestimmte Erkrankungen durch hormonale Kontrazeptiva therapiert oder verhindert werden können (Tabelle 13.6).
- Ferner stellt die Pille einen Schutz vor manchen neoplastischen Erkrankungen (z. B. Korpus- und Ovarialkarzinom) dar.

### Nachteile

- Zu den Nachteilen zählen die tägliche Einnahme und die seltenen gesundheitsbedrohlichen Nebenwirkungen der Pille (kardiovaskuläres Risiko für moderne Mikropillen bei gesunder Patientin < 1 : 100000 pro Jahr).
- Dabei stehen im Mittelpunkt die thromboembolischen Erkrankungen. Ferner sind Stoffwechselländerungen im Lipid- und Kohlenhydrat-

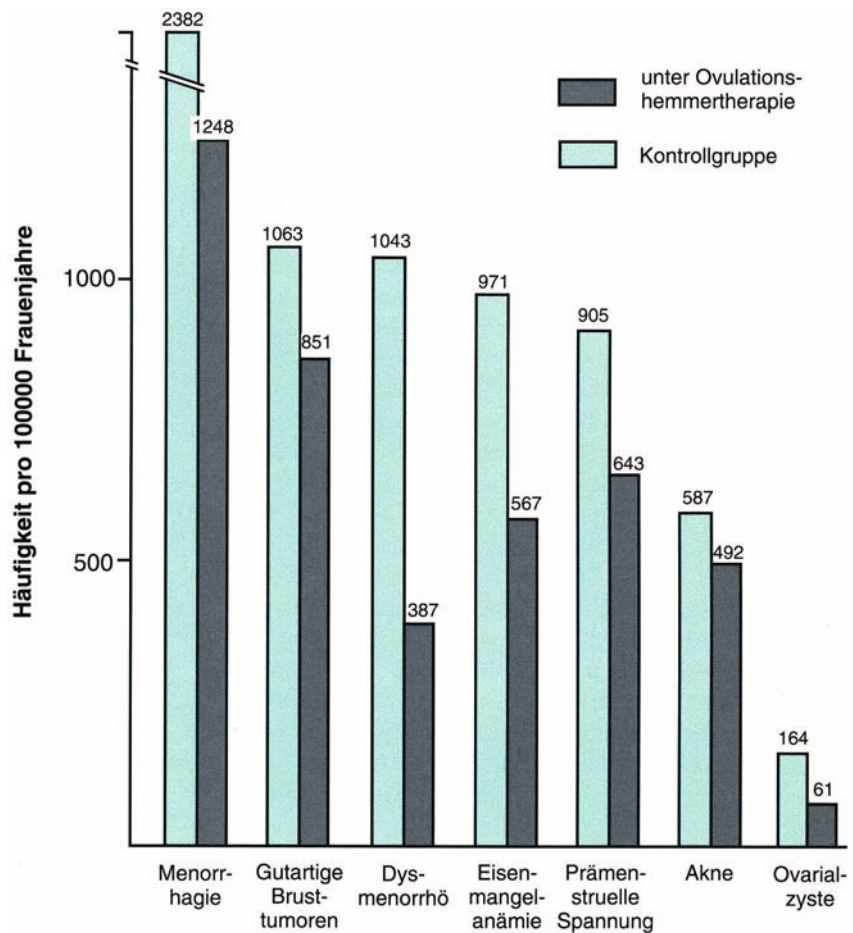
### Wirkungsmechanismus

Die Wirkung der oralen hormonalen Kontrazeptiva beruht auf:

- Hemmung der hypothalamisch-hypophysären GnRH- und Gonadotropinausschüttung:

**Tabelle 13.6.** Vor- und Nachteile der Pille

Vorteile	Nachteile
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hohe kontrazeptive Sicherheit</li> <li>2. Methode ist reversibel</li> <li>3. Positive Wirkungen (Symptome oder Erkrankungen, die verschwinden oder gebessert werden):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- dysfunktionelle Blutungen</li> <li>- Eisenmangelanämie</li> <li>- prämenstruelles Spannungssyndrom</li> <li>- Akne, Seborrhö, Hirsutismus</li> <li>- Ovarialzysten</li> <li>- gutartige Mammatumoren</li> <li>- Myome</li> <li>- Endometriose</li> <li>- Dysmenorrhö</li> <li>- Salpingitis</li> <li>- rheumatoide Arthritis (?)</li> </ul> </li> <li>Deutlicher Schutz vor neoplastischen Erkrankungen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ovarialkarzinom</li> <li>- Endometriumkarzinom</li> </ul> </li> <li>4. Keine Störung der Intimsphäre und des Koitus</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tägliche Pilleneinnahme</li> <li>2. Schlechte Geheimhaltung</li> <li>3. Nebenwirkungen = gesundheitliche Schäden                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kardiovaskuläres System:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Herzinfarkt</li> <li>- Thromboembolien</li> <li>- Hypertonie</li> <li>- Thrombosen</li> <li>- Zerebrale Insulte</li> </ul> </li> <li>- Leber:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stoffwechselstörungen</li> <li>- Lebertumoren</li> <li>- Gallenblasenerkrankungen</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Neoplastische Erkrankungen (?)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mammakarzinom (?)</li> <li>- Partiodysplasien/Zervixkarzinom</li> <li>- Portio</li> </ul> </li> </ol>



**Abb. 13.1.** Morbidität (unerwünschte Wirkungen) bei Frauen durch die Einnahme von Ovulationshemmern ( $\geq 50 \mu\text{g EE}$ ) im Vergleich zum Kontrollkollektiv. (Nach Royal College of General Practitioners 1974)

stoffwechsel sowie in der Blutgerinnung möglich (s. Abb. 13.1). Unter den Präparaten mit 30 µg EE liegt der Anteil der Fälle mit Bluthochdruck unter 2%.

- Einfluß der Pille auf das Mamma- und Zervixkarzinom noch nicht endgültig geklärt.

### Unerwünschte Begleiterscheinungen (UBE)

Unter Einnahme der Pille kommt es zu einer Zunahme von Harnwegsinfektionen, Hypertonie, Gallenblasenerkrankungen, oberflächlichen Beinvenenthrombosen, Chloasma, tiefen Beinvenenthrombosen sowie zerebrovaskulären Erkrankungen (Abb. 13.1). Weiterhin spielen die Kokarzinogenese für die Tumore mancher Organe sowie der Einfluß auf die Blutgerinnung und den Lipid- und Kohlenhydrat-Stoffwechsel eine Rolle:

### 1. Kokarzinogenese durch orale hormonale Kontrazeption

Unser Wissen über den Zusammenhang zwischen der Einnahme der Pille und einer möglichen Kokarzinogenese beruht größtenteils auf Fallkontroll-Studien und auf einigen größeren Kohortenstudien. Insgesamt gibt es keine prospektiven, randomisierten Studien. Bei der Bewertung des relativen Risikos ( $RR = 1 =$  kein Risiko;  $RR > 1 =$  Risikozunahme,  $RR < 1 =$  Risikoabnahme) läßt sich die Relevanz der Studie anhand der 95%-Vertrauensgrenzen beurteilen: die Ergebnisse sind nicht signifikant, wenn die obere Grenze des 95%-Vertrauensintervalls oberhalb von 1 und die untere unter 1 liegt; liegen beide Grenzen oberhalb bzw. unterhalb von 1, handelt es sich um statistisch signifikante Ergebnisse; z. B. bei  $RR$  1,3 (0,7–1,9) bzw. 0,5 (0,3–1,2) sind die Ergebnisse statistisch nicht signifikant, währenddessen bei z. B.  $RR$  1,3 (1,1–1,4) bzw. 0,7 (0,3–0,9) die Ergebnisse statistisch signifikant sind).

Fallkontroll-Studien sind zum Teil schwierig zu interpretieren, da das Studienergebnis von der Auswahl des entsprechenden Kontrollkollektives abhängt. – Diese Studien sind nur dann aussagekräftig, wenn alle Variablen, die die Tumorgenese beeinflussen können, mitberücksichtigt wurden. Bei prospektiv geplanten Studien werden häufig die Studienpatientinnen hinsichtlich der Tumorfrüherkennung intensiver kontrolliert als die Kontrollgruppe.

Man geht davon aus, daß orale hormonale Kontrazeptiva bei der Entstehung von Mammatumoren – wenn überhaupt – Promotoren (Beschleuniger) der Tumorgenese, aber keine Initiatoren (Auslöser) sind, während sie hinsichtlich der Entstehung von Endometrium- und Ovarialkarzinomen eher pro-

tektiv wirken. Die Rolle der Pille bei der Pathogenese von Zervixneoplasien ist unklar – hier wird ein möglicher Effekt als (Ko)initiator diskutiert (Delgado-Rodriguez et al. 1990).

Die großen epidemiologischen Studien wurden mit höher dosierten oralen hormonalen Kontrazeptiva ( $EE \geq 50 \mu g$ ) durchgeführt; heutzutage werden jedoch überwiegend niedrig dosierte Präparate (Mikropille) (Ethinylestradioldosis pro Tablette = 30–35 µg) verschrieben. Insofern sind die Ergebnisse mit höher dosierten Pillen, die zusätzlich Gestagene der ersten und zweiten Generation enthalten haben, nicht mehr auf Frauen übertragbar, die niedrig dosierte Präparate und Dreiphasenpillen mit Gestagenen der dritten Generation einnehmen.

Bei der Tumorentstehung bestehen regionale und ethnische Unterschiede sowie Unterschiede zwischen Industrie- und Entwicklungsländern. Für die Inzidenz von Zervix- und Endometriumkarzinomen in Industrienationen spielt beispielsweise die Tatsache eine Rolle, daß hier die Anzahl von hysterektomierten Frauen, die nicht mehr an dem entsprechenden Tumorleiden erkranken können, im Vergleich zu den Entwicklungsländern größer ist.

**Tabelle 13.7. Mammakarzinom:** Fallkontrollstudien über den Zusammenhang zwischen der Anwendung oraler hormonaler Kontrazeptiva und dem Mammakarzinomrisiko (Gesamtgruppe). (Nach WHO 1992e)

Originalautor und Jahr	Altersgrenze (obere) (Jahre)	Fallzahl	Kontrollen
Henderson (1974)	64	307	307
Paffenberger (1977)	50	452	872
Sartwell (1977)	74	284	367
Ravnihar (1979)	64	190	380
Kelsey (1981)	74	330	1348
Harris (1982)	54	109	468
Vessey (1983)	50	1176	1176
Rosenberg (1984)	59	1191	5026
Talamini (1985)	79	368	374
Cancer and Steroid Hormone Study (1986)	54	4613	4576
La Vecchia (1986)	60	776	1282
Lee (1987)	58	155	748
Ravnihar (1988)	54	534	1989
Rohan (1988)	69	394	386
Yuan (1988)	69	534	534
Stanford (1989)	>60	2022	2183
WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives (1990)	62	2116	13072
Paul (1990)	54	891	1864



**Tabelle 13.8. Mammakarzinom:** Fallkontrollstudien über das Mammakarzinomrisiko und über die Anwendung oraler hormonaler Kontrazeptiva vor der ersten ausgetragenen Schwangerschaft. (Nach Vessey 1990)

Studie	Fallzahl	Anwendungsdauer oraler Kontrazeptiva vor der ersten ausgetragenen Schwangerschaft (Jahre)									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8+	
Vessey et al. (1983)	1176	1,0	0,7	—0,8—		—0,8—		—0,8—		—0,8—	
Cancer and Steroid Hormones Study (1985)	1874	1,0	1,3	—1,1—		—1,1—		—1,2—		—1,2—	
Paul et al. (1986)	433	1,0	0,8	—0,8—		—0,7—		—0,6—		—0,6—	
Meirik et al. (1986)	411	1,0	—1,2—		—1,2—		—1,0—		—1,0—		2,0
	194*	1,0	—0,9—		—0,9—		—1,5—		—1,5—		4;4
Miller et al. (1986)	521	1,0	0,7	—0,8—		—0,8—		—1,5—		—1,4—	
McPherson et al. (1987)	351	1,0	1,0	—2,0—		—2,0—		—2,6—		—2,6—	

**Tabelle 13.9. Mammakarzinom:** Fallkontrollstudien über das Mammakarzinomrisiko und die Anwendung oraler Kontrazeptiva vor dem 25. Lebensjahr. (Nach Vessey 1990)

Studie	Fallzahl	Anwendungsdauer oraler Kontrazeptiva vor dem 25. Lebensjahr (Jahre)									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8+	
Cancer and Steroid Hormones Study (1985)	726	1,0	—1,2—		—1,3—		—1,1—		—1,3—		—1,3—
Paul et al. (1986)	433	1,0	1,2	—1,0—		—0,7—		—0,6—		—0,6—	
Meirik et al. (1986)	422	1,0	—1,1—		—1,1—		—1,1—		—1,1—		2,7
Miller et al. (1981)	521	1,0	0,8	1,0	—1,3—		—1,3—		—1,1—		—1,1—
McPherson et al. (1985)	351	1,0	0,8	—0,9—		—0,9—		—1,3—		—1,3—	

### Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist der weltweit am häufigsten vorkommende Tumor bei Frauen. 1980 wurden 572000 neue Fälle gemeldet. Die Inzidenz steigt vom 30. bis zum 70. Lebensjahr an mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 45. und 54. Lebensjahr. Jede 10.–11. Frau wird an einem Mammakarzinom erkranken.

Die Brustbiologie ist sehr komplex. Man nimmt an, daß der Brustkrebs innerhalb der aktiven Komponente, der terminalen duktaalen lobulären Einheit (TDLU), entsteht, die aus einer Differenzierung von verschiedenen epithelialen Zelltypen (Taylor-Papadimitriou et al. 1990; Russo et al. 1990) hervorgeht.

### Pathophysiologie

- Ein Teil der Tumoren besitzt Hormonrezeptoren für Östrogene und Gestagene:
- Tumorwachstum kann hormonell kontrolliert werden:
  - In-vitro-Tests: Östrogene stimulieren und Antiöstrogene hemmen die Tumorphiliferation.
  - in vivo:

- Wachstumsstimulation bereits existenter Tumoren durch Östrogene.
- bei rezeptor-positiven postmenopausalen Frauen verbessern Antiöstrogene die Prognose.
- Hormonentzug (d. h. Östrogenentzug) (exogen: Gn-RH-Analoga, Aromataseblocker; Ovariectomie; endogen: vorzeitige Ovarialinsuffizienz) verbessert die Prognose.
- nicht alle Tumoren sind hormonabhängig
- Langes Intervall zwischen Exposition (Noxe z. B. Steroidhormone) und Tumorgenese.

### Medizinische Studien

- Lange Latenzperiode (>20 Jahre) des Brustkrebses vor seiner klinischen Manifestation (Miller et al. 1989; Hildreth et al. 1989). Dadurch nur schwierige Zuordnung hinsichtlich der Exposition gegenüber einer Noxe. Patienten erinnern sich schlecht an früher eingenommene Präparate.
- Vergleich von Kontroll- und Studiengruppe oft schwierig; durch Karzinomangst wird die Studiengruppe möglicherweise intensiver kontrolliert; Auswahl der geeigneten Kontrollgruppe beinhaltet Fehlermöglichkeiten.

- Keine Differenzierung der unterschiedlichen histologischen Formen des Mammakarzinoms.
- Auswahl von kleinen Untergruppen bei der Studienauswertung kann zufällig zu signifikanten, aber klinisch nicht relevanten Ergebnissen führen.
- Die wichtigsten Fallkontrollstudien (n = 18) und Kohortenstudien (n = 5) sind in den Tabellen 13.7–13.9 dargestellt. Eine der größten Kohortenstudien ist die CASH-Studie (Cancer and Steroid Hormone Study 1986) in den USA (siehe unten) und die WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives (1990).

**Gesamtrisiko.** Mit Ausnahme einer einzigen Studie (Ravinhar et al. 1988) zeigten alle anderen Fallkontrollstudien keine signifikante Risikoveränderung bei Frauen, die die Pille genommen hatten. Ebenso konnten alle 5 Kohortenstudien keinen signifikanten Risikounterschied finden zwischen Frauen, die die Pille genommen haben und Frauen, die nie orale Kontrazeptiva benutzt hatten (Trapido 1988, Kay und Hannaford 1988, Mills et al. 1989, Romieu et al. 1989, Vessey et al. 1989b, CASH 1986). Selbst nach einer Einnahmedauer bis zu 15 Jahren und einer Beobachtungszeit von 20 Jahren wurde kein erhöhtes Risiko festgestellt.

**Junge Frauen (< 35 Jahre):** Obwohl es – was das Gesamtkollektiv anbetrifft – keinen gesicherten Zusammenhang zwischen oralen Kontrazeptiva und dem Mammakarzinom zu geben scheint, so sind die Studien mit jungen Frauen mit Brustkrebs weniger günstig zu bewerten. In der Kohortenstudie des Royal College of General Practitioners war das Risiko, vor dem 35. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken, höher bei Frauen, die orale Kontrazeptiva benutzt hatten (Kay und Hannaford 1988). Eine Fall-Kontrollstudie in Schweden und Norwegen fand einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahmedauer der Pille und dem Mammakarzinomrisiko bei Frauen unter 40 Jahren (Meirik et al. 1986). Dies zeigte auch die große englische Fall-Kontrollstudie bei Mammakarzinompatientinnen unter 36 Jahren (U.K. National Case Control Study Group 1989). Das relative Risiko lag bei einer Einnahmedauer der Pille von 4–8 Jahren bei 1,4, bei einer Einnahmedauer von mehr als 8 Jahren bei 1,7. In die WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives (1990) wurden 2216 Brustkrebspatientinnen und eine Kontrollgruppe von 12077 Frauen aufgenommen; ein signifikanter Risikounterschied zwischen Frauen mit Mammakarzinom unter 35 Jahren und über dieser Altersgrenze konnte nicht gezeigt werden.

#### **Junge Frauen (< 25. Lebensjahr) und erste Schwangerschaft:**

- Das Karzinomrisiko durch Einnahme der Pille vor dem 25. Lebensjahr und vor der ersten Schwangerschaft wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt (Schlesselmann 1988; Thomas 1989);
- während Thomas (1989) kein erhöhtes Risiko fand,
- zeigten einige Studien jedoch ein erhöhtes Risiko bei Frauen unter 25 Jahren und bei längerer OC-Einnahme vor der ersten Schwangerschaft (U.K. National Case Control Study Group 1989, Meirik et al. 1986; Pike et al. 1981; Mc. Pershon et al. 1987) (siehe auch Tabelle 13.8 und 13.9).

**Perimenopause.** Nur wenige Studien beschäftigten sich mit Mammakarzinomrisiko bei perimenopausaler Einnahme der Pille; zur Zeit gibt jedoch keinen Anhalt für ein erhöhtes Risiko.

**Risikofaktoren für Mammakarzinom.** Auch bei Patientinnen mit Risikofaktoren für ein Mammakarzinom konnte kein Zusammenhang zur OC-Einnahme gefunden werden (Schlesselmann 1988; Thomas 1989).

**Regionale Unterschiede.** Das Brustkrebsrisiko in der WHO-Studie ist in Industrieländern und Entwicklungsländern gleich groß (WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives 1990).

**OC-Präparate.** Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme spezieller OC-Präparate und dem Brustkrebsrisiko besteht nach der CASH-Studie, die 4711 Frauen mit Mammakarzinom im Vergleich zu 4676 Frauen als Kontrollgruppe untersuchte, nicht (CASH 1986).

**Einnahmedauer der OC-Präparate.** Ein Zusammenhang zwischen der Einnahmedauer der Pille und dem Mammakarzinomrisiko konnte nicht festgestellt werden (CASH 1986).

### **Zusammenfassung**

#### **a) Mammakarzinom und Pille**

- Inzidenz des Mammakarzinoms in der Prämenopause: ca.  $\frac{1}{3}$  aller Mammakarzinomfälle (Kaufmann, 1994; persönliche Mitteilung); altersabhängige Inzidenzzunahme in der Postmenopause; jede 10.–11. Frau erkrankt; zunehmende Inzidenz.

- Proliferationsaktivität des Brustdrüsenepithels schwankt zyklusabhängig.
  - Mammakarzinom histologisch sehr heterogen; eine Hormonabhängigkeit besteht nur in einem Teil der Fälle.
  - Keine Inzidenzzunahme nach Einführung der Pille; jedoch allgemeine Inzidenzzunahme.
  - Gesamtinzidenz (bei Frauen im Alter unter 59 Jahren) unter Einnahme der Pille nicht erhöht.
  - Keine Risikoabnahme durch OC-Einnahme.
  - Geringe, trendmäßige Risikozunahme in Abhängigkeit der Einnahmedauer bei jungen Frauen (unter 25 Jahre) bei längerer OC-Einnahme vor der ersten ausgetragenen Schwangerschaft ( $\leq 5$  Jahre: Relatives Risiko von 1,2–1,5).
  - Die Pille ist kein Initiator (= Auslöser), sondern – wenn überhaupt – ein Promotor (= Beschleuniger) der Mammakarzinomentwicklung.
- b) Kontrazeption nach Mammakarzinom**
- OC-Einnahme nach primär behandeltem Mammakarzinom möglich in Abhängigkeit der Prognose und des rezidivfreien Intervalls; nach der Primärbehandlung werden nicht hormonale Kontrazeptiva (z. B. Spirale; Kondom und Spermizide), als Methode zweiter Wahl reine Gestagenpräparate (z. B. Minipille oder Dreimonatsspritze) bzw. nach 3 (5) Jahren rezidivfreiem Intervall mit Einschränkungen Kombinationspräparate empfohlen.
  - Unabhängig vom Mammakarzinom muß in Abhängigkeit der Familiensituation und des Alters der Patientin sowie der Risikofaktoren entschieden werden, inwieweit hormonale Kontrazeptiva vertretbar sind (Alternativen: Spirale, Kondome & Spermizide; Sterilisation bei abgeschlossener Familienplanung).
  - Während einer Chemotherapie wird die Einlage von Intrauterinpressaren bzw. eine kombinierte Anwendung von Spermiziden und Kondomen empfohlen. Nach Durchführung einer aggressiven Chemotherapie (z. B. AC-oder EC-Schema) muß überprüft werden, inwieweit die Ovarialfunktion intakt ist. Dazu eignet sich die Bestimmung von FSH und Östradiol.
  - Die folgenden Empfehlungen beruhen auf einer Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie (1989) hinsichtlich der Hormonsubstitution in der Postmenopause bei Mammakarzinompatientinnen (wurde im folgenden auf die Prämenopause und Kontrazeption übertragen) und berücksichtigen nur den Rezeptor- und Nodalstatus; andere Prognosekriterien (Tumorgro-
- ße, Anzahl der pos. Lymphknoten/Gesamtzahl, Histologie, S-Phase, Ploidie, Onkogene, Tumorentigene etc.) wurden nicht berücksichtigt. Der Rezeptorstatus spielt jedoch in der Praemenopause nur eine untergeordnete Rolle.
1. **Tumorgeweberezeptor negativ, fehlender Lymphknotenbefall:** Gute Prognose; 5-Jahres-Überlebensrate: 70%. Keine Kontraindikation zur Therapie mit hormonalen Kontrazeptiva. Vorzugsweise sollten monophasische Kombinationspräparate eingesetzt werden.
  2. **Tumorgeweberezeptor negativ, axilläre Lymphknoten metastatisch befallen:** Schlechte Prognose; 5-Jahres-Überlebensrate: 45%, vgl. auch 4. Da sich das Schicksal dieser Patienten, d. h. der Krankheitsverlauf zum überwiegenden Teil innerhalb der ersten fünf Jahre entscheidet, bestehen 3-(5) Jahre nach der Primärtherapie keine Bedenken gegen die Therapie mit Sexualhormonen.
  3. **Tumorgeweberezeptor positiv, fehlender axillärer Lymphknotenbefall:** Gute Prognose; 5-Jahresüberlebensrate: 90%. Therapie mit Gestagenen (z. B. Mikropille) bzw. Depotgestagenen (z. B. Dreimonatsspritze) ist möglich. Auch eine Kombinationspille wird derzeit nicht als kontraindiziert angesehen.
  4. **Tumorgeweberezeptor positiv, metastatischer Befall der axillären Lymphknoten:** Schlechte Prognose; 5-Jahres-Überlebensrate: 60%. Alternative Methoden z. B. Spirale bzw., wenn Familienplanung abgeschlossen Tubensterilisation, vorschlagen. Nach Chemotherapie Klärung, ob hypergonadotrope Amenorrhoe Kontrazeption mit reinen Gestagenen (z. B. Minipille) bzw. Depotgestagenen (z. B. Dreimonatsspritze) möglich, vgl. auch 2.
- c) Noch offene Fragen sind**
- Welche anderen Noxen (z. B. Pestizide?) haben eine kokarzinogene Wirkung?
  - Einfluß der verschiedenen Noxen auf die unterschiedliche histologische Differenzierung der Mammakarzinome.
  - Welche Stadien der Karzinogenese werden durch kontrazeptive Steroide beeinflusst?
  - Genetisch bedingtes Mammakarzinomrisiko; Möglichkeit der Risikoerkennung durch gentechnologisches Screening?
- Ovarialkarzinom**
- Die Inzidenzrate des Ovarialkarzinomes beträgt weltweit 3–15 Fälle pro 100.000 Frauen pro Jahr. In 75% der Fälle liegt ein epithelialer Tumor vor, in 50% ist bereits das Stadium der Metastasierung er-

reicht, und die 5 Jahres-Überlebensrate beträgt nur < 40%.

Während gutartige Ovarialtumore vorzugsweise um das 20. Lebensjahr und zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auftreten, kommen die malignen Neubildungen vor allem in der Postmenopause (60.–70. Lebensjahr) vor.

Epitheliale Ovarialkarzinome kommen häufiger vor bei weniger fertilen Frauen und Nullipara, deshalb erschien der offensichtlich protektive Effekt der Pille gegenüber einem Ovarialkarzinom verwirrend; neuere Studien sprechen jedoch gegen diese negative Assoziation.

### Pathophysiologie

- Erkrankung der epithelialen Oberfläche des Ovars, die sich aus dem Zölomepithel des Embryos bildet.
- Vermehrte mitotische Aktivität im Bereich des Ovarialepithels wie z.B. durch Ovulation erhöht Inzidenz bzw. umgekehrt Inzidenzabnahme bei Anovulation und bei Status nach Tubensterilisation.

### Einfluß oraler hormonaler Kontrazeptiva

Wichtigste medizinische Studien. Insgesamt 15 Fallkontrollstudien und 2 Kohortenstudien:

- Fallkontrollstudien: Newhouse et al. 1977; Casagrande et al. 1979; Weiss et al. 1981; Willett et al. 1981; Hildreth et al. 1981; Rosenberg et al. 1982; Cramer et al. 1982; Tzonou et al. 1984; La Vecchia et al. 1986; Wu et al. 1988; Booth et al.

**Tabelle 13.10. Ovarialkarzinom:** Fallkontrollstudien über den Zusammenhang zwischen der Anwendung oraler hormonaler Kontrazeptiva und dem Ovarialkarzinomrisiko

Originalautor und Jahr	Fallzahl	Kontrollen
Newhouse (1977)	300	600
Casagrande (1979)	150	150
Hildreth (1981)	62	1068
Weiss (1981)	112	552
Willett (1981)	47	464
Cramer (1982)	144	139
Rosenberg (1982)	136	539
Tzonou (1984)	150	250
La Vecchia (1986)	406	1282
Cancer and Steroid Hormone Study (1987)	492	4228
Wu (1988)	188	619
Booth (1989)	213	420
Hartge (1989)	189	209
Shu (1989)	172	172
WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives (1989)	368	2397

1989; Hartge 1989; Shu et al. 1989; WHO 1989b; die größte Fallkontrollstudie: CASH (Cancer and Steroid Hormones) Study in den USA 1987.

- Kohortenstudien: Beral et al. 1988.

**Gesamtrisiko.** Der Zusammenhang zwischen der Anwendung von oralen hormonalen Kontrazeptiva und dem Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, wurde in 15 Fall-Kontrollstudien untersucht (Tabelle 13.10–13.12). In 13 Studien betrug das relative Risiko weniger als 1,0 für Frauen, die orale Kontrazeptiva eingenommen hatten. Das relative Risiko aller 15 Studien betrug zusammengefaßt 0,7 (Stanford 1991).

- Die protektive Wirkung der Pille wurde durch 2 englische Kohortenstudien bestätigt: RR 0,3 (0,1–0,7) bzw. 0,6 (0,3–1,4) (Vessey et al. 1987; Beral et al. 1988).

### Tumortyp

- Die Pille schützt sowohl vor malignen Ovarialtumoren als auch vor Borderline-Tumoren (CASH-Studie 1987; Harlow et al. 1988); weiterhin vor allen wichtigen histologischen Subtypen des epithelialen Ovarialkarzinoms (Weiss et al. 1981; CASH-Studie 1987a).
- zwei Studien konnten keine protektive Wirkung gegenüber muzinösen Ovarialtumoren zeigen (Cramer et al. 1982; WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives 1989).

### Einnahmedauer und Einnahmezeitpunkt

- Das relative Risiko nahm in den meisten Studien mit zunehmender Einnahmedauer ab. In der großen Fallkontrollstudie, der Cancer and Steroid Hormone Studie in den USA (CASH-Studie 1987a), betrug das relative Risiko – verglichen mit Frauen ohne orale Kontrazeption in der Anamnese – 0,2 (0,1–0,4) für Frauen, die die Pille länger als 10 Jahren eingenommen haben.

**Beginn der Schutzwirkung.** Die Schutzwirkung der Pille in Bezug auf das Ovarialkarzinom setzt mit einer zeitlichen Verzögerung von mehreren Jahren ein.

**Dauer der Schutzwirkung.** Nach Absetzen der Pille dauert die Risikoabnahme mehrere Jahre an. In der CASH-Studie betrug das relative Risiko bei Frauen mehr als 15 Jahre nach Absetzen der Pille immer noch 0,5 (0,4–0,8).

**Tabelle 13.11. Ovarialkarzinom:** Fallkontrollstudien über die Anwendung oraler hormonaler Kontrazeptiva und dem Ovarialkarzinomrisiko. (Nach WHO 1992e)

Autoren	Land	Ovarialkarzinome		Relatives Risiko (95% Vertrauensbereich)
		Alter	Fallzahl	
Newhouse et al. (1977)	UK	Alle Altersgruppen	300	0,6
Casagrande et al. (1979)	USA	25–49	150	0,7 <sup>a</sup>
Weiss et al. (1981)	USA	35–54	112	0,6
Willett et al. (1981)	USA	30–55	47	0,8 (0,4–1,5)
Hildreth et al. (1981)	USA	45–74	62	0,5 (0,2–1,5)
Rosenberg et al. (1982)	USA	–59	136	0,6 (0,4–0,9)
Cramer et al. (1987)	USA	–59	144	0,4 (0,2–1,0)
La Vecchia et al. (1986)	Italien	–60	209	0,6 (0,3–1,0)
Cancer and Steroid Hormones Study (1987)	USA	20–54	546	0,6 (0,5–0,7)

<sup>a</sup> Anwendung über mehr als 6 Monate.

**Tabelle 13.12. Ovarialkarzinom:** Fallkontrollstudien über die Anwendung oraler hormonaler Kontrazeptiva und dem Ovarialkarzinomrisiko. (Nach Vessey 1990)

Autoren	Zunehmende Schutzwirkung durch längere Anwendungsdauer?	Nachhaltige Schutzwirkung nach Anwendungsende?
Newhouse et al. (1977)	keine	keine
Casagrande et al. (1979)	Ja	keine
Weiss et al. (1981)	Nicht nach 3 Anwendungsjahren	keine
Willett et al. (1981)	Nein	keine
Hildreth et al. (1981)	Keine Daten	Keine Daten
Rosenberg et al. (1982)	Ja	Für mindestens 10 Jahre
Cramer et al. (1982)	Nicht nach 3 Anwendungsjahren	Für mindestens 10 Jahre
La Vecchia et al. (1986)	Ja	Für mindestens 6 Jahre
Cancer and Steroid Hormones Study (1987)	Ja	Für mindestens 15 Jahre

**Alter**

- Zwei der größten Fallkontrollstudien zeigten eine Riskozunahme bei steigendem Alter bei der Ersteinnahme von OC (CASH-Studie 1987a; WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives 1989).
- Die meisten Studien sprechen dafür, daß die Schutzwirkung von oralen Kontrazeptiva altersunabhängig ist, obwohl dies noch nicht endgültig geklärt ist (Stanford 1991).

**Parität**

- Die Schutzwirkung ist unabhängig von der Parität (CASH-Studie 1987a; Beral et al. 1988), was jedoch durch die Untersuchungen von Rosenberg et al. (1982) und der WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives (1989) nicht bestätigen konnten.
- In der WHO-Studie, die hauptsächlich in Entwicklungsländern durchgeführt wurde, hatten Frauen mit einer Geburtenzahl von mehr als 5 und der Einnahme oraler Kontrazeptiva ein relatives Risiko von 0,7 (0,4–1,5) im Vergleich zu Frauen mit der gleichen Geburtenzahl ohne

Einnahme der Pille (WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives 1989).

- Die Risikoabnahme bei OC-Einnahme scheint nicht in Zusammenhang mit der OC-bedingten Sterilität zu stehen (ein Risikofaktor für das Ovarialkarzinom, welcher meist in negativem Zusammenhang zum OC-Gebrauch steht).

**Zusammensetzung der Präparate.** Nach der CASH-Studie gibt es keinen Zusammenhang zwischen der protektiven Wirkung und der Dosis des Östrogens oder Gestagens in Kombinationspillen.

**Nichtepitheliale Ovarialkarzinome.** Das Risiko unter OC-Einnahme an einem nichtepithelialen Ovarialkarzinom zu erkranken, wurde in 2 Fallkontrollstudien in China (Shu et al. 1989) und in den USA (CASH-Studie 1987a) untersucht. Nichtepitheliale Ovarialtumore kamen in 18 und 10% der Fälle vor, bezogen auf sämtliche in den beiden Studien vorkommenden Karzinome. Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund der niedrigen Fallzahlen schwer zu interpretieren.

In der chinesischen Fallkontrollstudie (Shu et al. 1989) betrug bei OC-Einnahmerinnen das relative Risiko für ein nichtepitheliales Ovarialkarzinom (alle Typen) 1,0.

In der CASH-Studie (1987a) lag das relative Risiko eines Ovarialkarzinoms vom Keimzelltyp bei 1,6 für die Frauen, die jemals die Pille genommen haben, im Vergleich zum relativen Risiko von 1,0 bei Frauen mit einer Einnahmedauer der Pille von mehr als 5 Jahren. Für Ovarialkarzinome vom Keimzellstromatyp schwankte das relative Risiko mit dem Alter. Frauen unter 45 Jahren, die irgendwann einmal die Pille eingenommen haben, hatten ein relatives Risiko von 1,4, wobei kein Fall auftrat bei Frauen, die 45 Jahre oder älter waren und gleichzeitig die Pille eingenommen hatten.

### Zusammenfassung

#### a) Ovarialkarzinom und Pille

- Die Einnahme von oralen hormonalen Kontrazeptiva schützt vor epithelialen Ovarialkarzinomen.
- Die Pille (EE  $\geq$  50  $\mu$ g) ist das einzige Medikament, das wirkungsvoll vor dem Ovarialkarzinom schützt.
- Die Risikoabnahme steht in Zusammenhang zu der Einnahmedauer der orale hormonalen Kontrazeptiva; eine Einnahmedauer von mehr als 5 Jahren führt zu einer 50%igen Risikoreduktion. Die protektive Wirkung hält für mehr als 10 Jahre nach Absetzen der oralen hormonalen Kontrazeption an.
- Es gibt nur unzureichende Daten, inwieweit die Pille die Entstehung sowohl nichtepithelialer Ovarialkarzinome als auch gutartiger Ovarialtumoren (bei ausreichender ovarieller Hemmung sind Ovarialzysten seltener) beeinflusst.

#### b) Hormonelle Kontrazeption bzw. Hormonsubstitution nach Ovarialkarzinom

- einseitige Ovariectomie ohne Hysterektomie bei z. B. Borderline-Tumor: OC-Einnahme möglich, da Pille eher protektiv.
- Beidseitige Ovariectomie mit/ohne Hysterektomie: Hormonsubstitution durch Kombinationspräparate (Östrogene/Gestagene).

#### c) Offene Fragen

- Risikoreduktion durch Low-dose- (30–35  $\mu$ g EE) und Ultra-low-dose- (< 30  $\mu$ g EE) Pillen.
- Risikoreduktion durch Dreiphasenpillen?
- Dauer der protektiven Wirkung: lebenslang?
- Risikoreduktion bei muzinösen epithelialen Tumoren?

- Risikoreduktion bei nicht-epithelialen Tumoren?
- Altersabhängigkeit der Schutzwirkung?
- Genetisch bedingtes Risiko für Ovarialkarzinom, Tumormarker, Screeningmöglichkeiten?

### Endometriumkarzinom

Das Endometriumkarzinom macht den größten Teil der uterinen Neoplasien aus. 1980 wurden 149000 neue Fälle weltweit erhoben. Die Krankheitsrate steigt nach dem 40. Lebensjahr an. Hohe Inzidenzraten kommen bei weißen nordamerikanischen Frauen, auf Hawaii und in Neuseeland vor, während die Erkrankung unter der asiatischen Bevölkerung eher selten vorkommt (Muir et al. 1987).

Als Risikofaktoren für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms gelten Adipositas, Diabetes mellitus, Anovulation, polyzystische Ovarien, Kinderlosigkeit, frühe Menarche und späte Menopause (Kelsey u. Hildreth 1983). Man nimmt an, daß die Entstehung eines endometrialen Karzinoms abhängig ist von der endogenen Östrogenstimulation bei gleichzeitig mangelhafter zyklischer Progesteronproduktion (Key u. Pike 1988; Ziel 1982).

### Einfluß oraler hormonaler Kontrazeptiva

Das Risiko eines Endometriumkarzinoms unter Einnahmerinnen von oralen hormonalen Kontrazeptiva wurde in 11 Fallkontrollstudien, die auch in Tabelle 13.13 und 13.14 dargestellt sind, und in 3 Kohortenstudien untersucht (Ramcharan et al. 1981; Beral et al. 1988; Trapido 1981). Obwohl viele der Studien sehr klein waren, konnte eine protekti-

**Tabelle 13.13.** Endometriumkarzinom: Fallkontrollstudien über den Zusammenhang zwischen der Anwendung oraler hormonaler Kontrazeptiva und dem Endometriumkarzinomrisiko. (Nach WHO et al. (1992e))

Originalautor und Jahr	Fallzahl	Kontrollen
Horwitz (1979)	83/104 <sup>a</sup>	50/87
Weiss (1980)	110	249
Kaufman (1980)	152	516
Hulka (1982)	79	203
Kelsey (1982)	37	342
Henderson (1983)	110	110
La Vecchia (1986)	170	1282
Pettersson (1986)	108	113
Cancer and Steroid Hormone Study (1987)	433	3191
WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives (1988)	130	835
Koumantaki (1989)	83	164

<sup>a</sup> Die Fallserien in dieser Studie könnten sich überschneiden haben.

**Tabelle 13.14. Endometriumkarzinom:** Fallkontrollstudien über die Anwendung oraler hormonaler Kontrazeptiva und dem Endometriumkarzinomrisiko. (Nach Vessey 1990)

Autoren	Land	Fälle mit Endometriumkarzinom		Relatives Risiko im Verhältnis von stets und niemals angewandten Pillen (95% Vertrauensbereich)
		Altersspektrum	Anzahl	
Weiss u. Sayvetz (1980)	USA	35–54	117	0,5 (0,1–1,0)
Kaufman et al. (1980)	USA	–59	154	0,5 (0,3–0,8)
Kelsey et al. (1982)	USA	45–74	167	0,6
Hulka et al. (1982)	USA	–59	79	0,4
Henderson et al. (1983)	USA	–45	127	0,5
La Vecchia et al. (1986)	Italy	–60	170	0,6 (0,2–1,3)
Cancer and Steroid Hormones Study (1987)	Italy	20–54	433	0,6 (0,3–0,9)

ve Wirkung der oralen hormonalen Kontrazeptiva in allen Studien gefunden werden, mit Ausnahme von 2 Studien (Horwitz u. Feinstein 1979; Trapido 1981), welche beide methodische Fehler aufwiesen (Schlesselmann 1991).

**Einnahmedauer.** Eine Metaanalyse der Fallkontroll- und Kohortenstudien ergab eine Risikoabnahme für ein Endometriumkarzinom mit steigender OC-Einnahmedauer (Schlesselmann 1991). Die Risikoabnahme bei OC-Einnahme beträgt nach 1, 2, 4, 8 bzw. 12 Jahren 23%, 38%, 51%, 64% bzw. 70%.

**Histologie.** Die Risikoabnahme hängt nicht von den histologischen Subtypen des Endometriumkarzinoms ab (CASH-Studie 1987b; WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives 1988).

**Beginn der Schutzwirkung.** In einigen Studien beginnt die protektive Wirkung der Pille bereits nach kurzer Latenzphase nach Einnahmebeginn. In der Cancer and Steroid Hormone Studie (CASH-Studie 1987b) trat die Schutzwirkung jedoch erst nach 10 Jahren nach der ersten Einnahme der oralen Kontrazeptiva auf.

#### Dauer der Schutzwirkung

- Da das Endometriumkarzinom bei Frauen in geburtsfähigem Alter selten auftritt, müßte die protektive Wirkung nach Absetzen der Pille fortbestehen, um von praktischem Nutzen zu sein.
- In der CASH-Studie z. B. hatten Frauen mit einer Einnahmedauer der oralen Kontrazeptiva von mindestens 5 Jahren, 15 oder mehr Jahre zuvor, ein relatives Risiko von 0,3 (0,2–0,6).

#### Parität

- Das Risiko eines Endometriumkarzinoms nimmt allgemein mit der Parität ab.
- Zwei Studien zeigten, daß die protektive Wirkung der Pille bei Frauen mit hoher Geburtenzahl abnimmt (Henderson et al. 1983; CASH-Studie 1987b); dies konnte durch die WHO-Studie jedoch nicht bestätigt werden (WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives 1988).

**Verschiedenes.** Es ist unklar, ob der relative Schutz der oralen Kontrazeptiva noch von anderen Faktoren, wie z. B. dem Körpergewicht (Henderson et al. 1983; CASH-Studie 1987b), oder einer nachfolgenden Östrogensubstitution (Weiss et al. 1980; Kaufman et al. 1980; Hulka et al. 1982) abhängt.

**Zusammensetzung der Präparate.** Zwei große Fallkontrollstudien sprechen dafür, daß die Zusammensetzung der Pille keine Rolle spielt (Henderson et al. 1983; CASH-Studie 1987b).

#### Uterussarkom

Der Zusammenhang zwischen der oralen hormonalen Kontrazeption und dem seltenen Uterussarkom wurde in nur 1 Studie untersucht. In der WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives wurden 29 Frauen mit Uterussarkomen (in 24 Fällen ausgehend vom Corpus uteri und in 5 Fällen ausgehend von der Zervix) verglichen mit 198 Kontrollpersonen aus einem Krankenhaus (Schwartz et al. 1989). Obwohl die statistische Aussagekraft dieser Studie begrenzt ist, gab es keinen Anhalt für eine Beziehung zwischen der OC-Einnahme und der Entstehung eines Uterussarkoms; das relative Risiko wurde mit 0,9 angegeben.

## Zusammenfassung

### a) Endometriumkarzinom und Pille

- Orale hormonale Kontrazeptiva (Kombinationspräparate) ( $EE \geq 50 \mu\text{g}$ ) senken das Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken. Die Schutzwirkung hängt von der Einnahmedauer ab; das Erkrankungsrisiko nimmt nach einem Jahr um 20% und nach vier Jahren um 50% ab.
- Der protektive Effekt scheint bis zu 15 Jahren nach Absetzen der oralen Kontrazeption anzuhalten, jedoch beruht diese Feststellung auf den Ergebnissen einer einzigen Studie.

### b) Hormonsubstitution nach Endometriumkarzinom

Kombinationspräparate (Östrogen/Gestagen) sind möglich.

### c) Offene Fragen

- Risikoreduktion durch Low-dose- (30–35  $\mu\text{g}$  EE) und Ultra-low-dose- (<30  $\mu\text{g}$  EE) Pillen sowie Dreiphasenpillen?
- Einfluß des Körpergewichts auf die Schutzwirkung der Pille?

## Zervixkarzinom

Zervikale Neubildungen kommen relativ häufig vor, die Mehrzahl dieser Karzinome gehören zu den Plattenepithelkarzinomen. Es wird weltweit akzeptiert, daß dem invasiven Karzinom meistens eine prä-maligne Vorstufe, wie z. B. die Dysplasie oder das Carcinoma in situ, vorausgeht. Diese präinvasiven Stadien werden häufig unter dem Begriff „cervical intraepithelial neoplasia“ (= CIN) zusammengefaßt und sollten durch das zytologische Screening erfaßt werden.

Zervikale Adenokarzinome sind sehr selten und haben eine andere Pathogenese.

Epidemiologisch gesehen ist das Zervixkarzinom der zweithäufigste Tumor der Frau. 1980 wurden 465 600 neue Fälle in der Welt beobachtet, davon entfallen 80% auf die Entwicklungsländer, wo das Zervixkarzinom die häufigste maligne Neoplasie ist. Besonders hohe Inzidenzraten gibt es in Afrika (Subsahara-Region), Zentral- und Südamerika sowie in Südostasien.

Ein Zusammenhang zwischen dem Zervixkarzinom und der sexuellen Aktivität ist lange bekannt.

Als spezifische Risikofaktoren gelten: multiple Sexualpartner (sowohl des Mannes als auch der Frau), Aufnahme des Geschlechtsverkehrs in frühen Jahren und eine hohe Geburtenzahl (Brinton und Fraumeni 1986; Munoz u. Bosch 1989).

Weiterhin spielt ein spezieller Typ des menschlichen Papillomavirus bei der Ätiologie zervikaler Neoplasien eine Rolle (Munoz et al. 1989).

Das Zigarettenrauchen zählt ebenfalls zu den Risikofaktoren für die Entstehung eines Zervixkarzinoms, obwohl die Meinung diesbezüglich in der Literatur kontrovers ist (Munoz u. Bosch 1989; Winkelstein 1990).

## Einfluß oraler hormonaler Kontrazeptiva

- Medizinische Studien über den Zusammenhang zwischen der Pille und dem Zervixkarzinom sind schwierig zu interpretieren. Der Hauptgrund dafür ist, daß die Anwendung von oralen Kontrazeptiva von verschiedenen Parametern abhängen kann, wie z. B. dem Sexualverhalten; dies wiederum beeinflusst die Entstehung eines Zervixkarzinoms (Brinton 1991).
- Wird bei Fall-Kontrollstudien eine OC-Gruppe mit einer Diaphragma- oder IUD-Gruppe als Kontrollgruppe verglichen, so ist bei der Diaphragmagruppe der Einfluß des Spermas auf die Zervix, bei der IUD-Gruppe der Einfluß von Kupferionen auf die Zervix ein Faktor, der die Erkrankungsinzidenz in der Kontrollgruppe beeinflussen kann. Werden diese Gruppen sogar noch ohne Randomisation ausgewählt, besteht die Möglichkeit, daß persönliche Faktoren (u.a. sog. „life style“) die Auswahl der kontrazeptiven Methode und weiterhin des Sexualverhaltens bestimmen.
- Die meisten Studien berücksichtigen den potentiellen Einfluß des männlichen Sexualverhaltens (d. h. Promiskuität) nicht genug. Selbst wenn eine detaillierte Berücksichtigung aller sexuellen Risikofaktoren möglich wäre, würde dies wahrscheinlich nur ein grobes Maß zur Wahrscheinlichkeitsbeurteilung einer Exposition bezüglich sexuell übertragbarer infektiöser Erkrankungen darstellen.
- In vielen Gesellschaftsformen, in denen Frauen orale Kontrazeptiva einnehmen, wird auch oft eine gründlichere Vorsorge mit regelmäßigen Krebsabstrichen getroffen; dieses reduziert natürlich das Risiko der Entstehung eines invasiven Karzinoms, erhöht aber die Wahrscheinlichkeit, daß pathologische Zervixbefunde, wie z. B. die zervikale Dysplasie oder das Karzinoma, in



situ rechtzeitig entdeckt werden. In vielen Studien wurde die Vorsorgeanamnese der Frauen nicht erfaßt.

- Weiterhin muß die Pathogenese der zervikalen Neoplasie berücksichtigt werden. Es ist bekannt, daß sich Plattenepithelkarzinome der Zervix durch die Progression von normalem Epithel über das Stadium der Dysplasie und des Karzinoma in situ bis zum invasiven Karzinom entwickeln. Es ist daher möglich, daß orale Kontrazeptiva die Tumorgenese in jedem dieser Übergangsstadien beeinflussen. Bei einigen Studien wurden Patientinnen mit unterschiedlichen Krankheitsstadien in die Untersuchung mit eingeschlossen.

### Gesamtrisiko

- Die Hauptcharakteristika der verschiedenen Fall-Kontrollstudien sind in den Tabellen 13.15 und 13.16 zusammengefaßt.
- Obwohl einige Studien keine Beziehung zwischen der OC-Einnahme und dem Risiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken, finden konnten, spricht doch die Mehrzahl aller Studien, nach Berücksichtigung des sozioökonomischen Status, des Sexualverhaltens und der Vorsorgeanamnese, für ein erhöhtes Risiko unter Langzeiteinnahme der Pille. In den Kontrollstudien betrug das relative Risiko 1,5 (1,3 – 1,8) für Frauen, die orale Kontrazeptiva länger als 5 Jahre genommen hatten.

**Tabelle 13.15. Zervixveränderungen:** Fallkontrollstudien über den Zusammenhang zwischen der Anwendung oraler hormonaler Kontrazeptiva und dem Risiko einer zervikalen Neoplasie. (CIS Carcinoma in situ, CIN zervikale intraepitheliale Neoplasie) (Nach WHO 1992e)

Originalautor und Jahr	Erkrankung	Fallzahl	Kontrollen
Ory (1977)	Dysplasia/CIS	854/147	8553
Harris (1980)	CIN	190	422
Hellberg (1985)	CIN	140	280
Reeves (1985)	CIS/Invasives CA	156	309
WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives (1985)	Invasives CA	726	5246
Brinton (1986)	Invasives CA	479	789
La Vecchia (1986)	CIN/Invasives CA	202/225	202/225
Peters (1986)	Invasives CA	200	200
Celentano (1987)	Invasives CA	153	153
Ebeling (1987)	Invasives CA	129	275
Irwin (1988)	CIS	415/149	764
Molina (1988)		133	254
Brock (1989)		117	196
Cuzick (1989)	CIN/Invasives CA	135	135
Slattery (1989)	CIS/Invasives CA	266	408
Brinton (1990)	Invasives CA	759	1430
Mandelson (1990)	Invasives CA	140	181
Parazzini (1990)	Invasives CA	367	323

**Tabelle 13.16. Zervixkarzinome:** Seit 1980 veröffentlichte Fallkontrollstudien über Zervixkarzinome und orale hormonale Kontrazeptiva. (CIN zervikale intraepitheliale Neoplasie) (Nach Vessey 1990)

Studie	Land	Fallzahl	Berücksichtigung der Anzahl der Sexualpartner (Kontrollgruppe)	Relatives Risiko der längsten Dauer der Anwendergruppe
Harris et al. (1980)	UK	190 (CIN)	Ja	10 + Jahre, 2,1
World Health Organization (1985)	Verschiedene	698 (Invasives Ca)	Ja	>5 Jahre, 1,5
Hellberg et al. (1985)	Schweden	140 (CIN)	Ja	>5 Jahre, 1,0
Clarke et al. (1985)	Kanada	250 (CIN)	Ja	OC früher, 1,7
Reeves et al. (1985)	Panama	156 (meist invasives Ca)	Ja	OC früher, 1,8
Brinton et al. (1986)	USA	481 (Invasives Ca)	Ja	5 + Jahre, 1,9
La Vecchia et al. (1986)	Italien	225 (Invasives Ca)	Ja	>2 Jahre, 2,9
		202 (CIN)	Ja	>2 Jahre, 0,9
Ebeling et al. (1987)	BRD	129 (Invasives Ca)	Ja	7 + Jahre, 1,8

- Ein Zusammenhang zwischen der Pille und der zervikalen Neoplasie konnte auch in 4 Kohortenstudien gefunden werden (Beral et al. 1988; Peritz et al. 1977; Vessey et al. 1983; Andolesk et al. 1983). Allerdings waren die Ergebnisse aufgrund der oben genannten Faktoren schwierig zu beurteilen. Der enge Zusammenhang zwischen der zervikalen Neoplasie und der oralen Kontrazeption, die von Peritz et al. (1977) beschrieben wurde, kann vom Sexualverhalten abhängen (Swan und Brown 1981). In 51 Studien (21 Fallkontrollstudien, 18 Vergleichsstudien und 12 Kohortenstudien), die von Delgado-Rodriguez et al. durchgeführt wurden, fand man ein relatives Risiko von 1.5 (1.3–1.8) für eine zervikale Dysplasie und für ein Carcinoma in situ sowie ein relatives Risiko von 1.2 (1.1–1.4) für ein invasives Zervixkarzinom. Es wird außerdem von einem Initiatoreffekt der oralen Kontrazeptiva ausgegangen (Delgado-Rodriguez et al. 1992).

#### Einnahmedauer

- In der Oxford-Family-Planning-Association Studie stieg die Inzidenz der zervikalen Neoplasie (präinvasiv und invasiv) von 0,9 pro 1000 Frauenjahren bei Frauen mit einer Einnahmedauer der Pille von bis zu 2 Jahren, auf 2,2 bei Frauen mit einer Einnahmedauer der Pille von 8 Jahren (Vessey et al. 1983).
- Auch Andolesk et al. (1983) fanden mehr zervikale Neoplasien bei langer OC-Einnahmedauer, obwohl die Follow-up-Phase dieser Studie mit 4,5 Jahren sehr kurz war. In beiden dieser Studien traten alle Fälle von invasiven Zervixkarzinomen bei Frauen auf, die zuvor die Pille genommen hatten.
- In der Studie des Royal College of General Practitioners (Beral et al. 1988) wurden die Ergebnisse nach folgenden Variablen korrigiert: Alter, sozioökonomischer Status, Geburtenzahl, Rauchgewohnheiten, sexuell übertragbare Krankheiten in der Anamnese und der Anzahl zervikaler Krebsabstriche. Das Risiko eines Ca in situ der Zervix und des invasiven Karzinoms stieg mit der Einnahmedauer der Pille an; die Inzidenz bei Frauen, die die Pille 10 Jahre oder länger genommen hatten, war bis zu 4mal höher als die der Frauen, die noch nie die Pille genommen haben.
- Der Zusammenhang zwischen der Einnahme der Pille und der zervikalen Neoplasie beruht hauptsächlich auf Fall-Kontrollstudien. Ein Teil der Studien konnte zeigen, daß das Risiko bei Frauen höher ist, die die Pille erst seit kurzem nehmen, im Vergleich zu denjenigen, die die Pille früher einmal genommen haben (Ebeling et al. 1987; Mandelson et al. 1990; Parazzini et al. 1990).

**Alter.** Weder das Alter einer Frau bei der Ersteinahme der Pille noch das Intervall seit der ersten Pilleneinnahme scheinen eine Rolle zu spielen.

**Sexualverhalten.** Nach Parazzini et al. (1990) ist das relative Risiko unter der Pille höher bei Frauen mit multiplen Geschlechtspartnern, während zwei andere Studien größere Bedeutung in genitalen Infektionen sahen (WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives 1985; Brinton et al. 1986).

**Parität.** Eine Risikozunahme bei OC-Nehmerinnen soll auch bei Frauen mit hoher Geburtenzahl bestehen (Parazzini et al. 1990; Brinton et al. 1986).

**Zusammensetzung der Pille.** Zwei Studien zeigten ein höheres Risiko für zervikale Neoplasien unter den Benutzerinnen oraler Kontrazeptiva mit hoher Östrogenkomponente, jedoch war die Bedeutung der Dosis und der Einnahmedauer schwer zu beurteilen (Brinton et al. 1986; Brock et al. 1989).

#### Adenokarzinom der Zervix

Ein Zusammenhang zwischen der OC-Einnahme und dem Auftreten eines Adenokarzinoms der Zervix wurde von Dallenbach-Hellweg aufgrund einer Studie mit 28 Fällen vermutet (Dallenbach-Hellweg 1984); die Mehrzahl dieser Fälle hat die Pille längere Zeit eingenommen. Gleichzeitig zeigen deskriptive vermehrt zervikale Adenokarzinome bei jungen Frauen; als mögliche Erklärung hierfür wurde die Pille angesehen (Peters et al. 1986; Schwartz und Weiss 1986; Chilvers et al. 1987).

In zwei Fallkontrollstudien war das relative Risiko eines Adenokarzinoms unter oralen Kontrazeptiva größer als das einer Plattenepithelneoplasie (Brinton et al. 1986; Brinton et al. 1990). In drei anderen Studien wurden solche Unterschiede jedoch nicht gefunden (Persson et al. 1985; Parazzini et al. 1988; Jones und Silverberg 1989).

#### Zusammenfassung

##### a) Zervixkarzinom und Pille

- Die Beurteilung, ob ein Zusammenhang zwischen der Pille und dem Risiko für ein Platten-

epithelkarzinom der Zervix oder Karzinoma in situ besteht oder nicht, wird durch eine Vielzahl von interferierenden Faktoren erschwert.

- Neuere Studien lassen vermuten, daß die Einnahme der Pille für mehr als 5 Jahre zu einem leichten Anstieg des relativen Risikos für zervikale Neoplasien führt (1,3 bis 1,8).
- Eine wichtige Rolle neben dem Sexualverhalten, HPV-Virusinfektionen scheint das Zigarettenrauchen zu spielen.

#### b) Kontrazeption/Hormontherapie nach Zervixkarzinom

- Status nach Konisation bzw. Dysplasie bei Ca in situ.
  - Keine oralen hormonalen Kontrazeptiva (Östrogene/Gestagene); Infektion mit Papillomaviren ausschließen (evtl. Kondom), Intrauterinpressar oder je nach Situation bei abgeschlossener Familienplanung Tubensterilisation.
- Status nach Hysterktomie bei Ca in situ.
  - Keine Kontrazeption erforderlich.
- Status nach Wertheim'scher Radikaloperation.
- Status nach Ovarektomie:
  - Hormonsubstitutionstherapie mit Kombinationspräparaten (Östrogene/Gestagene)
  - Ovarien belassen:
  - keine spezifische Therapie notwendig.

#### c) Offene Fragen

- Die Bedeutung von möglichen infektiösen Noxen, wie z. B. des menschlichen Papillomavirus, hinsichtlich der Risikobeurteilung bezüglich der OC-Anwendung und der Entstehung eines Zervixkarzinoms ist noch weitgehend unklar.
- Es gibt nur ungenügende Daten, was den Zusammenhang zwischen oralen Kontrazeptiva und der Entstehung eines Adenokarzinoms der Zervix betrifft.
- Weitere Studien sollten die Frage klären, ob der Zusammenhang zwischen dem Langzeitgebrauch der Pille und dem Risiko an einem Zervixkarzinom zu erkranken, rein zufällig ist. Weitere Studien wären möglich, wenn das infektiöse Agens, was in die Entstehung der zervikalen Neoplasie verwickelt ist, gefunden würde.

## 2. Kardiovaskuläre Todesfälle

Die Ergebnisse der älteren Studien mit hochdosierten Präparaten lassen sich nicht auf die niedrigdosierte Pille (Mikropille) übertragen. Nach Vessey

**Tabelle 13.17.** Studienkollektiv: Ethinylestradioldosis und Häufigkeit tiefer Beinvenenthrombose (234218 Pillennehmerinnen) (Gerstman 1991)

Östrogendosis	Anzahl der Thrombosefälle	Anzahl auf 10000 Frauenjahre
< 50 µg	53	4,2
50 µg	69	7,0
> 50 µg	20	10

(1990) dürfte unter der niedrigdosierten Pille (30 µg EE) die Inzidenz von Todesfällen bei 1–2 pro 100000 Frauen pro Jahr liegen. Der Hauptrisikofaktor ist das Rauchen; weiterhin werden Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel (u.a. Diabetes mellitus), Hypertonie, angeborene Gerinnungsdefekte (Mangel an Antithrombin III, Protein C und Protein S) und Lipidstoffwechselstörungen diskutiert (Abb. 13.1).

Unter der Anwendung der Mikropille (30 µg EE) treten weniger venöse tiefe Beinvenenthrombosen im Vergleich zu höherdosierten (50 mg EE) Präparaten auf (Gerstman et al. 1991) (siehe Tabelle 13.17).

Hinsichtlich der OC-Anwendung nach kardiovaskulären Erkrankungen siehe absolute und relative Kontraindikationen (Tabelle 13.23, S. 441).

**Erwünschte Wirkungen.** Als positive Wirkungen werden ein Rückgang der Menorrhagien, der gutartigen Brusttumoren, der Dysmenorrhöen, der Eisenmangelanämie, der prämenstruellen Spannung sowie von Akne und Ovarialzysten beobachtet. Die Wirkungen und unerwünschten Begleiterscheinungen der kombinierten oralen hormonalen Kontrazeptiva sind in den Tabellen 13.18 und 13.19 dargestellt.

- *Ovarialkarzinom:* Unter Einnahme der Pille nimmt die Inzidenz um 50% ab; die Schutzwirkung bleibt auch nach Absetzen der Pille bis 15 Jahre bestehen (Ory 1984; Vessey 1990).
- *Endometriumkarzinom:* Unter Einnahme der Pille nimmt die Inzidenz je nach Dauer der Einnahme um mindestens 50% und mehr ab; die Schutzwirkung bleibt auch nach Absetzen der Pille bis 15 Jahre bestehen (Ory 1984; Vessey 1990).
- *Entzündliche Genitalerkrankungen:* Die Häufigkeit von Entzündungen im kleinen Becken nimmt durch die Gestagenwirkung am Zervixschleim mit Aszensionshemmung der pathogenen Keime um 50% ab (Vessey 1990).

**Tabelle 13.18.** Erwünschte Wirkungen der kombinierten oralen hormonalen Kontrazeptiva. (↑ = erhöht, ↓ = erniedrigt) (Großbritannien und Wales, nach Vessey 1989)

Erwünschte Wirkungen: Schutz gegen (Klinikeinweisung)	Relatives Risiko		Beeinflussung durch	
	Anwendung gegenwärtig	Anwendung früher	Anwendungsdauer	Formulierung
Menstruelle Probleme	0,75	1	Nein	Schutz ↓ bei „low-dose“ Pillen
Eisenmangelanämie	0,75	1	Nein	Schutz ↓ bei „low-dose“ Pillen
Gutartige Brusterkrankungen	0,5	1	Schutz ↑ wenn Anwendungsdauer ↑	Schutz ↑ wenn Progesteron ↑
Entzündungen im kleinen Becken	0,5	1	?	?
Funktionelle Ovarialzysten	0,25	1	Nein	Wahrscheinlich nicht
Epitheliäres Ovarialkarzinom	0,5	0,5	Schutz ↑ wenn Anwendungsdauer ↑	Wahrscheinlich nicht
Endometriumkarzinom	0,5	0,5	Schutz ↑ wenn Anwendungsdauer ↑	Wahrscheinlich nicht

**Tabelle 13.19.** Unerwünschte Begleiterscheinungen der kombinierten oralen hormonalen Kontrazeptiva. (↑ = erhöht) (Nach Vessey (1989))

Unerwünschte Wirkungen:	Relatives Risiko		Beeinflussung durch	
	Anwendung gegenwärtig	Anwendung früher	Anwendungsdauer	Formulierung
Akuter Myokardinfarkt (Klinikeinweisung/Tod)	2	1	Wahrscheinlich nicht	Risiko ↑ wenn Östrogen/Progesteron ↑
Thrombotischer Infarkt (Klinikeinweisung/Tod)	5	1	Wahrscheinlich nicht	?
Hämorrhagischer Infarkt (Klinikeinweisung/Tod)	1,5	1,5	Wahrscheinlich nicht	?
Venöse Thromboembolie (Klinikeinweisung/Tod)	5	1	Nein	Risiko ↑ wenn Östrogen ↑
Hepatozelluläres Adenom (Inzidenz)	50	50	Risiko ↑ wenn Anwendungsdauer ↑	Risiko ↑ mit höher dosierten Pillen
Hepatozelluläres Karzinom (Inzidenz)	3	3	Risiko ↑ wenn Anwendungsdauer ↑	?

Bei der Abwägung von Vor- und Nachteilen der Pille überwiegen bei den unter 40jährigen Frauen ohne Risikofaktoren (Adipositas, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und starkes Rauchen) eindeutig die Vorteile der Pille (s. Tabellen 13.6–13.16). Bei Frauen über 40 Jahre muß individuell verordnet werden, auf jeden Fall sind Risikofaktoren sorgfältig auszuschließen.

Außer zur Kontrazeption können Ovulationshemmer auch zur Behandlung solcher Erkrankungen (Symptome) eingesetzt werden, deren Häufigkeit bzw. Schweregrad unter diesen abnimmt (Tabelle 13.20).

## Pharmakologie der oralen hormonalen Kontrazeptiva

**Allgemeines.** Die hierzu verwendeten synthetischen Östrogene und Gestagene wurden im Hinblick auf die Grundstruktur in Kap. 3 dargestellt.

### Synthetische Östrogene

- Der First-pass-Effekt für Ethinylestradiol beträgt 52–62%, die Bioverfügbarkeit beträgt 38–48% (Goldzieher 1989).
- Die maximalen Blutspiegel treten 2–6 h nach oraler Gabe auf und betragen bei Einnahme von

Tabelle 13.20. Therapeutischer Einsatz von Ovulationshemmern

	Indikationen	Klinik (unter Pilleneinnahme)
Zyklusstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypermenorrhö, Menorrhagie</li> <li>– Oligo- und Polymenorrhö</li> <li>– Menstruationsverschiebung</li> <li>– Dysmenorrhö</li> <li>– Prämenstruelles Syndrom</li> </ul>	<p>Abnahme der menstruellen Blutung</p> <p>Zyklusnormalisierung durch regelmäßige Entzugsblutungen</p> <p>Vorverlegung sowie Hinausschieben der Blutung bei bestimmten Indikationen (z. B. Operation, Wettkämpfe, Urlaub)</p> <p>Abnahme der Dysmenorrhö durch Ovulationshemmung sowie Beeinflussung der Prostaglandinsynthese und -wirkung</p> <p>Abnahme der prämenstruellen Beschwerden (Gereiztheit, Depressionen, Ödeme), (Aldosteronantagonisten)</p>
Ovar	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ovarialzysten</li> </ul>	Abnahme der Ovarialzysten durch antigonadotropen Effekt
Haut	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Akne, Hirsutismus, Seborrhö</li> </ul>	Unterdrückung der ovariellen Androgensynthese durch antigonadotropen Effekt, Beeinflussung der Steroidogenese des Ovars – günstige Wirkung von Östrogenen und speziellen Gestagenen auf Haut und Hautanhangsgebilde
Mamma	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mammahypoplasie</li> <li>– Mastopathie</li> </ul>	Mäßige Volumenzunahme der Mammæ (ca. 10%); reversibel bei Absetzen der Pille
Verschiedenes	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Endometriose</li> </ul>	Abnahme der Mastopathiebeschwerden, selteneres Auftreten gutartiger Brusttumoren
		Besserung der Endometriose sowie Abnahme der Beschwerden (Dysmenorrhö, Menorrhagien und Dyspareunie)

Ethinylestradiol zwischen 20 und 200 pg/ml Maximalkonzentration. In Abhängigkeit des unterschiedlichen Landes, in dem die Untersuchung durchgeführt wurde, schwankt der maximale Serumspiegel nach Gabe von 50 µg Ethinylestradiol zwischen 110 pg/ml/m<sup>2</sup> (Nigeria) und 230 pg/ml/m<sup>2</sup> (USA).

- Die Halbwertszeit von Ethinylestradiol beträgt 10 h.
- Zur oralen hormonalen Kontrazeption wird zur Zeit fast nur das Ethinylestradiol eingesetzt.
- Das Mestranol (z. B. Neoeunomin) muß im Körper erst in die biologisch aktive Form – das Ethinylestradiol – konvertiert werden.

### Synthetische Gestagene

- Bei den synthetischen Gestagenen wurde versucht, die biologische Halbwertszeit durch Änderung des Grundgerüsts und Einführung einer Äthinylgruppe zu verlängern. Dies führt dazu, daß der First-pass-Effekt für das Norethisteron in der Leber 27–53%, die Bioverfügbarkeit 47–73% beträgt, währenddessen für das Levonorgestrel kein First-pass-Effekt auftritt und die Bioverfügbarkeit nahezu 100% ausmacht (Goldzieher 1989).
- Die Halbwertszeit von Norethisteron beträgt 7,5 h, die von Levonorgestrel 11,5 h.
- Bei der Entwicklung neuer Gestagene wird versucht, Substanzen einzusetzen, die eine hohe gestagene Partialwirkung (z. B. Ovulationshem-

mung) zeigen und wenig Einfluß auf den Stoffwechsel haben.

- Die verwendeten synthetischen Gestagene sind entweder Derivate des 19-Nortestosterons oder des 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterons.
- Alle Derivate des 19-Nortestosterons haben eine geringe androgene Restwirkung, die jedoch bei den Gestagenen der 3. Generation d. h. in der zur Kontrazeption eingesetzten Menge kaum eine klinische Rolle spielt.
- Die Derivate des 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterons (d. h. Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat) besitzen eine antiandrogene Wirkung und eignen sich insbesondere zur Therapie von Patientinnen mit Androgenisierungserscheinungen.
- *1. Generation der Gestagene:* Alle Derivate des Norethisterons, d. h. Norethisteronacetat, Lynestrenol, Norethynodrel, Ethynodioldiacetat müssen erst in das Norethisteron metabolisiert werden, um biologisch aktiv zu werden. Ihre androgene Restwirkung hängt von der eingesetzten Dosis ab (s. Kap. 3).
- *2. Zweite Generation der Gestagene:* Levonorgestrel (s. Kap. 3).
- *3. Generation der Gestagene:* Desogestrel, Norgestimat, Dienogest und Gestoden (s. Kap. 3).

Die Substanzen zeichnen sich durch eine hohe spezifische Wirkung und nur noch eine geringe androgene Restaktivität aus, die jedoch klinisch keine Rolle mehr spielt.

Während Gestoden, Levonorgestrel und Dienogest als Originalsubstanzen bereits biologisch aktiv sind, ist das Norgestimat als Ausgangssubstanz und in Form seines Hauptmetaboliten (17 $\alpha$ -Deacetylnorgestimat) biologisch aktiv. Das Desogestrel wird erst im Körper in das biologisch aktive 3-Ketodesogestrel umgewandelt.

- In den zur Zeit verfügbaren Mikropillen sind die Gestagene weitgehend stoffwechselneutral.

**Präparateübersicht**

- Über die Zusammensetzung der oralen hormonalen Kontrazeptiva informiert die Abb. 13.2 sowie die Tabelle 13.21. Diese Tabelle erleichtert die Verordnung von Pillen des gleichen Progestagens in verschiedenen Dosierungen. Die hierzu verwendeten synthetischen Östrogene und Gestagene wurden im Hinblick auf die Grundstruktur in Abb. 13.3 zusammengestellt.
- Einen Überblick über die Handelsnamen von oralen hormonalen Kontrazeptiva in Deutschland, Österreich und der Schweiz informiert Tab. 13.22.

**Anwendungshäufigkeit**

- In der Deutschland wenden zur Zeit 40–50% aller Frauen (d. h. 6–7 Millionen) im reproduktionsfähigen Alter die Pille zur Kontrazeption an (Riphagen et al. 1987).

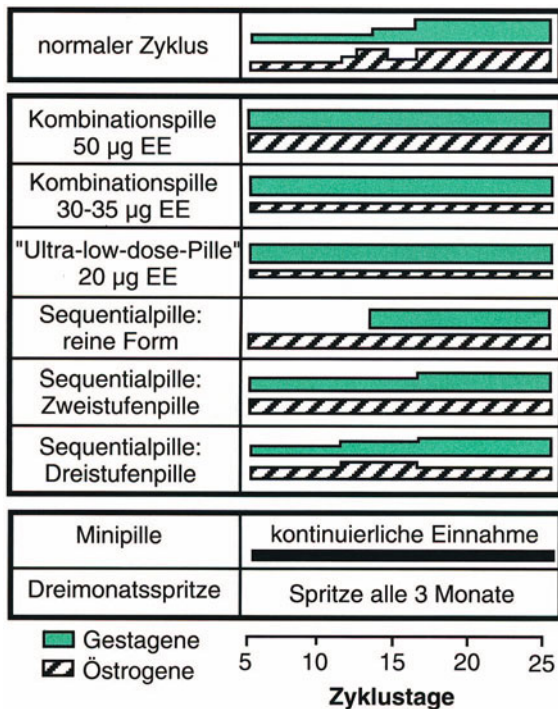
– In den USA ca. 8% der Frauen im reproduktionsfähigen Alter (Oddens et al. 1993).

**Verordnung hormonaler Kontrazeptiva**

Die Verordnung der Pille beruht auf der Indikation und dem Ausschluß von Risikofaktoren und Kontraindikationen und deren Erkennung in der Anamnese. Ebenfalls muß auf die klinischen Befunde und ergänzende Laborwerte geachtet werden.

**Anamnese**

- Vor der Verordnung der Pille sollte durch eine sorgfältige Familien- und Eigenanamnese festgestellt werden, inwieweit eine Belastung hinsichtlich genetischer (Mißbildung) sowie kardiovaskulärer Risiken für die hormonale Kontrazeption besteht (s. dort).
- Bei der Familienanamnese ist auch nach kardiovaskulären Komplikationen bei den Eltern vor dem 40. Lebensjahr zu fragen, da diese einen Hinweis geben können auf angeborene Störungen im Blutgerinnungssystem (z. B. Antithrombin III, Protein-C- und Protein-S-Mangel). Solche Störungen treten mit einer Inzidenz von 1:500 bis 1:5000 in der Bevölkerung auf und führen zu schweren, z.T. tödlich verlaufenden thromboembolischen Erkrankungen im Alter von 40 Jahren.
- Ferner ist nach Rauchgewohnheiten zu fragen, da Rauchen bei Pilleneinnahme der Hauptrisikofaktor für Thromboembolien ist. Umstritten ist die Anzahl von Zigaretten. Ein ernsthaftes Risiko ist bei einem Konsum von mehr als 20 Zigaretten pro Tag zu erwarten.
- Bei der Eigenanamnese ist zu klären, inwieweit eine kontrazeptive Methode erwünscht ist, die eine hohe (z. B. Pille, Intrauterinspirale) oder niedrigere kontrazeptive Sicherheit (z. B. Scheidendiaphragma) besitzt (Akzeptanz einer Schwangerschaft); die Auswahl der entsprechenden Methode sollte vor dem Hintergrund der Akzeptanz einer möglichen Schwangerschaft bzw. dem Wunsch nach einem Schwangerschaftsabbruch bei ungewollter Schwangerschaft erfolgen.
- Weiterhin spielen das Alter der Patientin und die abgeschlossene Familienplanung eine wichtige Rolle bei der Auswahl der kontrazeptiven Methode.



**Abb. 13.2.** Zusammensetzung der oralen hormonalen Kontrazeptiva in Abhängigkeit vom Zyklustag im Vergleich zur Minipille und Dreimonatsspritze

Tabelle 13.21. Zusammensetzung der oralen hormonalen Kontrazeptiva (EE in µg, Gestagene in mg)

	Gestoden		Desogestrel		Norgestimil		Ethinyl-19-nortestosteron (mg)		17α-Hydroxyprogesteronacetat (mg)	
	Levonorgestrel (LNG) oder Norgestrel (NG)	Norethisteron	Norethisteronacetat	Lynestrenol	Chlormadinonacetat	Cyproteronacetat				
Östrogenanteil > 50 µg EE	Eugynon Stedril 50 EE + 0,5 NG		Etalonin 50 EE + 2,5 Orlist 21 50 EE + 1		Lyn-ratiopharm Lyndiol 50 EE + 2,5 Anaacylin Ovovesta Pregnon 28 50 EE + 1		Gestamestrol <sup>b</sup> 100 MES + 3			
	Östrogenanteil ≅ 50 µg EE		Neogynon 21 bzw. 28 Stedril-d 50 EE + 0,25 Ediwal 21 Neo-Stedril 50 EE + 0,125		Ortho-Novum 1/50 50 MES + 1 Ovysmen 1/35 35 EE + 1 Conceptlan M Ovysmen 0,5/35 35 EE + 0,5		Yermonil 40 EE + 2 Ovovesta M 37,5 EE + 0,75		Diane 35 <sup>b</sup> 35 EE + 2	
Östrogenanteil < 50 µg EE Mikropille	Femovan Minulet 30EE + 0,075		Cilest 35 EE + 0,25		Microgynon Stedril-30 Stedril-28/30 Femranette micro Femigoa 30 EE + 0,15		Neorlist 21 30 EE + 0,6			
	Kombinationspräparate		Marvelon 30 EE + 0,15		Lovelle <sup>a</sup> 20 EE + 0,15					
Östrogenanteil ≅ 50 µg EE	Ovial 22 bzw. 28 Cycloso <sup>b</sup> 50 EE + 0,7 Tage 50 EE + 0,125 15 Tage				Perikursal 21 bzw. 28 Sequilar 21 bzw. 28 50 EE plus 0,05/11 Tage 0,125/10 Tage		Sinovula 50 EE + 1,0 11 Tage 50 EE + 2,0 10 Tage		Eunomin 21 100 MES + 0 11 Tage Androcur 50 Sequentialtherapie <sup>b</sup> 100 MES + 2,0 10 Tage Neo-Eunomin 50 EE + 1,0 11 Tage + Androcur 10 oder 50 25 – 100/5. – 14. Tag	
	Östrogenanteil < 50 µg EE Dreiphasenpillen	Milvane <sup>a</sup> 30 EE + 0,05 6 Tage 40 EE + 0,07 5 Tage 30 EE + 0,1 10 Tage		Pramino 35 EE + 0/180 7 Tage 35 EE + 0/215 7 Tage 35 EE + 0/250 7 Tage		Triquilar/ Triquilar 28 Trimordiol 21 bzw. 28 Triette 30 EE + 0,05 6 Tage 40 EE + 0,075 5 Tage 30 EE + 0,125 10 Tage		Ovanon/Ovanon 28 Lyn-ratiopharm Sequenz 50 EE + 0 7 Tage 50 EE + 2,5 15 Tage		
Sequentialpräparate						TriNovum 35 EE + 0,5 7 Tage 35 EE + 0,75 7 Tage 35 EE + 1,0 7 Tage				
	Keine Östrogene Mini- pillen			TriStep 30 EE + 0,05 6 Tage 50 EE + 0,05 5 Tage 40 EE + 0,125 10 Tage		Synphasec 35 EE + 0,5 7 Tage 35 DEE + 1,0 9 Tage 35 EE + 0,5 5 Tage				
		Micro-30 Wyeth Microlut 0 EE + 0,03		Micronovum 0 EE + 0,35		Exlutona 0 EE + 0,5				

<sup>a</sup> Zulassung beantragt.

<sup>b</sup> kontrazeptiv wirksam, aber nicht als Kontrazeptivum zugelassen

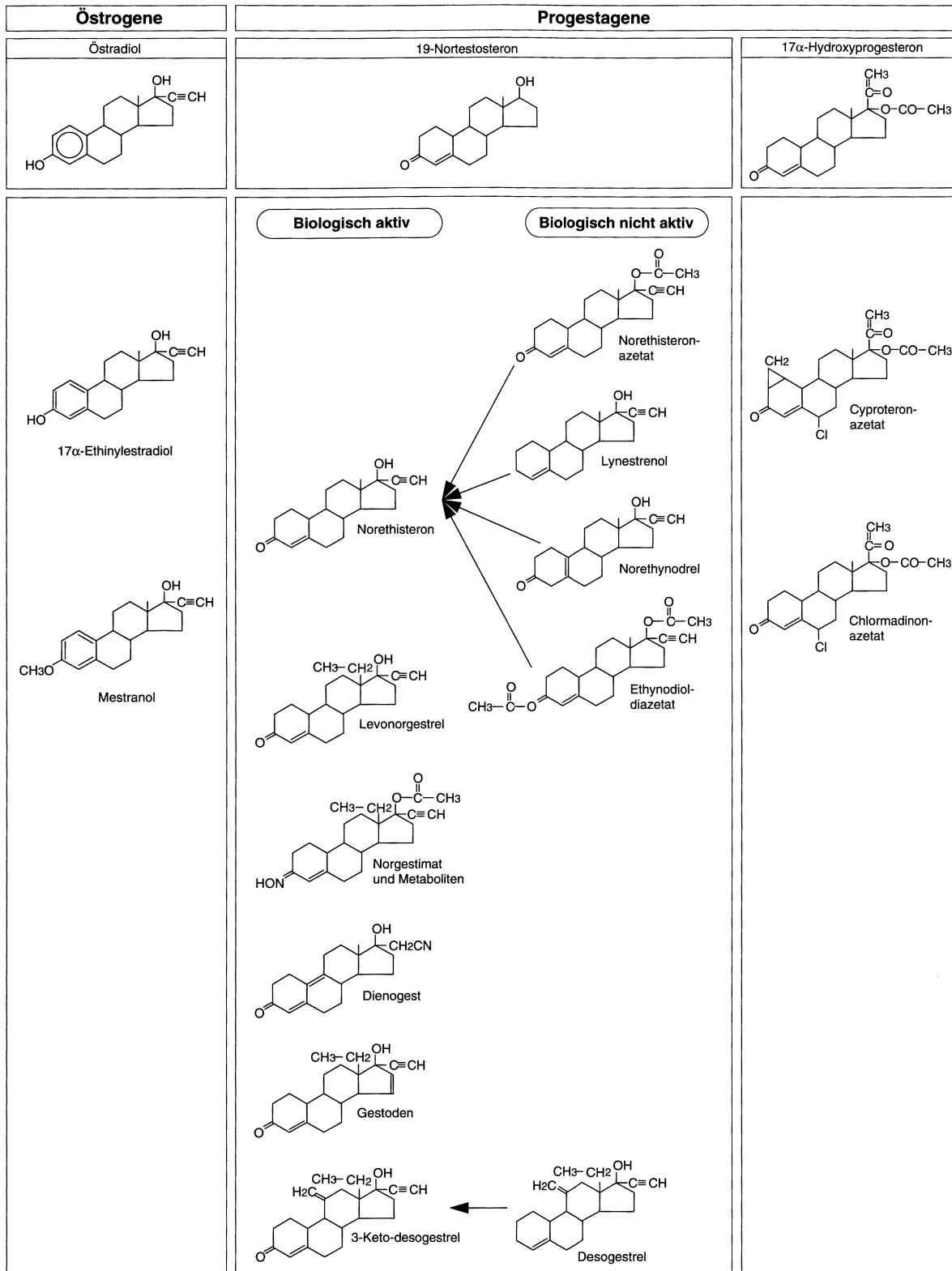


Abb. 13.3 Synthetische Östrogene und Gestagene in oralem Kontrazeptiva



**Tabelle 13.22.** Zusammenstellung der unterschiedlichen Handelsnamen von oralen hormonalen Kontrazeptiva in deutschsprachigen Ländern

Deutschland	Schweiz	Österreich	Zusammensetzung	[mg]
Anacyclin	Ovostat	–	Lynestrenol	1,0
–	Anacyclin 101	–	Ethinylestradiol	0,05
–	Anovlar 21	Anovlar	Lynestrenol	1,0
			Mestranol	0,1
Certostat			Norethisteronacetat	4,0
			Ethinylestradiol	0,05
Cilest	Cilest	Cileste	Dienogest	2,0
			Ethinylestradiol	0,05
Conceplan M	–	–	Norgestimat	0,250
			Ethinylestradiol	0,035
Cyclosa <sup>b,c</sup>			Norethisteron	0,5
			Ethinylestradiol	0,03
			7 blau: Ethinylestradiol	0,05
			15 weiß: Desogestrel	0,125
			Ethinylestradiol	0,05
Deposiston <sup>d</sup>			6 Tbl: Plazebo	
			2 weiß: Ethinylestradiolpropansulfonat	1,0
			2 rot: Norethisteronacetat	5,0
Diane 35 <sup>b</sup>	Diane 35	Diane Mite	Cyproteronacetat	2,0
			Ethinylestradiol	0,035
Ediwal 21	Microgynon 50	Microgynon 50	Levonorgestrel	0,125
			Ethinylestradiol	0,05
Etalontin 21	–	Etalontin 21	Norethisteronacetat	2,5
			Ethinylestradiol	0,05
–	Etalontin 28 Fe	Etalontin 28 Fe	21 rosa: Norethisteronacetat	2,5
			Ethinylestradiol	0,05
			7 rosa: Eisen II fumarat	30,0
Eugynon 21	–	–	Norgestrel	0,5
			Ethinylestradiol	0,05
Eugynon 28	–	–	21 weiß: Norgestrel	0,5
			21 weiß: Ethinylestradiol	0,05
			7 weiß: Plazebo	
Eunomin 21	–	–	11 weiß: Mestranol	0,1
			10 grün: Mestranol	0,1
			Chlormadinonacetat	2,0
Exlutona	Exlutona	–	Lynestrenol	0,5
Femovan	Gynera	Gynovin	Gestoden	0,075
			Ethinylestradiol	0,030
Femigoa			Levonorgestrel	0,150
			Ethinylestradiol	0,030
Femranette mikro	–	–	Levonorgestrel	0,05
			Ethinylestradiol	0,03
–	Normophasic	–	7 blau: Ethinylestradiol	0,05
			15 weiß: Lynestrenol	1,0
			Ethinylestradiol	0,05
Gestamestrol <sup>b</sup>			Chlormadinonacetat	3,0
			Ethinylestradiol	0,05
Gravistat 125			Levonorgestrel	0,125
			Ethinylestradiol	0,05
Lovelle	Mercilon	Mercilon	Desogestrel	150
			Ethinylestradiol	20
Lyndiol	Lyndiol	Lyndiol	Lynestrenol	2,5
			Ethinylestradiol	0,05
Lyn-ratiopharm	–	–	Lynestrenol	2,5
			Ethinylestradiol	0,05
Lyn-ratiopharm Sequenz	–	–	7 orange: Ethinylestradiol	0,05
			15 gelb: Lynestrenol	2,5
			Ethinylestradiol	0,05

<sup>a</sup> Zulassung zur Zeit beantragt.<sup>b</sup> Nicht als Kontrazeptivum zugelassen.<sup>c</sup> Identisch mit Oviol.<sup>d</sup> Einwochenpille

Tabelle 13.22 (Fortsetzung)

Deutschland	Schweiz	Österreich	Zusammensetzung	[mg]
Marvelon	Marvelon	Marvelon	Desogestrel	0,15
			Ethinylestradiol	0,03
Microgynon 21	Microgynon 30	Microgynon 30	Levonorgestrel	0,15
			Ethinylestradiol	0,03
Microgynon 28	–	–	21 Tbl. Levonorgestrel	0,15
			Ethinylestradiol	0,03
			7 etwas größere Tbl. Plazebo	
Microlut	Microlut	–	Levonorgestrel	0,03
Micronovum	Micronovum	Micronovum	Norethisteron	0,35
Mikro-30 Wyeth	Microlut	–	Levonorgestrel	0,03
Minisiston			Levonorgestrel	0,125
			Ethinylestradiol	0,03
Minulet	Minulet	Minulet	Gestoden	0,075
			Ethinylestradiol	0,03
Milvane <sup>a</sup>	Milvane <sup>a</sup>	Milvane <sup>a</sup>	6 Tbl. Gestoden	0,05
			Ethinylestradiol	0,03
			5 Tbl. Gestoden	0,07
			Ethinylestradiol	0,04
			10 Tbl. Gestoden	0,1
			Ethinylestradiol	0,03
Neo-Eunomin	–	–	11 beige: Chlormadinonacetat	1,0
			Ethinylestradiol	0,05
			11 ocker: Chlormadinonacetat	2,0
			Ethinylestradiol	0,05
Neogynon 21	Neogynon 21		Levonorgestrel	0,25
			Ethinylestradiol	0,05
Neogynon 28	–	–	21 weiß: Levonorgestrel	0,25
			Ethinylestradiol	0,05
			7 weiß: Plazebo	
Neorlest 21	–	Neorlest 21	Norethisteronacetat	0,6
			Ethinylestradiol	0,03
Neo-Stediril	Neo-Stediril	Neo-Stediril	Levonorgestrel	0,125
			Ethinylestradiol	0,05
–	Noracyclin 22	–	Lynestrenol	2,5
			Ethinylestradiol	0,05
Non-Ovlon			Norethisteronacetat	1,0
			Ethinylestradiol	0,05
Orlest 21	–	Orlest 21	Norethisteronacetat	1,0
			Ethinylestradiol	0,05
–	Orlest 28 Fe	Orlest 28 Fe	21 gelb: Norethisteronacetat	1,0
			Ethinylestradiol	0,05
			7 gelb: Eisen-II-fumarat	75,0
Ortho-Novum 1/50	Ortho-Novum 1/50	Ortho-Novum 1/50	Norethisteron	1,0
			Mestranol	0,05
Ovanon	Ovanon	Ovanon	7 blau: Ethinylestradiol	0,05
			15 weiß: Lynestrenol	2,5
			Ethinylestradiol	0,05
Ovanon 28	–	–	7 blau: Ethinylestradiol	0,05
			15 weiß: Lynestrenol	2,5
			Ethinylestradiol	0,05
			6 weiß: Plazebo	0,05
Ovorest	Ovostat	–	Lynestrenol	1,0
			Ethinylestradiol	0,05
Ovorest M	Ovostat-micro	Restovar	Lynestrenol	0,75
			Ethinylestradiol	0,0375
Oviol 22	Ovidol	–	7 blau: Ethinylestradiol	0,75
			15 weiß: Desogestrel	0,125
			Ethinylestradiol	0,05
Oviol 28	–	–	7 blau: Ethinylestradiol	0,05
			15 weiß: Desogestrel	0,125
			Ethinylestradiol	0,05
			6 weiß: Plazebo	

Tabelle 13.22 (Fortsetzung)

Deutschland	Schweiz	Österreich	Zusammensetzung	[mg]
Ovosiston			Chlormadinonacetat	2
–	Ovulen	Ovulen	Mestranol	0,08
			Ethinodioldiacetat	1
Ovysmen 0,5/35	Ovysmen	Ovysmen	Mestranol	0,1
		0,5/35	Norethisteron	1,0
Ovysmen 1/35	Ovysmen	Ovysmen 1/35	Ethinylestradiol	0,035
			Norethisteron	1,0
			Ethinylestradiol	0,035
Pramino	–	–	7 weiß: Norgestimat	0,18
			Ethinylestradiol	0,035
			7 hellblau: Norgestimat	0,215
			Ethinylestradiol	0,035
			7 dunkelblau: Norgestimat	0,25
			Ethinylestradiol	0,035
Perikursal 21	Binordiol	Perikursal	11 weiß: Levonorgestrel	0,05
			Ethinylestradiol	0,05
			10 ocker: Levonorgestrel	0,125
			Ethinylestradiol	0,05
Pregnon 28	–	–	22 Tbl. Lynestrenol	1,0
			Ethinylestradiol	0,05
			6 Tbl. Plazebo	
Sequilar 21	Sequilar 21	Sequilar	11 weiß: Levonorgestrel	0,05
			Ethinylestradiol	0,05
			10 ocker: Levonorgestrel	0,125
			Ethinylestradiol	0,05
Sequilar 28	Sequilar 28	–	11 weiß: Levonorgestrel	0,05
			Ethinylestradiol	0,05
			10 ocker: Levonorgestrel	0,125
			Ethinylestradiol	0,05
			7 weiß: Plazebo	
Sequostat			6 gelb: Ethinylestradiol	0,05
			15 grün: Norethisteronacetat	1,0
			Ethinylestradiol	0,05
Stediril	Stediril	Stediril	Norgestrel	0,5
			Ethinylestradiol	0,05
Stediril-30	Stediril-30	Ovranette	Levonorgestrel	0,15
			Ethinylestradiol	0,03
Steridil-28/30			Norgestrel	0,5
			Ethinylestradiol	0,03
			7 Plazebo	
Stediril-d	Stediril-d	Stediril-d	Levonorgestrel	0,25
			Ethinylestradiol	0,05
Sinovula	–	–	11 weiß: Norethisteronacetat	1,0
			Ethinylestradiol	0,05
			10 rot: Norethisteronacetat	2,0
			Ethinylestradiol	0,05
Synphasec	–	–	7 weiß: Norethisteron	0,05
			Ethinylestradiol	0,035
			9 hellgelb: Norethisteron	1,0
			Ethinylestradiol	0,035
			5 weiß: Norethisteron	0,5
			Ethinylestradiol	0,035
Triette	–	–	6 hellbraun: Levonorgestrel	0,05
			Ethinylestradiol	0,03
			5 weiß: Levonorgestrel	0,075
Trinordiol 21	Trinordiol	Trinordiol	6 braun: Levonorgestrel	0,05
			Ethinylestradiol	0,03
			5 weiß: Levonorgestrel	0,075
			Ethinylestradiol	0,04
			10 ocker: Levonorgestrel	0,125
			Ethinylestradiol	0,03

Tabelle 13.22 (Fortsetzung)

Deutschland	Schweiz	Österreich	Zusammensetzung	[mg]
Trinordiol 28			6 braun: Levonorgestrel	0,05
			Ethinylestradiol	0,03
			5 weiß: Levonorgestrel	0,075
			Ethinylestradiol	0,04
TriNovum	Trinovum	TriNovum	10 ocker: Levonorgestrel	0,125
			Ethinylestradiol	0,03
			7 weiß: Placebo	
			7 weiß: Norethisteron	0,5
Triquilar	Triquilar	Trigynon	Ethinylestradiol	0,035
			7 hellrosa: Norethisteron	0,75
			Ethinylestradiol	0,035
			7 rosa: Norethisteron	1,0
Triquilar 28	–	–	Ethinylestradiol	0,035
			6 braun: Levonorgestrel	0,05
			Ethinylestradiol	0,03
			5 weiß: Levonorgestrel	0,075
Trisiston			Ethinylestradiol	0,04
			10 ocker: Levonorgestrel	0,125
			Ethinylestradiol	0,03
			7 weiß: Placebo	
TriStep	–	–	6 rot- braune: Levonorgestrel	0,05
			Ethinylestradiol	0,03
			6 weiße: Levonorgestrel	0,075
			Ethinylestradiol	0,04
Yermonil	Yermonil	Yermonil	9 ocker: Levonorgestrel	0,125
			Ethinylestradiol	0,03
			5 beige: Levonorgestrel	0,05
			Ethinylestradiol	0,05
Yermonil	Yermonil	Yermonil	10 weiß: Levonorgestrel	0,125
			Ethinylestradiol	0,04
			Lynestrenol	0,2
			Ethinylestradiol	0,04

- *Unregelmäßig stattfindende sexuelle Kontakte:*
  - Bei unregelmäßig stattfindenden sexuellen Kontakten (z. B. Stewardess, Fernfahrer, Seemann) ist zu überlegen, ob die Frau oder der Mann für die entsprechende Zeit andere Methoden der Kontrazeption anwenden kann (z. B. kombinierte mechanisch-chemische Methoden).
- *Kontrazeption in Abhängigkeit von der beruflichen Situation:*
  - In Abhängigkeit von der beruflichen Situation (z. B. Schichtarbeiterinnen, Stewardessen, Patientinnen in Heil- und Pflegeanstalten) kann unter Umständen die regelmäßige Einnahme der Pille nicht gewährleistet sein.
  - Empfehlung eines Intrauterinpessars (bei beidseits stabiler Partnerbeziehung).
  - In bestimmten Situationen Anwendung der Dreimonatsspritze zu empfehlen.
- *Stabilität der Partnerschaft:*
  - Bei instabiler Partnerschaft möglichst eine Methode mit hoher kontrazeptiver Sicherheit vorschlagen.
  - Problem der Geschlechtskrankheiten (einschließlich AIDS) ansprechen. Bei wechselnden Sexualpartnern ist das Risiko entzündlicher Genitalerkrankungen bei Anwendung von Intrauterinpessaren erhöht. Daher kommt diese Methode für die entsprechende Patientengruppe nicht in Betracht.

Fragenkatalog zur Erkennung von Risikofaktoren vor der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva.

	Nein	Ja	Bei „Ja“ weitere Angaben (z. B. Jahr)
<b>1. Allgemeine Fragen</b>			
- Tritt Ihre Monatsblutung unregelmäßig auf?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Liegt Ihre letzte Monatsblutung länger als 4 Wochen zurück?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Welche Methoden haben sie bisher zur Schwangerschaftsverhütung durchgeführt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Trat eine der folgenden Erkrankungen bei Ihren Eltern auf?			
Herz- und Kreislauferkrankung (vor dem 40. Lebensjahr)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
Blutzuckererkrankung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
Fettstoffwechselstörung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
Krebs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
<b>2. Haben oder hatten Sie eine der folgenden Erkrankungen/Beschwerden?</b>			
<i>Kardiovaskuläre Erkrankungen</i>			
- Offene Beine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Gefäßverschuß im Bereich der Beine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Verschuß der Lungengefäße	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Anfallsweise auftretende migräneartige Kopfschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Lähmung der Arme oder Beine (zeitweise)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Epilepsie (Fallsucht)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Hörverlust	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Schwindelerkrankung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Bluthochdruck	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Herzinfarkt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Schlaganfall	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Herzfehler	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Bluterkrankung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Nierenerkrankung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Blutet es nach Verletzungen länger als bei anderen Menschen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Bekommen Sie schnell blaue Flecken?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Rötung, bläuliche Verhärtung oder umschriebenen Druckschmerz an ihren Beinen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Dicke Beine nach langem Stehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Passen Ihnen abends die Schuhe nicht mehr?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Kalte Fingerspitzen bei Belastung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Anfallsweise Kopfschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Flimmern vor den Augen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Plötzlich auftretender stechender Schmerz im Brustbereich oder Atembeschwerden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Blutarmut	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Schwarzwerden beim Aufstehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Krampfartige Schmerzen in der Brust	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Sausen oder Brummen im Ohr	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Nachlassen der Sehkraft	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
<i>Stoffwechselerkrankungen</i>			
- Hoher Blutzucker (Diabetes mellitus)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Erhöhter Durst	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Erhöhter Süßhunger	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Schilddrüsenerkrankung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
<i>Hepatopathien</i>			
- Leberentzündung (Hepatitis)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Gelbsucht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Gallenkolik	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Gallensteine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Gelbe Augen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
<i>Veränderung der weiblichen Genitalorgane</i>			
- Vergrößerung der Gebärmutter (Myom)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Knoten in der Brust	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
<i>Bösartige Erkrankungen</i>			
- Krebserkrankung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Blut im Urin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Zwischenblutung oder Blutung beim Verkehr	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Unregelmäßige Blutung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Knoten in der Brust	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Blut im Stuhl	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
<b>3. Verschiedenes</b>			
- Nächtliche Wadenkrämpfe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Ameisenlaufen oder Kribbeln an den Armen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Blaue Lippen bei Belastung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Plötzliche Hautrötung (Hitzewallung)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Brennen und Schmerzen beim Wasserlassen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Schmerzen im Unterbauch	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Pelziges Gefühl um den Mund	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
- Angstgefühl und Schweißausbruch	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....

	Nein	Ja	Bei „Ja“ weitere Angaben (z. B. Jahr)
4. Nehmen oder nahmen Sie folgende Medikamente ein?			
– Gerinnungshemmende Medikamente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
– Blutdrucksenkende Medikamente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
– Medikamente für den Herzrhythmus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
– Medikamente für die Schkraft	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
– Hormone	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
– Schilddrüsenmedikamente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
– Blutzuckermedikamente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
– Medikamente, die den Blutfettspiegel senken	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
5. Fragen zu Ihren Lebensgewohnheiten			
– Rauchen Sie (Zigaretten, Zigarren oder Pfeife)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
– Rauchen Sie mehr als 20 Zigaretten pro Tag?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
– Müssen Sie mit mehreren Kissens unter dem Kopf schlafen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....
– Trinken Sie regelmäßig Alkohol (Bier, Wein etc.)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	.....

Der Fragenkatalog dient zur Anamneseerhebung bei Frauen, die zur Kontrazeptionsberatung kommen.

### Klinik

- Die klinischen Untersuchungen dienen in erster Linie dazu, Erkrankungen bei der Frau festzustellen, durch die eine Risikoerhöhung hinsichtlich Morbidität und Letalität bei Einnahme oraler hormonaler Kontrazeptiva eintritt (Tabelle 13.23).
- Es handelt sich hierbei vorwiegend um Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems, Leberfunktions- und Blutgerinnungsstörungen, Stoffwechselerkrankungen sowie neoplastische Veränderungen der Cervix uteri, des Corpus uteri und der Brust.

In Tabelle 13.24 sind Hinweise für die Anamnese, klinische Befunde und Laborparameter vor einer Verordnung oraler und hormonaler Kontrazeptiva zusammengestellt.

### Labor

- Laboruntersuchungen vor und unter Einnahme der Pille dienen dem Ausschluß eines Diabetes mellitus, einer Nephropathie sowie einer Frühschwangerschaft bei unregelmäßigem Zyklus bzw. sekundärer Amenorrhö (s. Tabelle 13.24).
- Bei Hinweisen auf Leberfunktionsstörungen, bei Gallenblasenerkrankungen in der Anamnese, bei Adipositas sowie bei Herz- und Kreislaufferkrankungen sollten die Leberwerte und die Blutfette bestimmt werden.
- Bei kardiovaskulären Erkrankungen in der Familienanamnese (Eltern der Patientin) vor dem 40. Lebensjahr sowie bei Zustand nach Thrombosen sollten Protein-C-, Protein-S- und AT-III bestimmt werden.

### Kontraindikationen

- Schließlich ist die Frage zu beantworten, ob aufgrund der erhobenen Befunde für die Patientin eine relative oder absolute Kontraindikation zur Verordnung hormonaler Kontrazeptiva besteht (s. Tabelle 13.23).
- Bei relativer Kontraindikation ist eine sorgfältige Aufklärung der Patientin und eine entsprechende Überwachung notwendig.

### Erstverordnung

#### Östrogene

#### Östrogentyp

- Moderne orale hormonale Kontrazeptiva enthalten das Ethinylestradiol in niedriger Dosierung (20–35 µg EE).
- Natürliche Östrogene werden zur Zeit bezüglich ihrer Zyklusregulation im Rahmen der oralen hormonalen Kontrazeption klinisch geprüft. Sie sind noch nicht verfügbar.

#### Östrogendosis

- Die Verordnung der Pille (östrogenbetont vs. gestagenbetont) nach körperlichen Merkmalen (gestagenbetonter Frauentyp = „Lukas-Cranach-Typ“; östrogenbetonter Frauentyp = „Rubens-Typ“) hat sich klinisch nicht bewährt.
- Unter bestimmten Einschränkungen kann die Erstverordnung der Pille nach bestimmten klinischen Symptomen erfolgen (Tabelle 13.25).
- 20 µg Ethinylestradiol: Eher geeignet für Patientinnen mit stabilem Zyklus, bei Frauen über 35 Jahre und bei solchen mit geringen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen.
- 30–40 µg Ethinylestradiol: Bei der Erstverordnung der Pille sollte ein niedrigdosiertes Präpa-

- rat verordnet werden. Hierzu können alle niedrigdosierten, d. h. 30–40 µg Ethinylestradiol (EE) enthaltenden, Kombinations- und Dreiphasenpräparate eingesetzt werden.
- 50 µg *Ethinylestradiol*: Die einzige Ausnahme von dieser Empfehlung besteht dann, wenn Patientinnen aufgrund bestehender Vorerkrankungen gleichzeitig andere Medikamente einnehmen, welche die Sicherheit niedrigdosierter hormonaler Kontrazeptiva beeinträchtigen können (z. B. Antiepileptika, Antibiotika, Tuberkulostatika; vgl. Tabelle 13.26). Weiterhin Patienten mit Neigung zu Ovarialzysten oder Blutungsstörungen unter einer Mikropille.
  - Auswahlkriterien für die Verordnung von Pillen mit einem höheren bzw. niedrigeren Gehalt an Ethinylestradiol sind in Tabelle 13.27 zusammengefaßt;

**Tabelle 13.23.** Absolute und relative Kontraindikationen für die Verordnung hormonaler Kontrazeptiva (nach Guillebaud, 1992)

	Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Frauen über 35 Jahre, die mehr als 20 Zigaretten pro Tag rauchen <sup>c</sup> Hypertonie (systol. > 160, diastol. > 95 mmHg) starke Adipositas (> 50% über Idealgewicht) Kardiovaskuläre Erkrankungen (zur Zeit oder anamnestisch): – Arterielle und venöse Thrombose  – Ischämische Herzerkrankung oder Angina pectoris – Hyperlipidämie – Schwere oder kombinierte Risikofaktoren für arterielle Erkrankungen – Bekannte Störungen im Blutgerinnungs-/Fibrinolyse-System (u. a. Antithrombin III-, Protein C-, Protein S-Mangel) – Zustand nach Splenektomie bei Thrombozyten über $500 \times 10^9$ – Andere Risikofaktoren für Thrombose – geplante größere Operationen oder Operationen der Beine – Zerebrale Blutungen in der Anamnese – Herzklappenerkrankungen (die meisten) (Rücksprache mit dem Kardiologen) – pulmonale Hypertonie – Schwere Migräne (fokal, Crescendo-Typ; Ergotamin-abhängig)	Frauen über 40 Jahre <sup>a</sup>  Hypertonie (systol. 130–160, diastol. 85–95 mmHg) Adipositas (20–50% über Idealgewicht)  Starke Varikosis Zustand nach oberflächlicher Beinvenenthrombose Thrombophlebitis  Hypercholesterinämie (> 300 mg/dl)  Sichelzellanämie (homozygot)  Langzeitimmobilisierung (z. B. Rollstuhl)  Migräne (unkompliziert, tolerierbar)
Leberstoffwechselstörung	Akute Lebererkrankungen (z. B. Hepatitis) (Nach infektiöser Hepatitis kann die Pille 3 Monate nach Normalisierung der Leberfunktionsteste gegeben werden) Schwerer Leberschaden (z. B. Porphyrrie) Akute Gallenblasenerkrankungen  Schwangerschaftsiktikus in der Anamnese Wiederkehrender cholestatischer Ikterus, Enzymopathien der Leber – Dubion-Johnson-Syndrom – Rotorsyndrom Leberadenoma	Familiäres Auftreten von Gallensteinen (OC-Gabe nach Cholecystektomie möglich)
Stoffwechselerkrankungen	Schwer einstellbarer Diabetes mellitus oder bei Komplikationen (z. B. Retinopathie) Akute Pankreaserkrankungen	Insulinpflichtiger Diabetes mellitus <sup>b</sup> Gestationsdiabetes <sup>b</sup>
Wachstumsstimulierung von hormonabhängigen Geweben	Östrogenabhängige Tumoren: – Mammakarzinom (evtl. nach Rücksprache mit dem Onkologen) – Hypophysentumoren Schwere Portiodysplasie	Verwandte ersten Grades mit Brustkrebs*)  Mittelschwere Portiodysplasie*) Nach definitiver Behandlung einer intrazervikalen Neoplasie, CIN*) Hyperprolaktinämie Oligoamenorrhö (Abklärung vor OC-Einnahme) Epilepsie Morbus Crohn Schwere Depressionen Medikamentöse Langzeittherapie Chronische Nierenerkrankungen
Endokrine Störungen Verschiedenes	Frühgravidität Herpes gestationis Hämolytisches urämisches Syndrom Trophoblastenerkrankungen (bis HCG nicht mehr nachweisbar)	

<sup>a</sup> Ohne Risikofaktoren ist nach Aufklärung über alternative Methoden zur Kontrazeption eine OC-Einnahme bis zur Perimenopause möglich.  
<sup>b</sup> Mikropille möglich aber Langzeitanwendung von OC wird nicht empfohlen!  
<sup>c</sup> Englische Empfehlung: > 50 Zigaretten.  
(\*) Relative Kontraindikationen zur Zeit in Diskussion.

**Tabelle 13.24.** Anamnese, klinische und laborchemische Untersuchungen und deren Untersuchungsziel vor der Verordnung hormonaler Kontrazeptiva (vgl. auch Tabelle 13.23)

Anamnese	Familienanamnese	Herzerkrankungen Diabetes mellitus Thrombose Kardiovaskuläre Komplikationen, insbesondere bei den Eltern der Patientin vor dem 40. Lebensjahr
	Eigenanamnese	Thrombosen Thromboembolien Koronare Herzerkrankung Diabetes mellitus Vergleiche „Relative Kontraindikationen“
	Risikofaktoren	Zigarettenrauchen Übergewicht
Klinik	Allgemein	
	– Herz – Leber – Blutdruck – Gewicht – Haut	Herzfehler, Gefäßanomalien, Rhythmusstörungen Vergrößerung Hypertonie Übergewicht Varikosis Lipidablagerungen
	Brustuntersuchung	Knoten, Karzinomerkennung, Mastopathie (fibrös, zystisch)
	Gynäkologische Untersuchung	Karzinomdiagnostik, Ovarialzysten, Myome, Endometriose
Labor	Zytologischer Abstrich von der Portio	Karzinomdiagnostik
	Urin	
	– Glukose – Eiweiß im Sediment – evtl. immunologischer Schwangerschaftstest	Diabetes mellitus Nephropathie Diagnostik einer Schwangerschaft
	Blut	
	– Bei familiärem Thromboserisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen der Eltern <40 Jahre – Nüchternblutzucker – evtl. Glukosetoleranztest – evtl. Leberenzyme – je nach Alter und Risiko: Gesamtcholesterin, Triglyzeride, HDL-Cholesterin	ATIII, Protein C und Protein S  Diabetes mellitus Diabetes mellitus Hepatopathie Fettstoffwechsel

**Tabelle 13.25.** Erstverordnung der Pille nach bestimmten Symptomen: je nach der Häufigkeit von östrogen- und gestagenabhängigen Symptomen wird eine mehr östrogen- oder gestagenbetonte Pille verschrieben. (Eine Zusammenstellung der unterschiedlichen Pillen erfolgt in den Tabellen 13.21 und 13.22). \* Bei Androgenisierung Präparate mit Antiandrogenen

Parameter	Östrogenbetont	Hormonell ausgewogen	Gestagenbetont
Zyklus	Hypomenorrhö Zwischenblutungen		Hypermenorrhö
Haut*	Akne, Hirsutismus		
Uterus	Uterushypoplasie Rezidivierende Soorkolpitis	Für alle Frauen ohne besondere Symptome	Zervikaler Fluor
Brust	Mammahypoplasie		Mastopathie Mastodynie
Körpergewicht	Untergewicht		Ödeme, schwere Beine
Libido	Mangelnde Libido		
Varia	Völlegefühl		



Tabelle 13.26. Einfluß von oralen Arzneimitteln auf orale Kontrazeptiva (1 gering, 2 mittel, 3 hoch). (Nach Nourypharma)

Hauptgruppe	Präparate	Schwangerschaftsrisiko	Blutungsrisiko	Erhöhter Kontrazeptiver Effekt	Erhöhte Toxizität	Verminderte Arzneimittelwirkung	Erhöhte Arzneimittelwirkung
Analgetika/ Antipyretika/ Antiphlogistika	Phenylbutazon	2	2	–	–	–	–
	Paracetamol	–	1	–	–	–	–
	Pyrazolderivate	2	2	–	–	–	–
Antibiotika	Amoxicillin	2	–	–	–	–	–
	Ampicillin	2	–	–	–	–	–
	Chloramphenicol	2	–	–	–	–	–
	Erythromycin	2	–	–	–	–	–
	Phenoxymethylpenicillin	2	–	–	–	–	–
	Oxytetracyclin	2	–	–	–	–	–
	Tetracyclin	2	–	–	–	–	–
Antikovulsiva	Barbiturate und verwandte Stoffe	3	–	–	–	–	–
	Carbamacepin	3	–	–	–	–	–
	Ethosuximid	3	–	–	–	–	–
	Phenytoin	3	–	–	–	–	–
Intestinal-Absorbens	Aktivkohle	2	–	–	–	–	–
Psychopharmaka	Promethazin	–	2	–	–	–	–
Antimykotika	Griseofulvin	2	2	–	–	–	–
Hypnotika/Sedativa	Barbiturate und verwandte Substanzen	2	2	–	–	–	–
	Chlordiazepoxid	2	2	–	–	–	–
	Meprobumat	1	2	–	–	–	–
Blutlipidsenkende Mittel	Colestyramin	–	1	–	–	–	–
Leprostatika	Diaphenylsulfon	2	–	–	–	–	–
Neuroleptika	Chlorpromazin	2	–	–	–	–	–
Sulfonamide	Co-Trimoxazol	2	–	–	–	–	–
	Sulfamethoxyipyridazin	2	–	–	–	–	–
Tuberkulostatika	Isoniazid	2	2	–	–	–	–
	Rifampicin	3	3	–	–	–	–
Harntrakt (Chemotherapeutika)	Nitrofurantoin	1	–	–	–	–	–
Vitamine	Vitamin C	–	–	2	–	–	–
Antikoagulantien	Acenocoumarol	–	–	–	–	2	–
	Phenprocoumon	–	–	–	–	2	–
	Warfarin	–	–	–	–	2	–
Antidepressiva	Amitriptylin	–	–	–	1	1	–
	Clomipramin	–	–	–	1	1	–
	Imipramin	–	–	–	2	1	–
	Nortriptylin	–	–	–	1	1	–
Antidiabetika	Biguanid-Derivate	–	–	–	–	1	–
	Sulfonamid-Derivate	–	–	–	–	1	–
	Insulin	–	–	–	–	1	–
Glukokortikoide	–	–	–	–	–	–	2
Hämostatika	–	–	–	–	–	–	2
Cholelithiasiswirkstoff	Chaenodeoxycholsäure	–	–	–	–	3	–
	Ursodeoxycholsäure	–	–	–	–	3	–
Schilddrüsenhormone	–	–	–	–	–	1	–

**Tabelle 13.27.** Verschreibung von höherdosierten (50 µg Ethinylestradiol) bzw. Mikropillen (30–35 µg Ethinylestradiol) bzw. „Ultra-low-dose“ Pillen (20 µg EE) aufgrund klinischer Symptome. Bei unregelmäßigem Zyklus kann versucht werden, zuerst höher dosierte Pillen einzusetzen; sollte es nach 3–6 Monaten zu einer Zyklusstabilisierung gekommen sein, Umsetzen auf niedrigdosierte Präparate. Kommt es bei gleichzeitiger Medikamenteneinnahme unter Verordnung von niedrigdosierten Präparaten zu Blutungsstörungen, so müssen höher dosierte Präparate eingesetzt werden

Faktoren (Symptome)	Einsatz von „Ultra-low-dose“-Pillen (20 µg EE) bzw. Mikropillen (30–35 µg EE)	Einsatz von höher dosierten Pillen (50 µg EE)
Zyklus unter Mikropille	regelmäßig	unregelmäßig
Neigung zu Ovarialzysten	nein	ja
Gleichzeitige Medikamenteneinnahme	nein	ja
Risikofaktoren (relativ)	ja	nein

## Gestagene

### Gestagentyp

- Eine Differenzierung in der Auswahl der Gestagengruppe (Gestagene als Derivate des 19-Nortestosterons versus Derivate des 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterons) erscheint klinisch sinnvoll. Das Entscheidungskriterium besteht darin, ob Androgenisierungserscheinungen bestehen und wenn ja, in welchem Schweregrad:
- Bei mittelschweren und schweren Akneformen, bei Hirsutismus und/oder auch Haarausfall sind Pillen mit Cyproteronacetat oder Chlormadinonacetat zu wählen. Aufgrund der spezifischen Antiandrogenwirkung (bei Cyproteronacetat stärker als bei Chlormadinonacetat) ist eine Therapie bei gleichzeitiger Kontrazeption möglich (vgl. Kap. 15).
- Bei leichten Akneformen kann eine gewisse Besserung durch Anwendung aller handelsüblichen Mikropillen erreicht werden.

### Gestagendosis

- Die Verordnung einer gestagenbetonten Pille (s. auch Östrogenanteil) nach körperlichen Symptomen hat sich nicht bewährt.
- Bei gleicher Dosis an Ethinylestradiol kann durch Erhöhung der Dosis des gleichen Gestagens ein gestagenbetonteres Präparat gewählt werden.

### Zusammensetzung der Pille („Pillentyp“)

- Beim Pillentyp muß zwischen einer Kombinations- und einer Sequentialpille unterschieden werden. Bei der Sequentialpille wiederum gibt es die Möglichkeit zwischen einer reinen Sequentialpille (Oviol, Sequostat) und sog. Step-up-Präparaten (Sequilar 21/28) und der Dreiphasenpille (Triquilar, Trinordiol, Trinovum, Trisiston, Pramino).
- *Bevorzugter Einsatz von Kombinationspräparaten*
  - Patientinnen mit prämenstruellem Syndrom.
- *Bevorzugter Einsatz einer reinen Sequentialpille:*
  - Patientinnen mit Neigung zu Infektionen der Scheide.
  - Patientinnen mit Blutungsstörungen während der ersten Zyklushälfte.
  - Patientinnen mit Blutungsstörungen in der ersten Zyklushälfte (relativer Östrogenmangel); wird durch Östrogendominanz der reinen Sequentialpille ausgeglichen.
- Angeblich günstiger Einfluß bei Libidostörungen.
- *Bevorzugter Einsatz von Dreiphasenpillen:*
  - Keine spezielle Patientengruppe.

### Patientenaufklärung

**Tag der Pilleneinnahme.** Bei der Erstverordnung wird die Patientin darauf hingewiesen, daß die Pille im ersten Zyklus mit dem ersten Blutungstag eingenommen wird, damit sofort eine hohe kontrazeptive Sicherheit besteht. Dies gilt insbesondere für Sequentialpillen mit einer reinen Östrogenphase. Bei Kombinationspillen kann im Hinblick auf die bessere Blutungskontrolle das Präparat erst ab dem 3. Zyklustag eingenommen werden.

**Tabelle 13.28.** Warnhinweise, die zum Absetzen der Pille führen sollten

Erkrankungen	Tiefe Beinvenenthrombose Myokardinfarkt Gallenblasenkoliken Pankreatitis Varia
Symptome	Heftige ungewöhnte Kopfschmerzen Beinschmerzen Ikterus
Situation	Epileptische Reaktionen Akute Sehstörungen Heftige ungewöhnte Kopfschmerzen Längere Immobilisierung

**Tabelle 13.29.** Patientenhinweise bei Vergessen der Pillen

Pillentyp	Anzahl der vergessenen Pillen	
Höher dosierte Pillen (50 µg Ethinylestradiol)	1	neue Pilleneinnahme, sobald das Vergessen der Pille bemerkt wird, und Fortsetzen der Pilleneinnahme
	2	s. oben
	3	keine weitere Pilleneinnahme; Anwenden einer anderen kontrazeptiven Methode; Wiederbeginn der Pilleneinnahme in 7 Tagen
Niedrigdosierte Pillen (30–35 µg Ethinylestradiol)	1	Einnahme der Pille, sobald das Vergessen der Pille bemerkt wird, und Fortsetzen der Pilleneinnahme
	2	keine weitere Pilleneinnahme; Anwenden einer anderen kontrazeptiven Methode; Wiederbeginn der Pilleneinnahme in 7 Tagen

**Warnhinweise.** Bei den Kontrolluntersuchungen ist nach Warnhinweisen für mögliche schwerwiegende Erkrankungen der Patientin zu fragen. Es handelt sich hierbei um die in Tabelle 13.28 zusammengestellten Symptome.

**Pillen vergessen.** Hinweise für den Fall, daß eine oder mehrere Pillen vergessen wurden, sind in Tabelle 13.29 zusammengefaßt. Untersuchungen von Guillebaud (1981) in England haben gezeigt, daß das größte Schwangerschaftsrisiko besteht, wenn eine Tablette zu Beginn oder am Ende des Zyklus vergessen wurde und nicht zur Zyklusmitte. Bei Einnahmefehlern sollte die Patientin in jedem Fall ihren behandelnden Arzt befragen.

**Sexuell übertragbare Erkrankungen.** Die Pille schützt zwar in gewissem Umfang vor aufsteigenden Adnexitiden, jedoch nicht vor der Infektion selbst. Je nach Partnersituation sollten Kondome zusätzlich angewandt werden.

### Wiederverordnung

**Termin.** Nach einer Einnahmedauer von 3 Monaten sollte sich die Patientin zu einer Kontrolle vorstellen.

**Zykluskontrolle.** Die Patientin sollte darauf hingewiesen werden, daß bei niedrigdosierten Präparaten bei ca. 1/3 der Frauen Schmierblutungen oder Zwischenblutungen auftreten können, die gewöhnlich innerhalb der ersten 3–6 Monate nach Einnahmebeginn verschwinden. Weiterhin besteht die Möglichkeit, daß bei Einnahme der Pille im pillenfreien Intervall die Entzugsblutung seltener einmal ausbleiben kann in 1–2% (Pillenamenorrhö). Dies sollte spätestens beim zweiten Auftreten zu einem Arztbesuch und zur Durchführung eines Schwangerschaftstestes führen.

**Einnahmedauer.** Nach Erstverordnung der Pille und bei guter Verträglichkeit kann die Pille solange eingenommen werden, bis eine Schwangerschaft erwünscht ist oder keine Verhütung mehr notwendig ist. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, wie alt die Frau ist und inwieweit Risikofaktoren (z. B. Rauchen) vorliegen.

**Pillenpause.** Eine Pillenpause ist nach heutigen Kenntnissen nicht mehr indiziert. Eine Pillenpause kann dann indiziert sein, wenn zwischen pillenabhängigen und pillenunabhängigen Nebenwirkungen unterschieden werden soll.

In der Pillenpause kommt es zu rückläufigen Stoffwechseleränderungen (z. B. Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Blutgerinnung), die sich bei Wiedereinnahme der Pille erst nach 6–12 Monaten wieder stabilisieren.

**Absetzen der Pille vor chirurgischen Eingriffen**  
Die folgenden Empfehlungen beruhen im wesentlichen auf einer Übersichtsdarstellung von Filshie u. Guillebaud (1989) und einer Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin 1993 (persönliche Mitteilung).

**Allgemeines.** Eine präoperative Heparinisierung mit 5000 IE Heparin subkutan (2h vor der OP) wahrscheinlich bei allen Frauen sinnvoll, die die Pille bis vor der Operation eingenommen haben.

### Klinisches Management

- Keine Übereinstimmung hinsichtlich der Behandlung von Patientinnen, die einer elektiven Operation bedürfen.
- Das „Clinical and Scientific Advisory Committee of the British Association of Family Planning Doctors“ (1981) gab die folgenden Empfehlungen:

- Wenn möglich, Absetzen der Pille 4–6 Wochen vor dem geplanten chirurgischen Eingriff.
- In jedem Fall sollte eine individuelle Behandlung im Hinblick auf die geplante Operation, das Vorhandensein zusätzlicher Risikofaktoren und die Möglichkeit einer unerwünschten Schwangerschaft während der Warteperiode berücksichtigt werden.
- Wiedereinnahme der Pille kann 2–3 Wochen nach der Operation begonnen werden, vorausgesetzt, daß zu diesem Zeitpunkt die Patientin aus stationärer Behandlung entlassen wurde.
- Es besteht kein Grund, die Minipille oder die Dreimonatsspritze abzusetzen.

### Notfalloperation

- Information des behandelnden Arztes über Pilleneinnahme.
- Präoperative niedrigdosierte Heparinprophylaxe, z. B. 2 h präoperativ 5000 IE sc. (falls zeitlich möglich) sowie postoperativ 2- bis 3mal 5000 IE sc. pro Tag, nach Rücksprache mit dem Operateur.
- Generell frühe Mobilisierung.
- Bei ungeplanten Operationen ist die Pille nach Beendigung der Nahrungskarenz weiterzugeben.

### Geplante chirurgische Eingriffe

- Bei allen geplanten Operationen sollte die Patientin ihren behandelnden Arzt rechtzeitig darüber informieren, daß sie die Pille nimmt.
- *Operationen mit längerer Immobilisierung:*
  - Absetzen von OC 6 Wochen vor dem Eingriff insbesondere dann, wenn mit einer längeren Immobilisierung zu rechnen ist (z. B. Bauchoperation, Knochenoperation etc.).
  - Anwendung der Dreimonatsspritze oder mechanische Kontrazeption (wenn sie verlässlich eingesetzt werden kann).
- *Kleinere chirurgische Operationen, die unter Lokalanästhesie oder in Kurznarkose (z. B. Laparoskopie, Minilaparotomie) durchgeführt werden:* Hierbei muß die Pille nicht abgesetzt werden.
  - In der frühen postoperativen Phase kann die Pille auch ohne Intervall weitergenommen werden.
- Stationäre Aufnahme bei tiefer Bein- oder Beckenvenenthrombose:

- weitere OC-Einnahme möglich, wenn Patientin heparinisiert oder marcumarisiert wird
- Antithrombin III, Protein C und Protein S bestimmen.

### Unerwünschte Begleiterscheinungen (UBE)

#### Allgemeines

- Bei Wiedervorstellung schildert die Patientin aufgetretene Beschwerden oder wird nach den spezifischen Nebenwirkungen der Pille gefragt (Tabelle 13.30).
- Klärung, ob Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme der Pille stehen oder unabhängig davon aufgetreten sind.
- Einordnung der Nebenwirkungen in östrogen- oder gestagenbetonte Nebenwirkungen (Tabelle 13.31) soweit möglich.

**Zeitpunkt des Auftretens.** Treten nicht gravierende Nebenwirkungen (UBE) innerhalb der ersten 3 Monate nach Einnahmebeginn auf, wird der Patientin empfohlen, die Pille vorerst für weitere 3 Monate einzunehmen, bevor eine Umstellung vorgenommen wird.

#### Östrogenabhängige Nebenwirkungen

##### Symptomatik:

- Hypermenorrhö,
- zervikaler Fluor,
- Mastodynie und Ödeme.

##### Therapievorschläge:

- gestagenbetonteres Präparat.

#### Gestagenabhängige Nebenwirkungen (Symptome)

- Trockene Scheide, Akne, Seborrhö.
- Hypomenorrhö.
- Mögliche Abnahme des Brustumfanges,
- Auftreten von Pigmentstörungen besonders in den Sommermonaten.

##### Therapievorschläge

- Östrogenbetontes Präparat.
- Bei Pigmentstörungen in den Sommermonaten Einnahme der Pille abends und Sonnenexposition meiden; Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor.
- Bei Akne und Seborrhö Umsetzen auf ein Präparat mit antiandrogen wirksamen Gestagenen (d. h. Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat).
- Bei rezidivierenden Kolpitiden Sequentialpille versuchen.

Es ist nicht voraussehbar, welche Frau ein bestimmtes Gestagen bevorzugt verträgt.

**Tabelle 13.30.** Vorgehen bei Nebenwirkungen unter hormonaler Kontrazeption

	Nebenwirkungen	Praktisches Vorgehen
ZNS	Kopfschmerzen	Niedrigdosierte Pille, evtl. Minipille oder Dreimonatsspritze; vgl. Kontraindikationen, Tabelle 13.23
	– unter der Pille	
	– in der Pillenpause	Bei Kopfschmerzen in der Pillenpause Einnahme von natürlichen Östrogenen zur Vermeidung eines zu starken Hormonabfalls (z. B. 1 Progynova mite, 1 Presomen mite)
	Übelkeit	Abendliche Einnahme der Pille nach dem Essen
Zyklus	Zwischenblutungen	Verordnung einer östrogenbetonterer Pille, Umsetzen von Dreistufenpräparat auf Sequentialpräparat
	– prämenstruell	
	– mittzyklisch	
	– postmenstruell	
	Pillenamenorrhö	Verordnung eines höher dosierten östrogenhaltigen Präparates oder einer reinen Sequentialpille
	Post-pill-Amenorrhö	Bei Kinderwunsch Ovulationsinduktion durch Antiöstrogene Ohne Kinderwunsch: keine spezifische Therapie erforderlich, Kontrolle des Östradiolspiegels
	Hypermenorrhö	Verordnung einer Kombinationspille
Haut	Chloasma	In den Sommermonaten Einnahme der Pille in den Abendstunden, damit die höchsten Steroidspiegel während der Nacht auftreten, evtl. Anwendung einer Sonnencreme mit Lichtschutzfaktor, Reduktion des Gestagenanteils
Varia	Vaginaler Ausfluß	Verordnung einer gestagenbetonterer Pille
	Brustspannen	Verordnung einer gestagenbetonterer Pille
	Libidoveränderungen	Verordnung einer östrogenbetonterer Pille
	Gewichtszunahme	Verordnung eines niedrigdosierten Präparates; Gewichtsschwankungen von 2–3 kg sind normal

**Tabelle 13.31.** Wiederverordnung der Pille: Berücksichtigung von östrogen- oder gestagenbedingten Nebenwirkungen

Parameter	Östrogenabhängige Nebenwirkungen	Gestagenabhängige Nebenwirkungen
Zyklus	Hypermenorrhö	Hypomenorrhö
Haut	Hyperpigmentation	Akne, Seborrhö
	Chloasma	Exantheme
	Trockene Haut	Haarausfall
Uterus	Myomwachstum	
Vagina	Zervikale Hypersekretion	Trockene Scheide
Brust	Mastodynie	
Körpergewicht	Schnelle Gewichtszunahme	Allmähliche Gewichtszunahme
Libido		Libidoverminderung
Varia	Kopfschmerzen	Müdigkeit
	Übelkeit, Erbrechen	Antriebsarmut,
	Beinkrämpfe	Verstimmung
	Varizenbeschwerden	Affektlabilität
Maßnahme	Evtl. Östrogene senken oder mehr Gestagen	Gestagene senken oder evtl. mehr Östrogene

### Blutungsstörungen

Bei Anwendung der Pille kann es zu Zwischenblutungen und selten zu einer Pillenamenorrhö kommen; nach Absetzen der Pille kann eine Postpill-Amenorrhö auftreten.

Bei den Zwischenblutungen („intermenstruelle bleedings“) muß zwischen Schmierblutung („spottings“) (ohne spezielle hygienische Maßnahmen) und Zwischenblutungen (hygienische Maßnahme: Tampon oder Binde) unterschieden werden.

### Zwischenblutungen

#### Häufigkeit

- In den ersten Monaten der Einnahme sind Blutungsstörungen bei Anwendung der niedrigdosierten Pille (20 µg) in 20–30%, der Mikropille (35 µg) in 10–20% und bei höher dosierten Präparaten (50 µg EE) in 5–15% der Fälle zu erwarten.
- Nach 3–6 Monaten kommt es zur Normalisierung des Zyklus, d. h. Rückgang von Zwischenblutungen etwa 5%.

#### Ätiologie

- Bei postmenstruellen Schmierblutungen unzureichender Aufbau des Endometriums; bei prä-

menstruellem Schmierer relativer Hormonmangel, der zum vorzeitigen Abbluten des Endometriums führt.

- Bei Spottings in Zyklusmitte besteht ein relativer Östrogenmangel.

#### Therapievorschlag

- Gewöhnlich sollte erst nach 6 Einnahmemonaten entschieden werden, ob wegen Zwischenblutungen eine Umstellung der Pille erfolgen sollte.
- Bei therapieresistenten Zwischenblutungen ist auch an eine Entzündung (Zervizitis, Endometritis z.B. durch Chlamydien- und Mykoplasmen- bzw. HPV- oder Herpesvireninfektion) zu denken. Eine entsprechende Abklärung ist notwendig, unter Umständen durch Sonographie, Hysteroskopie oder in seltenen Fällen auch durch fraktionierte Kürettage.
- Treten bei Einnahme der Pille und gleichzeitiger Medikamenteneinnahme Zwischenblutungen auf, so ist dies möglicherweise auf eine Wechselwirkung des Medikaments mit der Pille zurückzuführen und kann einen Hinweis für eine beeinträchtigte kontrazeptive Sicherheit darstellen. In diesem Fall ist bei länger zu erwartender Medikamenteneinnahme ein höher dosiertes ethinylestradiolhaltiges Präparat (50 µg EE) einzusetzen. Bei Langzeiteinnahme von Medikamenten ist die Anwendung alternativer Verfahren z. B. Intrauterinpeessar (s. dort) zu überlegen.

#### Pillenamenorrhö

**Definition.** Ausbleiben der Periode unter Einnahme der Pille.

**Häufigkeit.** 0,5–2% bei den derzeit im Einsatz befindlichen niedrigdosierten Pillen.

**Ätiologie.** Hormonentzug bei Absetzen der Pille führt nicht zu Abbruchblutungen, da zuvor unzureichende sekretorische Umwandlung des Endometriums.

#### Therapievorschlag

- Bleibt die Blutung bei regelmäßiger Pilleneinnahme aus, sollte am Ende der Pillenpause ein Schwangerschaftstest im Blut oder Urin durchgeführt werden, und danach die Pilleneinnahme fortgesetzt werden.
- Bei 2maligem Ausbleiben der Periode sollte der Arzt konsultiert werden.

#### „Postpill“-Amenorrhö

**Definition.** Ausbleiben der Periode nach Absetzen der Pille.

#### Häufigkeit

- Bei den derzeit im Einsatz befindlichen Mikropillen tritt sie in 1–2% der Fälle auf.
- Sie tritt insbesondere dann häufiger auf, wenn vor der Pilleneinnahme bereits eine Oligomenorrhö bestanden hatte.

**Ätiologie.** Aufgrund von Follikelreifungsstörungen kommt es zu anovulatorischen Zyklen mit einer Amenorrhödauer unterschiedlicher Länge.

#### Therapievorschlag

- Eine Hyperprolaktinämie als Ursache einer Oligo- bzw. Amenorrhö kann durch die Pille verschleiert werden. In diesem Fall ist eine Prolaktinbestimmung vorzunehmen.
- Da durch die Pille hinsichtlich der Fertilität keine negativen Folgen zu erwarten sind, wird sich der Zyklus nach Absetzen der Pille innerhalb der nächsten 6 (–12) Monate normalisieren.

#### Hypertonie

##### Inzidenz

- Bei den Mikropillen liegt die Inzidenz einer schweren Hypertonie unter 1%.
- Die Inzidenz einer schweren Hypertonie (diastolischer Blutdruck >100 mmHg) wurde bei den höher dosierten Pillen häufiger beobachtet (1–2%).

##### Ätiologie

- Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Systems durch synthetische Östrogene.
- Einfluß der Steroidhormone auf den Tonus der Gefäßwand.
- Einfluß der Steroidhormone auf das Prostaglandinsystem (Prostazyklin: Vasodilatation und Thromboxan: Vasokonstriktion).
- Einfluß der Steroidhormone auf das Endothelinsystem bzw. EDPA-system (Epidermal platelet activating-system (= Stickstoffmonoxid (No)).

**Diagnostik.** Ein leichter Blutdruckanstieg (systolisch 5–10 mmHg; diastolisch bis 5 mmHg) unter Langzeiteinnahme der Mikropille wird in 1–5% beobachtet.

**Tabelle 13.32.** Diagnostik und Therapie beim Auftreten von Hypertonie unter Pilleneinnahme. (Nach Kaulhausen 1977)

Blutdruck	Praktisches Vorgehen
RR < 140/90 mmHG	Kontrollen fortsetzen
RR 140 – 160/90 mmHG	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Präparat mit geringerem Östrogen- und Gestagenanteil versuchen (z. B. Mikropille, Dreiphasenpille)</li> <li>2. Nach gründlicher Untersuchung in Ausnahmefällen: gleichzeitige antihypertensive Therapie)</li> <li>3. Andere Form der Kontrazeption (z. B. IUP, Kondom und Spermizide)</li> </ol>
RR ≥ 160/95 mmHG	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pille absetzen</li> <li>2. Über andere kontrazeptive Maßnahmen (z. B. IUP, Kondom und Spermizide) entscheiden, evtl. nach Normalisierung des Blutdrucks Versuch mit reinem Gestagenpräparat (Minipille)</li> <li>3. Gründliche Untersuchung</li> </ol>
RR ≥ 200/120 mmHG	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hormonpräparat sofort absetzen</li> <li>2. Intensive Untersuchung</li> </ol>

### Therapie

- Das Vorgehen bei einer Hypertonieentwicklung richtet sich nach den diastolischen und systolischen Blutdruckwerten (Tabelle 13.32).
- In diesen Fällen ist ein frühzeitiges Erkennen anderer Risikofaktoren (z. B. Adipositas, Diabetes mellitus, Risikoanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen) wichtig.

### Kopfschmerzen

#### Inzidenz

- Die Inzidenz von Kopfschmerzen vor Einnahme der Pille beträgt ca. 6%.
- Die Inzidenz von Kopfschmerzen unter Einnahme der Pille beträgt ca. 5% (mit großer Schwankungsbreite).

#### Ätiologie

- Beeinflussung des zerebralen Gefäßtonus.
- Eingriff in das Neurotransmitter und Opioidsystem (Noradrenalin-, Dopamin, Serotonin).

#### Diagnostik

- Migräneartige Kopfschmerzen (Kontraindikation), die bereits vor Einnahme der Pille zeitweise auftreten, können sich unter der Einnahme der Pille manifestieren oder verstärken.

**Tabelle 13.33.** Wichtige Fragen bei Patientinnen mit Kopfschmerzen

		Andere zerebrovaskuläre Erkrankungen	Migräne
Anamnese	Eigenanamnese oder Familienanamnese mit Migräne		+
	Hypertonie in der Vorgeschichte	+	
Klinik	Verschlechterung innerhalb der letzten 48 h	+	
	Zunahme der Beschwerden seit Einnahme der Pille	+	
	Gleichzeitiges Auftreten von Benommensein, Übelkeit und Schwindel	(+)	+
	Gleichzeitiges Auftreten von schwarzen Punkten vor den Augen, Einengung des Gesichtsfeldes oder Verlust der Sehkraft	+	
	Einseitige oder klopfende Kopfschmerzen		+
	Fortbestehender Kopfschmerz nach Einnahme von Schmerztabletten	+	

- Gefährlich ist eine fokale Migräne und/oder Crescendo-Charakter: OC sofort absetzen.
- In diesem Zusammenhang ist zu klären, ob die Kopfschmerzen während der Einnahme der Pille oder im pillenfreien Intervall auftreten (Tabelle 13.33).

### Therapie

- Das Auftreten von Kopfschmerzen unter der Pille sollte dann zum sofortigen Absetzen führen, wenn diese ungewohnt heftig und migräneartig zum ersten Mal auftreten.
- Kopfschmerzen unter der Pille sind meistens therapieresistent und führen somit häufig zum Absetzen der Pille.
- Bei Migräne im pillenfreien Intervall empfiehlt sich die Gabe von natürlichen Östrogenen in niedriger Dosierung (z. B. täglich 1–2 mg Progynova oder 0,6 mg Presomen über 7 Tage), oder die Gabe von 1 mg Östriol (z. B. 1 Tbl. Ove-

stin über 7 Tage) bzw. die Anwendung eines Hormonpflasters (Estraderm TTS am 1. und 3. Tag der Pause), um den Hormonentzug nach Absetzen der Pille teilweise auszugleichen.

## Hauterkrankungen

### Art der Erkrankung

- Allergien (s. Pillenfarbstoffe).
- Akne, Hirsutismus und Seborrhö (Art des Gestagens beachten).
- Chloasma: Gestagennebenwirkungen.

### Inzidenz

- Inzidenz von Hauterkrankungen (zb. Akne, Seborrhö, Hirsutismus) ist abhängig vom Alter sowie von der Bevölkerungsgruppe (bei südländischen Patientinnen erhöhte Inzidenz von Behaarungsstörungen).
- Ohne Einnahme der Pille beträgt die Inzidenz der Akne ca. 5%.
- In seltenen Fällen kann es unter Einnahme der Pille zu allergischen Reaktionen mit Hautausschlag kommen, die auf den Farbstoff- oder Hilfsstoff der unterschiedlichen Präparate zurückzuführen sind.

### Ätiologie

- Gestagenwirkung: Chloasma, Akne und Seborrhö.
- Allergische Reaktionen auf Zusatzstoffe sind eher selten (z. B. Hautausschlag). Folgende Zusatzstoffe kommen häufig in oralen hormonalen Kontrazeptiva vor: Laktose, Saccharose, Talkum, Maisstärke, Polyvidon, Magnesiumstearat, Editinsäure, Natriumlaurylsulfat, Natriumstärkeglycolat, Calciumhydrogenphosphat, Cellulose, Siliciumdioxid, arabisches Gummi, Paraffin, Gelatine, Benzylalkohol, Titandioxid, Montanglycolwachs, Macrogol 6000 und Farbstoffe wie z. B. E 104, E 110, E124, E 131, E 132, E 151, E171, E 172. Inwieweit diese Substanzen für allergische Reaktionen verantwortlich sein können, ist individuell unterschiedlich.

### Therapie

- Die Hauterscheinungen sollten nach Wechsel auf ein anderes Präparat vollständig verschwinden (s. Kap. 15).
- Bei Verdacht einer allergischen Reaktion auf einen Zusatzstoff der Pille: Beobachtung des kausalen Zusammenhangs zwischen Einnahme der entsprechenden Pille (Zyklusphase) und dem Auftreten der Beschwerden.
- Leichte Akneerscheinungen sowie Seborrhö bessern sich unter Anwendung der Mikropillen

in mehr als der Hälfte der Fälle. Bei schwereren Akneformen sollten Präparate mit Cyproteronacetat bzw. Chlormadinonacetat eingesetzt werden.

## Gewicht

### Inzidenz

- Auch unter Anwendung der niedrigdosierten Pillen kann es in einem Drittel der Fälle zu Gewichtsschwankungen von etwa  $\pm 2$  kg kommen.
- Nur in Einzelfällen (weniger als 5%) kommt es zu stärkeren Gewichtszunahmen.

### Ätiologie

- Steigerung des Appetits.
- Beeinflussung des Wasser- und Elektrolythaushaltes.
- Psychogene Faktoren (z. B. „Kummerspeck“ u. a. bei Fehlen des Partners).
- Anabole Wirkung der Steroide bei der Dosierung für orale Kontrazeption eher ausgeschlossen.

### Diagnostik

- Klärung, inwieweit psychogene Ursachen eine Rolle spielen.
- Frage nach dem Eßverhalten.
- Beachtung der Kontraindikationen in Abhängigkeit des Gewichts (vgl. Tabelle 13.23).

### Therapie

- Bei Einnahme von höherdosierten Pillen Umstellung auf niedriger dosierte Präparate (betrifft Gehalt an Ethinylestradiol).
- Umstellung des Eßverhaltens und des Ernährungsplanes.
- Lösung psychologischer Probleme bei Konfliktsituationen.

## Brustspannen

### Inzidenz

- Etwa 15–20% aller Frauen haben vor Einnahme der Pille eine prämenstruelle Mastodynie.
- Unter Pilleneinnahme nimmt die Inzidenz innerhalb der ersten 3–6 Monate auf 5–10% ab.
- Brustspannen wird häufiger bei Sequentialpillen beobachtet; in diesem Fall empfiehlt sich eine Umstellung auf Kombinationspräparate.

**Ätiologie.** Durch die synthetischen Östrogen-/Progestagen-Gemische kann es zu vermehrter Wassereinlagerung in der Brust kommen.



**Diagnostik**

- Ausschluß einer Brustkrankung.
- Bei Galaktorrhö Bestimmung des Prolaktins.

**Therapie**

- Versuch einer Lokalthherapie mit z. B. Progestogen oder Einnahme von Agnus castus (Mastodynon).
- Verordnung einer niedrigdosierten Kombinationspille.

**Völlegefühl**

**Inzidenz:** Unter gestagenbetonten Pillen häufiger als unter östrogenbetonten Pillen.

**Ätiologie.** Gestagene beeinflussen die Zusammensetzung der Gallensekrete.

**Therapie**

- Ernährungsumstellung: kleinere Mahlzeiten; Nahrungszusammensetzung ändern.
- Das Völlegefühl ist eine gestagenabhängige Nebenwirkung und kann durch Umstellen auf eine Sequentialpille gebessert werden.

**Libido****Inzidenz und Ätiologie**

- Libido ist zyklusabhängig, alters- und partnerabhängig.
- Libidostörungen sind in der Literatur unzureichend definiert und beschrieben.
- Es wird sowohl Libidozu- als auch Libidoabnahme unter der Pille beobachtet.
- Eine Kolpitis oder trockene Scheide kann für Libidostörungen verantwortlich sein; bei trockener Scheide östrogenbetonte Pille verordnen.

**Diagnostik**

- Psychosexuelle Anamnese der Patientin bzw. des Paares.
- Ausschluß organischer Erkrankungen (z. B. Kolpitis, Genitalendometriose, Zervizitis, chronische Infektion im kleinen Becken, Harnwegsinfekt).

**Therapie**

- Psychologische Analyse möglicher Partnerprobleme.
- Ausschluß organischer Ursachen.
- Wechsel auf östrogenbetonte Pille oder anderes Gestagen mit höherer androgener Partialwirkung.

**Wechselwirkung mit Medikamenten****Ätiologie**

- Durch Medikamenteneinnahme können Resorption (z. B. Fettlöslichkeit, Passagezeit bei Erbrechen und Diarrhö), Transport (z. B. Eiweißbindung) und Metabolismus in der Leber (Enzyminduktion, durch kompetitive Hemmung der abbauenden Enzymsysteme), der enterohepatische Kreislauf (z. B. Sekretionsstörungen, Resorptionsstörungen, Passagezeit) und der direkte Einfluß am Wirkort (z. B. kompetitive Verdrängung am Rezeptor) beeinflusst werden und damit die Wirkung der Pille.
- Hierfür kommen zahlreiche Medikamente in Betracht, wie Analgetika, Sedativa, Hypnotika, Migränemittel, Antibiotika und Sulfonamide, Muskelrelaxantien, Antihistaminika, lipidsenkende Präparate, Antidiabetika, Antiphlogistika, Antipsychotika, Tuberkulostatika und Antiepileptika.
- Dabei ist insbesondere auf chronische Anwendung von Phenazetin, Barbituraten, Dihydroergotamin, Penizillin, Tetrazyklin, Nitrofurantoin, Phenylbutazon und Phenylbutantoin zu achten (vgl. Tabelle 13.26).

**Diagnostik.** Frühsymptom einer ungünstigen Wechselwirkung sind Zwischenblutungen.

**Therapie**

- Evtl. Progesteronbestimmung in der zweiten Zyklushälfte zum Ovulationsausschluß.
- Zusätzliche Anwendung anderer kontrazeptiver Methoden.
- Eventuell Verordnung höher dosierter Pillen.

**Alter****Untere Altersgrenze**

- Eingetretene Menarche (Umstände sind entscheidend).
- Siehe „Verordnung der Pille an Jugendliche“.

**Obere Altersgrenze**

- Wenn keine Risikofaktoren vorliegen, kann die Pille bis zum Eintritt der Menopause eingenommen werden.
- Es sollte im Einzelfall überlegt werden, ob bei abgeschlossener Familienplanung alternative Methoden (z. B. Tubensterilisation, Vasektomie oder Intrauterinpeessar) in Betracht kommen.
- Es gibt bis heute keine epidemiologischen Studien, die eindeutig zeigen können, daß die Pillen-

einnahme bei der gesunden Frau über 40 Jahre ein erhöhtes Risiko beinhaltet.

- Starke Raucherinnen (20 Zigaretten und mehr) ab dem 35. Lebensjahr sollten keine Pille nehmen, da hier die Gefahr einer arteriellen Thrombose deutlich ansteigt.
- Eine Kontrazeption ist nicht mehr erforderlich, wenn vor dem 50. Lebensjahr eine Amenorrhö von 2 Jahren Dauer, bzw. nach dem 50. Lebensjahr von 1 Jahr Dauer besteht. Bei einer Labor Diagnostik (FSH, Estradiol) sollte mehrfach der FSH-Wert hoch und das Serumestradiol unter 30 pg/ml liegen, um die Fertilität sicher beurteilen zu können.

### Pilleneinnahme und Laboruntersuchungen

**Allgemeines.** Durch eine entsprechende Labor Diagnostik sollte eine Risikokonstellation erkannt und die Patientin diesbezüglich aufgeklärt und beraten werden.

### Lipidstoffwechsel

- Vor und unter der Einnahme der Pille sollte in regelmäßigen Abständen zuerst 1–2 Jahre nach Einnahmebeginn, später im Intervall von 5 Jahren, eine Bestimmung von Cholesterin und Triglyzeriden erfolgen, um angeborene bzw. erworbene Fettstoffwechselstörungen rechtzeitig zu erkennen.
- Falls die Lipidwerte pathologisch sind, sollten zusätzlich LDL- und HDL-Cholesterin und Lipoprotein A bestimmt werden. Die Fettstoffwechselstörungen zählen möglicherweise mit zu den kardiovaskulären Risikofaktoren unter Einnahme der Pille. Bei grenzwertigen Cholesterinwerten (200–300 mg/dl) kann die Pille verordnet werden; es sollten diätetische Maßnahmen empfohlen und halbjährliche Lipidkontrollen durchgeführt werden. Eine klinisch relevante Verschlechterung der Cholesterinwerte durch die modernen Mikropillen ist nicht zu erwarten.
- Die Kenntnis der Blutfettspiegel hat auch unabhängig von der Einnahme oraler hormonaler Kontrazeptiva für die Patientin gesundheitliche Vorteile, da eine entsprechende cholesterinarme Diät empfohlen werden kann.

### Kohlenhydratstoffwechsel

- Mögliches Auftreten einer Hyperinsulinämie unter der Pille; als Screeningparameter für den Kohlenhydratstoffwechsel eignet sich Nüchtern-glukose, Glukosebelastungstest oder HBA1c.
- Bei familiärer Diabetes-mellitus-Belastung sollte ein Glukosebelastungstest alle 1–2 Jahre

durchgeführt werden, um eine Verschlechterung der Glukosetoleranz rechtzeitig zu erkennen.

### Blutgerinnung

- Unter der Einnahme von OC kommt es zu zahlreichen Veränderungen der Blutgerinnung.
- Bei kardiovaskulären Komplikationen in der Familienanamnese (d. h. Eltern der Patientin) vor dem 40. Lebensjahr und nach Thrombosen ist ein Screening für Antithrombin III-, Protein-C- und Protein-S-Mangel notwendig (Inzidenz 1:500 bis 1:5000 mit Risiko schwerwiegender Komplikationen bis 40. Lebensjahr bis zu 80%; vererblich).

### Leberdiagnostik

- Die sehr selten vorkommenden Erkrankungen wie Dubin-Johnson- bzw. Rotorsyndrom absolute Kontraindication für OC.
- Verdacht auf Hepatitis oder bei Zustand nach Hepatitis; Bestimmung der Leberenzyme, differenzierte Hepatitisserodiagnostik.
- Geschlechtskrankheiten.
- HIV je nach Anamnese und Risikoexposition der Patientin.
- Lues-Serologie s. HIV.

### Hormondiagnostik

- Nur vor Antiandrogentherapie bei Patientinnen mit Androgenisierung sinnvoll (Tumoraus-schluß wenn Testosteron <1,5 ng/ml und DHEA-S <7 µg/ml; (s. Kap. 15).
- Bei Verdacht auf PCO-Syndrom: LH, FSH, Testosteron und DHEA-S sowie Vaginalsonographie.

### Einwochenpille

**Prinzip.** Ovulationshemmung mit langwirksamem Ethinylestradiol-Depotpräparat zur oralen Anwendung in Kombination mit Norethisteronacetat.

**Präparat.** Deposiston (Jenapharm).

### Indikationen

- Hormonales Kontrazeptivum.
- Konstitutionell-hereditärer Hochwuchs bei jungen Mädchen.

### Dosierung

- am 4., 11. und 18. Zyklustag (wöchentl. Abstand) je 1 Drg. (weiß) (Zusammensetzung: Ethinylestradiolpropansulfonat 1 mg).
- Am 25. Zyklustag 2 Drg. (rot) (Zusammensetzung: Norethisteronacetat 5 mg).

**Kontraindikationen.** Siehe Kontraindikationen der oralen hormonalen Kontrazeption.

**Unerwünschte Begleiterscheinungen.** Siehe unerwünschte Begleiterscheinungen der oralen hormonalen Kontrazeption.

#### Kommentar

- Wurde bis jetzt hauptsächlich in den neuen Bundesländern angewandt.
- Wenig verbreitete Methode.
- Zur abschließenden Stellungnahme fehlen größere klinische Studien.

#### Zukunftsentwicklungen

- Dreistufenpillen mit modernen Gestagenen (d. h. Norgestimat, Gestoden, Desogestrel, Dienogest).
- Entwicklung von *nichtsteroidalen Östrogenen*.
- *Entwicklung von melatoninhaltigen Kontrazeptiva.* Durch die Gabe von Melatonin kombiniert mit Gestagenen kann unter Umständen auf die Anwendung von Östrogenen verzichtet werden.
- Entwicklung von *nichtsteroidalen Gestagenen*.
- *Neue Anwendungsschemata:*
  - Multiphasenpille,
  - Östrogenpriming: niedrige Dosen natürlicher bzw. synthetischer Östrogene in der pillenfreien Phase.
- *Neue „Ultra-low-dose-Pillen“:* Pillen mit 10, 15 oder 20 µg Ethinylestradiol mit unterschiedlichen Gestagenen sind zur Zeit in klinischer Prüfung. Die erforderliche EE-Dosis pro Tablette hängt von der Verwendung des jeweiligen Gestagens sowie dessen Dosierung ab.
- *GnRH-Analoga:* Kombination von GnRH-Analoga mit niedrigen Dosen eines oralen Östrogens (0,625 mg konjugierte Östrogene, für 6 Tage pro Woche) und intermittierende Gabe von oralen Progestagenen (10 mg Medroxyprogesteronazetat, MPA, für 13 Tage alle 4 Monate) (Spicer et al. 1993). Zum Ausgleich des Libidoverlusts teilweiser Einsatz von Androgenen.
- Entwicklung neuer Tests zur Beurteilung der Fertilität; wichtig hinsichtlich der Anwendungsdauer oraler hormonaler Kontrazeptiva.
- Weiterentwicklung der Gestagene vom 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron-Typ.
- Die Zukunft der hormonellen Kontrazeption entscheidet sich an der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Mammakarzinoms und der OC-Anwendung besteht.

#### 13.2.4.2 Verlängerte Stillperiode

**Wirkprinzip.** Das Stillen gehört zu den ovulationshemmenden Methoden, bei der die Pulsatilität der

Gonadotropinsekretion unterdrückt wird und hierdurch eine Amenorrhö eintritt.

**Verbreitung.** Weltweit werden etwa 100 Millionen Paare durch die verlängerte Stillperiode vor einer erneuten Konzeption geschützt. Die Methode spielt vor allem in Entwicklungsländern eine Rolle, in denen die Stillperiode z.T. 2–3 Jahre beträgt (z. B. Afrika). Dadurch werden die Abstände zwischen den Geburten ausreichend lang, was der Gesundheit der Mutter ebenfalls zugute kommt.

#### Vorteile

- Einfach anwendbare Methode.
- Alle Vorteile des Stillens (z. B. Mutter-Kind-Beziehung).
- Durch die Muttermilch werden die Kinder vor z.T. tödlich verlaufenden Dysenteritiden geschützt.

#### Nachteile

- Nur sicher bei Beachtung der Durchführungshinweise.
- Ungeklärte Frage der HIV-Übertragung auf das Kind im Wochenbett, angeblich nur Gefährdung bei frischer Infektion im Wochenbett; bei Infektion während der Schwangerschaft oder zuvor wird die Übertragung von HIV-Antikörpern auf das Kind diskutiert.

**Durchführung.** Aufgrund von Empfehlungen der WHO ist die Methode in 98% der Fälle wirksam, wenn Folgendes beachtet wird.

- Regelmäßiges häufiges Stillen (ca. alle 3–4 h).
- Kein Zufüttern der Kinder (umstritten, evtl. nicht erforderlich).
- Wenn innerhalb der ersten 6 Monate nach der Geburt keine Menstruationsblutung auftritt.

#### 13.2.4.3 Verhinderung der Fertilisierung

Methoden zur Verhinderung der Fertilisierung verhüten eine Verschmelzung von Ei- und Samenzelle (Fertilisierung). Hierzu zählen Verhaltensmethoden, bei denen ein Geschlechtsverkehr nur statthaft ist, wenn aufgrund der Zyklusphase nicht mit einem Eisprung zu rechnen ist, oder dieser schon stattgefunden hat (periodische Enthaltbarkeit). Der Koitus kann auch kurz vor der Ejakulation (Coitus interruptus) unterbrochen werden. Ferner kann der Kontakt von Spermien und Eizelle durch lokal anwendbare Methoden verhindert werden. Solche Methoden beruhen auf dem Abtöten der Spermien durch Chemikalien, einer veränderten Viskosität und Zusammensetzung des Zervixschleims sowie einer Unterbrechung der Tubenpas-

sage (z. B. Sterilisation). Ferner besteht die Möglichkeit, daß in Zukunft immunologische Methoden eingesetzt werden, die spezifisch an Spermien oder Eizelle angreifen und zu einer Inaktivierung führen.

### Verhaltensmethoden

Der Coitus interruptus ist zwar sehr verbreitet, aber wegen mangelnder Sicherheit nicht empfehlenswert. Die Verhaltensmethoden beruhen entweder auf der Änderung der Aufwachtemperatur während des Zyklus (Follikelphase = hypotherm; Gelbkörperphase = hypertherm) bzw. auf der Bewertung von zyklusabhängigen Veränderungen des Zervikalschleims (z. B. Billings-Methode).

**Anwendungshäufigkeit.** In Deutschland wenden zur Zeit 0,7% aller Paare im reproduktionsfähigen Alter den Coitus interruptus zur Kontrazeption an, 7,1% aller Paare betreiben Kontrazeption durch periodische Abstinenz oder andere natürliche Familienplanungsmethoden (NFP-Methoden) (Oddens et al. 1993).

### Coitus interruptus

Der Coitus interruptus kann als kontrazeptive Methode aufgrund der geringen kontrazeptiven Sicherheit sowie möglicher psychosexueller Störungen beider Partner nicht empfohlen werden.

**Vorteile.** Jederzeit anwendbar.

### Nachteile

- Unbefriedigend für beide Partner, wenn der Verkehr nicht vollständig vollzogen wird.
- Angst der Frau, daß sich der Partner nicht rechtzeitig zurückzieht.
- Schlechte kontrazeptive Sicherheit, da bereits mit dem Vorsekret der Samenbläschen befruchtungsfähige Spermatozoen in die Scheide gelangen können.

## Zeitwahlmethoden

### Kalendermethode (Rhythmusmethode)

**Historische Entwicklung.** Diese erste natürliche Familienplanungsmethode (NFP-Methode) geht auf Knaus (1933) und Ogino (1932) zurück. In den 30er Jahren fanden beide unabhängig voneinander, daß der Eisprung 12–16 Tage vor der folgenden Regelblutung stattfindet.

**Durchführung.** Beobachtung des Zyklusverlaufs (Monatsblutung) durch die Frau und Errechnen der fruchtbaren/unfruchtbaren Tage mit Hilfe der aufgestellten Formeln. Die periodische Enthaltbarkeit beruht auf der Grundlage, daß zur Anfangsphase des Zyklus sowie 2 Tage nach erfolgter Ovulation die Frau nicht fruchtbar ist. Zur Erkennung dieser fruchtbaren und unfruchtbaren Phasen der Frau gibt es unterschiedliche Verfahren. Am bekanntesten ist die Zeitwahlmethode nach Knaus-Ogino, die allerdings nur bei regelmäßigem Zyklus anwendbar ist. Diese Methode beruht auf der Festlegung der fruchtbaren Periode bei regelmäßigem und über 12 Monate kontrolliertem Zyklus (Tabelle 13.34).

**Pearl-Index.** Die Berichte über die Sicherheit der Kalendermethode variieren stark, die Tabelle 13.3 gibt einen Überblick über die Sicherheit der Kalendermethode.

### Vorteile

- Frei von gesundheitlichen Nebenwirkungen,
- jederzeit abbrechbar,
- religiös und weltanschaulich akzeptabel,
- keine Vorbereitungshandlungen vor dem sexuellen Kontakt erforderlich,
- Akzeptabilität ist gut, wenn Partner kooperiert.

**Nachteile.** Schlechte kontrazeptive Sicherheit, hohe Versagerrate! (da in den wenigsten Fällen der Zyklus regelmäßig ist, bzw. auch bei regelmäßigem Zyklus es zu Früh- oder Spätovulationen kommen kann).

### Temperaturmethode

**Prinzip.** Die Methode beruht darauf, daß durch die nach dem Eisprung erfolgende Progesteronsekretion des Corpus luteums, die Aufwachtemperatur sich um 0,3–0,5 °C innerhalb von 1–2 Tagen erhöht. Während der hyperthermen Phase ist die Patientin unfruchtbar.

### Durchführung

- Bei der Temperaturmethode wird morgens direkt nach dem Aufwachen vor dem Aufstehen 3–5 min lang oral, vaginal oder besser rektal die Körpertemperatur gemessen.
- Aus den einzelnen Tageswerten resultiert eine Monatskurve, die normalerweise zweiphasig verläuft.
- Bei der Messung der Aufwachtemperatur wird die stattgefundenen Ovulation durch einen Tem-

Tabelle 13.34. Berechnung der fruchtbaren Zyklustage nach Knaus-Ogino

	Ogino	Knaus
Fruchtbares Zyklusintervall		
– Erster fruchtbarer Tag	Kürzester Zyklus – 18	Kürzester Zyklus – 17
– letzter fruchtbarer Tag	Längster Zyklus – 11	Längster Zyklus – 13
Beispiel für 26- bis 30tägigen Zyklus		
– Fruchtbare Phase	8. – 19. Zyklustag	9. – 17. Zyklustag

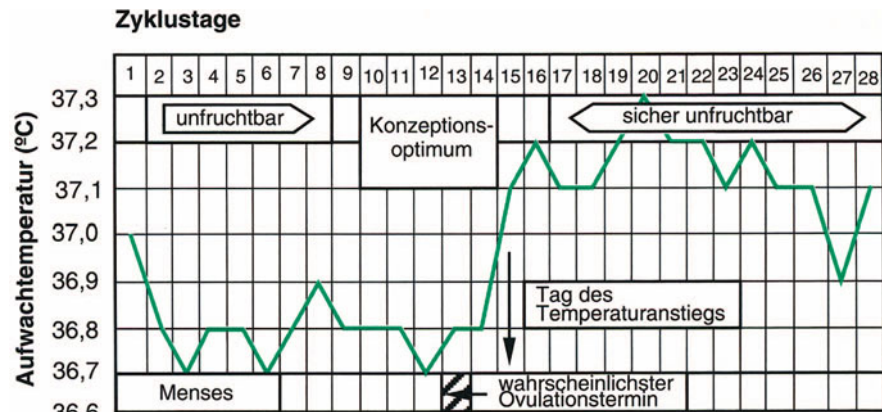


Abb. 13.4. Aufwachtemperaturkurve zur Bestimmung des Ovulationszeitpunkts

peraturanstieg von 0,3–0,5 °C innerhalb von 3 aufeinanderfolgenden Tagen festgestellt (Abb. 13.4).

- Auf den ersten niedrigen Teil der Basaltemperaturkurve folgt der gehobene Teil der 2. Zyklushälfte. Sie beginnt 48 h vor Erreichen des LH-Gipfels, der 24 h nach dem Eisprung erreicht wird.

**Pearl-Index.** Die Sicherheit der Temperaturmethode ist höher als die der Kalendermethode (s. Tabelle 13.3).

**Vorteile.** (s. Kalendermethode)

#### Nachteile

- Tägliches Temperaturmessen erforderlich.
- Mögliche fieberhafte Zustände (z. B. Grippe, Schnupfen etc.) müssen notiert werden; ebenso wie unter Nachtschlaf Temperaturerhöhung.
- Nicht anwendbar bei unregelmäßigem Zyklus.

#### Neuentwicklungen

- In letzter Zeit wurden neue Methoden entwickelt, um die fruchtbare/unfruchtbare Phase im Zyklus leichter und genauer zu bestimmen.

- Elektronische Thermometer wie „Evatherm“ und „Roland“ sind genau genug (Toleranz 0,1 °C), und für die Messung der Basaltemperatur geeignet.
- Im Vergleich mit herkömmlichen Thermometern ist bei einer höheren Genauigkeit damit die Meßzeit deutlich verkürzt.
- Weiterhin stehen Temperaturcomputer zur Verfügung, die die Aufwachtemperaturen messen und z.T. auch im Verlauf der Aufwachtemperaturen die fertile Phase bewerten: Ladycomp (nur Kontrazeption)/Babycomp (Kontrazeption, zusätzlich spezieller Programmteil für die Planung eines Kindes; s. Abb. 13.5a), Cyclotest D.
- Durch kontinuierliche Messung der Kerntemperatur des Körpers durch ein neu entwickeltes Vaginalmeßtampone (Felibera) (siehe Abb. 13.5b) wird versucht die Methode weiter zu verbessern.

#### Ovulationsmethode (Billings-Methode)

**Prinzip.** Die Methode nach Billings et al. (1972) bzw. Billings u. Westmore (1981) ermittelt anhand der östrogenbedingten Veränderungen des Zervixschleims ebenfalls die periovulatorische Phase. Die Methode beruht auf der Tatsache, daß sich wäh-

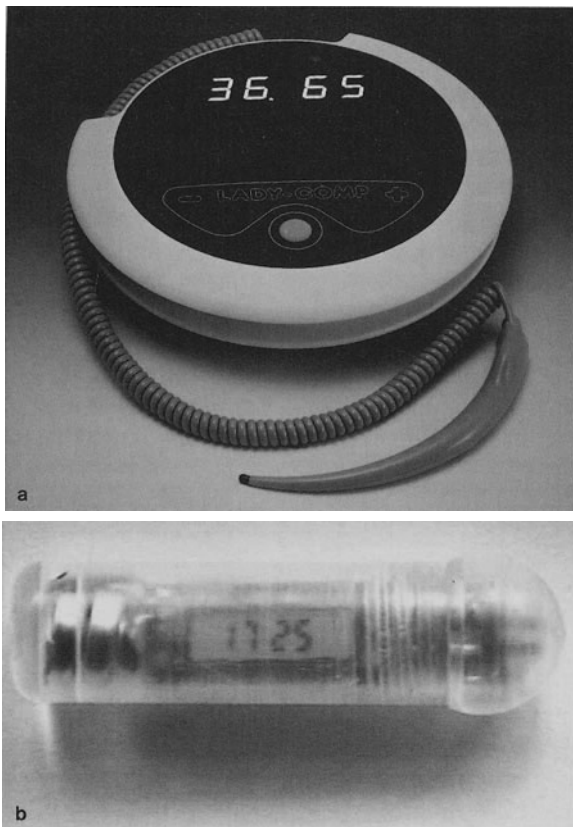


Abb. 13.5. Elektronische Thermometer: a) Ladycomp  
b) Felibera (Vaginalmeßtampon)

rend des Zyklus die Konsistenz des Zervikalschleims verändert und diese Veränderung von der Frau beobachtet werden kann. Die Veränderung des Zervikalschleims gibt Aufschluß über die fruchtbaren und unfruchtbaren Tage. Kurz vor dem Eisprung wird der Zervikalschleim durch den Einfluß der zu diesem Zeitpunkt hohen Östradiolkonzentration in großer Menge produziert. Der Schleim ist dann glasklar, fadenziehend und für Spermien am besten durchgängig (Spinnbarkeit).

**Durchführung.** Die Frau überprüft täglich den Vaginalschleim auf Farbe und Viskosität.

Diese Methode setzt jedoch eine Beschäftigung mit den zyklusabhängigen Veränderungen des inneren Genitale voraus, da die Patientin morgens die Schleimmenge und die Viskosität zu bewerten hat (Abb. 13.6 und Tabelle 13.35).

**Pearl-Index.** 15. Die Methode gilt als zu ungenau, da sie lediglich den Vaginalschleim berücksichtigt.

**Vorteile.** (s. Kalendermethode). Höhere Sicherheit als Zeitwahlmethode.

**Nachteile**

- Tägliche Beschäftigung mit dem Zervikalschleim.
- Nicht sicher genug.

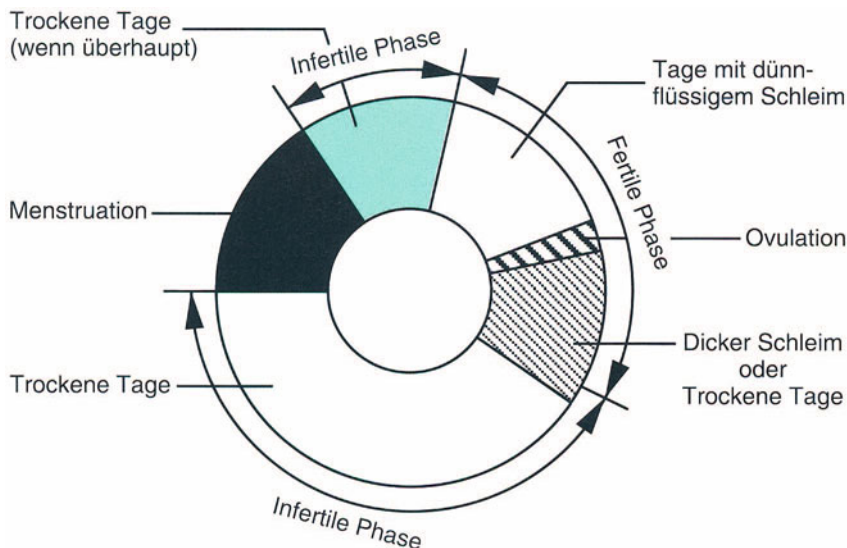


Abb. 13.6. Billings-Methode. Hierzu sollte die Frau direkt nach dem Aufstehen mit Toilettenpapier den Scheideneingang auswischen und die Schleimmenge sowie Spinnbarkeit und Beschaffenheit des Schleims beurteilen. Die unterschiedlichen Charakteristika des Zervikalschleims in Abhängigkeit von der Zykluspha-

se und die hieraus resultierenden Empfehlungen in bezug auf die Enthaltbarkeit (nach Billings) sind in Tabelle 13.33 dargestellt. (Nach Billings et al. 1972; Billings u. Westmore 1981; Population Reports 1981)

Tabelle 13.35. Kontrazeption mit der Billings-Methode

Zyklusphase	Wahrscheinliche Anzahl von Tagen bei einem typischen 30-Tage-Zyklus	Charakteristika des Zervixschleims	Beobachtungen bei der Frau	Regel für eine Abstinenz
Phase 1 Menstruation	5 (Tage 1 – 5)	Schleim als Zeichen des Beginns einer fertilen Periode kann oder muß nicht auftreten oder wird durch die Monatsblutung überdeckt	Feucht und schmierig	Enthaltssamkeit, da der Schleimtyp, falls überhaupt, nicht sicher beurteilt werden kann
Phase 2 Postmenstruell	4 (Tage 6 – 10)	Kein Schleim („trockene Tage“) oder	Trocken oder	Koitus ist erlaubt, aber nicht an den darauffolgenden Tagen, zumal ein Tag nach dem Koitus erforderlich ist, um die Samenflüssigkeit auszustoßen, die die Beurteilung des Schleims verhindert
Phase 3 Frühe präovulatorische Tage	2 (Tage 11 – 13)	Schleim in kleinen Mengen vorhanden Trüber, gelber oder weißer Schleim von klebriger Konsistenz	Klebrig und/oder feucht	Enthaltssamkeit
Phase 4 Unmittelbar vor und nach Ovulation	3 (Tage 14 – 17)	Klarer, schlüpfriger, „nasser“ und spinnbarer Schleim mit der Konsistenz eines rohen Eiweißes	Schmierig und/oder naß	Enthaltssamkeit
Phase 5 Postovulatorische Tage	0 – 3 (Tage 18 – 21) 13 – 16 (Tage 18 – 30)	Kleine Mengen von trübem, klebrigem Schleim oder kein Schleim	Klebrig und/oder feucht oder Trocken	Koitus ist erlaubt ab dem 4. Tag nach dem letzten Tag mit einem nassen spinnbaren Schleim
Phase 6 Späte postovulatorische oder unmittelbar vor der Periode	0 – 3 (Tage 27 – 30)	Klar und wäßrig	Klebrig und/oder feucht und/oder naß	Koitus erlaubt

Zur Beurteilung des Vaginalschleims kann auch ein Ovumeter verwendet werden (Schleimsauger zur quantitativen Bestimmung der Vaginalschleimproduktion).

### Symptothermale Methode (NFP-Methode)

#### Prinzip

- Bei der Methode wird neben der Veränderung des Vaginalschleims (s. Ovulationsmethode) noch zusätzlich die Körpertemperatur berücksichtigt.
- Diese Kombination der Temperaturmethode mit der Ovulationsmethode stellt die sicherste NFP-Methode dar.

#### Durchführung

- Die Frau trägt in ein Zyklusblatt die morgendliche Aufwachtemperatur ein.
- Die Temperatur wird morgens, noch vor dem Aufstehen wie bereits angegeben, gemessen.
- Zusätzlich werden in das Zyklusblatt die Veränderungen des Vaginalschleims eingetragen.
- Beurteilung des Vaginalschleims: persönliches Empfinden, Beurteilung der Klebrigkeit und des Aussehens.
- Der Schleim verändert sich in charakteristischer Weise.
  - Nach der Menstruation folgen in der Regel einige Tage, an denen die Frau den Scheideneingang als trocken oder juckend empfindet

und kein Schleim zu sehen ist. Dann kann sich der Schleim erstmals als feuchtes Gefühl bemerkbar machen, ohne daß er am Scheideneingang sichtbar wird. Der Schleim wird dann meist weißlich, dicklich und klumpig.

- Je näher der Eisprung rückt, desto dünnflüssiger wird der Schleim. Er ist dann meistens klar, glasig und spinnbar wie rohes Eiweiß. Danach wird der Schleim trüb, klumpig und verliert seine Spinnbarkeit. Am Scheideneingang ist nur Trockenheit zu spüren. Tabelle 13.36 zeigt wie der Vaginalschleim beschrieben werden kann.

**Pearl-Index.** Die Methode gilt als die sicherste NFP-Methode. Ihre Sicherheit ist aus Tabelle 13.3 zu entnehmen.

**Vorteile.** (s. Kalendermethode). Hohe kontrazeptive Sicherheit.

**Nachteil.** Temperaturmessung und Schleimbeobachtung (= intensive Beschäftigung mit dem Genitale) erforderlich.

**Voraussetzung**

- Einführung durch ausgebildete Berater und entsprechendes Lehrmaterial.
- Liste lokaler NFP-Berater zu erfahren über:
  - Malteser Werke e.V.  
Steinfelder Gasse 9  
50670 Köln  
Tel.: 0211/1 602 903, Fax: 0211/1 602 949

**Zukunftsentwicklungen**

**Beurteilung Beendigung der fertilen Phase der Frau durch**

- Anstieg in der Aufwachtemperatur (Einsatz von Vaginalthermometern; Felibera; z. Z. noch nicht im Handel).
- Methoden zur Beurteilung des Zervikalschleimwiderstandes (z. B. Vaginalsonde; z. Z. in klinischer Prüfung).
- Schnelltest zum Nachweis von LH im Urin.
- Nachweis von Progesteron im Speichel.
- Welche Bedeutung die Bestimmung von Ausscheidungsprodukten der Östrogene (Östradiol) im Urin haben als Indikator zur Ovulation, kann zur Zeit nicht beurteilt werden.

**Lokal anwendbare Methoden**

Zu den lokal anwendbaren Methoden zählen die Barriere- sowie die chemischen Methoden (z. B. Spermizide).

**Mechanische Methoden (Barrieremethoden)**

Die Barrieremethoden werden häufiger in den angloamerikanischen Ländern angewendet. Sie haben keine systemischen Nebenwirkungen, gehören aber nicht zu den sichersten Methoden und stören den Ablauf des Koitus (Einbringen des Mittels). Im Hinblick auf die steigende Gefahr der HIV-Infektionen erscheint es wichtig, neue Barrieremethoden zu entwickeln, die vor einer Infektion schützen können. Zu den mechanischen Methoden zählen die Scheidenspülung, das Scheidendiaphragma, die Portiokappe und die Tubensterilisation.

**Tabelle 13.36.** Natürliche Familienplanung nach symptothermaler Methode

Empfinden/Fühlen	Aussehen	Abkürzung
trocken,	und nichts gesehen	t
trocken, rauhes, juckendes, unangenehmes Gefühl	und kein Schleim am Scheideneingang	
nichts gefühlt,	und nichts gesehen	Q
keine Feuchtigkeit, keine Empfindung am Scheideneingang	und kein Schleim am Scheideneingang	
feucht	aber nichts gesehen	f
	und kein Schleim am Scheideneingang	
feucht	und dicklich, weißlich,	S
oder nichts gefühlt	trüb, cremig, klumpig, gelblich, klebrig, etwas zäh-elastisch, nicht ziehbar	
naß, schlürfig	oder glasig, glasklar,	S+
rutschig, glitschig, wie eingeölt, weich, glatt	glasig durchscheinend, wie rohes Eiweiß (glasig mit weißlichen Fäden durchsetzt), dehnbar, spinnbar, fadenziehend, flüssig, so dünnflüssig, daß er „wegrinnt wie Wasser“, rötlich, rotbraun, gelblich-rötlich	



### Scheidenspülung

Die Scheidenspülung ist eine unsichere Verhütungsmethode, da bereits 5 min nach dem Geschlechtsverkehr Spermien in der Bauchhöhle (Douglas-Raum) nachweisbar waren.

### Scheidendiaphragma

**Produktbeschreibung.** Eine Scheidenwand aus Silikongummi mit verstärktem Rand, die vorne hinter die Symphyse und hinten ins hintere Scheidengewölbe gestellt wird, um Kontakt zwischen Sperma und Portio zu verhindern (Abb. 13.7a–f) (Pearl-Index: 3–34).

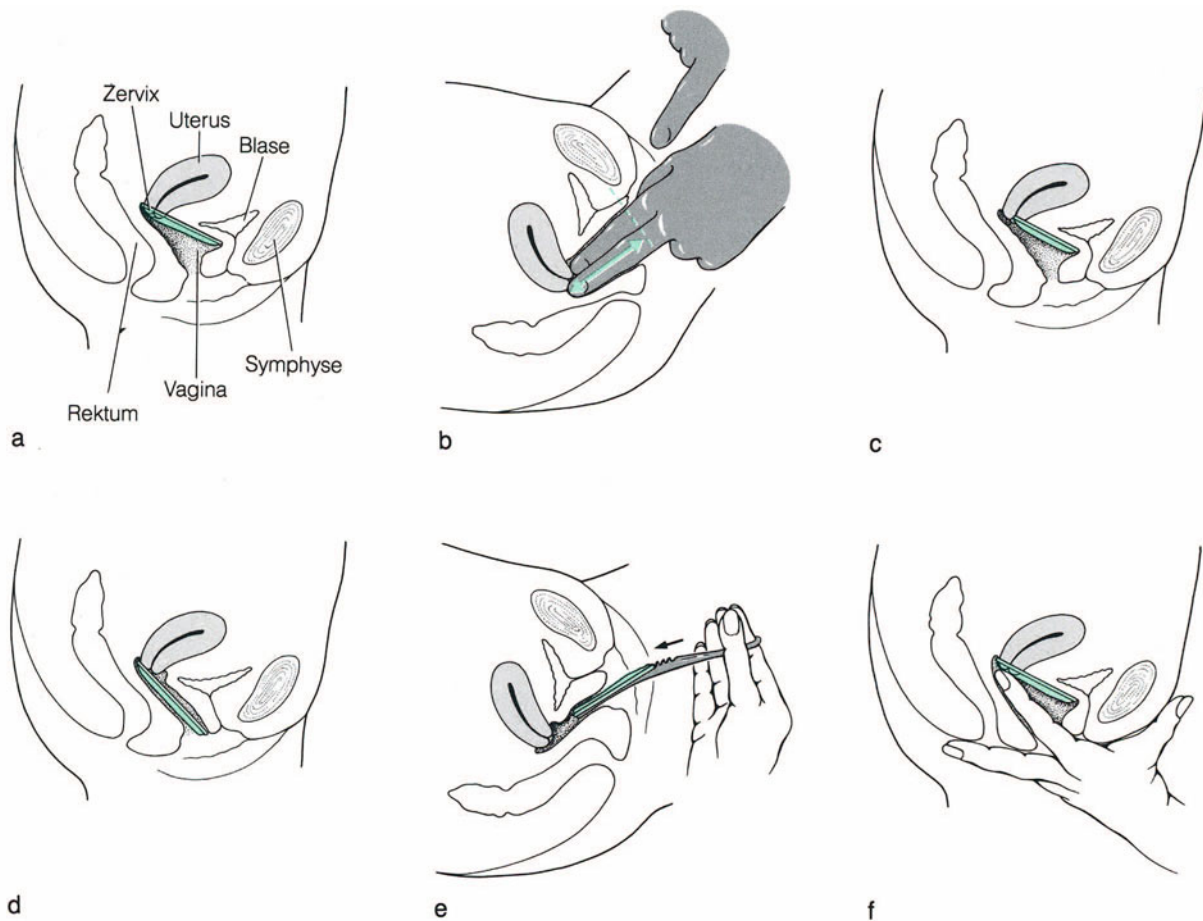
**Marktübersicht.** Als Beispiel soll das Ortho-Diaphragma (Größen 45, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95)

mit Ortho-Universal-Einführungsstab, Ortho-Applikator, Ortho-Vaginalgel genannt werden.

**Anwendungshäufigkeit.** In Deutschland wendeten 1985 2,1% und 1989 3,5% aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter von 15–45 Jahren zur Kontrazeption Diaphragmas an (Döring et al. 1986; Oddens et al. 1993).

### Indikationen

- Frauen, die die Pille oder das IUP nicht wollen oder nicht vertragen.
- Frauen, die andere Barrieremethoden nicht wünschen.
- Frauen nach der Geburt des ersten Kindes, die jedoch noch ein weiteres Kind möchten.



**Abb. 13.7a–f.** Scheidendiaphragma. **a** Richtige Lage eines Scheidendiaphragmas (Sagittalschnitt). Das Diaphragma reicht von der Symphyse bis in das hintere Scheidengewölbe. **b** Methode zur Bestimmung der richtigen Größe eines Scheidendiaphragmas. **c** Ein zu kleines Diaphragma kann verrutschen; die Portio ist dann nicht bedeckt. **d** Ein zu großes Diaphragma kann verti-

kal im Scheidenkanal liegen; die Portio ist frei. **e** Ein Plastikinsertionsstab kann zum Einlegen eines Diaphragmas verwendet werden. Der Ring des Diaphragmas wird über das y-artige Ende des Stabes gestülpt und die Gegenseite in einer für die jeweilige Größe vorgesehene Kerbe im Einführungsstab gespannt. **f** Überprüfung des richtigen Sitzes

**Kontraindikationen**

- Starke Scheidensenkung (Zysto- oder Rektozele),
- Scheidenentzündung,
- narbige Einengung der Scheide,
- starke Retroflexion oder Antelexion des Uterus,
- Allergie gegen Gummi oder Spermazide,
- nach der Geburt,
- kurze vordere Vaginalwand,
- Vesiko- oder Rektovaginalfisteln.

**Vorteile**

- Anwendung nur bei Bedarf.
- Keine systemischen Nebenwirkungen.

**Nachteile**

- Manipulation am eigenen Genitale.
- Zuverlässigkeit ist weitgehend vom richtigen Sitz abhängig.
- Anwendung muß geübt werden.

**Portiokappe**

**Beschreibung.** Bei der Portiokappe handelt es sich um eine Halbkugel aus Gummi oder Hartplastik mit aufgeworfenem Rand, die über den Muttermund gestülpt wird und das Eindringen von Spermien verhindert. Eine Kombination mit Spermiziden ist möglich.

**Vorteile**

- Fehlende systemische Nebenwirkungen.
- Nicht allzu häufige genitale Manipulationen erforderlich (Liegedauer ca. 3 Wochen).

**Nachteile**

- Lokale Reizung (Zervizitis, Endometritis).
- Zur Einlage ist häufig ein Arztbesuch notwendig; in 50% der Fälle kann die Portiokappe nicht selbst plaziert oder entfernt werden.
- Relativ schlechte kontrazeptive Sicherheit (Pearl-Index ca. 6).

**Indikationen.** Aufgrund der relativ schlechten kontrazeptiven Sicherheit kann die Methode nur bedingt für Frauen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung empfohlen werden, die eine systemische oder intrauterine Kontrazeption ablehnen oder nicht vertragen.

**Kontraindikationen.** Sie kommt nicht in Frage für Frauen mit Entzündungen im Genitalbereich (z. B. Zervizitis, Endometritis, Eileiterentzündungen).

Die Portiokappe hat sich als Methode zur Kontrazeption nicht durchsetzen können.

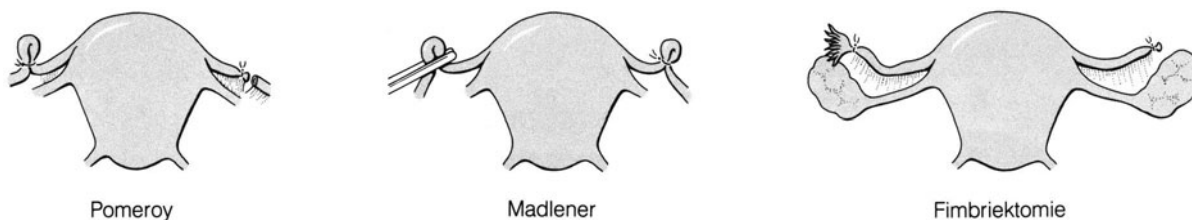
**Tubensterilisation**

**Methodenübersicht.** Zur endgültigen Sterilisation bei abgeschlossener Familienplanung können die in Abb. 13.8 zusammengestellten Methoden zur chirurgischen Tubensterilisation angewandt werden. Diese Methoden kommen heute selten oder bei Laparotomien aus anderer Indikation zur Anwendung. Als Routinemethode gilt die Laparoskopie mit uterusnaher Bikoagulation der Tuben und gewöhnlich deren Durchtrennung. Die Tubensterilisation kann auch durch Clips (z. B. Filshie-Clip) Laparoskopie erfolgen (Abb. 13.9); die hierzu früher gewählte hintere Kolpozoeliotomie wird nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt.

**Anwendungshäufigkeit**

- Deutschland: insgesamt sind 6% der Frauen sterilisiert (vgl. 0,4–1,3% vasktomierte Männer/Jahr).
- USA: Die Hälfte der 17,5 Millionen Frauen verlassen sich auf die Sterilisation (2mal so häufig wie männliche Sterilisierung); die Sterilisation ist die am häufigsten angewandte Methode zur Verhinderung der Schwangerschaft (bei 70% der Paare in den USA).

**Indikationen.** Empfehlungen zur Sterilisation in Abhängigkeit von der persönlichen Situation der Patientin werden in Tabelle 13.37 gegeben.



**Abb. 13.8.** Unterschiedliche Methoden zur chirurgischen Tubensterilisation. (Nach Population Reports 1976)



Abb. 13.9. Schematische Darstellung unterschiedlicher Clips bzw. eines Silastikbandes für die Tubensterilisation

### Vorteile

- Hohe Zuverlässigkeit.
- Kein Eingriff in die Regulation der Ovarialfunktion.
- Keine Nebenwirkungen oder Beeinflussung von Organfunktionen.

Tabelle 13.37. Empfehlungen zur Auswahl der Sterilisationsmethode

Parameter	Entscheidung
<b>Indikation</b>	Abgeschlossene Familienplanung Internistisches Risiko einer Schwangerschaft Unverträglichkeit kontrazeptiver Methoden
absolut	– Unter 30 Jahre: keine Indikation; bzw. nur in Ausnahmefällen – Über 30 Jahre: Alter oder Kinderzahl
relativ	– Unter 30 Jahre: mehr als 2–3 Kinder – Über 30 Jahre: Alter oder Kinderzahl
<b>Zeitpunkt</b>	Wenn bereits während der Schwangerschaft besprochen: – post abortum – post partum möglich In allen anderen Fällen nach einem Intervall von 6 Wochen
<b>Technik</b>	
Chirurgisch	Transumbilikal Post partum Minilaparotomie – Bei Unmöglichkeit einer laparoskopischen Sterilisation Transvaginal – Bei adipösen Patienten – Adhäsionen nach Voroperationen
Laparoskopische Methode	– Schlanke Patientin – Operationstechnik: Keine größeren Bauchoperationen in der Anamnese – Clips: jüngere Frauen, da bessere Reversibilität – Elektrisch: hohe Sicherheit, schlechte Reversibilität

- Familienplanung ist damit abgeschlossen.
- Eine prospektive Studie von Dr. Suan E. Hankinson von der Harvard School of Public Health in Boston an 121 700 Teilnehmerinnen ergab, daß eine Tubensterilisation das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, um mehr als 30% senkt (Hankinson et al. 1993).

### Nachteile

- Häufig irreversibel.
- Kurzer Klinikaufenthalt erforderlich.
- Operations- und Narkoserisiko.
- Bei zu starker elektrochirurgischer Verkochung der Tuben kann es durch Koagulation des Ramus ovaricus der Arteria uterina zu Versorgungsstörungen der Ovarfunktion (z. B. unregelmäßige Zyklen, vorzeitige Erschöpfung) kommen.

### Versager

- Häufigkeit: 1–2 Fälle pro 1000. Die Patientin muß zuvor mündlich und schriftlich darüber aufgeklärt werden.
- Verkochung des Ligamentum rotundum anstelle der Tube.
- Sequesterbildung des verkochten Tubenabschnittes mit Fistelung.

### Bedenken hinsichtlich der Sterilisierung

- Irreversibilität; (bei Anwendung des Filshie-Clips ist eine spätere Refertilisierung in 70–90% der Fälle möglich, da der Tubendefekt begrenzt ist.
- Einfluß auf die Sexualität.
- Religiöse Bedenken.

## Chemische Methoden

### Spermizide

#### Prinzip.

- Es handelt sich um chemische, im wesentlichen oberflächenaktive Substanzen, welche die Spermien in der Scheide abtöten, bevor diese in die Gebärmutter einwandern können.
- Nur 3 Wirkstoffe werden als wirksam und sicher eingestuft: Octoxinol, Nonoxinol und Menfegol.

#### Anwendungsformen

- Die Anwendung von Spermiziden zur lokalen Kontrazeption kann Form von Salben, Gel, Schaum oder als Zäpfchen erfolgen.
- Die jüngste Entwicklung ist die Anwendung eines mit Spermiziden beschichteten Vaginalschwamms.

**Marktübersicht.** In Tabelle 13.38 sind die in Deutschland im Handel befindlichen Spermizide zusammengestellt.

**Pearl-Index:** 0,7–7,0.

#### Anwendemodus

- Suppositorien, Schaumovulum, Schaumtablette: Einführung mindestens 10 min vor dem Verkehr und vor jedem weiteren Verkehr.
- Fertigschaum: Direkt vor dem Verkehr anwenden, sofortiger Wirkungseintritt.

#### Indikationen

- Frauen, welche die Pille oder das Intrauterin-pessar nicht vertragen;
- Frauen, die andere Barrieremethoden nicht wünschen;
- Frauen mit seltenem sexuellen Kontakt;
- nach Vergessen von einer oder mehrerer Pillen.

#### Kontraindikationen

- Vermehrter vaginaler Fluor;
- Unverträglichkeit aufgrund eines starken Wärmegefühls oder von Kontaktallergien.

#### Vorteile

- Keine systemischen Nebenwirkungen;
- Anwendung bei Einnahmefehlern der Pille möglich;
- Passagere Kontrazeption bei Frauen mit seltenem sexuellen Kontakt;
- Gewisser Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten.

#### Nachteile und Nebenwirkungen

- Suppositorien, Schaumovula und Vaginaltabletten müssen 10 min vor dem Verkehr eingeführt werden.
- Unangenehme Schaumbildung;
- Ausfluß möglich.

#### Versagerursachen

- Bei Suppositorien, Schaumovula und Vaginaltabletten: Koitus zu früh nach Anwendung, d. h. innerhalb von 10 min nach dem Einlegen.

**Tabelle 13.38.** Vaginal anzuwendende Kontrazeptiva in der Bundesrepublik Deutschland

Handelsname	Spermizide Komponente	Konzentration	Kombination	Präparation als	Hersteller
A-gen 53	Zellulose-tri-schwefelsäure-ester-Na	100 mg/Ovulum	–	Ovulum	Dr. Herbrand
Contraceptivum E	Nonoxinol-9	230 mg/Ovulum			Dr. Herbrand
	Nonoxinol	24 mg/Zäpfchen	Milchsäure 6 mg	Ovulum	Koronis GmbH
Lady	Natriumdioctylsulfosuccinat	36 mg/Zäpfchen			
	p-n-Nonyl-phenoxy-polyäthylenglykol	120 mg/Zäpfchen	Milchsäure 12 mg		Koronis GmbH
Ortho-Gel nur in Verbindung mit Diaphragma anwendbar	Nonoxinol-9	2 g/100 g	–	Gel	Cilag GmbH
Patentex Oval N	Nonoxinol-9	75 mg/Ovulum	–	Ovulum	Patentex GmbH
Patentex Gel	Nonoxinol-9	1 g/100 g	Liquor Aluminium acetici tartarici 3 g/100 g	Gel	Patentex GmbH
Speton	Dinatrium-4-(N-chlor-sulfamoyl)-benzoat	9,5 mg/Tbl.	Weinsäure 165 mg Natriumhydrogencarbonat 170 mg	Tabletten	Nassovia

- Bei Fertigschaum: Anwendung von zu wenig Schaum oder länger als 30 min vor dem Koitus zurückliegende Schaumanwendung.

### Scheidenschwämme

**Beschreibung.** Die Scheidenschwämme bestehen aus weichen Polymeren mit schwammartigem Aufbau, die mit Spermiziden beladen sind.

### Wirkungsweise

- Scheidenschwämme töten Spermien ab, sobald es zum Kontakt kommt. Dies geschieht durch die Spermizide, die die Spermienzellwand auflösen.
- Außerdem wird den Spermien der Weg ins Uteruskavum versperrt.
- Ferner absorbieren Scheidenschwämme Spermien und reduzieren so deren Zahl.
- Pearl-Index: nicht angegeben; Sicherheit lt. Hersteller: 90%.

### Marktübersicht

- Ein mit Nonoxynol getränkter Schwamm ist der TODAY-sponge (siehe Abb. 13.10). Er besteht aus einem hydrophilen Polyurethanschwamm, an dem zur leichteren Entfernung eine Polylesterschleife befestigt ist. Der Schwamm enthält 1 g Nonoxynol.
- Zur Zeit kein Scheidenschwamm zur Kontrazeption in Deutschland im Handel erhältlich.

### Anwendung

- Kurz vor der Anwendung in der Vagina muß Wasser zur Spermizidaktivierung zugesetzt werden.
- Er kann bis zu 24 h vor dem Geschlechtsverkehr eingesetzt werden und wird frühestens 6 h nach dem letzten Verkehr entfernt.
- Die längste empfohlene Tragzeit beträgt 30 h.
- Der Schwamm ist nur für eine einmalige Anwendung bestimmt.

**Pearl-Index.** 7–9.

### Vorteile

- Ohne Rezept in Apotheken (c/o internationale Apotheke) erhältlich.
- Leicht anwendbar.
- Schutz vor Gonorrhö, Syphilis, Chlamydien, da Nonoxynol-9 eine antibakterielle, antimykotische und antivirale Wirkung besitzt.
- Für Mehrfachverkehr geeignet.

### Kontraindikationen

- Scheidenentzündung oder Entzündung im kleinen Becken.

- Anwendung während der Menstruation.
- TSS (Toxic-Schock-Syndrom) in der Anamnese.
- Allergie gegen Nonoxynol.

Die Anwendung des Scheidenschwamms sollte beim Auftreten von Beschwerden oder Reizungen, sowie beim Auftreten von vaginalem Fluor abgebrochen werden.

### Neuentwicklungen

#### Femidom (Frauenkondom)

- **Beschreibung.** Das Femidom besteht aus einem dünnen heißverschweißten Polyurethanfilm und ist 15,5 cm lang (s. Abb. 13.11).
- **Wirkungsweise.** Es hängt wie ein großes Kondom locker in der Vagina und bedeckt den Scheideneingang; insofern stellt es einen guten Schutz vor STD dar.
  - Dieses Kondom ist mit Nonoxynol-9 (Spermizid) beschichtet und ist für den einmaligen Gebrauch bestimmt.
- **Kontrazeptive Sicherheit („Pearlindex“):** 1–14
- **Vorteile.** vgl. Kondom; gewisser Schutz vor Geschlechtskrankheiten; stabil in bezug auf Gleitmittel; engt Penis nicht ein;
- **Nachteile.** vgl. Kondome; jedoch schlechtere kontrazeptive Sicherheit; Notwendigkeit eines Gleitmittels; höherer Preis.
- **Akzeptanz:** Variabel.

### 13.2.4.4 Verbindung der Fertilisierung und Hemmung der Implantation

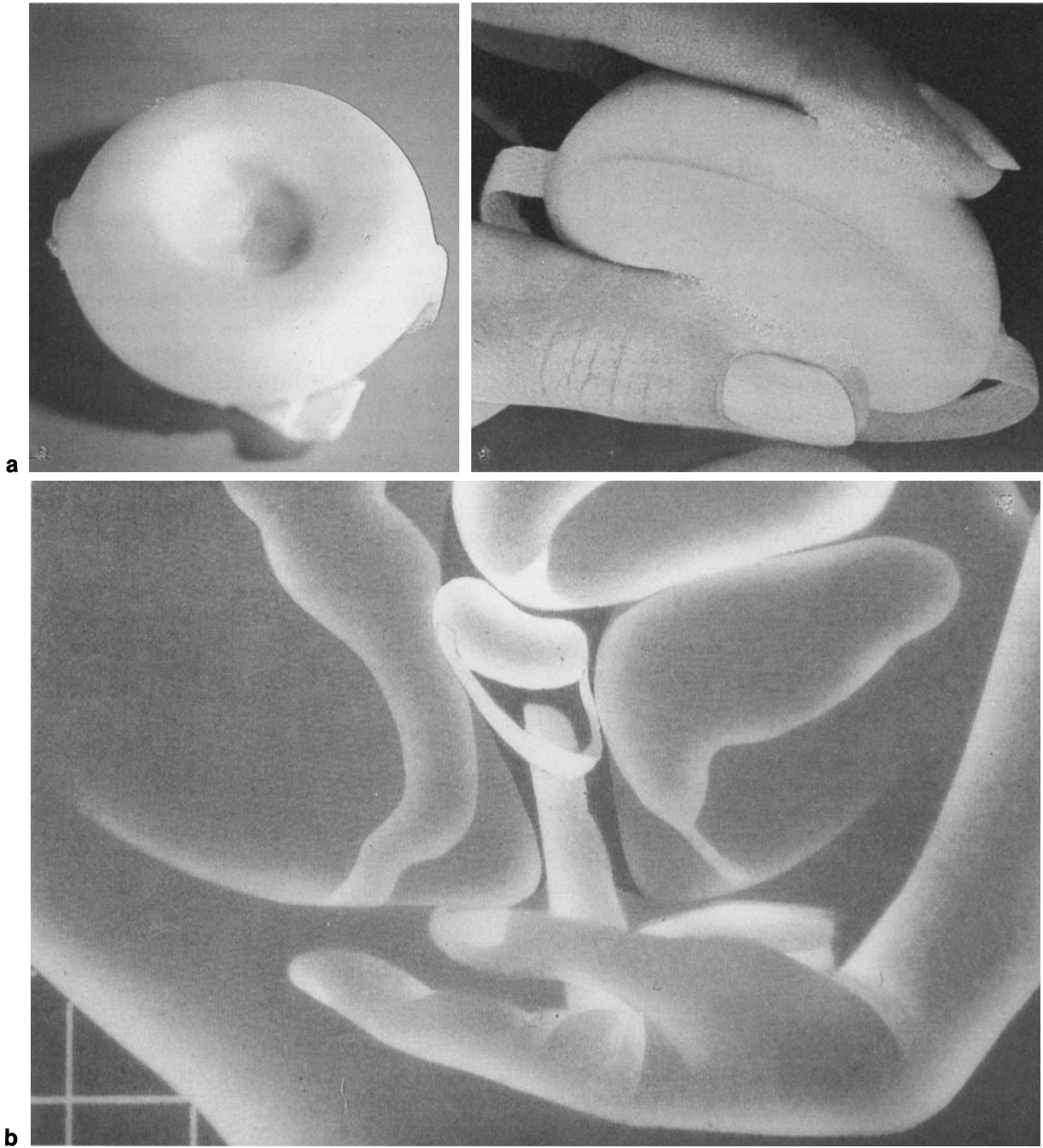
#### Intrauterinpessare

#### Historische Entwicklung

- Über die fertilitätshemmende Wirkung von Intrauterineinlagen wurde bereits aus Ägypten vor Christi Geburt berichtet.
- Dieses Verfahren wurde von Gräfenberg (1930) aufgegriffen, und innerhalb der letzten 20 Jahre wurden zahlreiche unterschiedliche Formen von Intrauterinpessaren klinisch geprüft und in den Handel gebracht.

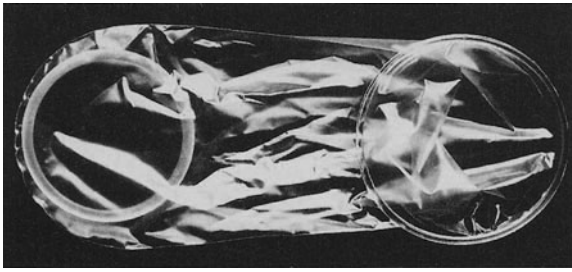
#### Wirkprinzip

- Nach ihrem Aufbau unterscheidet man die inerten Plastikspiralen von den medikamentenbeladenen Spiralen.
- Durch das Intrauterinpessar wird das Endometrium mechanisch oder medikamentös (Kupfer oder Gestagene) beeinflusst, so daß durch die medikamentösen Zusätze meistens die Fertilisierung oder die Nidation gestört wird.



**Abb. 13.10. a** Today sponge: Spermizidbeladener Vaginalschwamm zur lokalen Kontrazeption. Der entsprechende Schwamm wird vor dem Einlegen angefeuchtet und kann bis zu

30 h in der Scheide liegenbleiben. Mehrfachverkehr möglich.  
**b** Einsetzen und Entfernen des Scheidenschwammes



**Abb. 13.11.** Frauenkondom: der äußere Ring des Frauenkondoms bleibt außerhalb der Scheide liegen, der innere Ring dient zur Fixierung in der Scheide

- Bei den inerten Plastikspiralen beruht die kontrazeptive Wirkung auf einer lokalen Reizung des Endometriums mit sogenannten Entzündungsreaktionen.
- Bei den mit Medikamenten beladenen Spiralen wird zusätzlich zur mechanischen Reizung noch ein Stoff freigesetzt, der eine bestimmte Antifertilitätswirkung besitzt, wie das Kupfer oder Progestagene. Diese IUP's haben direkte Einflüsse auf die Spermatozyten, die Tuben und die Blastozyste; Befruchtungen treten nur selten ein.
- Neuere Untersuchungen belegen die Annahme, daß der Wirkungsmechanismus der IUP nicht auf einer Nidationshemmung, sondern auf einer Verhinderung der Befruchtung der Eizelle in der Tube beruht. (WHO 1987; Segal et al. 1985; Alvarez et al. 1988; Sivin 1989)

#### Anwendungshäufigkeit

- In der BRD wenden zur Zeit mehr als 1 Million Frauen im reproduktionsfähigen Alter Intrauterinpressare zur Kontrazeption an (Population Reports 1988; Oddens et al. 1993).
- Etwa 80 Millionen Frauen tragen weltweit ein IUP, davon 60–70 Millionen allein in China.

#### Vorteile

- Methode jederzeit reversibel.
- Einmaliger Eingriff alle 5 Jahre.
- Keine systemisch-metabolischen Wirkungen.
- Störende Faktoren vor und während des Koitus entfallen.
- Libido nicht gestört.
- Geheimhaltung gesichert.
- Patientenfehler entfällt.
- Höchste Fortsetzungsrate von allen reversiblen Methoden.
- Männer an der Schwangerschaftsverhütung und Familienplanung unbeteiligt.
- Mortalitätsrate am geringsten.

**Tabelle 13.39.** Intrauterinpressare: Vor- und Nachteile

Vorteile	Nachteile
Methode jederzeit reversibel	Häufige Entzündungen der Eileiter (abhängig von erfolgten Geburten u. Alter)
Keine Störungen im endokrinen System der Frau	Häufiger Ausfluß (Zervitis)
Psychosexuell störende Faktoren vor und während des Koitus entfallen	Verstärkte Menstruationsblutungen, Schmerzen im Unterleib
Methode vergleichsweise billig	Nicht so sicher wie die Pille
Einmaliger Eingriff alle (2)–5 (–8) Jahre	Okkultes IUP (Faden nicht zu sehen)
Männer an der Schwangerschaftsverhütung und Familienplanung unbeteiligt	IUP kann perforieren Gefahr der Uterusperforation bei der Einlage
Geheimhaltung gesichert	Spontanausstoßung ist möglich
Unabhängig von der Intelligenz der Frau, Patientenfehler nicht möglich	Akzeptabilität manchmal eingeschränkt, wegen Bedenken, einen 'Fremdkörper' in sich zu tragen
Mortalitätsrate am geringsten	
Libido nicht gestört	
Hoher Grad an Sicherheit	

#### Nachteile

- Risiko einer Adnexitis (abhängig von der Parität, dem Alter sowie der Anzahl der Sexualpartner).
- Vermehrt Fluor (Zervizitis).
- Verstärkte Menstruationsblutungen.
- Schmerzen im Unterleib.
- Möglichkeit einer teilweisen oder kompletten Perforation des IUP (okkultes IUP).
- Faden kann sich in die Gebärmutterhöhle zurückziehen (okkultes IUP).
- Gefahr der Uterusperforation bei der Einlage (0,1–0,2%) (Populations Report 1988).
- Spontanausstoßung ist möglich (1–13%) (Populations Report 1988).

#### Indikationen für die Anwendung von Intrauterinpressaren

- Als Methode zur langfristigen Kontrazeption bei Frauen, die schon geboren haben.
- Selten aus therapeutischen Gründen, z. B. zur Verhinderung von Adhäsionen im Anschluß an bestimmte rekonstruktive Operationen des Uterus (s. Übersicht).
- *Junge Frauen:* Auch bei jungen Frauen gilt die Nulliparität nicht mehr uneingeschränkt als

Kontraindikation, wenn eine beidseitige monogame Beziehung besteht und die Frau diese Verhütungsmethode wünscht.

- Unverträglichkeit der Pille.
- Parität: geeignet für Frauen, die bereits Kinder geboren haben und die Familienplanung noch nicht definitiv abgeschlossen haben. Ebenso bei Frauen mit abgeschlossener Familienplanung ohne Wunsch einer definitiven Kontrazeption durch z. B. Sterilisation.  
Gute Alternative zu anderen kontrazeptiven Methoden einschließlich der Pille.
- *Risikopatientin*: Cu-IUP sind grundsätzlich eine geeignete Verhütungsmethode für Frauen mit Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen (z. B. Zustand nach Nierentransplantation), onkologischen Erkrankungen und unter einer Therapie mit Immunsuppressiva und Antikoagulantien.
- *Bei Patientinnen mit Kontraindikationen für die Pille*:
  - siehe Kontrazeption bei Risikopatientinnen,
  - Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und der Pille (z. B. Epilepsie, Tbc).
- Psychiatrische Patientinnen.
- Familienplanung abgeschlossen.
- Nach Abbruch einer Schwangerschaft.
- Unter Umständen zur postkoitalen Kontrazeption nach ungeschütztem Verkehr in Zyklusmitte (spätestens 4 Tage danach).

**Kontraindikationen.** (Nach Population Reports 1988 sowie Empfehlungen des Arbeitskreises „Intrauterinpressare 1993“).

#### Absolute Kontraindikation

- Entzündungen im kleinen Becken:
  - Bestehende oder kürzlich abgelaufene genitale Infektion (Gonorrhö, Chlamydien, Mykoplasmen, Ausnahme: Candidiasis), eitrige Zervizitis, rezidivierende Entzündungen im kleinen Becken in der Anamnese.
  - Fieberhafter Abort in den vergangenen 3 Monaten.
- Blutungsstörungen:
  - pathologische vaginale Blutungen,
  - starke anämisierende Menstruationsblutungen.
- Malignomverdacht:
  - pathologischer zytologischer Abstrich von der Portio uteri.
  - Karzinom des Gebärmutterhalses oder -körpers (nachgewiesen oder vermutet).

- Schwangerschaft:
  - Schwangerschaft (nachgewiesen oder vermutet),
  - Extrauterinschwangerschaft in der Anamnese oder Risikofaktoren hierfür: Adnexitis, Endomyometritis oder Peritonitis im kleinen Beckens in der Anamnese.
- Uterusanomalien:
  - angeborene oder erworbene Fehlbildungen des Uterus und/oder des Zervikalkanals (z. B. Stenose),
  - große oder zahlreiche Myomknoten,
  - Endometriumhyperplasie,
  - intrauterine Sondenlänge unter 5 cm (Prüfung mit der Sonde).
- Varia:
  - Allergie gegen Kupfer,
  - schwere Anämie.

#### Relative Kontraindikationen

- Häufiger Wechsel des Sexualpartners.
- Kardiovaskuläre Erkrankungen:
  - Herzklappenfehler oder angeborene Herzerkrankungen. Die Einlage eines Intrauterinpressars kann in solchen Fällen das Risiko für eine Bakteriämie und in deren Folge für eine subakute bakterielle Entzündung der Herzinnenhaut erhöhen. Bei Einlegen und Entfernen des Intrauterinpressars sollte hier eine antibiotische Vorsorgebehandlung in Betracht gezogen werden.
  - Blutgerinnungsstörungen.
  - Einnahme von Arzneimitteln zur Verminderung der Blutgerinnbarkeit.
- Genitalerkrankungen:
  - stark schmerzhafte Regelblutungen (Dysmenorrhö),
  - operative Eingriffe am Uterus mit Ausnahme des Kaiserschnitts, Uterusperforation in der Anamnese,
  - kleine Myome, Polypen der Gebärmutter-schleimhaut oder mittelgradige Hyperplasie des Endometriums (Ultraschallkontrollen ratsam).
- Kortikosteroidtherapie oder Therapie mit nicht-steroidalen entzündungshemmenden Medikamenten.
- Immunsuppressive Therapie.
- Störungen des Kupferstoffwechsels (Wilson-Krankheit; selten).

#### Komplikationen für IUP

- Blutungsstörungen (deutliche Abnahme beim Levonorgestrel-IUP),



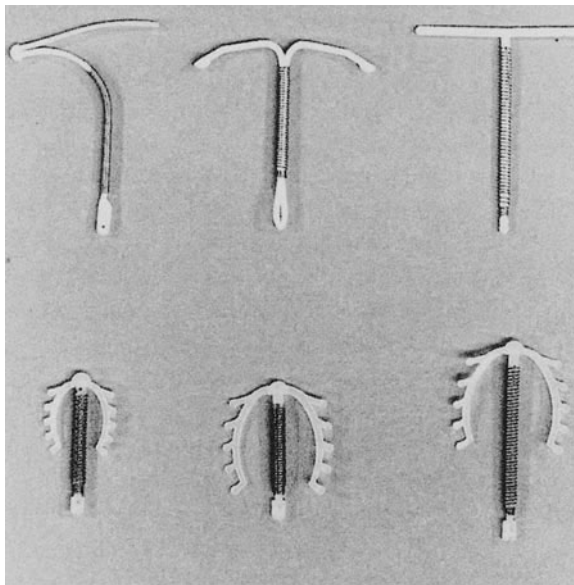
- Dauerblutungen,
- Gefahr einer Unterleibsentzündung,
- Perforation,
- Risiko einer Extrauterin gravidität (bei alten IUP erhöht, bei neuen Modellen eher gering),
- Infertilität nach IUP-Gebrauch (nur im Zusammenhang mit Pelvic inflammatory disease),
- Expulsionsrate (2–15 pro 100 Frauen im ersten Anwendungsjahr).

**Anmerkung.** Die Inzidenz der Extrauterin schwangerschaften in Zusammenhang mit dem Gebrauch von IUP ist nach neueren Untersuchungen nicht erhöht, sondern eher reduziert. (Sivin et al. 1991; Li u. Newton 1992)

**Produktübersicht.** Einen Überblick über die unterschiedlichen zur Zeit auf dem Markt befindlichen Spiralen gibt die Abb. 13.12 sowie die Tabellen 13.40–13.42.

Cu-IUP mit einer Cu-Oberfläche von  $\geq 350 \text{ mm}^2$  sind zu bevorzugen.

**Kontrazeptive Sicherheit.** Siehe Tabellen 13.21 und 13.22.



**Abb. 13.12. a** Übersicht über die unterschiedlichen zur Zeit auf dem deutschen Markt befindliche Intrauterin pessare. Obere Reihe (von links nach rechts): Gravigard Kupfer 7 (Searle). Nova T (Schering AG). Intrauterin pessar Kupfer T (Cilag Chemie). Untere Reihe (von links nach rechts): Multiload Cu 250 short, Multiload Cu 250 (Nourypharma), Multiload Cu 375

**Tabelle 13.40.** Komplikationen bei Intrauterin pessaren und Kontraindikationen

Komplikation	Kontraindikation
1. Blutungsstörungen Dauerblutungen	Nicht abgeklärte Blutungsanomalien Antikoagulationstherapie
2. Gefahr einer Entzündung	Zervizitis, Endometritis, Salpingitis Fieberhafter Abort
3. Perforation	Malignome des Genitales Kavumanomalien – angeborene Mißbildungen – Stenosen des Zervikalkanals – erworbene Kavumdeformitäten: Uterus myomatosis, Synechien
4. Eintritt einer Extrauterin gravidität	Retroflexio uteri fixata Zustand nach Extrauterin gravidität Rezidivierende Adnexitiden

#### Art der Spiralen

- *innerte Plastikspiralen* (z. B. Lippes Loop; in der BRD nicht mehr im Handel): Pearl-Index: 2,4–2,8.
- *Kupfer-IUP*: Siehe Tabelle 13.44.
- *Hormonbeladene IUP* (z. B. Levonorgestrel-IUP (Mirena); in der BRD noch nicht im Handel): Pearl Index: 0,5.

#### Kupferhaltige IUP

- In Abhängigkeit von der Liegezeit nimmt die Kupferfreisetzung pro Tag ab, während sie nach Insertion ca.  $55 \mu\text{g}/\text{Tag}$  beträgt.
- Die Sicherheit von kupferhaltigen IUP hängt von der Gesamtkupferoberfläche ab (Abb. 13.13, Tabelle 13.44).
- Die Schwangerschaftsrate nach einem Jahr in Abhängigkeit des eingestezten IUP ist in Abb. 13.14 dargestellt.
- Anbringen von Kupfer am Querbalken des Kupfer-T setzt Schwangerschaftsrate wesentlich herab.
- Oberflächenveränderung (Korrosion) sowie Auftreten von Kupferdrahtbrüchen (bei reinem Kupferdraht) führt zum Abfall der kontrazeptiven Wirkung in Abhängigkeit von der Zeit.
- Vermeidung von Drahtbrüchen durch Anwendung von z. B. Kupferdrähten mit Silberkern (s. Abb. 13.15) (z. B. Nova T, Multiload IUP, TCu-380Ag).

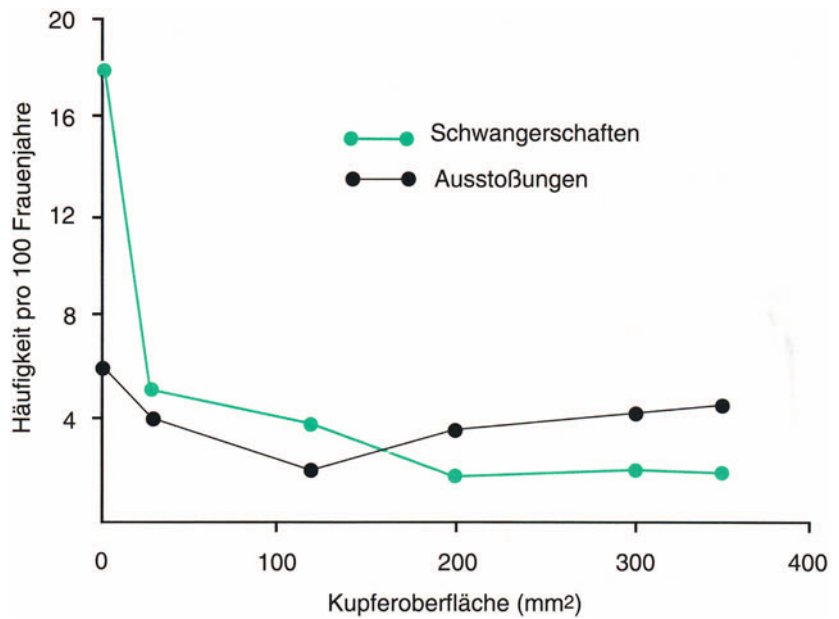
**Tabelle 13.41.** Charakteristika von einigen Intrauterinspiralen

Ohne Medikamentenabgabe Mechanisches IUP		Mit Medikamentenabgabe	
		Kupferhaltiges IUP	Levonorgestrelhaltige IUP <sup>a</sup>
Bauweise	Plastikspirale	Plastikträger mit Kupferdraht	Biologisches Abgabesystem aus Silastic, das konstant Progestagene freisetzt
Wirkung	Mechanische Irritation des Endometriums	Mechanische Irritation des Endometriums Einfluß von Kupferionen auf die Implantation	Mechanische Irritation des Endometriums Veränderung des Endometriums („starre Proliferation“) durch lokale Progesteronwirkung
Wirkungsdauer	Unbegrenzt	5 Jahre	Levonorgestrel-IUP: 5 Jahre
Vorteile	Lange Liegedauer EUG-Risiko nicht erhöht		Blutungsstörungen seltener, Dysmenorrhö läßt nach
Nachteile	Geringere kontrazeptive Sicherheit als bei IUP mit Kupfer oder Progesteron. Expulsion, Perforation	Expulsion, Perforation, Fragl. höheres EUG-Risiko	Insertion schwieriger, Expulsion, Perforation, Höheres EUG-Risiko
Modelle	Lippes Loop (1) <sup>a</sup> Größen A, B, C, D	Nova T (3) Gyne T 380 <sup>a</sup> (1) Kupfer T (3) Multiload: CU 375 (4), CU 250 (4), CU 250 short (4)	Mirena <sup>a</sup> (4) (5) (= levonorgestrelhaltige IUP)
Hersteller	(1) Cilag GmbH	(1) Cilag GmbH (2) Schering AG (3) Nourypharma GmbH	(4) Leiras, Finnland (5) Pharmacia, Detuschland
Preis	20–30 DM pro Stück?	20–50 DM pro Stück?	ca. 260 DM

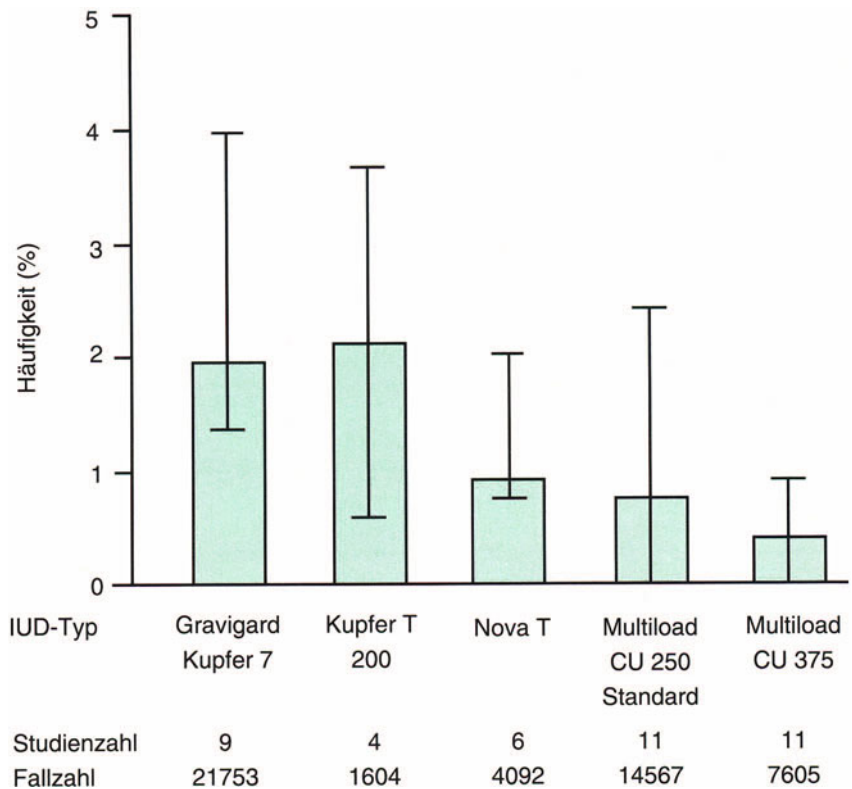
<sup>a</sup> In Deutschland zur Zeit noch nicht im Handel (Stand 5.94).

**Tabelle 13.42.** Vergleich von Intrauterinspiralen; \* zur Zeit in der BRD noch nicht im Handel

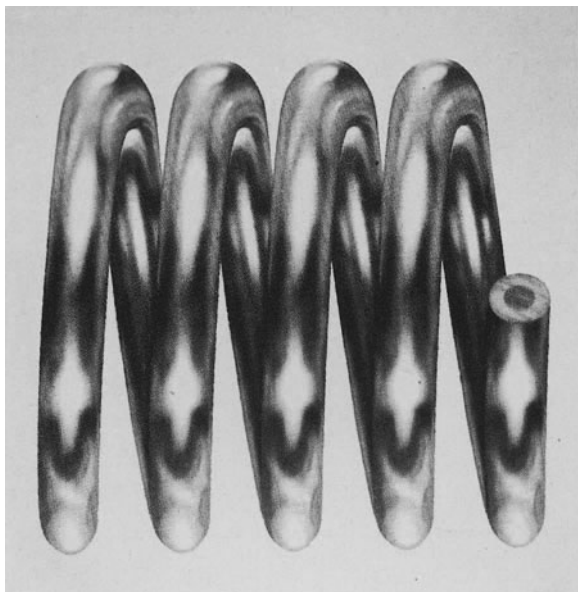
Name	Breite (mm)	Länge (mm)	Kupfergewicht (mg)	Kupferoberfläche (mm <sup>2</sup> )	Grundkörper	Fäden (Zahl/Farbe)	Hersteller
Gyne-T	32	36	100	208	Polyethylen + 22% BaSO <sub>4</sub>	2 weiß (farblos)	Cilag
Kupfer T CU 200	31,5–32,1	35,7–36,2	107–126	195–221	Polyethylen	2 schwarz/grau	Schering
Nova-T	30,5–33,5	32	107–141	195–221	Polyethylen	2 schwarz/grau	Schering
Multiload CU 250	20	35	181,5	234–max. 301	Polyethylen	ab 1986 farblos	Nourypharma
Multiload CU 250 short	20	25	234,5	239–max. 283	Polyethylen	s. oben	Nourypharma
Multiload CU 375	20	35	345	375	Polyethylen	s. oben	Nourypharma



**Abb. 13.13.** Zusammenhang zwischen der Kupferoberfläche und der kontrazeptiven Sicherheit von Kupferintrauterinspiralen. Schwangerschaftsrate pro 100 Kupfer-IUP-Trägerinnen innerhalb eines Jahres. (Nach Edelmann 1979)



**Abb. 13.14.** Schwangerschaftsrate nach 1 Jahr (kumuliert) in Abhängigkeit des eingesetzten Intrauterinpressars (Mittelwert ± Spannweite; N Anzahl der Studien, n Anzahl der Insertionen)



**Abb. 13.15.** Kupferhaltiges Intrauterinpeppar: Aufbau der Kupferspirale mit Silberkern: Stabilisierung und Verhinderung von Drahtbrüchen durch Korrosion (z. B. Nova T)

- Levonorgestrelhaltige IUP:
  - niedrigste Schwangerschaftsrate von allen IUP,
  - Versagerrate von ca. 1% innerhalb der ersten 5 Jahre.

**Unerwünschte Begleiterscheinungen** (Tabelle 13.43). Die möglichen Nebenerscheinungen von Intrauterinpepparen sind die unbemerkte Ausstoßung, Schmerzen, Schmierblutungen, Hypermenorrhö und ungewollte Schwangerschaften (Tabelle 13.43). Die jährliche Schwangerschaftsrate bei Langzeitbenutzung ist in Tabelle 13.44 aufgeführt.

#### Ausstoßung

- Die Expulsionsraten variieren stark in den verschiedenen Studien (von 0,6%–19,0%).
- Die Expulsionsrate ist abhängig vom Alter und von der Parität der Frauen, vom Zeitpunkt der Einlage, von der Liegedauer und der Erfahrung des Arztes.
  - Postpartale Einlage: höchste Ausstoßungsrate (12–31%).
  - Bei nulliparen Frauen (8%) höhere Expulsionsrate als bei multiparen Frauen (3–4%).
  - Die meisten Ausstoßungen erfolgten während der ersten 3 Monate (50%), besonders während der Menstruation (Jain 1975; Tietze u. Lewit 1970).

**Tabelle 13.43.** Unerwünschte Begleiterscheinungen und deren Ursachen bei liegendem Intrauterinpeppar

Ursache	Nebenwirkung
Fremdkörperkontraktionen Entzündungen	Schmerzen, Dysmenorrhö Salpingitis, Pelveoperitonitis
Lokale Nekrose des Endometriums	Blutungsstörungen (Zwischenblutungen, Hypermenorrhö)
Fremdkörperreiz	Bei Schwangerschaft und liegendem IUP: <ul style="list-style-type: none"> <li>– erhöhte Abortrate</li> <li>– erhöhte Frühgeburtenrate</li> <li>– Infektionen im 2. Trimenon</li> </ul>
Wirkung auf Cavum uteri beschränkt	Erhöhtes Risiko für Extrauterin graviditäten
Medikamentenabgabe <ul style="list-style-type: none"> <li>– Progesteron (Levonorgestrel) perifokale Umwandlung, starre Sekretion</li> <li>– Kupfer</li> </ul>	Blutungsstörungen („Spottings“) Positiv: Blutverlust geringer, Dysmenorrhö weniger Blutungsstörungen

- Zwei Drittel aller Ausstoßungen ereigneten sich im ersten Anwendungsjahr.
- In Abb. 13.16 ist die Ausstoßungsrate von unterschiedlichen IUP innerhalb des ersten Jahres nach ihrer Einlage vergleichend gegenübergestellt.
- *IUP-Typ.* Die Ausstoßungsrate von IUP hängt auch von der Form und vom Material ab. Während die Ausstoßungsrate bei Anwendung des Gravigards mit 15,7/100 Anwenderinnen im ersten Jahr am höchsten war, lag sie bei Anwendung eines Multiload-CU 250 mit 1,4 pro 100 Frauenjahren sehr niedrig.

#### Perforation des Uterus

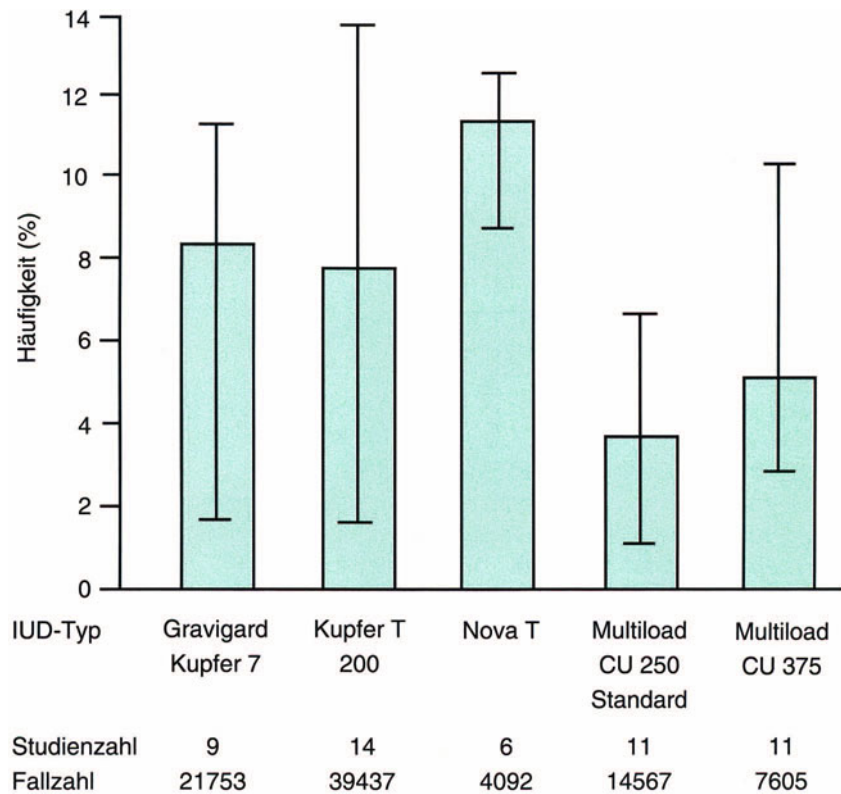
- Perforationen des Uterus kommen selten vor (0,4 bis 1,1 pro 1000 IUP-Einlagen). Sie sind als ernste Komplikation zu bewerten.
- Die Uterusperforation kann teilweise (Seitenarm) oder vollständig sein (intraabdominale Lage).
- Folgen einer Perforation: Entzündungen, Ileus oder Darmperforation.
- Zur Verringerung des Perforationsrisikos empfiehlt sich bei der Entwicklung neuer IUP ein verdicktes oder kugeliges Ende am vertikalen Stamm des IUP; ferner Anhaken der Portio und Strecken des Uterus beim Ausmessen der Länge und Insertion.

**Tabelle 13.44.** Jährliche Schwangerschaftsraten bei Langzeitbenutzung verschiedener IUP und Anwendungsdauer. (Newton u. Tacchi 1990)

Spiralentyp	Jährlicher Pearl-Index (Durchschnittsraten)			
	1 Jahr	4 Jahre	5 Jahre	6 Jahre
<b>1. Generation</b>				
Kupfer T 200	3,1	1,1	–	–
Kupfer 7	2,6	1	–	–
<b>2. Generation</b>				
Multiload Cu 250	0,6	0,6	0,8	–
Nova-T	0,8	0,5	0,5	–
<b>3. Generation</b>				
T CU 380 A	0,5	0,6	0,3	0,3
Multiload Cu 375	0,4	0,6	0,4	0,4

Spiralentyp	Zugelassener Gebrauch (in Jahren)			Klinische Anwendungsdauer
	UK	Europa	USA	
Kupfer T 380 S	4	2–5	–	6 und mehr
Kupfer T 380 A	4	5	4	6 und mehr
Multiload 250	4	3	–	6 und mehr
Multiload 375	3	5	–	8 Jahre
Nova-T	5	5	–	bis zu 6 Jahren
Kupfer 7	5	–	–	bis zu 5 Jahren
Kupfer T 200	3	3	–	5 Jahre

**Abb. 13.16.** Ausstoßungsrate von Intrauterinpressaren (kumuliert) innerhalb eines Jahres nach ihrer Einlage. (Mittelwert  $\pm$  Spannweite,  $N$  Anzahl der Studien,  $n$  Anzahl der Insertionen)

**IUP-Entfernung**

- Fortsetzungsrate der IUP-Trägerinnen hängt im wesentlichen von Nebenwirkungen ab (z. B. Blutungen oder Schmerzen)
- Die Entfernrungsrate wurde für das Gravigard (Kupfer-7) mit 11%, das Gyne-T mit 9% und das Multiload mit nur 4% der Anwenderinnen angegeben. (Abb. 13.17).

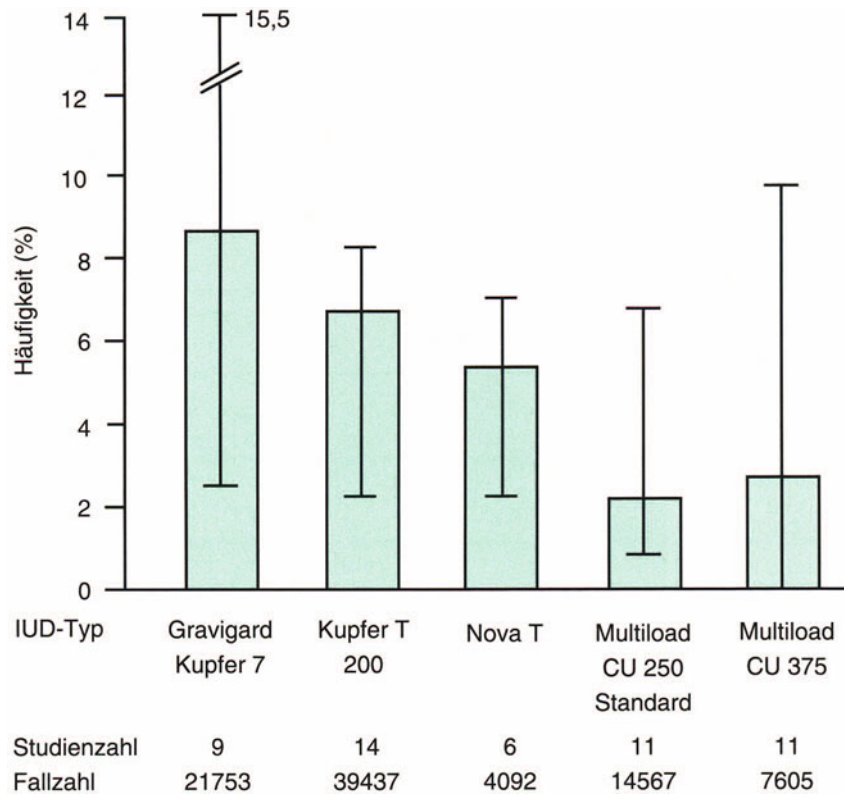
**Blutungen und Schmerzen**

- Durch die IUP kann die Menstruation verlängert und/oder verstärkt sein. Es können auch Zwischenblutungen oder Spottings auftreten. Gesundheitliche Probleme können bei Frauen mit Eisenmangel auftreten (Entwicklungsländer).
- Blutungen und Schmerzen sind die häufigsten Wirkungen bei liegendem IUP. Sie sind die häufigste Ursache für eine vorzeitige Entfernung des IUP.
- Blutungen und Schmerzen haben in unterschiedlichen Studien bei 4–12% der Frauen innerhalb eines Jahres zur IUP-Entfernung geführt.

- Entfernrungsrate wegen Blutungen und Schmerzen s. Abb. 13.17.
- Die Entfernrungsrate ist bei den inerten IUP höher. Durch die neuentwickelten levonorgestrelhaltigen IUP (LNG-IUP) werden die Menstruationsschmerzen und Blutungen deutlich verringert (Firma Leiras in Helsinki/Finnland).

**Entzündungen im kleinen Becken (Pelvic inflammatory disease = PID)**

- Häufigkeit: 1,6 Fälle pro 1000 Frauenjahre im Gegensatz zu 0,14 Fällen pro 1000 Frauenjahre bei Frauen, die andere kontrazeptive Methoden benutzen (Vessey et al. 1981).
- Das Risiko einer PID ist 7mal höher in den ersten 20 Tagen nach der Insertion des IUP. Nicht das IUP selbst ist die Ursache der Infektion; das Hauptrisiko einer Infektion besteht dann, wenn das IUP durch eine bakteriell kontaminierte Zervix inseriert wird (4fach erhöhtes Risiko innerhalb der ersten Monate nach Insertion, nicht mehr signifikant nach dem 4. Monat).



**Abb. 13.17.** Entfernrungsrate von Intrauterinpeessaren (kumuliert) innerhalb eines Jahres wegen Blutungen und Schmerzen.

(Mittelwert ± Spannweite; N Anzahl der Studien, n Anzahl der Insertionen)

- Einige Autoren halten das Risiko für PID bei IUP-Trägerinnen nicht für erhöht, sondern führten die Infektion auf das unterschiedliche sexuelle Verhalten der Patientinnen zurück (Lee et al. 1988; Kronmal et al. 1991).
- Danach ist das Risiko niedrig und bleibt konstant für mindestens 8 Jahre.
- Es besteht kein Anhalt dafür, daß der Schweregrad einer PID mit zunehmender Anwendungsdauer ansteigt.
- Entzündungen im kleinen Becken sind die Hauptkomplikation bei liegendem Intrauterinpeppessar. Das Risiko ist bei kupferhaltigen Spiralen im Vergleich zur Pille erhöht; bei gestagenhaltigen Spiralen (d. h. LNG-IUP) erniedrigt.
- Risikofaktoren:
  - Der Faden des IUP erleichtert eine aufsteigende Infektion nicht.
- *PID-Risiko*: ist in den ersten Monaten nach der IUP-Einlage am höchsten und nimmt danach ab; es liegt aber immer deutlich über dem PID-Risiko unter Pilleneinnahme.
- *Klinische Symptomatik*: Fieber, Druckempfindlichkeit oder Schmerzen im unteren Bauchraum, starker Ausfluß aus der Scheide, Schmerzen beim Koitus, Dauerblutungen mit Hypermenorrhö, Schmerzen beim Berühren des Gebärmutterhalses, Schmerzen bei der bimanuellen Untersuchung des Uterus oder der Adnexe.
- *Beginnende Entzündungen* im kleinen Becken (PID) sind manchmal schwierig zu diagnostizieren, wenn diese weitgehend asymptomatisch verlaufen.
- Bei *leichten Fällen* ist eine antibiotische Therapie einzuleiten und innerhalb von 24 h zu entscheiden, ob das IUP entfernt werden muß.
- Bei *mittelschweren Fällen* mit klinischen Zeichen der Entzündung sollte das IUP vor Einleiten der antibiotischen Therapie entfernt werden. Eine Überwachung durch den Frauenarzt ist notwendig.
- Bei *schweren Fällen* mit starken Schmerzen im Unterleib und Fieber mit entsprechendem gynäkologischem Befund sollte das Intrauterinpeppessar entfernt und die Patientin in ein Krankenhaus eingeliefert werden. Ohne geeignete Therapie (Hospitalisierung, Antibiotika, Antiphlogistika, evtl. diagnostische Laparoskopie) kann eine Tubenfunktionsstörung (z. B. Verschuß, Stenose, Adhäsionen, Saktosalpinx, erhöhtes Risiko einer nachfolgenden Extrauterin-gravidität) zu einer dauerhaften Unfruchtbarkeit führen. Falls sich ein Abszeß im Eileiter

oder Eierstock entwickelt, kann sogar die Entfernung der Gebärmutter oder eines Ovars notwendig werden. Deshalb sollte man bei Beratungen über Kontrazeption Frauen, die noch nie geboren haben, und Frauen mit einer kürzlich behandelten Infektion im Beckenraum, genau über die möglichen Gefahren eines Intrauterinpeppessars aufklären.

#### Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

- Langzeitbehandlung mit Immunsuppressiva, Kortikosteroiden oder nichtsteroidalen Antiphlogistika (z. B. Azetylsalizylsäure) kann die Wirksamkeit von Intrauterinpeppessaren beeinträchtigen.

#### Art und Dauer der Anwendung

##### Auswahl des richtigen IUP

- Die Auswahl des richtigen IUP richtet sich nach der Verfügbarkeit der unterschiedlichen Spiralen im jeweiligen Land.
- Da in Deutschland keine inerten IUP (d. h. Lippes Loop) zur Verfügung stehen und die gestagenhaltigen IUP (LNG-IUP) noch nicht zugelassen sind, stehen zur Zeit nur die kupferhaltigen zur Verfügung.
- Bei den kupferhaltigen IUP richtet sich die Auswahl nach der Länge der Gebärmutter.
- *Gebärmuttersondenlänge 6–9 cm*: Kupferhaltige IUP: Multiload Cu 375, Nova-T, Kupfer 7.
- *Gebärmuttersondenlänge zwischen 5 und 7 cm*: Multiload Cu 250 short.

##### Anwendungsdauer

- Die Kupfer-IUP (Nova-T, Multiload Cu 375, Kupfer 7) wird für die Dauer von 5 Jahren in die Gebärmutter eingelegt.
- Aufgrund von neueren Untersuchungen ist das Risiko von Spiralbrüchen sowie Nachlassen der kontrazeptiven Sicherheit auch bei langer Liegedauer zu vernachlässigen. Aufgrund dieser Studien können die kupferhaltigen IUP für mindestens 6 Jahre in utero verbleiben (Kjaer et al. 1993).
- Besteht Kinderwunsch, so ist das IUP jederzeit zu entfernen.

## Screeninguntersuchung vor einer IUP-Einlage

### Anamnese

- Parität und Alter.
- Risikofaktoren für Entzündungen im kleinen Becken.
- Möglichkeit einer bestehenden Schwangerschaft.
- Dauer der notwendigen Kontrazeption.
- Stabilität der Beziehung, insbesondere der beidseits monogamen Beziehung (im Hinblick auf das Infektionsrisiko).
- Epilepsie: Auslösung eines Anfalls bei der Insertion.

### Klinische Untersuchung

- Ausschluß von Risikofaktoren, insbesondere einer Infektion.
- Bimanuelle Untersuchung zur Bestimmung der Uterusgröße und -lage:
  - Sonographie zur Bestimmung von evtl. Uterusgröße und -lage, Ausschluß von Myomen;
  - eventuelle Bestimmung der Sondenlänge des Uterus bei Verdacht auf Uterushyperplasie oder deutlich vergrößerten Uterus, wenn kein entsprechendes Ultraschallgerät zur Verfügung steht;
- Uteruspathologie (Myome);
  - bei Verdacht auf intrauterine pathologische Befunde (z. B. Myome) Hysteroskopie.

### Labor

- Bei Verdacht auf entzündliche Erkrankung Vaginalbakteriologie (Phasenkontrastmikroskopie) bzw. bakteriologischer Abstrich von der Portio.
- Bei Verdacht auf entzündliche Adnexerkrankungen: BKS und Leukozyten.

### Einlage der Spirale (Insertion)

#### Vorsichtsmaßnahmen

- Unbedingtes Vermeiden einer IUP-Insertion bei genitalem Infekt! Eventuell Bestimmung von BKS und Leukozyten.
- Da es bei der Insertion zu wehenartigen Schmerzen kommen kann, ggf. Bereitstellung von Fenoterol (Berotec-Spray).
- **Cave:** Epilepsieanfall!

#### Insertionszeitpunkt

- Üblicherweise erfolgt die IUP-Einlage während oder gleich nach der Menstruation. Auf diese

Weise wird das Risiko einer möglichen Frühschwangerschaft vermindert.

- Auch periovulatorisch kann ein IUP gut eingelegt werden (Öffnung des Zervikalkanals).

Auf die Einlage eines IUP ohne vorangegangener Schwangerschaft und/bzw. nach vorangegangener Schwangerschaft wird im folgenden eingegangen.

#### Ohne vorhergehende Schwangerschaft

- *Während der Menstruation:* Günstige Zeiten für das Einlegen eines Intrauterinpessars sind die letzten Tage der Menstruationsblutung oder die ersten Tage danach (sog. Intervalleinlage).
- *Nach ungeschütztem Verkehr:* Um eine Schwangerschaft nach einem Geschlechtsverkehr ohne Empfängnischutz zu verhindern, kann die Einlage eines Pessars ein wirksames Mittel darstellen, vorausgesetzt, der Geschlechtsverkehr fand höchstens 5 Tage davor statt. Der Arzt sollte das Risiko einer Infektion im Becken nach einer notfallmäßigen Einlage eines Pessars berücksichtigen und die Patientin über diesen Sachverhalt entsprechend aufklären. Das ist besonders wichtig in den Fällen einer Vergewaltigung.

#### Nach vorausgegangener Schwangerschaft

- Man kann das Pessar auch sofort (nicht später als 15 min) nach einem Abort oder nach einer Geburt einlegen, obwohl in diesem Falle das Risiko einer Entzündung im Becken, einer Gebärmutterdurchstoßung, einer Ausstoßung der Spirale und einer ungewollten Schwangerschaft höher ist.
- Falls das Einlegen der Spirale nach dem Abort oder der Entbindung nicht sofort erfolgt, sollte es verschoben werden, bis die Rückbildung des Uterus abgeschlossen ist, d. h. mindestens 6 Wochen nach der Entbindung oder dem Abort.
- Nach einem Kaiserschnitt sollte erst 12 Wochen danach ein Pessar eingelegt werden.

**Einverständniserklärung.** Bei schriftlicher Einverständniserklärung muß diese vor Einlage des IUP vorliegen.

#### Technik der IUP-Einlage

#### Insertion ohne vorangegangene Schwangerschaft

1. Vorbehandlung der Scheide mit einem antibakteriell-antimykotisch wirksamen Medikament, z. B. Mysterlin oder Fluomycin. Beginn der Vorbehandlung 5 Tage vor Eintritt der erwartete-



- ten Menstruation und Weiterführung der Behandlung während der ersten Periodentage bis zur Insertion des IUP. Verordnung des entsprechenden IUP nach dem klinischem Befund.
2. Zur Einlage des IUP sollte die Patientin möglichst mit einer Begleitperson einbestellt werden, um einen sicheren Heimtransport zu gewährleisten.
  3. Die Patientin ruft bei Beginn der Menstruation an und vereinbart einen Termin zur IUP-Einlage (3.–5. Tag).
  4. Vor der Einlage Bestimmung von BKS und Leukozytenzahl (venöses Blut).
  5. Aufklärung der Patientin über Nebenwirkungen und Komplikationen; entsprechende Dokumentation im Krankenblatt. Falls ein Aufklärungsblatt benutzt wird, sollte dieses von der Patientin unterschrieben werden.
  6. In manchen Fällen Prämedikation mit einem Spasmolytikum (Spasmo-Cibalgin) und einem Beruhigungsmittel (z. B. Valium, 2–5 mg oral). Bei vegetativ labilen Patientinnen wird prophylaktisch parenteral 0,5 mg Atropinsulfat gegeben.
  7. Bimanuelle Untersuchung zur Orientierung über Lage und Größe des Uterus vor der Einlage. Hierbei sollte ein Uterus myomatosus, eine Adnexitis sowie eine Retroflexio uteri mit erhöhter Perforationsgefahr erkannt werden.
  8. Steriles Vorgehen. Es ist unbedingt erforderlich, jeden Hautkontakt mit dem Pessar während des Einlegevorgangs zu vermeiden. Einstellung der Portio mit einem Spekulum. Die Portio uteri und die oberen Vaginalwände werden mit antiseptischer Lösung desinfiziert und das gesamte Sekret vom äußeren Muttermund entfernt.  
Anhaken der vorderen ( selten auch der hinteren) Muttermundlippe, so daß ein konstanter Zug nach unten entsteht, der die Gebärmutter in Richtung ihrer Achse streckt.
  9. In seltenen Fällen ist eine parazervikale Lokalanästhesie (z. B. Meaverin 1%) oder sogar eine Kurznarkose erforderlich.
  10. Vorsichtige Sondierung des Cavum uteri und Bestimmung der Sondenlänge und Achsenrichtung des Uterus. Bei engem innerem Muttermund kann es ratsam sein, den Gebärmutterhalskanal mit sterilen, eher spitz zulaufenden Dilatatoren behutsam auf 4–5 mm aufzudehnen.
  11. Insertion des jeweiligen IUP nach Empfehlung des Herstellers.
- Es ist unbedingt erforderlich, das empfohlene Verfahren zum Einlegen genau zu befolgen, um die Gefahr einer Einlage unter die Gebärmutter-schleimhaut auf ein Minimum zu reduzieren. Sollte dieser Fall auftreten, muß das Pessar unter größerem Kraftaufwand aus seiner falschen Lage befreit werden, wobei die Gefahr besteht, die Seitenarme z. B. eines Multiload Cu 375 abzubrechen. Es ist klinisch schwierig, die subendometriale Lage des Pessars zu sichern, da dies dem Arzt beim Einführen des Pessars normalerweise nicht auffällt und die Patientin wahrscheinlich keine Schmerzen verspürt. Eine routinemäßige Sonographiekontrolle des Sitzes der eingelegten Spirale ist somit sinnvoll.
12. Aufklärung der Patientin über Warnsymptome wie Dauerschmerz und starke Blutungen.
  13. Bei geringster Unklarheit über die richtige Lage des IUP ist eine Ultraschallkontrolle erforderlich. (US-Kriterien: IUP-Spitze-Außenkante Fundus uteri – 2 cm Myometriumdicke).
- Insertion direkt im Anschluß an eine Geburt.** Erhöhtes Perforationsrisiko bei Insertion direkt postpartal (wird vor allem in Entwicklungsländern angewandt); in den Industrienationen nur in seltenen Fällen indiziert, da erhöhtes Risiko der Perforation und Expulsion.
- Aufklärung nach IUP-Einlage**
- Ausstellen eines *IUP-Passes* (s. Packungsbeilage des entsprechenden IUP).
  - Medizinische *Kurz- und Mikrowellentherapie* im Unterleibsbereich sollte nicht angewendet werden, da es über die Kupferdrahtwicklung des Pessars zu Überhitzungen kommen kann.
  - *Hinweis auf folgende Warnsymptome*, bei deren Auftreten ein Arzt aufgesucht werden sollte:
    - wenn Sie die Fäden des IUP nicht mehr fühlen;
    - wenn Sie den Kunststoffkörper des IUP in der Scheide/Muttermund fühlen;
    - wenn Sie starke Regelblutungen, lästige Zwischenblutungen oder Blutungen nach dem Geschlechtsverkehr bekommen;
    - wenn eine Periode ausbleibt;
    - bei schmerzhaften Menstruationen oder unter Schmerzen beim Geschlechtsverkehr;
    - wenn Anzeichen einer Entzündung im Unterleib oder einer Bauchhöhlenschwangerschaft auftreten, wie z. B. Schmerzen und eine verlängerte Menstruationsblutung, Fieber

über 38 °C, Schwindel oder Ohnmachtsanfälle;

- unregelmäßige Blutungen, meist in Form von Abbruch- und/oder Schmierblutungen, eine Verlängerung der Menstruationsdauer und eine verstärkte Blutung sind nach Einlage eines Intrauterinpressars nicht ungewöhnlich, vor allem während der ersten 2 bis 3 Zyklen. Trägerinnen von Intrauterinpressaren können aufgrund der stärkeren Menstruationsblutung eine Eisenmangelanämie entwickeln (Ausnahme: Levonorgestrel-IUP; in der BRD noch nicht im Handel).
- Menstruationsbedingte Schmerzen können auftreten oder verstärkt werden.
- **Warnsignale (Zusammenfassung).** Die Abkürzungen der entsprechenden Symptome ergibt im Englischen das Wort „Pains“ (Schmerzen).

P Period	Verspätete Periodenblutung (Schwangerschaft), rezidivierende Schmierblutungen.
A Abdominal pain	Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr.
I Infection	Infektionen (wie z.B. Gonorrhö), anormales Druckgefühl.
N Not feeling well	Unwohlsein, Fieber, Schüttelfrost.
S Strings	Faden fehlt, ist kürzer oder länger.

### Kontrolluntersuchungen

Die Kontrolle der intrauterinen Lage eines IUP kann manchmal durch die Patientin selbst oder sonst durch den Arzt erfolgen (Tabelle 13.45).

### Kontrolle durch die Patientin

- Nach der Monatsblutung Feststellung, ob der Faden noch zu tasten ist.
- Registrieren von Nebenwirkungen: Dysmenorrhö, Hypermenorrhö, Ausbleiben der Blutung länger als 2 Wochen bei zuvor regelmäßigem Zyklus.
- Bis zum Termin des IUP-Wechsels ambulante Vorstellung zu den vereinbarten Nachuntersuchungen (Wechsel nach spätestens 5 Jahren).

### Untersuchung durch den Arzt

- Ärztliche Kontrolluntersuchungen werden 6 Wochen nach der Insertion, und weiterhin in halbjährlichen Zeitabständen empfohlen (s. Übersicht) (Tabelle 13.45).
- **Spiegeleinstellung der Portio:** Kontrolle, ob der Faden des IUP im Zervikalkanal zu erkennen ist. Bei nicht sichtbarem Faden (= „okkultes IUP“) Ultraschalldiagnostik, evtl. Hysteroskopie oder wenn diese beiden Methoden nicht zur Verfügung stehen Hysterosalpingographie. Bei Verdacht auf IUP-Perforation in die freie

**Tabelle 13.45.** Hinweise und Empfehlungen für IUP-Trägerinnen

Monatsblutung	Gewisse Zunahme der Blutung normal
Periodenschmerz	Gewisse Schmerzen der Periodenblutungen normal
Fadenkontrolle	a) Zur Zyklusmitte b) Nach Auftreten von schmerzhaften Unterbauchbeschwerden
Fehlender Faden	a) Andere kontrazeptive Methoden anwenden b) Arztbesuch bei – Unterbauchschmerzen oder schmerzhaftem Verkehr – ungewöhnlichen Blutungen oder vaginalem Ausfluß – Ausbleiben der Periode oder anderen Zeichen der Schwangerschaft – Temperaturen über 37,5 °C
Kontrolluntersuchungen	Nach der IUP-Einlage nach 6 Wochen, danach alle 6 Monate bis zum IUP-Wechsel

Bauchhöhle Röntgenübersicht des Beckens und ggf. Laparoskopie.

- Durch Ultraschall oder Röntgen kann das IUP lokalisiert werden. Das Kunststoffgerüst selbst ist mittels Röntgen nicht darstellbar, nur die Kupferdrahtwicklung.
- **Bimanuelle Untersuchung:** Deutlicher Druckschmerz bei der Palpation des Uterus oder der Adnexe kann ein Hinweis auf eine Perforation oder eine Adnexitis sein; in diesem Fall muß eine wandernde Spirale oder eine bakterielle Aszension ausgeschlossen werden.
- Ratschläge für eine medikamentöse Behandlung von Blutungsanomalien bei liegender Kupferspirale sind in Tabelle 13.46 enthalten.
- Das Vorgehen bei Nebenwirkungen unter liegendem IUP ist in Tabelle 13.47 zusammengefaßt.

### IUP-Entfernung

#### Liegedauer

- Die Verweildauer im Uterus (Liegezeit) richtet sich allgemein nach den Empfehlungen der Zulassungsbehörde (maximal 5 Jahre).
- Auf Grund neuester Studien können Kupfer-IUP eventuell sogar 6–8 Jahre angewendet werden.

#### Indikationen für eine sofortige IUP-Entfernung

- Schwangerschaft,
- Entzündungen im Beckenbereich,

**Tabelle 13.46.** Verschiedene Möglichkeiten der Behandlung von Blutungsanomalien bei liegendem IUP

Erkrankung	Therapie
Blutungsanomalien (allgemein)	Methergin: 2- bis 3mal tgl. 10–20 Tropfen AMCA 3mal tgl. 2–8 Tbl. Cyclocarbon 2–3 Tage Epsilonaminocapronsäure 2–3 Tage, z.B. 3mal 2 Tbl. Anvitoff tgl.
Blutungsanomalien (in der 2. Zyklusphase)	10–20 mg vom 16.–25. Zyklustag z.B. Duphaston oder Östrogen-Gestagen-Gemische vom 16.–25. Zyklustag für 2–3 Monate, z.B. Proston (evtl. kombiniert mit den oben genannten Maßnahmen)
Hypermenorrhö und/oder Dysmenorrhö	Partusisten (1–2 Tbl. à 5 mg tgl.) für 3–4 Tage Beginn der oralen Tokolyse unmittelbar bei Einsetzen der Beschwerden
Dysmenorrhö	Therapieversuch durch Prostaglandinhemmung mit Voltaren 50 3mal tgl. Aspirin 3mal 2 Tbl. tgl.
Zervizitis	1. Antibiotika 2. zusätzlich evtl. 1 mg Östriol tgl., z.B. Ovestin für 30 Tage

**Tabelle 13.47.** Praktisches Vorgehen bei liegendem Intrauterin-pessar und Nebenerscheinungen

Nebenwirkung	Praktisches Vorgehen
Dysmenorrhö	Aspirin 3mal 2 Tbl. während der Periode oder Voltaren 50 3mal 1 Tbl.
Schmierblutung	s. Tabelle 13.46
Unterbauchschmerzen	Gefahr der Perforation; Aszension mit Tuboovarialabszeß, Harnwegsinfekt Arztbesuch erforderlich
Schmerzen beim Verkehr	Dislokation des IUP Teilweise Perforation Kontrolluntersuchungen beim Arzt erforderlich
Fehlender Faden	Kontrolluntersuchung beim Arzt erforderlich
Schwangerschaft	Kontrolluntersuchung beim Arzt erforderlich. Vorgehen in Abhängigkeit vom Gestationsalter

- Dauerblutungen,
- anhaltende krampfartige Unterleibsschmerzen,
- Durchstoßung der Gebärmutterwand oder des Gebärmutterhalses, Verlagerung (auch teilweise) des Pessars in den Gebärmutterhals,

- eine unter Cu-IUP-Anwendung neu auftretende Metallallergie ist in der Regel kein Grund für die Entfernung des Cu-IUP.

#### Technik der IUP-Entfernung

- Bei der Entfernung des IUP ist in manchen Fällen die Portio vaginalis uteri mit einem geeigneten Instrument zu fassen und der Uterus zu strecken.
- Das IUP wird mit einer Zange nahe am Ausgang des äußeren Muttermundes gefaßt. Unter konstantem Abwärtszug und achsseitigem Strecken der Gebärmutter ist das IUP durch vorsichtiges Ziehen an den Kontrollfäden leicht aus der Gebärmutter zu entfernen.

#### Probleme beim IUP-Entfernen

- Probleme bei der IUP-Entfernung treten in unter 2% der Fälle auf (Population Reports 1988).
- Falls bei der Entfernung eine stärkere Kraft erforderlich ist, muß an ein eingewachsenes Intrauterin-pessar (= teilweise Perforation in die Uteruswand) gedacht werden. Auch an das Abbrechen der Seitenarme des Multiload IUP ist zu denken.
- Bei Verdacht auf Uterusperforation oder eingewachsenes IUP ist eine weitere Diagnostik erforderlich:
  - Durch Röntgen kann lediglich der Kupferdraht des Pessars dargestellt werden.
  - Kunststofffragmente, wie z.B. Seitenarme, lassen sich sonographisch oder durch Hysteroskopie darstellen.
  - Bei einer Hysteroskopie ist gleichzeitig auch die Entfernung möglich.
  - Eine Kürettage führt häufig zur Entfernung eines Fragments.

#### Schwangerschaft trotz Intrauterin-pessar

Kommt es trotz richtig eingelegtem Intrauterin-pessar zu einer Schwangerschaft, so muß durch eine Ultraschalluntersuchung ermittelt werden, ob diese innerhalb oder außerhalb der Gebärmutter lokalisiert ist.

#### Allgemeines

- 3–4% aller Schwangerschaften (1 auf 30), die bei liegendem IUP vorkommen sind ektope Schwangerschaften (Population Reports 1988) (Normalkollektiv: 0,8; 1 auf 125).
- Das EUG-Risiko ist reduziert bei Kupfer-IUP mit zunehmender Kupferoberfläche; am niedrigsten bei levonorgestrelhaltigen IUP.

- Kommt es zur intrauterinen Schwangerschaft mit einem IUP in situ, so besteht erhöhtes Risiko von Spontanaborten (50–60%) (Population Reports 1988);
- Es besteht kein erhöhtes Risiko für fetale Mißbildungen.
- Aus medizinischer Sicht besteht nicht grundsätzlich eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch; im Zweifelsfall ist der Wunsch der Patientin nach einem Schwangerschaftsabbruch zu akzeptieren.
- (Frühgeburtsrate ist erhöht?)
- Kein erhöhtes Risiko von septischen Aborten bei liegendem IUP.

### Intrauterinschwangerschaft

Tritt bei einem korrekt liegenden Intrauterinpessar eine intrauterine Schwangerschaft auf, wird folgendes Vorgehen empfohlen:

- *Bis zur 12. Schwangerschaftswoche:* IUP-Entfernung empfohlen.
- Das Vorgehen zur Entfernung der Spirale richtet sich nach der Lage des IUP zur Fruchtblase (retroamniotisch = hohes Abortrisiko; intrauterin = geringes Abortrisiko). In jedem Fall ist die Patientin über das Abortrisiko aufzuklären.
- *Nach der 12. Woche:* engmaschige Kontrolle der Patientin; es sollte ihr geraten werden, alle pathologischen Symptome wie grippeähnliche Anzeichen, Fieber, Krämpfe und Schmerzen im Bauch, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, Blutungen und Ausfluß aus der Scheide sofort mitzuteilen. Selten kommt es zu einem septischen Abort.

Bleibt das Intrauterinpessar während der Schwangerschaft liegen, dann wird es meistens zusammen mit der Plazenta und den Eihäuten ausgestoßen.

Sofort nach der Geburt ist das IUP nachzuweisen, sonst ist das IUP durch eine Ultraschall- bzw. Röntgenuntersuchung (Beckenübersicht) zu lokalisieren.

### Extrauterin gravidität

Das Vorgehen richtet sich nach Lokalisation, Gestationsalter, künftigen Kinderwunsch und der klinischen Situation.

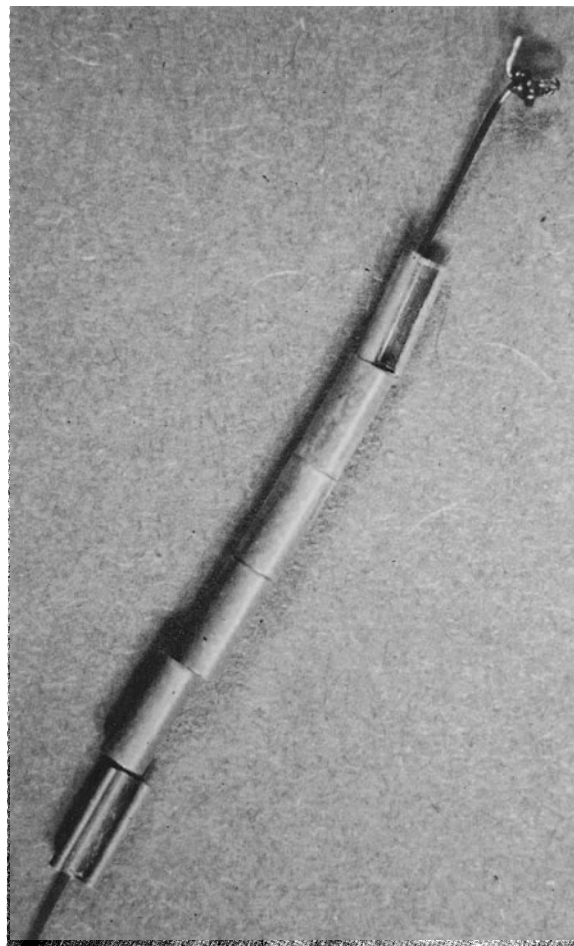
**Wiedereintritt der Fertilität.** Schwangerschaftsrate nach Entfernen der unterschiedlichen Spiralen: 88% (WHO-Report 1987)

**Karzinogenität.** Bei den handelsüblichen IUP besteht beim Menschen kein Anhalt für Karzinogenität.

### Neuentwicklungen

**Entwicklungsziele.** Es wird versucht, Pessare zu entwickeln, die weniger Blutungsstörungen und eine noch höhere kontrazeptive Sicherheit haben, nicht ausgestoßen werden und keine Entzündungen im kleinen Becken hervorrufen. In diesem Zusammenhang hat man folgende Ansatzpunkte verfolgt:

**Trägerlose Spiralen.** In Belgien wurde ein trägerloses IUP (Cu-Fix) entwickelt. Es handelt sich um einen mit 6 Kupferhohlzylindern bestückten Plastikfaden, der mit seinem geknoteten Ende in der Uteruswand verankert wird.



**Abb. 13.18.** Trägerlose Intrauterinspirale: Flexigard. Sechs Kupferzylinder sind auf einem inerten Plastikfaden aufgereiht, an dessen Ende sich ein Knoten befindet. Mit einem speziellen Inserter wird der Knoten ca. 3–5 mm tief in das Myometrium des Uterus fundus eingeführt. Die Spirale hängt somit frei in das Uterus cavum

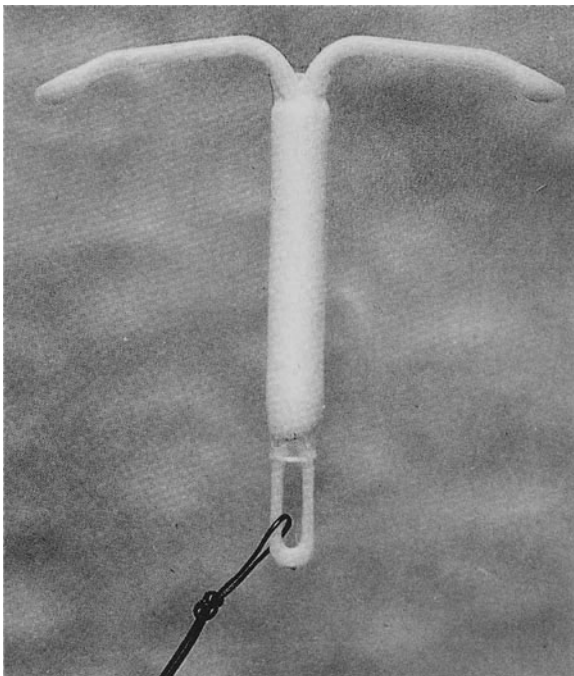
**Fadenlose Spiralen** (Anm.: Infektionsrisiko durch Faden minimal).

**Beschichtung von IUP.** Verankerungssysteme für neue Spiralen im Uterus (z. B. Verankerung durch Knoten wie beim Flexigard-IUP) (s. Abb. 13.18).

**Medikamentenfreisetzung von Spiralen** (z. B. Levonorgestrel) (Mirena – Firma Leiras, Helsinki, Finnland; Fa. Pharmacia, Deutschland) (s. Abb. 13.19): Freisetzung von Levonorgestrel über mehr als 5 Jahre; kontrazeptive Sicherheit 5 Jahre; kumulative Schwangerschaftsrate: 0,5–1,1% (0–5 Jahre); Abnahme von Blutungsstörungen, EUG-Rate nicht erhöht. Weniger Entzündungen im kleinen Becken (2,2 bei Kupfer-IUP- versus 0,8 bei LNG-IUP-Anwenderinnen; kumulative Rate über 5 Jahre). Indikationsbereich: Kontrazeption, Blutungsstörungen, Dysmenorrhoe, evtl. auch Endometriumprotektion in der Postmenopause unter Östrogentherapie.

### Weitere hormonelle Methoden

Eine Fertilisierung kann durch Gestagene gehemmt werden, die den Zervixschleim verändern. Unter dem Gestageneinfluß wird dieser zäh und klebrig,



**Abb. 13.19.** Levonorgestrelhaltiges Intrauterinpeßsar: Mirena. Der Zentralkörper des IUDs enthält ein Reservoir mit Levonorgestrel, das kontinuierlich über 5 Jahre freigesetzt wird

so daß eine Aszension der Spermatozoen nicht möglich ist. Die Gestagene können entweder täglich oral (z. B. Minipille) oder als Depotpräparat (z. B. Dreimonatsspritze) gegeben werden. Weiterhin ist eine lokale Applikation in Form von Scheidenringen, die Gestagene freisetzen, möglich. Das letztere Verfahren wird zur Zeit durch die WHO geprüft und ist noch nicht verfügbar.

### Oral

#### Minipille

**Produktbeschreibung.** Reine Gestagenpille (Übersicht s. Chi 1993).

#### Wirkprinzip

- Veränderung des Zervikalmukus verhindert Spermapenetration. Geringste Spermapenetration ca. 3 h nach Einnahme des Progestagens; hält für 16–19 h an.
- Endometriumveränderung mit Einfluß auf die Überlebensrate der Blastozysten im Uterus oder Verhinderung der Implantation.
- Veränderung der Tubenmotilität mit Einfluß auf den Eitransport; Fertilisierung, Spermakapazitätierung sowie -migration.
- Verhinderung der Ovulation in 15–40% der Behandlungszyklen (Graham u. Fraser 1982).

**Kontrazeptive Sicherheit (Pearl-Index).** 1,4–4,3 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre (Graham u. Fraser 1982; Zanartu et al. 1977).

#### Anwendungshäufigkeit

- In Deutschland nehmen ca. 8% aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter die Minipille zur Kontrazeption an; 1985 waren es nur 1,3% (Döring 1986).
- In England hat die Anwendung der Minipille zugenommen (z.Z. 8% Anwenderinnen) (Vessey u. Thorogood 1989).

**Tabelle 13.48.** Produktübersicht (Minipille)

Handelsname	Zusammensetzung	Hersteller
Exlutona	Lynestrenol (0,5 mg)	Organon
Microlut	Levonorgestrel (0,3 mg)	Schering
Micronovum	Norethisteron (0,35 mg)	Cilag
Micro 30 Wyeth	Levonorgestrel (0,3 mg)	Wyeth

**Indikationen**

- Stillende Frauen, die eine Kurzzeitkontrazeption benötigen und die später auf andere kontrazeptive Methoden umstellen möchten.
- Ältere Frauen (über 35 Jahre), insbesondere Raucherinnen, die eine orale hormonale Kontrazeptionsmethode wünschen.
- Frauen, die orale Kontrazeptiva anwenden, aber Kontraindikationen (z. B. erhöhtes Risiko thromboembolischer Erkrankungen, Diabetes mellitus) für ein Östrogen enthaltendes kontrazeptives Präparat.
- Frauen mit Kopfschmerzen oder leichter Hypertonie in der Anamnese.

**Kontraindikationen**

- Frauen mit Risiko für schwere arterielle Erkrankungen (z. B. Angina pectoris).
- Frauen, die schwanger sind oder bei denen eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen ist.
- Frauen mit nicht abgeklärter vaginaler Blutung, insbesondere im letzten Drittel ihrer Reproduktionsphase.

**Anwendungshinweise**

- Minipille muß täglich zur gleichen Zeit ( $\pm 3$  h) eingenommen werden; es dürfen keine Tabletten vergessen werden.
- Kontinuierliche Einnahme auch während der Menstruation; Timing der Tabletten in der Art, daß der Sexualverkehr zum optimalen Zeitpunkt der Minipillenwirkung hinsichtlich des Zervikalmukus fällt (d. h. 3–22 h nach Anwendung).

**Nachteile**

- Auftreten von Zyklusunregelmäßigkeiten mit Blutungsstörungen.
- Erhöhte Rate von Extrauterinschwangerschaften bei Kontrazeptionsversagern.
- Regelmäßige Einnahme immer zur gleichen Zeit.

**Neuentwicklungen**

- Einsatz von Antigestagenen als Minipille (z. B. Mifepriston RU 486): 1 mg tgl. oral; vorausgesetzt, daß man eine Dosis findet, die verlässlich die Endometriumreifung stört, ohne die Zykluslänge oder die ovarielle Steroidsekretion zu beeinflussen.

**Parenteral****Depotgestagene**

Zu den Depotgestagenen zählen die Hormonspritzen („injectables“) und die Hormonimplantate („implantables“) sowie die hormonbeladenen Scheidenringe.

**Vorteile solcher Methoden**

- Lange Wirkung mit einer Behandlung,
- hohe kontrazeptive Sicherheit,
- unabhängig vom Koitus,
- frei von der Furcht, eine Pille vergessen zu haben,
- große Akzeptanz und hohe Fortsetzungsraten,
- minimale gastrointestinale Störung,
- Abnahme des menstruellen Blutverlustes,
- Vermeidung des First-pass-Effektes durch die Leber.

**Vorteile von einigen Methoden**

- Keine starken Schwankungen der Hormonkonzentrationen im Blut (vgl. orale hormonale Kontrazeption),
- geringe Stoffwechselbelastung,
- keine östrogenbedingten Nebenwirkungen,
- Amenorrhö kann ein gesundheitlicher Nutzen sein,
- keine Suppression der Laktation,
- regelmäßige ärztliche Kontrollen.

**Hormonspritzen (Depotspritzen) (sog. Dreimonatsspritze)**

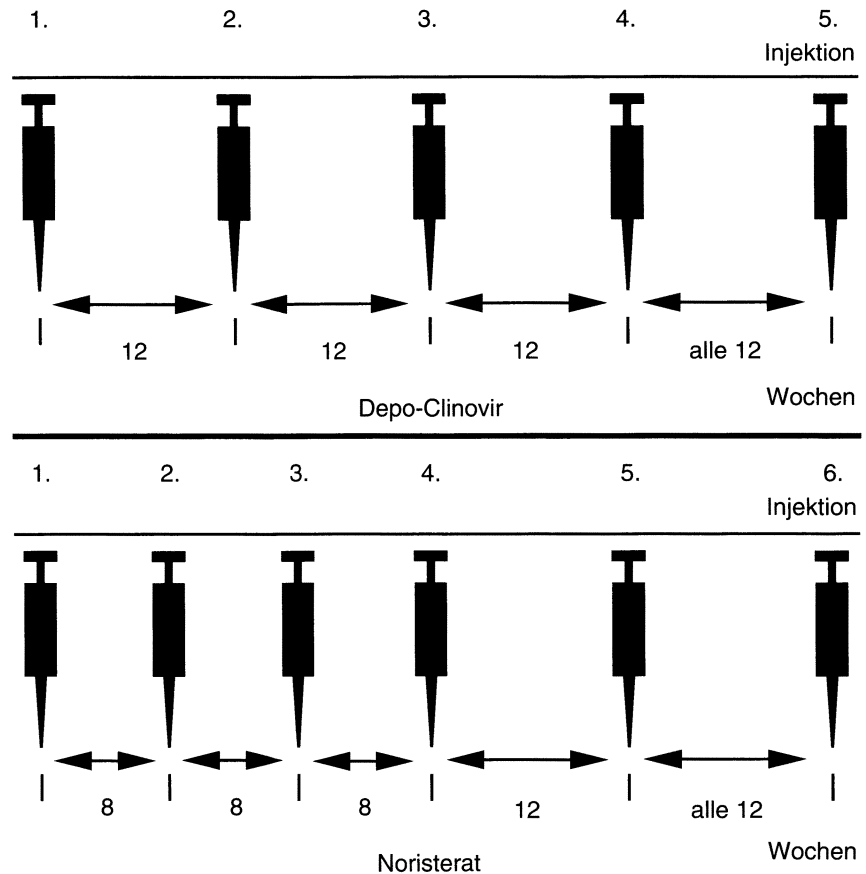
**Produktbeschreibung.** Depotform eines Progestagens, das alle 2–3 Monate intramuskulär gespritzt wird und die Wirksubstanz kontinuierlich freisetzt.

**Anwendung.** Die beiden zur Verfügung stehenden Depotgestagene werden entsprechend den in Abb. 13.20 angegebenen Zeitintervallen intramuskulär gespritzt.

**Kontrazeptive Sicherheit (Pearl-Index):** 0,2–0,5.

**Tabelle 13.49.** Produktübersicht (Hormonspritzen)

Handelsname	Zusammensetzung	Hersteller
Depo-Clinovir	Medroxyprogesteronacetat (150 mg)	Upjohn
Noristerat	Norethisteronenanthat (200 mg)	Schering



**Abb. 13.20.** Depotprogestagene. Applikationsschema für Medroxyprogesteronacetat (Depo-Clinovir) und Norethisteronenanthat (Noristerat)

**Anwendungshäufigkeit.** Derzeit liegen keine näheren Daten über die Anwendungshäufigkeit der Dreimonatsspritze in Deutschland vor.

#### Indikationen

- Geeignete Verhütungsmethode für Frauen mit abgeschlossener Familienplanung bis zum Eintritt der Menopause.
- Bei Frauen, die vor der Medikation Oligo- oder Hypermenorrhöen hatten, kann sich diese günstig auswirken.
- Frauen, die aufgrund ihrer Lebensumstände hormonale Kontrazeptiva nur unregelmäßig einnehmen können (Schichtberufe), oder psychiatrische Patientinnen.
- Postpartal, Milchproduktion und Qualität der Milch werden nicht ungünstig beeinflusst.
- Status nach operiertem Mammakarzinom vor mehr als 3 Jahren und Wunsch nach sicherer Kontrazeption (Alternative Intrauterinpessar).

Bei der Beurteilung der klinischen Anwendbarkeit hormonaler Depotkontrazeptiva wird häufig ein

Vergleich mit der oralen hormonalen Kontrazeption angestellt. Aus dieser Sicht ist eine Zusammenstellung von Vor- und Nachteilen bei der Anwendung von Depotgestagenen hilfreich.

#### Vorteile

- Lange Wirkdauer (Injektionen nur 3- bis 4mal pro Jahr erforderlich),
- hohe Popularität in Entwicklungsländern,
- Ehemann hat keinen Einfluß auf die Anwendung,
- gynäkologische Untersuchung des kleinen Beckens ist nicht unbedingt erforderlich (z. B. Entwicklungsländer),
- keine Störung der Milchproduktion postpartal,
- s. auch „Allgemeine Vorteile der Depotgestagene“

#### Nachteile

- Wirkdauer einer Spritze kann wesentlich länger als 3 Monate dauern.
- Schlechte Kontrolle der Zyklusfunktion: im ersten Jahr häufig Durchbruchblutungen, später

- zunehmend Amenorrhö (je nach Anwendungsdauer in 30–50% der Fälle).
- Häufig Gewichtszunahme.
- Auftreten von Galaktorrhö ist möglich.
- Anwendung alle 2–3 Monate.

**Unerwünschte Begleiterscheinungen**

- Irreguläre und nicht vorhersehbare Blutungen, treten bei allen reinen Gestagenmethoden einschl. Norplant und der Minipille auf.
- Es gibt keinen Anhalt dafür, daß die Durchbruchblutungen negative gesundheitliche Auswirkungen haben.
- Meistens ist der mittlere Blutverlust geringer als bei einer normalen Blutung.
- Trotzdem führen die Blutungsstörungen zu Problemen im täglichen Leben, aus bestimmten soziokulturellen Gründen sind sie oft unakzeptabel.

**Kontraindikationen**

- Thromboembolien in der Anamnese,
- Funktionsstörungen der Leber,
- junge Frauen, die noch nicht geboren haben (relativ).

**Unerwünschte Begleiterscheinungen (UBE)**

- Wegen Amenorrhö unter und nach Absetzen der Depotgestagene für kurzfristige Kontrazeption weniger geeignet.
- Auftreten von Blutungen unter Anwendung von Depotgestagenen ist die häufigste Ursache für einen Therapieabbruch.

- Thromboembolische Erkrankungen werden seltener beobachtet.
- Brustsymptome sind selten, insbesondere verschwinden schmerzhaft prämenstruelle Brustschwellungen.
- Auch fehlen die zyklusabhängig auftretenden Migräneattacken.
- Möglichkeiten zur Therapie der unerwünschten Begleiterscheinungen sind in Tabelle 13.50 zusammengefaßt.

**Kokarzinogenität.** Eine erhöhte Inzidenz von Korpus- und Mammakarzinomen konnte nicht nachgewiesen werden.

**Neuentwicklungen**

- *Einmonatsspritzen:* (WHO 1992c)
  - Cyclofem (25 mg Depot-Medroxyprogesteronacetat plus 5 mg Östradiolcypionat)
  - Mesigyna (50 mg Norethisteronenantat plus 5 mg Östradiolvalerat)
- z. Z. weltweit klinische Prüfung.
- *2- bis 3-Monatsspritzen*
- *6-Monats-Spritzen*

Eine Zusammenfassung über Indikationen, Kontraindikationen, Vor- und Nachteile der Depotgestagene geben Tabelle 13.51 und 13.52.

**Tabelle 13.50.** Behandlung von unerwünschten Begleiterscheinungen unter Depotgestagengaben

Nebenwirkung	Therapievorschlag
Amenorrhö	1. Gynäkologische Untersuchung und Ausschluß einer Schwangerschaft. 2. Falls die Amenorrhö stört und eine mögliche Östrogentherapie nicht kontraindiziert ist: Verschreibung von Ethinylestradiol 20–40 µg pro Tag für 10 Tage oder länger. 3. Falls Östrogene kontraindiziert sind und die Patientin besorgt ist, Anbieten einer anderen Methode der Kontrazeption: z. B. IUP und Abwarten von Spontanblutungen
Schmierblutungen	Keine wirksame Behandlungsmethode bekannt. Beruhigung der Patientin und Versuch mit niedrigen Östrogengaben (z. B. 20 µg EE tgl. für 10–20 Tage, oder z. B. Estraderm TTS 25 2mal pro Woche)
Verlängerte Blutung	1. Untersuchung zum Ausschluß einer Schwangerschaft oder einer gleichzeitig bestehenden Erkrankung im Genitalbereich; Hämoglobinkontrolle falls angezeigt und Beruhigung der Patientin. 2. Verkürzung des Injektionsintervalls von 12 auf 8 Wochen oder von 8 auf 6 Wochen. Bei DMPA kann die Dosis erhöht werden. 3. Verschreibung von Östrogenen (40–60 µg EE/Tag) oder einer östrogenbetonten Kombinationspille für 10–20 Tage. Falls durch 2 und 3 keine Besserung erreichbar ist, wird eine alternative Methode zur Kontrazeption angeboten und eine Sonographie und/oder eine Ausschabung durchgeführt.
Zunahme der Brustgröße	Untersuchung der Brust zur Erkennung von Erkrankungen (evtl. Ultraschall, Mammographie).



**Tabelle 13.51.** Indikationen und Kontraindikationen für Depotgestagene zur Kontrazeption bei der Frau

Indikationen	Kontraindikationen
Abgeschlossene Familienplanung Östrogenintoleranz oder Angst vor dem Risiko langdauernder Östrogenbehandlung, d.h. ab dem 30. Lebensjahr z.B. bei Kopfschmerzen, Mastopathie; wenn Östrogengaben kontraindiziert sind: operiertes Mammakarzinom bei jungen Frauen mit intakten Ovarien (Depotgestagene senken endogene Östrogene!)	Schwere Thrombophlebitis oder Lungenembolie in der Anamnese Funktionsstörungen der Leber Junge Frauen, die noch nicht geboren haben
Tägliche Pilleneinnahme nicht erwünscht: Befreiung von der Angst, die Pille zu vergessen Wenn wegen Krankheit (z.B. Geisteskrank) oder Beruf (Frauen im Schichtdienst, z.B. Stewardessen, Krankenschwestern) eine regelmäßige Pilleneinnahme nicht gewährleistet ist Postpartal: mögliche Verlängerung und Zunahme der Laktation Wenn gynäkologische Untersuchungen des kleinen Beckens nicht möglich oder nicht erwünscht sind (z.B. Entwicklungsländer)	

**Tabelle 13.52.** Vor- und Nachteile von Depotgestagenen zur Kontrazeption bei der Frau

Vorteile	Nachteile
Hohe kontrazeptive Sicherheit Unabhängig vom Koitus Leichte Anwendbarkeit (tägliche Pilleneinnahme entfällt) Lange Wirkdauer (Injektionen nur 3- bis 4mal pro Jahr erforderlich) Hohe Popularität in den Entwicklungsländern Ehemann hat keinen Einfluß auf die Anwendung Gynäkologische Untersuchung des kleinen Beckens ist nicht unbedingt erforderlich (z.B. Entwicklungsländer) Gute Geheimhaltung Kontrazeption bei jungen Mammakarzinompatientinnen mit intakten Ovarien Keine gastrische Intoleranz Keine Störung der Milchproduktion postpartal	Wirkungsdauer kann wesentlich länger als 3 Monate gehen Schlechte Kontrolle der Zyklusfunktion: im ersten Jahr häufig Durchbruchblutungen, später zunehmend Amenorrhö (je nach Anwendungsdauer in 30–50% der Fälle) Häufig Gewichtszunahme Auftreten von Galaktorrhö ist möglich

## Lokal

### Scheidenringe

**Beschreibung.** Scheidenringe sind elastische Hohlringe aus einem semipermeablen Plastikmaterial (z.B. Silikon), die mit Hormonen (Ein- oder Zweikompartimentesystem) beladen sind; auch möglich als solide Ringe mit Hormonfreisetzung aus Trägermaterial.

#### Wirkprinzip

- Die Wirkung der Scheidenringe besteht in einer Hemmung der Spermienaszension (vgl. Minipille, Dreimonatsspritze) durch lokale Gestagenwirkung.
- Die Wirkung der Vaginalringe (Levonorgestrelring; Progesteronring) ist mit der der Minipille vergleichbar, der Organon-Ring (Ethinylestradiol/3-Ketodesogestrel) entspricht dem Wirkungsmechanismus der Kombinationspille.

#### Anwendung

- Anwendung durch die Frauen selbst.
- Der Vaginalring wird durch die Vaginal-Muskulatur gehalten.

**Anwendungsdauer des Rings.** Die Tragedauer beträgt 3 Wochen, wobei der Ring während der Menstruation für 1 Woche entfernt wird (reiner Progesteronring = POP-Ring durchgehend tragbar).

#### Kontrazeptive Sicherheit (Pearl-Index):

- WHO-Ring: 3,5,
- Organonring: 0,05.

Eine Schwangerschaft (Kirkman et al. 1992) pro 332 Frauen über 2380 Frauenmonate (Europäische Multizenterstudie) (Coeling-Bennink et al. 1990).

**Unerwünschte Nebenwirkungen.** Die Hauptnebenwirkungen bei der Anwendung von Vaginalringen besteht in Blutungsstörungen.

- WHO-Ring (Levonorgestrel): Blutungsstörungen in 25% aller Fälle; eher mehr, daher eingeschränkte Akzeptanz.
- Organon-Ring (Schindler et al. 1990): in seltenen Fällen Erbrechen, Ausfluß, Verdauungsstörungen, Wasserretention, Mastodynie, Hypotonie, Fremdkörpergefühl, Candidainfektionen.

**Gute Zykluskontrolle**

- Blutungsstörungen: 4,6% (Abbruchblutung); 5,3% (Durchbruchblutung, Schmierblutung) (Venninck 1990).
- Da nur geringe Steroidmengen ins periphere Blut übertreten, ist mitsystemischen Nebenwirkungen nur selten zu rechnen.

**Produktübersicht (Abb. 13.21):**

- *WHO-Ring* mit Levonorgestrel (20 µg LNG pro Tag) hat einen Durchmesser von ca. 56 mm und eine Ringstärke von 9,5 mm (WHO-Ring, Fa. Roussel-Uclaf; Roussel Laboratories Ltd., England)
- Organon-Ring mit 3-Keto-Desogestrel/Ethinylestradiol-haltigem Scheidenring (Fa. Organon) befindet sich in der 3. Phase der klinischen Prüfung (Vorteil: gute Zykluskontrolle; dünner als WHO-Ring, niedrigerer Pearl-Index durch Ovulationshemmung).
- *Progesteronhaltiger Scheidenring* (z. Z. in klinischer Prüfung).
- Zur Zeit ist kein Scheidenring zur Kontrazeption in Deutschland im Handel. Mit einer Zulassung wird in ca. 2 Jahren gerechnet.

**Vorteile**

- Geringe Stoffwechselwirkung aufgrund der lokalen Steroidwirkung;
- Umgehung des Leberstoffwechsels;
- Möglichkeit des rezeptfreien Verkaufs;

- die Anwendung ist unabhängig vom Koitus und erfordert keine zusätzliche Anwendung von spermiziden Substanzen;
- hohe Akzeptanz;
- langfristig anwendbar und preiswert,
- die Frau kann den Ring selbst einsetzen oder entfernen.

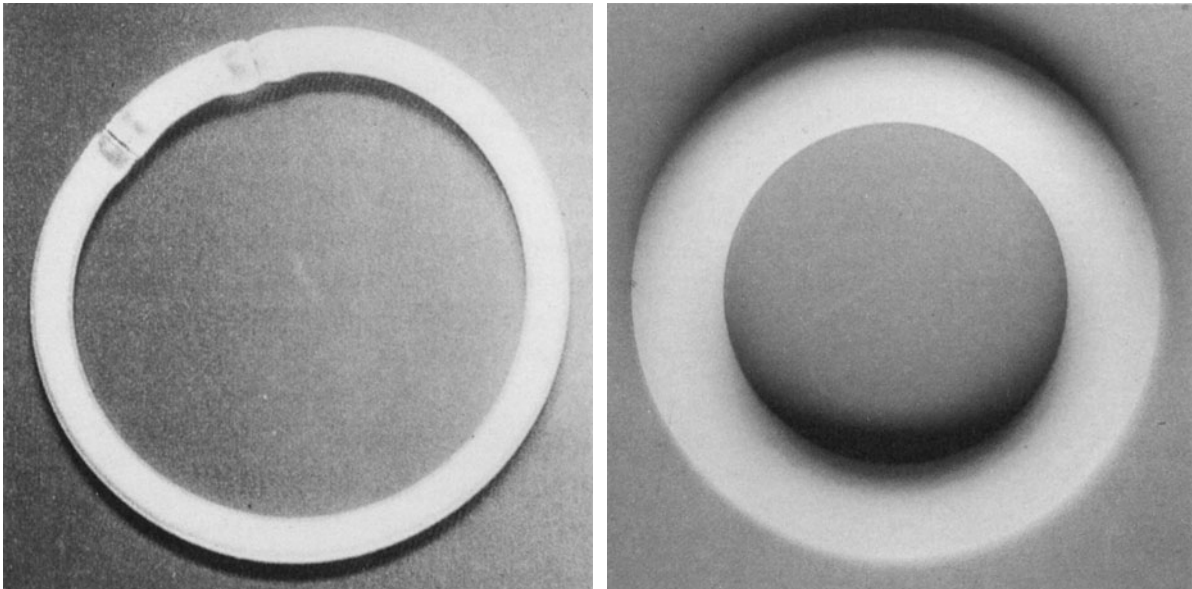
**Nachteile**

- Monatliches Einlegen des Scheidenrings (Dreimonatsring in Vorbereitung);
- Pearl-Index mit 3,5 relativ hoch (jedoch nicht beim Organon-Ring);
- Blutungsstörungen in 25%–50% der Fälle, die bei 15% zum Therapieabbruch führen (WHO-Ring);
- höhere EUG-Rate bei Kontrazeptionsversagen (um den Faktor 5; beim Organon-Ring keine erhöhte EUG-Rate);
- Risiko der Ringexpulsion; häufiger bei älteren Frauen und bei Frauen mit hoher Parität.

**Bewertung.** Der Östrogen-Gestagen enthaltende Ring (= Organonring) hat eine bessere Zykluskontrolle und einen niedrigeren Pearl-Index; daher eine bessere Akzeptanz (Schindler et al. 1991).

**Hormonimplantate**

**Prinzip.** Implantate sind subdermal einsetzbare Trägersysteme, die Gestagenhormone (z. B. Levo-



**Abb. 13.21.** Vaginalringe: Organonring (3-Ketodesogestrel/Ethinylestradiol) (links) und WHO-Ring (Levonorgestrel) (rechts)

norgestrel, Desogestrel) enthalten und kontinuierlich freisetzen. Die Wirkung der Implantate beruht auf:

- der Suppression des mittzyklischen LH-Gipfels und dadurch einer teilweisen Unterdrückung der Ovulation;
- die Spermienpenetration wird durch eine Verdichtung des zervikalen Schleimpfropfs erschwert oder unmöglich gemacht;
- der Nidationshemmung durch Suppression des Endometriums.

Einen Überblick über die wichtigsten Implantate gibt Abb. 13.22.

### Norplant

#### Produktbeschreibung

- Norplant besteht aus 6 dünnen Silastikhüllen (Länge 34 mm, Innendurchmesser 1,57 mm; Außendurchmesser 2,41 mm), Silastikmembran 0,4 mm dick (Abb. 13.22 und 13.23) (Norplant-Produktinformation 1991)
- Inhalt 216 mg Levonorgestrel.
- Entwickelt durch das Population Council, New York/USA zusammen mit Leiras, Helsinki/Finnland.

#### Wirkungsmechanismus

- Kontinuierliche Freisetzung von Levonorgestrel für 5 Jahre.
- Levonorgestrelspiegel im Blut: 390 pg/ml (1. Jahr), 290 pg/ml (5. Jahr).
- Wirkung wie Minipille: Gestageneffekt auf Zervixschleim und Endometrium.
- In einem Teil der Fälle Ovulationshemmung (während der ersten 6–12 Monate).
- Verhindert positiven Östrogenfeedback, der normalerweise die LH-Freisetzung stimuliert und eine Ovulationsinduktion hervorruft (Follikelregression, Abfall von Östradiol, vaginale Blutung tritt auf nach irregulären Intervallen).

#### Insertion (Abb. 13.24)

- Insertion der Norplantstäbchen in Lokalanästhesie über Troikar;
- Ort: Innenseite des Oberarms, eine handbreit oberhalb des Ellenbogengelenks.
- Entfernung nach Palpation durch einen kleinen Hautschnitt und Extraktion nach Eröffnung der bindegewebigen Kapsel durch eine kleine gebogene Klemme; Kompressionsverband; bei schwieriger Lokalisation: Ultraschalldiagnostik.

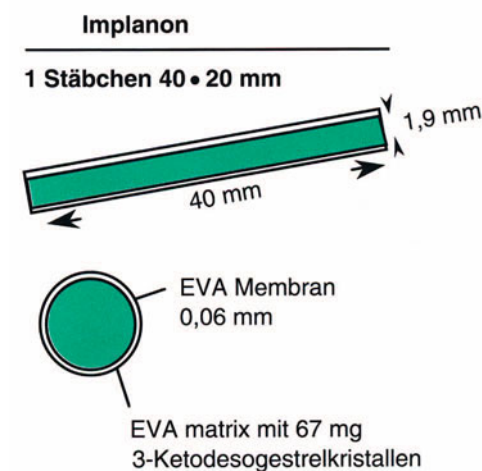
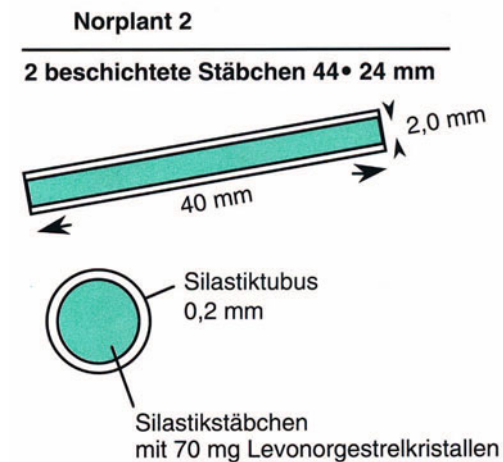
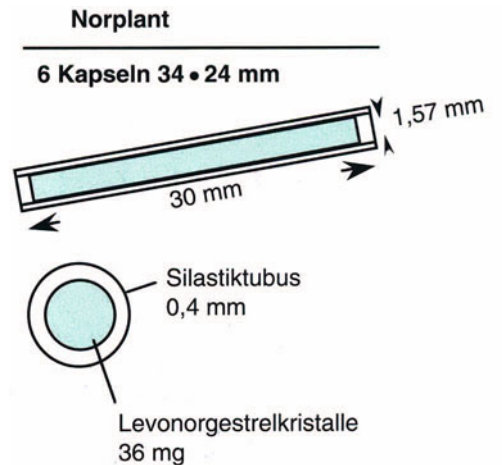


Abb. 13.22. Hormonimplantate zur Kontrazeption: Norplant; Norplant-2 und Implanon. (Nach Sam 1992)

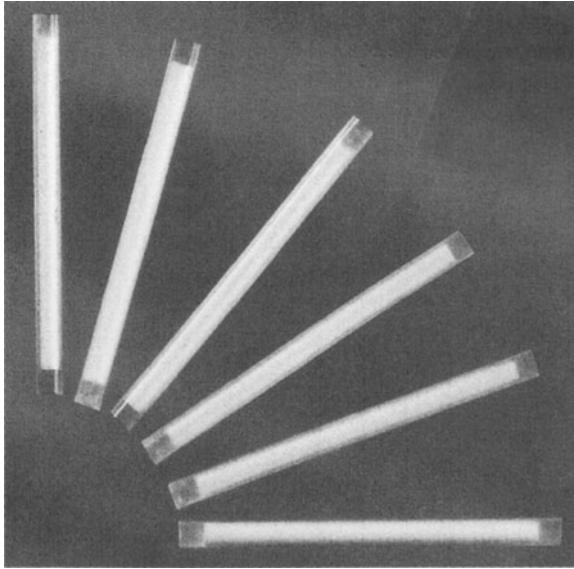


Abb. 13.23. Norplant

**Kontrazeptive Sicherheit (kumulative Schwangerschaftsrate).** Abhängig vom Körpergewicht: alle Gruppen 3,9; <50 kg: 0,2; 50–59 kg: 3,4; 60–69 kg: 5; >70 kg: 8,5.

#### Vorteile

- Hochwirksam (kumulative Schwangerschaftsrate über 5 Jahre: 1%),
- reversibel,
- Entnahme des Implantats jederzeit möglich,
- Langzeitwirkung mit 1maliger Behandlung (bis zu 5 Jahren),
- konstanter Hormonspiegel (niedriger als bei der Minipille),
- gute Akzeptanz,
- keine tägliche Einnahme,
- unabhängig vom Geschlechtsverkehr.

#### Nachteile

- Zyklusstörungen (insbesondere Schmierblutung) bei 20–30% der Frauen; bei 20% der Frauen muß die Kapseln deswegen wieder entfernt werden.
- Hämatom bei der Implantation und Entfernung möglich (<5%).
- Abbruch der Kontrazeption nur durch den Arzt.

#### Indikationen

- Wunsch nach Langzeitkontrazeption.
- Bei Frauen, die andere Methoden ablehnen.

- Risikopatientinnen (ältere Frauen mit Risiken bei oraler, hormonaler Kontrazeption).
- Kontrazeption post abortum.

**Kontraindikation.** Unverträglichkeit von Gestagenen.

#### Verfügbarkeit

- Angewandt in 45 Ländern; ca. 500.000 Frauen wenden diese Methode zur Familienplanung an.
- In den USA durch FDA zugelassen und von der Fa. Wyeth vertrieben.
- In Deutschland ist diese Form der Kontrazeption zur Zeit noch nicht verfügbar.

#### Norplant-2

##### Produktbeschreibung

- Norplant-2 besteht aus 2 dünnen Silastikhüllen (Länge 40 mm, Durchmesser 2 mm), Silastikmembran 0,2 mm dick (Abb. 13.22; Sam 1992);
- Inhalt: 70 mg Levonorgestrel Kristalle;
- entwickelt durch das Population Council, New York/USA, zusammen mit Leiras, Helsinki/Finnland

##### Wirkungsmechanismus

- Kontinuierliche Freisetzung von Levonorgestrel über 2 (bis max. 3) Jahre.
- Wirkung wie Minipille: Gestageneffekt auf Zervixschleim und Endometrium; in einem Teil der Fälle Ovulationshemmung; vgl. Norplant.

##### Insertion (vgl. Abb. 13.22)

- vgl. Norplant.
- Norplant-2 wird in Lokalanästhesie nach einer kleinen Stichinzision (0,3–0,5 cm) unter die Haut der Oberarminnenseite eingesetzt.
- Dieser Vorgang dauert etwa 10–15 min.

##### Weitere Informationen s. Norplant

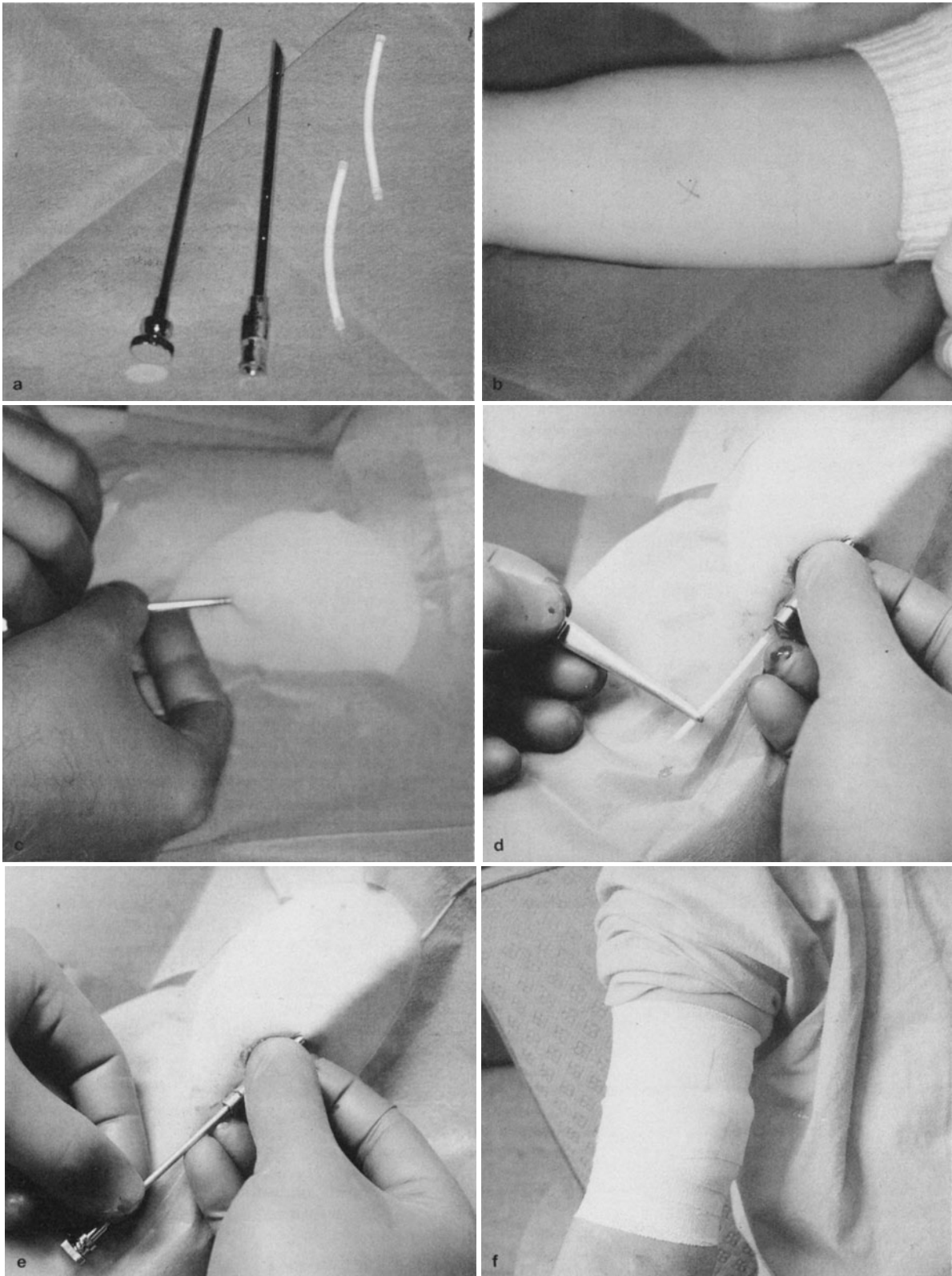
##### Verfügbarkeit

- In Deutschland ist diese Form der Kontrazeption z.Z. noch nicht verfügbar;
- Norplant-2 wird z.Z. weltweit klinisch geprüft.

#### Implanon

##### Produktbeschreibung:

- Inertes Implantat, das 1,9 mm dick und 40 mm lang ist (Abb. 13.22; Sam 1992).
- Das Implantat enthält in einer EVA-Matrix (= ethylene-vinylacetate copolymer) 37 mg



**Abb. 13.24.** Norplant: Hormonimplantat zur Langzeitkontrazeption. Das entsprechende Hormonimplantat wird subdermal ca. eine Handbreit oberhalb des Ellbogengelenks an der Innen-

seite des Oberarms subdermal eingesetzt und kann bis zu 5 Jahren liegenbleiben

3-Ketodesogestrel Kristalle. Die äußere Membran ist 0,06 mm dick.

- Entwickelt durch Organon/Akzo, Holland.

#### Wirkungsmechanismus

- Das Implantat setzt über mindestens 2 Jahre täglich 30 µg 3-Ketodesogestrel/Tag frei; reicht zur Ovulationshemmung.
- vgl. auch Norplant.

Wirkdauer. 2 Jahre.

#### Insertion

- Steriler Einmalinserter (Hohlnadel beladen mit Implantat).
- Insertion wie Norplant subkutan an der Innenseite des Oberarms.

Kontrazeptive Sicherheit (Pearl-Index). 0–0,43.

#### Verfügbarkeit

- Zur Zeit befindet sich das Implanon in Deutschland noch im Stadium der klinischen Prüfung.
- Wird in ca. 2 Jahren in Deutschland im Handel verfügbar sein.

Vorteile. Vgl. auch Norplant. Dieses Implantat ist, da es aus einer einzigen Kapsel besteht, leichter einzusetzen und zu entfernen.

Nachteile. S. Norplant.

#### Capronor

##### Beschreibung

- Biologisch abbaubares mit Levonorgestrel gefülltes Implantat.
- Durchmesser 2,4 mm; Länge entweder 2,5 oder 4 cm je nach Beladung mit entweder 12 oder 21,6 mg Levonorgestrel (Sam 1992).

Wirkdauer. 1 Jahr.

Kontrazeptive Sicherheit. Bisher nur vorläufige Ergebnisse (1 Schwangerschaft pro 41 Frauen).

Vorteile. Vgl. auch Norplant. Keine Implantatentfernung notwendig.

Nachteile. Vgl. auch Norplant. Implantat kann bei unerwünschten Begleiterscheinungen nicht so einfach entfernt werden wie Norplant.

#### Verfügbarkeit

- Zur Zeit klinische Prüfung der Phase II.
- In Deutschland nicht verfügbar.

#### Neuentwicklungen

- Entwicklungsziel: Biologisch abbaubares Implantat, das so dünn ist, daß keine Inzision zum Einsetzen erforderlich ist.
- Die Struktur des Implantats sollte aber während seiner Wirkungsdauer erhalten bleiben, um es beim Auftreten von Nebenwirkungen entfernen zu können.

#### Immunologische Methoden

**Angriffspunkte.** Durch Induktion von Antikörpern der Frau, die gegen Eizelle oder Spermien gerichtet sind, ließe sich eine Fertilisierung der Eizelle verhindern. Als Eizellantigene kommen insbesondere das Zona-pellucida-Antigen und ein an der Eizelloberfläche lokalisiertes Protein (Rezeptorprotein für Spermien) in Betracht. Von den zahlreichen an der Spermaoberfläche lokalisierten Antigenen hat sich für eine immunologische 'Sterilisierung' vor allem das 40-kD-Antigen bewährt. Weiterhin sind Versuche unternommen worden, Antikörper gegen spermaspezifische Enzyme (z. B. Lactatdehydrogenase C4) zu entwickeln (Wang et al. 1990). Neuere Methoden hinsichtlich der immunologischen Kontrazeption liegen in der Entwicklung von Antikörpern gegen Progesteron (Wang, M. W. et al. 1991). Entsprechende Methoden befinden sich im Stadium der klinischen Prüfung. Die Entwicklung der Methode ist jedoch erschwert durch zum Teil unspezifische Kreuzreaktionen der Antikörper und bedenklich im Hinblick auf Autoimmunerkrankungen.

#### Postkoitale Kontrazeption

Eine Verhinderung der Implantation der bereits befruchteten Eizelle kann durch eine Störung des Eitransports oder der Nidation erfolgen. Hierzu stehen wie bei der postkoitalen Kontrazeption kurzfristige Anwendungen hochdosierter Steroidgaben zur Verfügung.

#### Östrogen-/Gestagenhormone („Pille danach“)

**Methoden.** Zur postkoitalen Kontrazeption (Interzeption) können entweder reine Gestagenpräparate, hochdosierte Östrogengaben oder Östrogen-Gestagen-Kombinationen (Tetragynon) eingesetzt werden. Weiterhin ist die Einlage eines Intrauterinpearsars möglich.

**Tabelle 13.53.** Postkoitale Kontrazeption

Methoden	Durchführung	Vor- und Nachteile
Östrogenmethode (Haspels)	Einnahme von 2mal 3 mg Ethinylestradiol über 5 Tage	Relativ sichere Methode zahlreiche östrogen-abhängige Nebenwirkungen nicht mehr empfehlenswert!
Östrogen-/Gestagen-Methode (Yuzpe)	Orale Gabe von 100 µg Levonorgestrel und 35–50 µg Ethinylestradiol sofort sowie 12 h danach (Tetragynon)	Ebenfalls sichere Methode wesentlich weniger Nebenwirkungen
Progestagene	Orale Gabe von 600–1000 µg Levonorgestrel bis 3 h postkoital	Relativ sicher, schlechte Zykluskontrolle
IUP-Einlage	Postkoitale Einlage eines IUP (bis 4–6 Tage postkoidal)	Sichere Methode bis 4–6 Tage postkoital

**Auswahl der Methode.** Die Auswahl des postkoitalen Kontrazeptivums richtet sich nach der Zeitdauer, die zwischen ungeschütztem Verkehr und Arztbesuch liegt (Tabelle 13.53).

#### Yuzpe-Methode

- Als postkoitale Maßnahmen der Wahl gelten die Einnahme von 4 Tbl. Tetragynon (= 1 mg Levonorgestrel, 200 µg Ethinylestradiol; alternativ auch jeweils 4 Tbl. Neogynon, Stediril-d, Duoluton). Die ersten 2 Tbl. werden bis spätestens 48 h nach dem ungeschützten Verkehr, die weiteren 2 Tbl. 12 h später eingenommen. Je früher nach dem Verkehr die Therapie beginnt, um so höher ist die Sicherheit.
- Die Versagerrate beträgt 1–2%, die Verträglichkeit ist gut und die Häufigkeit von Zyklusstörungen niedrig (Yuzpe et al. 1982).

#### Anwendungshäufigkeit

- Die postkoitale Kontrazeption wird nur in Einzelfällen angewendet. Genaue epidemiologische Daten liegen nicht vor.
- Im Hinblick auf eine postkoitale Kontrazeption wurden 2 randomisierte Studien durchgeführt, die sich mit der Wirksamkeit und den Nebenwirkungen einer einzelnen Gabe von 600 mg Mifepriston beschäftigten, wobei eine östrogen-/gestagenhaltige Kombinationsbehandlung als Vergleichsgruppe diente. Eine Zwischenanamnese dieser Daten zeigte, daß keine klinische Schwangerschaft auftrat bei 500 Frauen, die mit dem Antigestagen behandelt wurden, im Vergleich zu 6 Schwangerschaften, die bei der Behandlung mit der standardmäßigen Östrogen-/Gestagenbehandlung therapiert wurden.

#### Zukunftsentwicklungen bei der postkoitalen Kontrazeption

- Endometriumabsaugung mit dem Pipell-Katheter kann ebenfalls zur Verhinderung einer ungewollten Schwangerschaft führen (Harel u. Kaplan 1993).
- Anwendung von Antigestagenen zur postkoitalen Kontrazeption zur Zeit in der klinischen Prüfung.

#### HCG-Immunsierung

##### Angriffspunkte

- Zur immunologischen Beeinflussung der Implantation und Frühschwangerschaft eignet sich eine Immunsierung gegen das karboxypeptidale Ende der  $\beta$ -Untereinheit des HCG-Moleküls. Die Entwicklung befindet sich in der Phase 2 der klinischen Prüfung.
- Auf dem Gebiet der  $\beta$ -HCG-Vakzine wird besonders in Australien und Indien geforscht.
- Von Talwar (Indien) wurde ein Impfstoff entwickelt, der die Bildung von Antikörpern gegen menschliches Choriongonadotropin (HCG) bewirkt. Dieser Impfstoff ist ein Konjugat der  $\beta$ -Untereinheit des HCG und ist an ein Tetanustoxoid gebunden.

**Wirksamkeit.** Bisher gibt es nur wenige Studien über die klinische Wirksamkeit der HCG-Immunsierung.

##### Begleitwirkungen

- Erwähnenswerte Nebenwirkungen sind bisher nicht bekannt.
- Die HCG-Antikörper sind auch für die Tumorforschung interessant.

- HCG-Antikörper zeigen einen hemmenden Effekt auf das Wachstum eines HCG-produzierenden Lungenzellkarzinoms, da diese oft HCG bilden (Talwar 1990).
- Grundsätzliches Risiko, daß sich Autoimmunerkrankungen entwickeln können.

#### Beurteilung

- Zur Zeit noch in der Phase der klinischen Prüfung.
- Frühester klinischer Einsatz in ca. 3–5 Jahren möglich.
- Das Problem der Antikörpertiter, von Kreuzreaktionen mit körpereigenen Proteinen sowie das Auftreten von Autoimmunerkrankungen muß sicher ausgeschlossen werden.

#### Antigestagene

Das von Baulieu (1982) in Frankreich in Zusammenarbeit mit der Firma Roussel Uclaff entwickelte Antigestagen, das Mifepriston (RU 486, ein Derivat des Nortestosterons), eignet sich in Kombination mit Prostaglandinen (s. u.) zur Auslösung von Schwangerschaftsabbrüchen in der Frühschwangerschaft. Die Kombination mit Prostaglandinen wurde gewählt, da die Behandlung mit RU 486 die Empfindlichkeit des Uterus für Prostaglandine erhöht (Ausbildung der Gapjunctions; Steroidrezeptorinduktion). Damit können niedrige Dosen Prostaglandine eingesetzt werden und die Nebenwirkungen der Prostaglandine gehen deutlich zurück.

Antigestagene besetzen die Progesteronrezeptoren im Endometrium und Myometrium und führen zu einer Kontraktion des Uterus und zu Blutungen, d. h. es wird ein Frühabort ausgelöst.

#### Anwendung von Mifepriston (RU 486)

- Einnahme von 200 mg täglich vom 24.–27. Zyklustag zur Auslösung von Blutungen oder
- Gestationsalter < 49 Tage: 600 mg RU 486 oral; 2 Tage später: Gemeprost (1 mg vaginal) oder Sulproston (0,25 mg i.m.) oder Misoprostol (400 µg oral); Nachkontrolle 8–12 Tage später.

#### Wirksamkeit

- In Abhängigkeit vom Gestationsalter läßt sich bis zum 49. Tag der SS in 95% der Fälle ein vollständiger Schwangerschaftsabbruch induzieren.
- In 4–5% der Fälle ist der Abort unvollständig, bzw. Persistenz der Schwangerschaft.

#### Unerwünschte Begleiterscheinungen (UBE)

- Selten verstärkte Blutungen.
- Chirurgische Ausräumung des Schwangerschaftsprodukts ist in 2–3% notwendig.

#### Indikationen

- Bis zum 49. Tag der SS,
- gleiche Indikationen wie beim legalen Schwangerschaftsabbruch.

**Kontraindikationen.** Nicht sicher nachgewiesene intrauterine Schwangerschaft; Alter > 35 Jahre; starke Raucherin.

#### Beurteilung

- Die Zulassung von RU 486 in der Deutschland ist noch nicht erfolgt; der Einsatz sollte genauso erfolgen wie der legale Schwangerschaftsabbruch, d. h. unter ärztlicher Kontrolle ließen sich viele chirurgische Eingriffe vermeiden.
- Von großer Bedeutung vor allem für Entwicklungsländer!

Nähere Einzelheiten zu den Antigestagenen s. Kap. 3.

#### Prostaglandine

Prostaglandine können entweder zum Zervixpriming oder auch direkt zur Induktion eines Schwangerschaftsabbruchs im 1. und 2. Trimester eingesetzt werden; über den Prostaglandineinsatz zur Geburtseinleitung am Termin siehe entsprechende Fachliteratur.

Einzelheiten über die pharmakologische Wirkung der Prostaglandine s. Kap. 3.

#### Portiopriming

- Zum Portiopriming vor einem Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimester eignet sich das Prepidil-Gel bzw. das Cergem-Vaginalzäpfchen.
- Das Prepidil-Gel kann am Abend vor dem geplanten Eingriff in den vorderen Abschnitt des Zervikalkanals eingespritzt werden. Anschließend Vorlage eines Tupfers.
- Das Cergem-Zäpfchen kann aufgrund seiner höheren Wirksamkeit 3–4 h vor dem Eingriff am Morgen des OP-Tages appliziert werden (hinteres Vaginalgewölbe). Eine Applikation am Vorabend empfiehlt sich nicht, da ein Teil der Patientinnen hierdurch starke Kontraktionen und Blutungen bekommen und ca. 10–20% bereits ausstoßen.

#### Prostaglandininduzierte Ausstoßung der Schwangerschaftsprodukts

- Anwendung zum Schwangerschaftsabbruch im 1. und 2. Trimester (s. Kap. 3).



### 13.2.4.5 Schwangerschaftsabbruch

#### Häufigkeit

- In Deutschland werden zur Zeit pro Jahr etwa 300000 legale Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt; die genaue Zahl dürfte noch höher sein.
- Weltweit erfolgen ca. 60 Millionen Schwangerschaftsabbrüche pro Jahr, davon 40–50 Millionen in China; 200000 Todesfälle durch Schwangerschaftsabbrüche pro Jahr.
- Die Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche ist regional unterschiedlich; sie hängt im wesentlichen von der Verfügbarkeit anderer kontrazeptiver Methoden ab.
- In Deutschland haben Frauen mit geringem Einkommen nach der am 16.6.93 in Kraft getretenen Übergangsregelung einen Anspruch darauf, daß die Sozialämter für die Abtreibungskosten aufkommen; die Voraussetzungen hierfür sind von Bundesland zu Bundesland verschieden.

In diesem Kapitel soll nur auf den Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimester eingegangen werden.

#### Indikationen

Im Hinblick auf die Indikationsstellung wird auf Übersichten sowie auf die Schrift von Lau (1982) hingewiesen.

#### Chirurgische Methoden

- Ein Schwangerschaftsabbruch in der Frühschwangerschaft im Sinne einer „menstrual regulation“ durch Absaugung mit einer als Einmalartikel verfügbaren Saugspritze hat sich in Deutschland nicht durchsetzen können.
- In Deutschland wird ein Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimester allgemein als chirurgischer Schwangerschaftsabbruch durch Vakuumaspiration mit gelegentlicher Kürettage durchgeführt. Bei Nulliparen sowie Patientinnen mit vorherigen Zervixoperationen empfiehlt sich ein lokales Priming durch Prostaglandine (z. B. Prostaglandinringel oder -tabletten, Prostaglandinzäpfchen) (Tabelle 13.54 und 13.55). In Abb. 13.25 ist die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche in ausgewählten Ländern dargestellt.

#### Medikamentöse Methoden

Als medikamentöse Methode beim Schwangerschaftsabbruch kommt die Anwendung von Prosta-

**Tabelle 13.54.** Zahl der Schwangerschaftsabbrüche in einigen Ländern

	Prozentsatz an Frauen, die orale Kontrazeption anwenden (Alter 15–44)	Schwangerschaftsabbrüche pro 1000 Frauen (Alter 15–44)
Niederlande	36	5,1
Belgien	25	7,5
Frankreich	30	13,3
Neuseeland	28	11,4
Australien	28	16,6
Großbritannien	28	14,2
Schweden	23	19,8
Kanada	19	12,1
Finnland	18	11,7
USA	9	28,0
Japan	1	84,0

glandinen in Frage. Diese können entweder zum Priming der Zervix oder zur Abortinduktion eingesetzt werden.

Ferner können Antigestagene eingesetzt werden wie bereits beschrieben. Nähere Einzelheiten zur Anwendung von Prostaglandinen zum Schwangerschaftsabbruch s. Kap. 3.

### 13.2.4.6 Gesetzgebung

Im folgenden sind die aus juristischer Sicht wichtigen Paragraphen hinsichtlich des Schwangerschaftsabbruchs aufgeführt:

**Gesetz zum Schutz des vorgeburtlichen/werdenden Lebens, zur Förderung einer kinderfreundlicheren Gesellschaft, für Hilfen im Schwangerschaftskonflikt und zur Regelung des Schwangerschaftsabbruchs (Schwangeren- und Familienhilfegesetz)**

Vom 27. Juli 1992

Der Bundestag hat mit Zustimmung des Bundesrates das folgende Gesetz beschlossen:

#### Artikel 1 Gesetz über Aufklärung, Verhütung, Familienplanung und Beratung

##### § 1 Aufklärung

(1) Die für gesundheitliche Aufklärung und Gesundheitserziehung zuständige Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung erstellt unter Beteiligung der obersten Landesbehörden und in Zusammenarbeit mit Vertretern der Familienberatungseinrichtungen aller Träger zum Zwecke der gesundheitlichen Vorsorge und der Vermeidung und Lösung von Schwangerschaftskonflikten Konzepte zur Sexualaufklärung, jeweils abgestimmt auf die verschiedenen Alters- und Personengruppen.

Tabelle 13.55. Vorgehen und Risiken beim Schwangerschaftsabbruch

Methoden	Indikation	Risiken	Vorschläge zur Durchführung
Chirurgischer Schwangerschaftsabbruch durch Vakuumaspiration und Kürettage	Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimester	Perforation, Zervixrisse, Infektionen, Spätfolgen, Zervixinsuffizienz, erhöhtes Abortrisiko	Operatives Priming der Portio durch lokale Prostaglandingabe (z. B. Prepidil-Gel oder Cergem)
Prostaglandininduzierte Abortio	Schwangerschaftsabbruch im 2. Trimester	Prostaglandinabhängige Nebenwirkungen, Zervixrisse, Uterusruptur	Priming der Portio durch lokale Prostaglandingabe, (z. B. Prepidil-Gel oder Cergem); je nach Wehentätigkeit Cergemgabe wiederholen (s. auch Text)

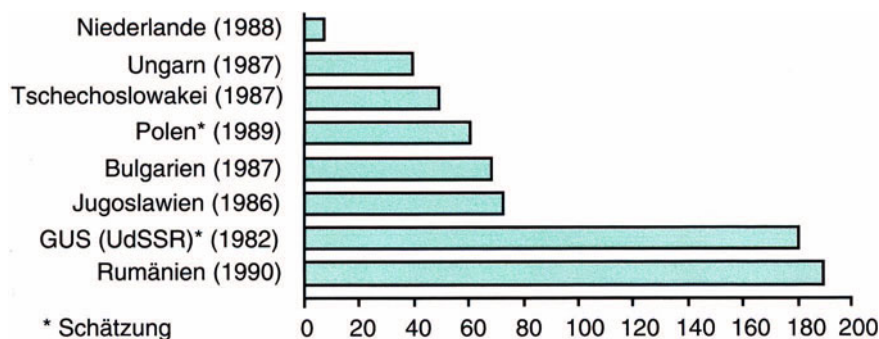


Abb. 13.25. Zahl der Abtreibungen pro 1000 Frauen (15–44) in Zentral- und Ost-Europa und in den Niederlanden

(2) Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung verbreitet zu den in Absatz 1 genannten Zwecken die bundeseinheitlichen Aufklärungsmaterialien, in denen Verhütungsmethoden und Verhütungsmittel umfassend dargestellt werden.

(3) Die Aufklärungsmaterialien werden unentgeltlich an Einzelpersonen auf Aufforderung, ferner als Lehrmaterial an schulische und berufsbildende Einrichtungen, an Beratungsstellen sowie an alle Institutionen der Jugend- und Bildungsarbeit abgegeben.

§ 2 Beratung

(1) Jede Frau und jeder Mann hat das Recht, sich zu den in § 1 Abs. 1 genannten Zwecken in Fragen der Sexualaufklärung, Verhütung und Familienplanung sowie in allen eine Schwangerschaft unmittelbar oder mittelbar berührenden Fragen von einer hierfür vorgesehenen Beratungsstelle oder von einem Arzt oder von einer Ärztin informieren und beraten zu lassen.

- (2) Der Anspruch auf Beratung umfaßt Informationen über
1. Sexualaufklärung, Verhütung und Familienplanung,
  2. bestehende familienfördernde Leistungen und Hilfen für Kinder und Familien, einschließlich der besonderen Rechte im Arbeitsleben,
  3. Vorsorgeuntersuchungen bei Schwangerschaft und die Kosten der Entbindung,
  4. soziale und wirtschaftliche Hilfen für Schwangere, insbesondere finanzielle Leistungen sowie Hilfen bei der Suche nach Wohnung, Arbeits- oder Ausbildungsplatz oder deren Erhalt,

5. die Methoden zur Durchführung eines Schwangerschaftsabbruchs, die physischen und psychischen Folgen eines Abbruchs und die damit verbundenen Risiken,

6. Lösungsmöglichkeiten für psychosoziale Konflikte im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft,

7. die rechtlichen und psychologischen Gesichtspunkte im Zusammenhang mit einer Adoption.

Die Schwangere ist darüber hinaus bei der Geltendmachung von Ansprüchen sowie bei der Wohnungssuche, bei der Suche nach einer Betreuungsmöglichkeit für das Kind und bei der Fortsetzung ihrer Ausbildung zu unterstützen. Auf Wunsch der Schwangeren können Dritte zur Beratung hinzugezogen werden.

(3) Zum Anspruch auf Beratung gehört auch die Nachbetreuung nach einem Schwangerschaftsabbruch oder nach Austragen der Schwangerschaft.

Artikel 2 Änderung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch

Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl I S. 2477), zuletzt geändert durch Artikel 3 des Gesetzes vom 6. Dezember 1991 (BGBl. I S. 2142), wird wie folgt geändert:

Nach § 24 werden folgende §§ 24a und 24b eingefügt:

„§ 24a Empfängnisverhütung

(1) Versicherte haben Anspruch auf ärztliche Beratung über Fragen der Empfängnisregelung. Zur ärztlichen Beratung gehören

auch die erforderliche Untersuchung und die Verordnung von empfängnisregelnden Mitteln.

(2) Versicherte bis zum vollendeten 20. Lebensjahr haben Anspruch auf Versorgung mit empfängnisverhütenden Mitteln, soweit sie ärztlich verordnet werden.

#### § 24b Schwangerschaftsabbruch und Sterilisation

(1) Versicherte haben Anspruch auf Leistungen bei einer nicht rechtswidrigen Sterilisation und bei einem nicht rechtswidrigen Abbruch der Schwangerschaft durch einen Arzt. Der Anspruch auf Leistungen bei einem nicht rechtswidrigen Schwangerschaftsabbruch besteht nur, wenn dieser in einem Krankenhaus oder einer sonstigen hierfür vorgesehenen Einrichtung im Sinne des Artikels 3 Abs. 1 Satz 1 des Fünften Gesetzes zur Reform des Strafrechts vorgenommen wird.

(2) Es werden ärztliche Beratung über die Erhaltung und den Abbruch der Schwangerschaft, ärztliche Untersuchung und Begutachtung zur Feststellung der Voraussetzungen für eine nicht rechtswidrige Sterilisation oder für einen nicht rechtswidrigen Schwangerschaftsabbruch, ärztliche Behandlung, Versorgung mit Arznei-, Verbands- und Heilmitteln sowie Krankenhauspflege gewährt. Anspruch auf Krankengeld besteht, wenn Versicherte wegen eines nicht rechtswidrigen Abbruchs der Schwangerschaft durch einen Arzt arbeitsunfähig werden, es sei denn, es besteht ein Anspruch nach § 44 Abs. 1.“

### Artikel 13 Änderung des Strafgesetzbuches

Das Strafgesetzbuch in der Fassung der Bekanntmachung vom 10. März 1987 (BGBl. I S. 945, 1160), zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes vom 15. Juli 1992 (BGBl. I S. 1302), wird wie folgt geändert:

Die §§ 218 bis 219d werden durch folgende §§ 218 bis 219b ersetzt:

#### § 218 Schwangerschaftsabbruch

(1) Der Absatz 1 ist durch Urteil des BVerfG vom 28. 05. 1993 aufgehoben.

(2) In besonders schweren Fällen ist die Strafe Freiheitsstrafe von sechs Monaten bis zu fünf Jahren. Ein besonders schwerer Fall liegt in der Regel vor, wenn der Täter

1. gegen den Willen der Schwangeren handelt oder  
2. leichtfertig die Gefahr des Todes oder einer schweren Gesundheitsschädigung der Schwangeren verursacht.

(3) Begeht die Schwangere die Tat, so ist die Strafe Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe.

(4) Der Versuch ist strafbar. Die Schwangere wird nicht wegen Versuchs bestraft.

#### § 218a Straflosigkeit des Schwangerschaftsabbruchs

(1) Der Schwangerschaftsabbruch ist nicht rechtswidrig, wenn

1. die Schwangere den Schwangerschaftsabbruch verlangt und dem Arzt durch eine Bescheinigung nach § 219 Abs. 3 Satz 2 nachgewiesen hat, daß sie sich mindestens drei Tage vor dem Eingriff hat beraten lassen (Beratung der Schwangeren in einer Not- oder Konfliktlage),
2. der Schwangerschaftsabbruch von einem Arzt vorgenommen wird und
3. seit der Empfängnis nicht mehr als zwölf Wochen vergangen sind.

(2) Der mit Einwilligung der Schwangeren von einem Arzt vorgenommene Schwangerschaftsabbruch ist nicht rechtswidrig,

wenn nach ärztlicher Erkenntnis der Abbruch notwendig ist, um eine Gefahr für das Leben der Schwangeren oder die Gefahr einer schwerwiegenden Beeinträchtigung ihres körperlichen oder seelischen Gesundheitszustandes abzuwenden, sofern diese Gefahr nicht auf andere für sie zumutbare Weise abgewendet werden kann.

(3) Die Voraussetzungen des Absatzes 2 gelten auch als erfüllt, wenn nach ärztlicher Erkenntnis dringende Gründe für die Annahme sprechen, daß das Kind infolge einer Erbanlage oder schädlicher Einflüsse vor der Geburt an einer nicht behebbaren Schädigung seines Gesundheitszustandes leiden würde, die so schwer wiegt, daß von der Schwangeren die Fortsetzung der Schwangerschaft nicht verlangt werden kann. Dies gilt nur, wenn die Schwangere dem Arzt durch eine Bescheinigung nach § 219 Abs. 3 Satz 2 nachgewiesen hat, daß sie sich mindestens drei Tage vor dem Eingriff hat beraten lassen, und wenn seit der Empfängnis nicht mehr als zweiundzwanzig Wochen verstrichen sind.

(4) Die Schwangere ist nicht nach § 218 strafbar, wenn der Schwangerschaftsabbruch nach Beratung (§ 219) von einem Arzt vorgenommen worden ist und seit der Empfängnis nicht mehr als zweiundzwanzig Wochen verstrichen sind. Das Gericht kann von Strafe nach § 218 absehen, wenn die Schwangere sich zur Zeit des Eingriffs in besonderer Bedrängnis befunden hat.

#### § 218 b Schwangerschaftsabbruch ohne ärztliche Feststellung; unrichtige ärztliche Feststellung

(1) Wer in Fällen des § 218a Abs. 2 oder 3 eine Schwangerschaft abbricht, ohne daß ihm die schriftliche Feststellung eines Arztes, der nicht selbst den Schwangerschaftsabbruch vornimmt, darüber vorgelegen hat, ob die Voraussetzungen des § 218a Abs. 2 oder 3 Satz 1 gegeben sind, wird mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe bestraft, wenn die Tat nicht in § 218 mit Strafe bedroht ist. Wer als Arzt wider besseres Wissen eine unrichtige Feststellung über die Voraussetzungen des § 218a Abs. 2 oder 3 Satz 1 zur Vorlage nach Satz 1 trifft, wird mit Freiheitsstrafe bis zu zwei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft, wenn die Tat nicht in § 218 mit Strafe bedroht ist. Die Schwangere ist nicht nach Satz 1 oder 2 strafbar.

(2) Ein Arzt darf Feststellungen nach § 218 Abs. 2 oder 3 Satz 1 nicht treffen, wenn ihm die zuständige Stelle dies untersagt hat, weil er wegen einer rechtswidrigen Tat nach Absatz 1, den §§ 218, 219a und 219b oder wegen einer anderen rechtswidrigen Tat, die er im Zusammenhang mit einem Schwangerschaftsabbruch begangen hat, rechtskräftig verurteilt worden ist. Die zuständige Stelle kann einem Arzt vorläufig untersagen, Feststellungen nach § 218a Abs. 2 und 3 Satz 1 zu treffen, wenn gegen ihn wegen des Verdachts einer in Satz 1 bezeichneten rechtswidrigen Taten das Hauptverfahren eröffnet worden ist.

#### § 219 Beratung der Schwangeren

§ 219a Werbung für den Abbruch der Schwangerschaft

(1) Wer öffentlich, in einer Versammlung oder durch Verbreiten von Schriften (§ 11 Abs. 3) seines Vermögensvorteils wegen oder in grob anstößiger Weise

1. eigene oder fremde Dienste zur Vornahme oder Förderung eines Schwangerschaftsabbruchs oder
2. Mittel, Gegenstände oder Verfahren, die zum Abbruch der Schwangerschaft geeignet sind, unter Hinweis auf diese Eigenschaft

anbietet, ankündigt, anpreist oder Erklärungen solchen Inhalts bekanntgibt, wird mit Freiheitsstrafe bis zu zwei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

(2) Absatz 1 Nr 1 gilt nicht, wenn Ärzte oder auf Grund Gesetzes anerkannte Beratungsstellen darüber unterrichtet werden, welche Ärzte, Krankenhäuser oder Einrichtungen bereit sind, einen Schwangerschaftsabbruch unter den Voraussetzungen des § 218a Abs. 1 bis 3 vorzunehmen.

(3) Absatz 1 Nr 2. gilt nicht, wenn die Tat gegenüber Ärzten oder Personen, die zum Handel mit den in Absatz 1 Nr. 2 erwähnten Mitteln oder Gegenständen befugt sind, oder durch eine Veröffentlichung in ärztlichen oder pharmazeutischen Fachblättern begangen wird.

§ 219b Inverkehrbringen von Mitteln zum Abbruch der Schwangerschaft

(1) Wer in der Absicht, rechtswidrige Taten nach § 218 zu fördern, Mittel oder Gegenstände, die zum Schwangerschaftsabbruch geeignet sind, in den Verkehr bringt, wird mit Freiheitsstrafe bis zu zwei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

(2) Die Teilnahme der Frau, die den Abbruch ihrer Schwangerschaft vorbereitet, ist nicht nach Absatz 1 strafbar.

(3) Mittel oder Gegenstände, auf die sich die Tat bezieht, können eingezogen werden.“

2. In § 203 Abs. 1 Nr. 4a wird die Angabe „§ 218b Abs. 2 Nr. 1“ durch die Angabe „§ 3 des Gesetzes über Aufklärung, Verhütung, Familienplanung und Beratung vom 27. Juli 1992 (BGBl. I S. 1398)“ ersetzt.

## 13.3 Kontrazeption beim Mann

Im Gegensatz zur Frau stehen für den Mann nur wenige Methoden zur Kontrazeption zur Verfügung. Als kontrazeptive Maßnahmen haben sich beim Mann fast ausschließlich die Anwendung des Kondoms und die Sterilisation (Vasektomie) durchgesetzt. Ein wesentlicher Nachteil aller medikamentösen Verhütungsmethoden beim Mann besteht darin,

- daß diese Methoden in die hormonale Regulation eingreifen und die Testosteronsekretion gleichzeitig unterdrücken. Dadurch kommt es zu einer negativen Beeinflussung der Libido.
- Weiterhin stehen keine geeigneten Tiermodelle zur systematischen Untersuchung der männlichen Fertilitätskontrolle zur Verfügung.

### 13.3.1 Physiologie

Die männliche Zeugungsfähigkeit ist an die normale Funktion von Hoden und Nebenhoden gebunden. Rein geweblich besteht im Hoden eine enge Nachbarschaft zwischen den Keimzellen und den im Hodenzwischengewebe lokalisierten Leydig-Zel-

len, die für die Testosteronbildung verantwortlich sind. Einzelheiten finden sich im Kap. 1, Band 2.

### 13.3.2 Methoden

Einen Überblick über die Ansatzpunkte zur Kontrazeption beim Mann gibt Abb. 13.26. Durch den Einfluß der hypophysären LH-Sekretion wird in der Leydig-Zwischenzelle des Hodens Testosteron gebildet; das hierzu zugehörige Bindungsprotein wird unter FSH-Einfluß von der Sertoli-Zelle synthetisiert. Testosteron steuert intratestikulär die Spermio-genese und ist extratestikulär für die Ausprägung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale (Körperwuchs, Behaarung, Stimme, Verhalten etc.) verantwortlich.

Nach erfolgter Spermio-genese erfolgt der Transport der noch unreifen Spermien in den Nebenhoden wo eine weitere Reifung und Aktivierung erfolgt. Vor der Ejakulation werden die Spermien durch den Ductus deferens freigesetzt.

Einen Überblick über die unterschiedlichen Methoden, die zur Kontrazeption beim Mann angewandt werden können, gibt die folgende Übersicht.

Überblick über kontrazeptive Methoden beim Mann

#### 1. Unterdrückung der Spermio-genese.

*Hemmung der Spermato-genese*

- Hormone
- nichthormonelle antispermato-gene Substanzen.

#### 2. Verhinderung der Fertilisierung.

*Inaktivierung der Spermato-zoen:*

- Medikamente,
- Immunisierung (Spermaantikörper),
- antienzymatische Kontrazeption.

*Verhaltensmethoden:*

- sexuelle Enthalt-samkeit,
- Zeitwahl nach Knaus-Ogino,
- Coitus interruptus,
- Kondome.

*Sterilisation.*

- Vasektomie,
- Clips,
- Ventil.

**Anwendungshäufigkeit.** In Deutschland wendet die männliche Bevölkerung zur Zeit folgende Methoden zur Kontrazeption an: ca. 1,3% Vasektomie, 6% Kondome (Döring 1986).

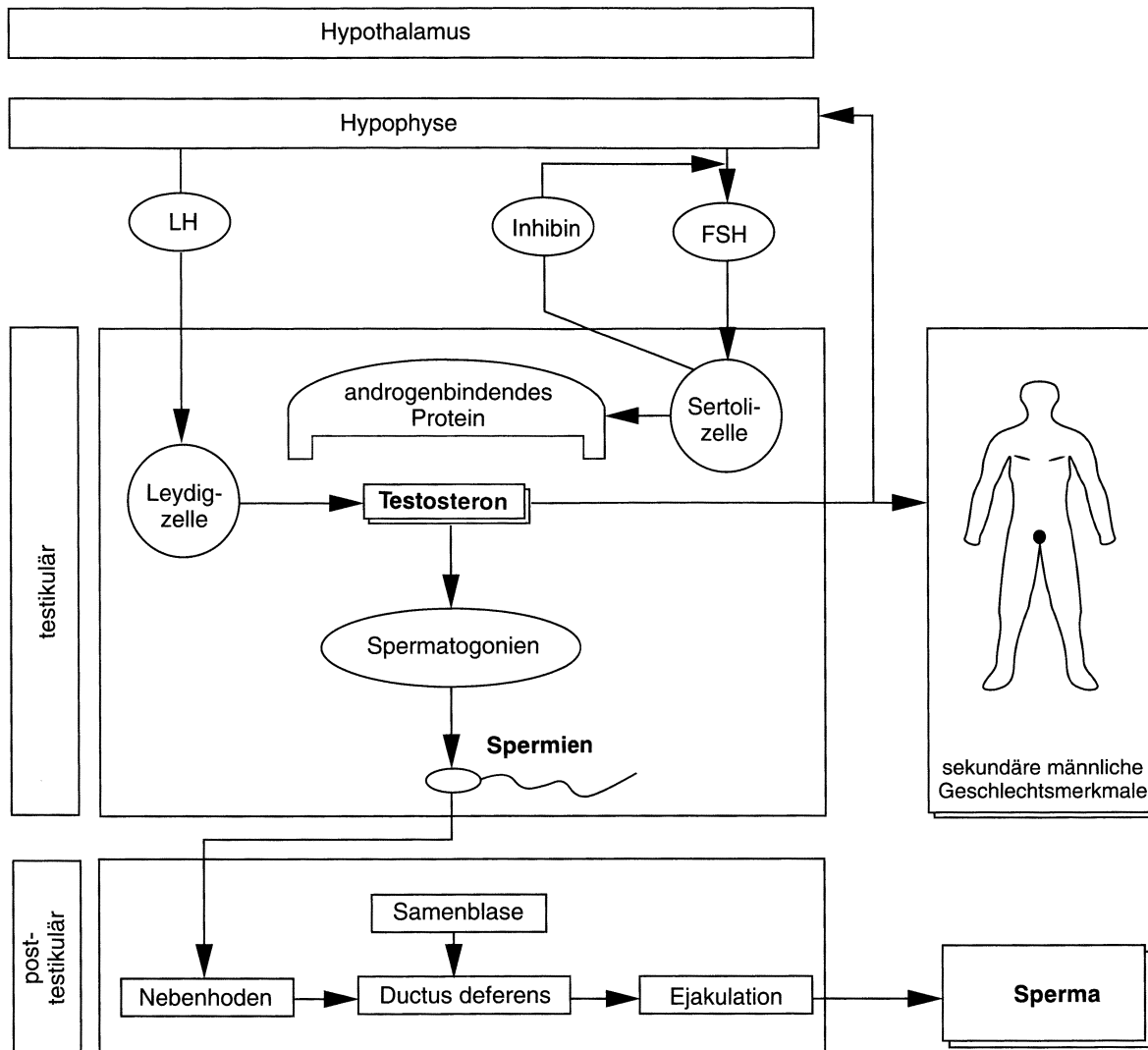


Abb. 13.26. Ansatzpunkte zur Kontrazeption beim Mann

### 13.3.2.1 Unterdrückung der Spermio-genese

Betrachtet man die Fortpflanzung, so stellt man fest, daß bei der Frau ein einziges Ereignis pro Monat, der Eisprung, verhindert werden muß, während beim Mann ein kontinuierlicher Prozeß, d. h. die Bereitstellung von befruchtungsfähigen Spermien (30 Millionen Keimzellen pro Tag) blockiert werden muß. Auf dem Gebiet der Kontrazeption des Mannes steht zur Zeit nur eine beschränkte Anzahl von Methoden zur Verfügung. Nur wenige Verfahren sind in der letzten Zeit entwickelt worden, die in naher Zukunft erfolversprechend sein könnten.

Im Mittelpunkt der Kontrazeption beim Mann steht immer noch das Kondom, das sich in der letz-

ten Zeit – auch im Hinblick auf die Übertragung von AIDS – größerer Akzeptanz erfreut.

**Angriffspunkte der Kontrazeption.** Die kontrazeptiven Angriffspunkte beim Mann können in 2 verschiedene Gruppen eingeteilt werden: testikuläre und posttestikuläre Verhütungsmethoden. Dabei ist es wichtig, daß der periphere Testosteronspiegel nicht gesenkt wird, da es sonst zur Libidoabnahme und zur Verminderung oder Veränderung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale kommt.

#### GnRH-Analoga

– GnRH-Analoga hemmen die hypophysäre Gonadotropinsekretion; hierdurch kommt es zu ei-

nem Abfall der testikulären Testosteronbiosynthese.

- Das periphere Testosterondefizit muß durch gleichzeitige Substitution mit Testosteron (testosteronhaltige Pflaster, Testosteronester) ausgeglichen werden. In Deutschland liegen erste klinische Ergebnisse vor (Knuth et al. 1985).
- umfangreiche klinische Prüfungen führt Nieschlag mit seiner Arbeitsgruppe in Münster durch.

### Gossypol

- Bei der Herstellung von Baumwollsaamenöl wird eine Substanz freigesetzt, die bei den männlichen Arbeitern zu einer Azoospermie und zur Sterilität führte.
- Diese Substanz ist das Gossypol, das zur Zeit als potentielles Kontrazeptivum für den Mann von der WHO geprüft wird.
- Die Wirkung von Gossypol beruht auf einer Veränderung des Prostaglandinspiegels und einer hierdurch bedingten Schädigung der Spermatozoen.
- Zu den unerwünschten Begleiterscheinungen von Gossypol zählt eine Hypokaliämie – bedingt durch eine vermehrte Kaliumausscheidung. Eine weitere unangenehme Nebenwirkung ist eine fortschreitende Schädigung der Spermatogenese. Bei ca. 10–20% der Männer zeigten sich anhaltende Störungen der Spermatogenese nach Absetzen der Verbindung.
- Ferner ist noch nicht ausreichend geklärt, ob Gossypol bei Langzeitanwendung kanzerogen wirkt. Es bleibt abzuwarten, ob Studien mit Gossypolderivaten in naher Zukunft einen Fortschritt auf dem Gebiet der männlichen Kontrazeption mit sich bringen.

### Bewertung

- Inwieweit eine systemische Kontrazeption vom Mann akzeptiert wird, ist unklar.
- Die oben beschriebenen Methoden dürften frühestens in 3–5 Jahren für die klinische Prüfung Phase III zur Verfügung stehen.

### 13.3.2.2 Verhinderung der Fertilisierung

Posttestikulär kann die Samenreifung im Nebenhoden, der Samentransport im Ductus deferens sowie der Kontakt zwischen Sperma und Scheide durch mechanische Barrieren (z. B. Kondom) unterbrochen werden.

## Kondome

### Hersteller

- Mapa GmbH, Industriestr. 19, 27404 Zeven (Blasiegel, Fromms, R 3)
- London Rubber Comp. GmbH, Am Woltershof 46, 41066 Mönchengladbach 1 (London)
- Ritex Rubion GmbH, Artur-Ladebeck-Str., 33602 Bielefeld (Ritex)
- Curafarm GmbH, im Schlangengarten 2 C, 76877 Offenbach a.d. Queich (Cura Fam ABC, Cura FAM ABC de Luxe)
- Beiersdorf AB, Unnastr. 48, 20253 Hamburg (Duo Condom Extra, Duo Condom Regular).

**Anwendungshäufigkeit.** In Deutschland wendeten 1985 ca. 6% aller Männer Kondome zur Kontrazeption an (Döring et al. 1986), 1989 waren es bereits 25% (Oddens et al. 1993).

### Sicherheit (nach Population Reports 1990)

- Laborteste haben gezeigt, daß Spermien und Krankheitserreger intakte Latexkondome nicht durchdringen können. Die meisten Kondome sind nur 0,3–0,8 mm dick. Ein Spermium hat einen Durchmesser von 3 µm (0,003 mm). Erreger der sexuell übertragbaren Erkrankungen sind deutlich kleiner und haben eine Größe von 1/4 bis 1/70 des Spermiums. Trotzdem können sie ein intaktes Latexkondom nicht durchdringen.
- Das relative Risiko einer HIV-Übertragung liegt bei etwa 0,4 für die Kondomanwender, d. h. ist halb so groß wie das Risiko bei Nichtanwendern.
- Auch andere sexuell übertragbare Krankheiten und Entzündungen im kleinen Becken (pelvic inflammatory disease) sind seltener. In einer Studie mit Paaren, die Kondome anwendeten, betrug das Risiko einer Entzündung im kleinen Becken nur 40% des Risikos anderer Frauen (Kelaghan et al. 1982). Bei einer kürzlich durchgeführten Studie, bei der die Sexualpartner der Frauen mindestens 1 Jahr lang Kondome angewandt haben, betrug das Risiko für Eileiterschwangerschaften 75% des Risikos der Frauen, die andere oder keine Kontrazeptiva anwendeten (Li et al. 1990).
- Kondome schützen vor Zervixkarzinomen, man nimmt an, daß dieses durch einen sexuell übertragbaren Virus verursacht wird. In einer kürzlich durchgeführten Studie betrug das Risiko für Zervixkarzinome nur noch die Hälfte, wenn

1 Jahr lang Kondome angewandt wurden (Slatery et al. 1989).

### Normen und Qualitätsstandards (Hoffmann, 1991)

- Vor der Erstzulassung wird vom BGA eine Dichtigkeitsprüfung mit Hilfe von Pflanzenviren (T-3-Phagen) durchgeführt.
- Seit Februar 1991 besteht eine DIN-Norm (Nr. 58993):
  - Untersuchung der physikalischen Eigenschaften von Kondomen in etwa 25 Einzelprüfungen, teilweise bei festgelegten Stichproben einer Liefercharge, teilweise aber auch alle Kondome vor der Abpackung (elektronische Durchlässigkeitskontrolle). Weiterhin werden ein Aufblastest zur Bestimmung des Berstvolumens und ein Wasserdurchlässigkeitstest durchgeführt.
  - Das BGA führt diese Untersuchungen nicht selbst durch, sondern eine spezielle staatliche Überwachungsbehörde (Deutsche Material-Prüfungsanstalt Darmstadt) übernimmt die Fremdüberwachung der Firmen und ihrer Produkte und kontrolliert die Protokolle und Ergebnisse der herstellereigenen Prüflabors.
  - Die DIN-Norm fordert eine mikrobiologische Reinheit des einzelnen verpackten Kondoms. Leider bestehen zur Zeit kaum Aussichten, diese vom BGFA erzwungene Keimfreiheit auch bei der Schaffung eines gemeinsamen europäischen Standards (Euro-Norm) oder international verbindlich zu regeln (ISO-Norm).
  - Alle genannten Richtlinien gelten ausschließlich für Naturlatexkondome.

### Anwendemodus

- Nur Markenkondome verwenden (Gütesiegel). Haltbarkeit auf 5 Jahre begrenzt.
- Kondom kann selbst oder vom Partner übergestreift werden.
- Kondom (ohne Reservoir) sollte am Ende ca. 1 cm überstehen.
- Sicherheit kann durch gleichzeitige Anwendung von Spermiziden oder bei Verwendung von Kondomen mit spermizider Gleitbeschichtung erhöht werden.
- Eine Lubrikation des Kondoms erhöht die Sensitivität und vermindert eine Reizung oder Verletzung.
- Sofortige Entfernung des Kondoms bei Nachlassen der Erektion, wobei das Kondom an der

Basis beim Zurückziehen des Penis festgehalten oder mit dem Finger angehakt wird.

– siehe auch Versagerursachen

Nach: Population Reports (1990) Kestelman u. Trussell 1991; Efficacy of combined barrier contraceptives, unveröffentlicht).

### Indikationen

- Als Kontrazeptivum geeignet bei geringer Koitusfrequenz.
- In Kombination mit Spermiziden ähnlich hohe Sicherheit wie bei der Pille.
- Bei häufigem Partnerwechsel gewisser Schutz vor genitalen Infektionen (z.B. Geschlechtskrankheiten, Trichomonaden, Pilze, HIV).
- Bei Frauen, die keine Pille einnehmen wollen oder dürfen und das IUP nicht vertragen.

### Kontraindikationen

- Keine Kontraindikationen (Ausnahme: seltene allergische Reaktionen auf Spermizide oder Lubrikationsmittel).
- Bei häufigem Verkehr weniger geeignet (je nach möglichem HIV- oder STD-Risiko jedoch evtl. zusätzliche Anwendung zur Pille empfohlen).

### Vorteile

- Leicht erhältlich,
- frei von medizinischen Risiken,
- sehr effektiv, wenn es konsequent und korrekt angewendet wird,
- keine ärztliche Kontrolle erforderlich,
- Schutz vor Geschlechtskrankheiten,
- gewisser Schutz vor Aids,
- möglicher Schutz vor Zervixkarzinom,
- relativ billig,
- sichtbarer Beweis, daß Kontrazeption betrieben wird,
- Beteiligung des Mannes an der Kontrazeption,
- nützlich bei Ejakulatio praecox,
- keine systemische Kontrazeption erforderlich.

### Nachteile

- Benötigt hohen Grad an Motivation,
- Störungen des psychosexuellen Ablaufs beim Verkehr,
- in seltenen Fällen Kontaktdermatitiden (Scheide, Penis) als Reaktion auf Kondom oder Lubrikationsmittel.

### Versagerursachen

- Kondomverlust beim Zurückziehen des erschlafften Penis nach dem Orgasmus (Auslaufen des Spermas).

- Platzen eines Kondoms (bei Markenartikeln selten), Prophylaxe: Kondom vorne überstehen lassen oder Reservoir für Spermien.
- Bruchrate: 1–12 pro 100 vaginal-GV.
- Es ist wichtig darauf hinzuweisen, daß ein kaputtes Kondom nicht jedesmal zu einer Schwangerschaft oder Infektion führt. Eine Frau ist nur einige Tage während des menstruellen Zyklus fruchtbar. Ihre Chance, durch einen Sexualverkehr schwanger zu werden, liegt bei 2–4% (Tietze 1960).
- Mehrfaches Verwenden des gleichen Kondoms.
- Gleichzeitige Anwendung von Mineral- und Pflanzenölen (z. B. Hautlotion, Sonnenöl) als Gleitmittel weichen das Latexmaterial auf (innerhalb von 5 min!; Spermizide und Gleitmittel auf wasserhaltiger Basis sind geeignet; Glycerin, Eiweißzusatz unbedenklich).
- Es ist noch nicht klar, ob feste Spermizide, Einlagen, Tabletten oder Scheidenzäpfchen eine Beschädigung vom Latex hervorrufen.
- Eine Exposition des Kondoms hinsichtlich ultravioletten Lichts, Hitze, Feuchtigkeit und Ozon führt zu einer Erweiterung des Latex und zur Aufweichung der Kondome. Hohe Versagerate.

#### Versagerprophylaxe

- Paare, die Kondome zur Kontrazeption anwenden, sollten für den Fall eines Kondomversagers ein Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparat (Tetragynon) bei sich haben. Bei einem Zwischenfall nimmt die Frau so früh wie möglich, spätestens innerhalb der ersten 48 h nach dem Verkehr 2 Tabletten und 12 h später nochmals 2 (Yuzpe et al. 1982).
- Inwieweit Partnern mit positivem HIV-Test die Empfehlung einer notfallmäßigen Einnahme von Retrovir zur HIV-Prophylaxe nach Kondomversagern gegeben werden sollte, kann in HIV-Beratungsstellen erfahren werden.

#### Bewertung

- Kondome sind zur Zeit der wirkungsvollste Schutz bezüglich sexuell übertragbarer Erkrankungen für Mann und Frau.
- Bei variablen Partnerschaften ist je nach dem Alter bei der Frau die Pille, für den Mann das Kondom die ideale Form der Kontrazeption. Hinweis: das Kondom schützt nicht 100% vor AIDS!, lediglich Risikokoabnahme.
- Anwendungshinweise sind zu beachten.

## 13.4 Auswahl der geeigneten Methode

### 13.4.1 Kontrazeption beim Mann

Zur Zeit ist die Anwendung eines Kondoms für den Mann die einzig reversible und verlässliche Methode zur Kontrazeption. Hierbei haben sich insbesondere die mit Spermiziden beschichteten Kondome bewährt.

Immer mehr Männer lassen nach abgeschlossener Familienplanung eine Vasektomie durchführen. In Zukunft werden möglicherweise reversible Verfahren (Sterilisation durch Clips) an Bedeutung gewinnen.

### 13.4.2 Kontrazeption bei der Frau

#### 13.4.2.1 Auswahlkriterien

##### Kontrazeptive Beratung

Es werden der Frau oder dem Paar geeignete Methoden zur Kontrazeption vorgestellt unter Berücksichtigung von speziellen Wünschen der Frau, wobei jeweils absolute und relative Kontraindikationen zu besprechen sind. Die Beratung sollte also im einzelnen folgende Punkte umfassen:

- persönliche Situation,
- Eigen- und Familienanamnese,
- klinische Untersuchungsbefunde,
- absolute Kontraindikationen (s. Tabelle 13.23),
- relative Kontraindikationen (s. Tabelle 13.23),
- Vor- und Nachteile der in Frage kommenden kontrazeptiven Methode,
- Sicherheit (s. Tabelle 13.3),
- Reversibilität,
- Handhabung,
- Nebenwirkungen,
- Kosten.

Die Frau oder das Paar soll sich an der Auswahl der Methode beteiligen. Akzeptanz und Nebenwirkungen hängen maßgeblich vom Arzt-Patienten-Verhältnis ab.

Einen Überblick über die unterschiedlichen, zur Kontrazeption zur Verfügung stehenden, Methoden für die Frau und für den Mann gibt Tabelle 13.56.

- Bei der kontrazeptiven Beratung sind die Risikofaktoren der Frau wie Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hypertonie, Rauchen, kardiovaskuläre Erkrankungen bei der



**Tabelle 13.56.** Verschiedene Möglichkeiten zur Kontrazeption bei der Frau und beim Mann

Frau	Mann
1. Ovulationshemmer Oral: – Kombinationspräparate – Sequetialpille, reine Kombinationspille (monophasisch) Kombinationspille: Zweistufepille Kombinationspille: Dreiphasenpille Verlängerte Struperiode: – Einwochenpille 2. Verhinderung der Fertilisierung Hormonelle Methoden – Dreimonatsspritze – Einmonatsspritze <sup>a</sup> Verhaltensmethoden: – Periodische Enthalttsamkeit – NFP-Methode Lokal angewandte Methoden – mechanische: Kondom, Scheidendiaphragma, Portiokappe, Frauenkondom – chemische: Spermizide 3. Verhinderung der Implantation Intrauterine Pessare – inerte IUP – Kuper IUP – Gestagenhaltige IUP Steroidhormone – Pille danach Antigestagene <sup>a</sup>	1. Spermiogenesehemmung – Hormone – nichthormonelle antispermatogene Substanzen 2. Verhinderung der Fertilisierung Verhaltensmethoden: – Coitus interruptus Mechanische Methoden – Kondome Sterilisierung – Vasektomie

<sup>a</sup> z. Z. in Deutschland noch nicht verfügbar.

Frau sowie bei den Eltern (vor dem 40. Lebensjahr) aufgrund der Anamnese und der klinischen Untersuchungsbefunde, des Alters der Frau und den Vorstellungen über Familienplanung zu berücksichtigen.

- Die unterschiedlichen Altersgruppen sind in Tabelle 13.57 zusammengefaßt. Hierbei werden junge Mädchen gesondert behandelt, bei denen eine hohe kontrazeptive Sicherheit notwendig ist.
- Bei der Gruppe der Frauen von 14 bis 35 Jahren richtet sich die Art der Kontrazeption nach der persönlichen Situation und nach den Vorstellungen über Familienplanung. Bei gesunden jüngeren Frauen ist die Verordnung hormonaler Kontrazeptiva die Methode der ersten Wahl. Die Einlage von Intrauterinpeessaren sollte erst nach der ersten Schwangerschaft bzw. bei Pillenunverträglichkeit als Methode der 2. Wahl angewandt werden. Bei der Intrauterinspirale ist zu berücksichtigen, daß das Risiko für eine sog. „Pelvic inflammatory disease“ in erster Linie von der Anzahl der Sexualpartner von Frau und Mann abhängig ist und nur indirekt von Gebur-

ten und vom Alter. Hinsichtlich der sog. „Sexually transmitted diseases“ (STD) muß auch bei Pillennehmerinnen die zusätzliche Anwendung des Kondoms erwogen werden.

- Wenn die Frauen über 35 Jahre alt sind, stellt sich die Frage, ob nach abgeschlossener Familienplanung nicht eine definitive Kontrazeption durch Sterilisation des Mannes bzw. der Frau in

**Tabelle 13.57.** Einteilung der Frauen nach Lebensalter und persönlicher Situation

Altersgruppe	Situation
Junge Mädchen (14 – 18 Jahre)	(Pubertäre) Entwicklung Berufliche Ausbildung Bindung an das Elternhaus Erste partnerschaftliche Beziehungen (Neugierde) Fest Bindung
Junge Frauen (19 – 35 Jahre)	Familienplanung Berufsausbildung Unabhängigkeit
Reifere Frauen (ab 35 Jahre)	Familienplanung meist abgeschlossen Identitätsfindung

Frage kommt. Hierbei ist die Sterilisation des Mannes der kleinere Eingriff. In Ausnahmefällen besteht die Möglichkeit der Kryokonservierung des Spermias in einer Samenbank, falls potentieller späterer Kinderwunsch besteht. Alternativ kommt in der Gruppe der über 35jährigen Frauen die Spirale, die Minipille und evtl. die Dreimonatsspritze in Frage.

### 13.4.2.2 Kontrazeption bei gesunden Frauen

Auch gesunde Frauen sind nach Möglichkeit mit niedrigdosierten hormonalen Kontrazeptiva zu behandeln, da bei den höher dosierten Präparaten eine Verschlechterung der Glukosetoleranz sowie der Insulinsekretion beobachtet wurde. Die Stoffwechselwirkungen der neuen Progestagene (d.h. Desogestrel, Norgestimat, Gestoden) in den sog. „Mikropillen“ sind relativ gering.

#### Vorbedingungen für eine Kontrazeption bei Jugendlichen

- Sichere Methode, da eine Schwangerschaft die gesamte persönliche Entwicklung stören kann.
- Methode muß den anatomischen Verhältnissen angepaßt sein, z.B. IUP nicht bei hypoplastischem Uterus bzw. enger Zervix, Diaphragma nicht bei enger Scheide.
- Die psychomentele Entwicklung sollte nicht beeinflusst werden.
- Methode darf den Ablauf des sexuellen Verkehrs nicht stören, sonst kann es über Anorgasmie zu psychosomatischen Störungen kommen.
- Methode darf die Fertilität nach Absetzen nicht beeinflussen (keine Bedenken bei OL-Anwendung).

### Junge Mädchen (14 bis 18 Jahre)

**Übersicht.** Eine Übersicht über die Gesichtspunkte zur Sexualität und Kontrazeption bei Jugendlichen gibt Tabelle 13.58.

**Knochenwachstum.** Die Anwendung der Pille bei Jugendlichen führt zu keiner Störung der Zyklusregulation, der Fertilität sowie des Knochenwachstums. Niedrigdosierte orale hormonale Kontrazeptiva führen nicht zu nennenswerten Zyklusstörungen. Eine vorbestehende Zyklusstörung (z.B. Oligomenorrhö) kann jedoch nach Absetzen der Pille wieder auftreten. Das Knochenwachstum ist beim gesunden Mädchen mit einem Alter von 14 Jahren zu 98% abgeschlossen. Insofern ist ein vorzeitiger Epiphysenfugenschluß nicht mehr möglich und auch durch die Gabe von niedrigdosierten Pillen ohnehin unwahrscheinlich.

**Psychomentele Entwicklung.** Inwieweit die psychomentele Entwicklung der Patientin durch Einnahme der Pille und die hierdurch entstehende kontrazeptive Sicherheit (Compliance) beeinflusst wird, ist schwer zu beurteilen. In einem Gespräch sollte man die Patientin fragen, ob sie bereits Verkehr hatte und welche Vorstellungen sie über Partnerschaft und Kontrazeption hat. Die Vorenthaltung einer hormonalen Kontrazeption ist für die junge Patientin sicherlich kein Hinderungsgrund, von bereits aufgenommenem Geschlechtsverkehr oder vom geplanten ersten sexuellen Kontakt abzusehen. Die alleinige Anwendung von Kondomen oder Scheidenoovula zur Kontrazeption beim ersten Verkehr ist nicht ratsam, da die Angst davor und der ungewohnte Umgang mit diesen Methoden die Sicherheit beeinträchtigen kann; zur gleichzeitigen Einnahme der Pille und Anwendung von Kondomen wird geraten, da hierdurch die Angst vor nachfolgenden Genitalinfektionen (insbesondere auch HIV) weitgehend genommen wird.

**Reifebeurteilung.** Die Kriterien für die Reifebeurteilung von Jugendlichen sind aus Tabelle 13.59 zu ersehen.

**Tabelle 13.58.** Allgemeine Gesichtspunkte zur Situation von Jugendlichen

Junge Mädchen	Junge Männer
1. Für beide Teile ist eine Heirat häufig ausgeschlossen:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Abhängigkeit vom Elternhaus</li> <li>– langandauernde Berufsausbildung</li> </ul>	
2. Sexuelle Liberalisierung mit mehr Kontaktmöglichkeiten:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Gruppe</li> <li>– Kino</li> <li>– Auto</li> <li>– Parties, Disco</li> </ul>	
3. Beide Teile haben noch keine ausreichende Information über die Genitalorgane, Kontrazeption, Geschlechtskrankheiten und deren Verhütung.	
4. Vorbilder in Presse, Fernsehen und Kino reizen die Jugendlichen zur Nachahmung:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Beweis des „Erwachsenseins“</li> <li>– Druck der Peer-Gruppe:</li> </ul>	Erfahrung zu besitzen, nicht verklemmt zu sein, Imponiergehabe
5. Opposition gegen das Elternhaus, das im Mädchen nicht die „junge Dame“, sondern noch das Kind sieht; ebenso bei den Jungen	
6. Durch Auftreten und Make-up Vorspiegelung eines höheren Alters	Täuschung über Alter
7. Erste Liebe	Erste Liebe
8. Imponiergehabe auf beiden Seiten: man möchte keine Schwächen eingestehen und will sich jeder Situation gewachsen zeigen	
Angst vor Schmerzen beim Koitus, Unsicherheit über Orgasmusfähigkeit	Angst vor einer Ejakulatio praecox, Angst zu versagen

**Zwischenblutungen.** Ferner ist bei der Verordnung der Pille an junge Mädchen zu bedenken, daß die niedrigdosierten Präparate insbesondere die „Ultra-low-dose“-Pille (20 µg EE) 20–30% der Fälle in den ersten 3 Monaten zu Zwischenblutungen führen. Die Patientin ist darüber aufzuklären. Falls sie mögliche Zwischenblutungen nicht toleriert, sollte ihr für die ersten 3–6 Monate ein höherdosiertes Präparat (d. h. 50 µg EE) verordnet werden.

**Pillenamenorrhö.** Weiterhin ist die junge Patientin über die Möglichkeit einer Pillenamenorrhö (1–2% der Fälle) aufzuklären, damit nicht beim ersten Ausbleiben der Periode, insbesondere bei Einnahme niedrigdosierter Präparate, gleich eine panische Angst vor ungewollter Schwangerschaft und hieraus resultierender Kurzschlußreaktionen entstehen.

**Geschlechtskrankheiten.** Insbesondere ist auf die Problematik der Geschlechtskrankheiten wie Aids (z. Z. weltweit 17 Mill. Infizierte, 4 Mill. Aids-Fälle; bis zum Jahre 2000: 30–40 Mill. Infizierte; WHO 1994) hinzuweisen. In diesem Zusammenhang muß betont werden, daß die orale hormonale Kontrazeption keinen Schutz vor Aids bietet und dies nur durch die gleichzeitige Anwendung von Kondomen

**Tabelle 13.59.** Kriterien für die Reifebeurteilung bei jungen Mädchen. (Lauritzen 1978)

Kriterium	Reifezeichen	Bemerkungen
Gynäkologisches Alter (Jahre nach Menarche)	3 (bis 5) Jahre	keine Episoden von Oligomenorrhö
Zykluslänge	28 ± 4	80% der Zyklen
Basaltemperatur	Anstieg	12–14 Tage hoch 80% der Zyklen
Tanner-Stadien	P <sub>4</sub> B <sub>4–5</sub>	Achselbehaarung vorhanden
Knochenalter	> 14 Jahre	97% des Wachstums beendet

möglich ist. Allerdings bieten auch diese keinen hundertprozentigen Schutz.

#### Verordnungshinweise

- Nach § 176 Abs. 3 StGB ist der Beischlaf mit einem Kind (Alter < 14 Jahren) ein besonders schwerer Fall des sexuellen Mißbrauchs.
- Verschreibung der Pille an Minderjährige = Beihilfe zu einem kriminellen Akt und ist somit strafbar.

**Strafbestand abhängig von den Umständen**

- *Verführung durch Erwachsene*  
§§: Ermittlungsverfahren wegen sexuellen Mißbrauchs eines Kindes: die Eltern dürfen nicht tatenlos hinnehmen, daß ihr eigenes Kind sexuell mißbraucht wird (ansonsten strafrechtliche Verfolgung der Eltern).  
Arzt muß das Personensorgerecht durch die Eltern respektieren, d. h. Minderjährigen darf die Pille ohne Wissen der Eltern nicht verordnet werden. Es spielt jedoch strafrechtlich auch keine Rolle, ob die Eltern in die Verordnung einwilligen;
- *Beischlaf mit minderjährigem Freund*  
§§: Ermittlungsverfahren wegen sexuellen Mißbrauchs eines Kindes bedeutet milderes Urteil bei jugendlichem Alter des Täters.  
Arzt: soll Jugendliche aufklären, daß der Freund eine Straftat begeht.
- *Verführung eines Erwachsenen aus eigenem Antrieb*  
Arzt: Verhütung einer Schwangerschaft; Beteiligung an Ermittlungsverfahren möglich, aber keine Bestrafung wegen Beihilfe zum sexuellen Mißbrauch.
- *Sexueller Mißbrauch (z. B. durch Stiefvater)*  
Arzt: Mutter Weg zum Staatsanwalt weisen; Pillenverschreibung möglich.  
Entscheidung des Arztes: weniger gravierende Gesetzesübertretung, d. h. Bruch der Schweigepflicht versus Unterstützung eines Sexualdelikts.

**Kontrazeption bei Jugendlichen**

(Mit freundlicher Genehmigung der Firma Organon „Junge Mädchen in der gynäkologischen Sprechstunde“; Beitrag Laufs 1993)

- Die Verordnung der Pille an Jugendliche gehört zu den verantwortungsvollen ärztlichen Aufgaben wegen der spezifischen Probleme und Gefahren einer Schwangerschaft, die bei Nichtanwendung sicherer kontrazeptiver Methoden eintreten können.
  - *Arzt.* Der Gynäkologe macht sich nicht schuldig wegen Beihilfe zum sexuellen Mißbrauch von Kindern im Sinne des StGB, wenn die Verordnung indiziert ist. Die Frage ist aber juristisch umstritten geblieben.
  - *Indikationsstellung.* Eine indizierte Ordination bedeutet eine medizinisch gebotene, von der ärztlichen Hilfeleistungspflicht umfaßte, Vorteile und Gefahren abwägende Verordnung zum Wohl des Destinatärs oder der Destinatärin.
- *Sexuelle Zwangslage.* Der Arzt darf die Pille nicht verordnen, wenn sich die Patientin in einer sexuellen Zwangslage, z. B. in Abhängigkeit von einem tyrannischen Stiefvater, befindet. Hier trifft ihn die Pflicht, Abhilfe zu ermöglichen, etwa durch die Inanspruchnahme staatlicher Stellen.
  - *Zusammenfassung.* Die indizierte Verordnung oraler Kontrazeptiva an Jugendliche stellt sich auch in juristischer Sicht als eine erlaubte und gebotene ärztliche Maßnahme dar, die freilich eingebunden bleibt in gesteigerte Sorgfalts- und Aufklärungspflichten, die auch Sexualberatung aus psychologisch-pädagogischer Sicht beinhalten.
  - *Hinweis.* Wichtig bleibt, daß der Arzt seine Entscheidung begründen kann und die Entscheidungsfindung ausreichend dokumentiert hat.

**Alter 14–16 Jahre**

In der Zwischenphase zwischen 14–16 Jahren eignet sich das Lebensalter nicht als Indikator für oder gegen die Einwilligungsfähigkeit. Hier gilt es die Umstände des Einzelfalles zu beurteilen. Je eindeutiger und dringender die Indikation, desto geringer die Anforderungen an die Aufklärung und damit letztlich an die Einwilligung.

- *Einwilligungsfähigkeit.* Neben der Indikation bedarf der Arzt zu seiner Legitimation der Einwilligung seiner minderjährigen (einwilligungsfähigen) Patientin. Die Einwilligungsfähigkeit hat der Arzt im Einzelfall zu prüfen und festzuhalten.

**Alter <14 Jahre**

Hier wird die Einwilligungsfähigkeit in aller Regel noch nicht gegeben sein.

**Alter >16 Jahre**

Bei Jugendlichen, die älter als 16 Jahre sind, wird die Einwilligungsfähigkeit zur Anwendung von Verhütungsmethoden nur ausnahmsweise fehlen (Eser u. Koch 1987).

- *Einverständnis der Eltern.* Erweist sich das Mädchen als einwilligungsunfähig, dann hat der Arzt die Pflicht, sich an die Eltern zu wenden und deren beider Einverständnis einzuholen. Der Arzt darf sich mit schlüssigen Auskünften begnügen. Falls sich die Eltern nicht einigen können, kann der Arzt das Vormundschaftsgericht anrufen mit der Bitte um Klärung und Einigung der Eltern im Sinne des Kindeswohles. Der Arzt und die Eltern dürfen ein Mädchen nicht zur Einnahme von Kontrazeptiva zwingen.

- *Schweigepflicht.* Die jugendliche Patientin, die selbständig einen Arzt aufsucht, steht unter dem Schutz der ärztlichen Schweigepflicht, auch wenn sie wegen mangelnder Reife in eine begehrte oder geplante Behandlung nicht einwilligen kann. Der Arzt darf die Schweigepflicht nur im höherrangigen Interesse der jugendlichen Patientin brechen, wenn sich allein auf solche Weise medizinisch oder mitmenschlich notwendige Hilfe erreichen ließe. Der rechtfertigende Notstand nach § 34 StGB befugt den – der anders nicht abwendbaren Gefahr entgegentretenden – Arzt dazu, sich zu offenbaren, wenn das durch den Geheimnisbruch geschützte Rechtsgut, etwa die Gesundheit, das preisgegebene, nämlich das Patientin-Geheimnis, wesentlich überwiegt.
- *Aufklärung.* Die Aufklärung erfordert ein ausführliches Gespräch, das durch Merkblätter keinesfalls zu ersetzen ist. Die Aufklärung kann mittels eines Formulars erfolgen, das Raum für handschriftliche Zusätze bieten muß (Laufs 1989), oder durch Einträge im Krankenblatt.
- *OC-Verordnung.* Bei der Verordnung oraler Kontrazeptiva gehört es zu den Aufgaben des Arztes, der jugendlichen Patientin das Wirkprinzip und die korrekte Handhabung zu erklären, damit die „Pille“ erfolgreich und ohne gesundheitliche Nachteile angewandt werden kann. Eindringlich hat der Arzt auf die erforderlichen medizinischen Kontrollen hinzuweisen. Ferner gehört zur ärztlichen Fürsorgepflicht auch die Aufgabe, Jugendliche über einen verantwortlichen Umgang mit der Sexualität zu belehren und auf die infektiösen Gefahren hinzuweisen. Die wesentlichen Gesichtspunkte bei der Wahl der kontrazeptiven Methode und die wichtigsten belehrenden Hinweise werden im Krankenblatt festgehalten.

### **Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren**

Mit zunehmendem Alter wird es immer wichtiger, Risikofaktoren zu bewerten und Kontraindikationen auszuschließen.

**Kontrazeptive Beratung:** in Abhängigkeit von

- Familiengröße,
- weiterer Familienplanung,
- sexuellen Bedürfnissen,
- Alter.

### **Kontrazeptive Sicherheit**

- Frage der kontrazeptiven Sicherheit (sicher vs. unsicher im Hinblick auf die Akzeptanz einer ungewollten Schwangerschaft).

- Frage nach der Notwendigkeit eines Schwangerschaftsabbruchs bei Eintritt einer ungewollten Schwangerschaft (Notwendigkeit/Akzeptanz).
- Siehe auch „Hinweise für junge Mädchen“.

### **Familienplanung noch nicht abgeschlossen**

- Pille nicht kontraindiziert und erwünscht,
- Pille kontraindiziert:
  - IUP bei beidseits monogamer Beziehung (auch für Nulliparae)
  - bei regelmäßigem Zyklus: natürliche Familienplanungsmethode NFP-Methode

### **Abgeschlossene Familienplanung**

- Sterilisation des Mannes,
- Sterilisation der Frau,
- auch bei abgeschlossener Familienplanung intensive Aufklärung der Patientin und eventuell des Paares über Irreversibilität des Eingriffs.

In allen Fällen muß das Risiko der Übertragung von Geschlechtskrankheiten (einschließlich HIV) mit berücksichtigt werden; evtl. ist zusätzlicher Schutz durch Kondome erforderlich.

### **Kontrazeptionsproblematik für die Frauen nach 35**

- Lange Risikoperiode für eine ungewünschte Schwangerschaft zwischen dem Alter der gewünschten ersten Schwangerschaft (29 Jahre) und dem mittleren Menopausealter (52 Jahre).
- Nachlassende Fertilität.
- Geeignete Tests zum Fertilitätsnachweis fehlen.
- Prämenopausal kann die FSH-Bestimmung manchmal helfen.

**OC-Anwendung.** Etwa 8% der Frauen zwischen 35 und 39 und weniger als 2% in der Gruppe zwischen 40 und 44; der Grund hierfür liegt darin, daß in den Packungsbeilagen auf das erhöhte Risiko kardiovaskulärer Komplikationen in diesem Alter hingewiesen wird. Bei Ausschluß von erhöhten Risikofaktoren kann die Pille bis zur Menopause genommen werden, wenn die Situation mit der Patientin entsprechend einer Kosten-Nutzen-Analyse besprochen wurde.

Stellungnahme des „American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee“: Gesunde nicht rauchende Frauen zwischen 35 und 44 können weiterhin die Pille nehmen. Zum gleichen Ergebnis kam die „Food and Drug Administration (FDA)“: Gesunde Frauen über 40, die nicht rauchen (sollten), sollte es erlaubt sein, die Pille zu nehmen.

- Die Einnahme hormonaler Kontrazeptiva bei der älteren Frau bedarf der genauen Abwägung zwischen Risiko und Nutzen. Wenn eine über 35jährige Patientin ohne Risikofaktoren die niedrigdosierte hormonale Kontrazeptiva gut verträgt, kann sie nach entsprechender Information über mögliche Risiken und auch Vorteile die Pille bis zur Menopause weiternehmen.
- Als Methode der Wahl bei der älteren Frau gilt das Intrauterinpeessar. Bei gleichzeitiger Dysmenorrhö könnte durch Einsetzen einer levonorgestrelhaltigen Spirale (z. Z. Mirena; in Deutschland noch nicht im Handel) eine Besserung der Beschwerden erzielt werden.
- Ebenfalls kann mit der Dreimonatsspritze behandelt werden, wenn sie die Besonderheiten dieser Methode akzeptiert.

#### Wünschenswerte Merkmale einer Kontrazeption bis zum Klimakterium

- Wirksam in dieser Altersgruppe:
  - Ausgleich eines möglichen Östrogenmangels,
  - Ausgleich eines potentiellen Gestagenmangels,
  - Vorteile der Östrogen-Gestagen-Therapie für das Wohlbefinden sowie für eine Reihe von somatischen Funktionen.
- Prophylaxe klimakterischer Ausfallserscheinungen in der Prämenopause (vasomotorische und psychische Symptome, vesikourethral-Syndrom).
- Therapie unerwünschter Symptome wie prämenstruelles Syndrom, Mastodynie, unregelmäßige oder starke Blutungen.
- Verringert das Vorkommen von dysfunktionellen Blutungen, funktionellen Ovarialzysten und von Ovarial- und Endometriumkarzinomen.
- Guter Schutz vor Osteoporose.
- Menopause wird dadurch nicht verschoben.
- Fehlen von allgemeinen ungünstigen Wirkungen.

Nur eine Kombination von Östrogenen und Gestagenen kann zu den oben genannten Vorteilen führen. Gute Alternativen zur Pille sind die Minipille und bei normal großem Uterus und normalen menstruellen Zyklus das Intrauterinpeessar.

#### 13.4.2.3 Kontrazeption bei kranken Frauen

Bei bestehenden Erkrankungen und Wunsch nach adäquater Verhütung muß geprüft werden, inwieweit hormonale Kontrazeptiva notwendig sind und

welches Risiko für die Patientin durch Anwendung oraler hormonaler Kontrazeptiva im Vergleich zu Alternativmethoden besteht. Generell gilt die Empfehlung, nach Abschluß der Familienplanung Methoden der definitiven Fertilitätskontrolle (d. h. Tubensterilisation der Frau bzw. Vasektomie beim Mann) in Erwägung zu ziehen.

Bei der Kontrazeption kranker Frauen sollte ein kontrazeptives Verfahren ausgewählt werden, das weder den Verlauf der Erkrankung beeinflusst, noch in seiner kontrazeptiven Sicherheit durch die Grunderkrankung beeinflusst wird. Es handelt sich häufig um die Auswahl kontrazeptiver Methoden bei Diabetes mellitus, Herz- und Kreislauferkrankungen sowie bestimmten Stoffwechselerkrankungen einschließlich Adipositas.

#### Diabetes mellitus

**Häufigkeit.** In Deutschland liegt die Zahl manifester Diabetiker bei 4%. Der Anteil der Typ II-Diabetiker liegt dabei deutlich höher (90% aller Fälle) als der Anteil der Typ-I Diabetiker (10%).

**Auswahlkriterien.** Die Auswahl kontrazeptiver Methoden bei Diabetikerinnen sollte sich nach dem Alter, der Anzahl der Geburten und der Schwere des Diabetes mellitus richten. Ferner ist von Bedeutung, ob ein latenter oder ein manifester Diabetes mellitus vorliegt, der bereits mit Antidiabetika oder Insulin behandelt wird. Ein allgemeines Diabetes-Screening der Bevölkerung vor Einnahme oraler hormonaler Kontrazeptiva wird nicht empfohlen.

**Präklinischer Diabetes oder Diabetesrisiko.** Bei einer kleinen Gruppe von Frauen mit gestörter Glukosetoleranz, Gestationsdiabetes oder Diabetes mellitus in der Familienanamnese sollten unter Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva regelmäßige Kontrollen (Nüchternglukose, evtl. Glukosebelastungstest) durchgeführt werden, um eine evtl. Manifestierung des Diabetes mellitus rechtzeitig zu erkennen. Diesen Patientinnen sind andere Methoden, wie z. B. die Einlage eines Intrauterinpeessars, zu empfehlen.

**Diabetes mellitus (Typ I).** Bei manifestem, insulinpflichtigem Diabetes mellitus kann die Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva für eine begrenzte Zeit erfolgen, da ein Fortschreiten der Gefäß- und Neuropathie sowie der Insulinbedarf hierdurch in der Regel nicht erhöht wird. Diese Patientinnen können niedrigdosierte hormonale Kontrazeptiva nehmen, bei entsprechender Überwachung auch längerfristig, wenn es andere Vorteile mit sich bringt.

**Alternativmethoden.** Anderenfalls ist die Einlage eines Intrauterinpressars oder eine andere geeignete Methode der Kontrazeption (z. B. Kondome plus Spermizide) vorzuziehen.

Ganz allgemein ist einer Diabetikerin zu empfehlen, möglichst jung ihre Kinder zu bekommen und nach abgeschlossener Familienplanung entweder die Spirale zu tragen oder sich einer Tubensterilisation zu unterziehen.

## Kardiovaskuläre Erkrankungen

### Herzinfarkt

#### Epidemiologie

- Zusammenhang mit Thrombose und nicht auf einer Atherogenese; beruht auf synergistischer Wirkung von Zigarettenrauchen und Östrogenwirkung der Pille; Risiko mehr als 3fach erhöht bei leichtem Rauchen (weniger als 15 Zigaretten täglich), 20fach erhöht bei starkem Rauchen (mehr als 15 Zigaretten täglich).
- Epidemiologische Aspekte der Pille: alte epidemiologische Studien und Packungsbeilagen sind nicht relevant für die jetzige Praxis (Steroiddosis herabgesetzt; Patienten werden jetzt für Risikofaktoren gescreent); keine neuen epidemiologischen Daten über zur Zeit angewandte OC verfügbar (1982, Seattle-Studie ergab kein signifikantes Risiko für Schlaganfälle und 11 kardiovaskulär bedingte Todesfälle bei Frauen, die keine Pille genommen hatten).

**Häufigkeit.** Kardiale Komplikationen sind in der Prämenopause eher selten und treten in der Postmenopause gehäuft auf.

Die Pille führt nicht zur Koronarsklerose; das Herzinfarkttrisiko durch die Pille ist bei jungen gesunden Frauen sehr gering.

**Familienanamnese.** Frauen mit einem kardiovaskulären Risiko, d. h. gehäuftes Auftreten solcher Erkrankungen in der Familien- oder in der eigenen Anamnese, zählen mit zu der Risikogruppe, für die die Pille nicht geeignet ist (Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall bei Pillenanwendung). Bei der Familienanamnese ist insbesondere auf kardiovaskuläre Komplikationen vor dem 40. Lebensjahr zu achten, da hierbei in erhöhtem Maße erbliche Störungen im Gerinnungssystem auftreten können (d. h. Antithrombin-III-, Protein-C- und Protein-S-Mangel; Morbidität/Mortalität z. T. bis 80% bis zum 40. Lebensjahr!).

**Eigenanamnese.** Unterscheidung zwischen oberflächlicher und tiefer Beinvenenthrombose: Eine oberflächliche Beinvenenthrombose in der Anamnese stellt keine Kontraindikation für die Einnahme der Pille dar. Nach tiefer Beinvenenthrombose Gerinnungsdiagnostik (s. oben); keine Pille!

**Risikofaktoren.** Rauchen, Diabetes mellitus, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Adipositas.

**Labordiagnostik.** Das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen ist bei Störungen des Fettstoffwechsels erhöht. Daher sollten bei adipösen Patienten und bei Diabetikerinnen das Gesamtcholesterin, die Triglyzeride und das HDL- und LDL-Cholesterin im Blut bestimmt werden. Die orientierende Bestimmung von Cholesterin und Triglyzeriden sollte vor und unter Einnahme der Pille erfolgen. Auf die diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen wurde bereits eingegangen.

**Präparateauswahl.** Ähnlich wie für die Frauen mit Diabetes mellitus gilt für Patientinnen mit kardiovaskulärem Risiko, daß nur bei therapeutischem Nutzen niedrigdosierte Präparate in Frage kommen. (20–30 µg EE enthaltende Mikropillen). Der Einsatz sollte nur für eine begrenzte Zeit sein, auf die Warnhinweise (s. Tabelle 13.23) ist besonders hinzuweisen. Regelmäßige Kontrollen mit Überwachung des Blutdrucks (alle 3–6 Monate) sind notwendig.

**Alternativmethoden.** Als Alternativmethoden kommen unter anderem die Intrauterinspirale oder evtl. die Tubensterilisation in Betracht.

### 13.4.3 Überwachung und Anwendung kontrazeptiver Methoden

#### Orale hormonale Kontrazeptiva („Pille“)

- Bei der Erstverordnung sollte die Patientin über Risikofaktoren (z. B. Raucherinnen), mögliche harmlose und ernsthafte Nebenwirkungen unter Einnahme der Pille und deren Warnsymptome aufgeklärt werden.
- Weiterhin sind Verhaltensmaßregeln zu geben, wenn sie eine oder mehrere Pillen vergißt, Medikamente einnehmen muß oder starkes Erbrechen in den ersten Stunden nach Pilleneinnahme hat.
- Drei Monate nach der Erstverordnung der Pille und später halbjährlich sollte die Frau zur Kontrolluntersuchung einbestellt werden. Hierbei sind neben der gynäkologischen Untersuchung

einschließlich Blutdruck und Urinanalyse eine Befragung über Nebenwirkungen erforderlich.

- Ein zytologischer Abstrich der Portio uteri ist jährlich durchzuführen.
- Labordiagnostik s. Tabelle 13.24.

### Intrauterinpessar

- Die Patientin erhält nach der IUP-Einlage einen sog. IUP-Paß mit den relevanten Daten.
- Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen des eingelegten Intrauterinpessars mit dem Hinweis, daß bei Auftreten von Schmerzen im Unterbauch, Dauerblutungen oder stärkerem Ausfluß sofort ein Arzt aufzusuchen ist.
- Weiterhin ist auf die Möglichkeit des Verlustes (Ausstoßung) des Intrauterinpessars aufmerksam zu machen. Deshalb ist es sinnvoll, nach der Menstruation durch digitale Untersuchung festzustellen, ob der Faden des IUP noch am Muttermund fühlbar ist.
- Sechs Wochen nach Einlage eines Intrauterinpessars stellt sich die Patientin zur Kontrolle vor. Ultraschalldiagnostik. Weitere Untersuchungen sind halbjährlich notwendig.

### Scheidendiaphragma

- Die Patientin kann die Einlage des Scheidendiaphragmas unter Anleitung von Frauengruppen (z. B. Pro Familia) bzw. des Arztes üben.
- Wenn ein Scheidendiaphragma in der Praxis verordnet wird, so empfiehlt es sich, daß die Patientin dieses unter ärztlicher Kontrolle einsetzt und herausnimmt und die Verhaltensmaßregeln kennt.

### Kondome

- Paare, die sich auf die Anwendung eines Kondoms verlassen, sollten eine Packung Pillen (z. B. Eugynon, Stediril oder Tetragynon) bei sich haben. Bei Kondomversager (z. B. Verlust oder Platzen des Kondoms) können innerhalb von 24 h nach dem Verkehr 2 Tabletten und 12 h später weitere 2 Tabletten eingenommen werden. Bei einmaligem ungeschützten Verkehr beträgt die Wahrscheinlichkeit, schwanger zu werden, 3–4%.
- Bei möglichem Risiko hinsichtlich einer HIV-Infektion sollte nach erfolgtem Kontakt mit Sperma oder Blut die frühe (!) Retrovirprophylaxe mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

## 13.5 Literatur

- Allen WM, Wintersteiner O (1934) *Science* 80:190
- Andolesk L et al (1983) Influence of oral contraceptives on the incidence of premalignant and malignant lesions of the cervix. *Contraception* 28:505–519
- Alvarez F, Brache E, Fernandez B et al (1988) New insights on the mode of action of intrauterin contraceptive devices in women. *Fertil Steril* 49:768–773
- Alza Corporation (1977) The progestasert. Intrauterine progesterone contraceptive system release 65 µg/day progesterone for one year. Alza Product Information, Palo Alto
- Arbeitsgruppe NFP, Bonn (1987) *Natürlich und sicher*, 44. Ehrenwirth, München
- Arbeitskreis „Intrauterinpessare“ (1993) in Zusammenarbeit mit Nourypharma GmbH. Im Konsens getragen von: Dr. U. J. Koch, Berlin; Prof. P. Tauber, Siegen; Prof. H. Wagner, Minden
- Arbeitskreis „Teenager-Sprechstunde“ in Zusammenarbeit mit der Organon GmbH (1991) *Junge Mädchen in der gynäkologischen Sprechstunde*
- Austin, H, Louv WC, Alexander WJ (1984) A case-control study of spermicides and gonorrhoea. *JAMA* 251/21:2822–2824
- Baker RF, Sherwin RP, Bernstein GS, Nakamura RM, Voeller B, Coulson AH (1988) Precautions when lightning strikes during the monsoon. The effect of ozone on condoms. *JAMA* 260/10:1404–1405
- Barlow D (1977) The condom and gonorrhoea. *Lancet* 2:811–812
- Bauer HA (1984) Intrauterinpessar. Eur. Patent Office No. 0.100.924 A1, February 22, 1984
- Baulieu EE (1989) Contraception and other clinical applications of RU 486, an antiprogestosterone at the receptor. *Science* 245/4924:1351–1357
- Beral V et al (1988) Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. *Lancet* 2:1331–1335
- Bickenbach W, Paulikovic E (1944) Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau. *Zentralbl Gynäkol* 68/4
- Billings EL, Westmore A (1981) The Billings method: controlling fertility without drugs or devices. Allen Lane, London
- Billings EL, Billings JJ, Brown JB, Burger HG (1972) Hormonal changes accompanying ovulation. *Lancet* 1:282–284
- Blume A (1987) *Verhüten oder Schwangerwerden*. Rowohlt, Reinbek
- Boehringer Information (1984) *Boehringer Diagnostica*
- Booth M et al (1989) Risk factors for ovarian cancer: a case-control study. *Br J Cancer* 60:592–598
- Brinton LA, Fraumeni JF (1986) Epidemiology of uterine cervical cancer. *J Chronic Diseases* 39:1051–1065
- Brinton LA (1991) Oral contraceptives and cervical neoplasia. *Contraception* 43:581–595
- Brinton LA, Huggins GR, Lehmandt F (1986) Long-term use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 38:339–344
- Brinton LA et al (1990) Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am J Epidemiol* 130:486–496
- Brock KE et al (1989) Sexual, reproductive and contraceptive risk factors for carcinoma in situ of the uterine cervix in Sydney. *Med J Aust* 150:125–130
- Brückner K, Hampel B, Johnson U (1960) Darstellung und Eigenschaften monohalogenierter 3-Keto-4,6-dienosteroido. *Chem Ber* 94:1225



- Bustos-Obregon E, Courot M, Flechon JE, Hochereau-de-Reviere MT, Holstein AF (1975) Morphological appraisal of gametogenesis. Spermatogenic process in mammals with particular reference to man. *Andrologia* 7:141–163
- Butenandt A, Westphal U, Hohlweg W (1934) Über das Corpus luteum. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem* 227:84–98
- Cancer and Steroid Hormone Study (1986) Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. *New England journal of medicine* 315:405–411
- Cancer and Steroid Hormones Study (1987a) The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. *N Engl J Med* 316:650
- Cancer and Steroid Hormones Study (1987b) Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 257:796
- Casagrande JT, Louie EW, Pike MC et al (1979) "Incessant ovulation" and ovarian cancer. *Lancet* 2:170–173
- Celentano DD et al (1987) The role of contraceptive use in cervical cancer: the Maryland cervical cancer case-control study. *American journal of epidemiology* 126:592–604
- Chi I (1993) The safety and efficacy issues of progestin-only oral contraceptives. An epidemiologic perspective. *Contraception* 47:1–21
- Chilvers C et al (1987) Cervical adenocarcinoma and oral contraceptives. *Br Med J* 295:1446–1447
- Chiozza E (1985) United States Patent No. 4.553.536, November 19, 1985
- Clarke AE, Hatcher J, McKeown-Eyssen GE, Lickrish GM (1985) Cervical dysplasia: association with sexual behavior, smoking and oral contraceptive use? *Am J Obstet Gynecol* 151:612
- Cramer DW, Schiff I, Schoenbaum SC et al (1985) Tubal infertility and the intrauterine device. *N Engl J Med* 312:941–947
- Coeling Bannink HJT et al (1990) First results of multicentre pilot efficacy study with a contraceptive vaginal ring releasing ethinylestradiol and 3-ketodesogestrel. *Advances in Contraception* 6:293
- Conant MA, Spicer DW, Smith CD (1984) Herpes simplex virus transmission: Condom studies. *Sex Transm Dis* 11/2:94–95
- Conant M, Hardy D, Sernatinger J, Spicer D, Levy JA (1986) Condoms prevent transmission of AIDS-associated retrovirus. [Letter] *JAMA* 255/13:1706
- Cramer DW, Hutchison GB, Welch WR et al (1982) Factors affecting the association of oral contraceptives and ovarian cancer. *N Engl J Med* 307:1047–1051
- Cuzick J et al (1989) A case-control study of cervix cancer in Singapore. *British journal of cancer* 60:238–243
- Daling JR, Weiss NS, Metcalf BJ et al (1985) Primary tubal infertility in relation to the use of an intrauterine device. *N Engl J Med* 312:937–941
- Dallenbach-Hellweg G (1984) On the origin and histological structure of adenocarcinoma in women under 50 years of age. *Pathol Res Pract* 179:38–50
- Darriw, WW (1989) Condom use and use-effectiveness in high-risk populations. *Sex Transm Dis* 16/3:157–160
- Defoort P (1985) An Appraisal of the risk of IUD-related genital infections. In: Zatuchni GE, Goldsmith A, Sciarra JJ (eds) Intrauterine contraception: advances and future prospects. Harper u. Row, Philadelphia, pp 390–397
- Delgado-Rodriguez M et al (1992) Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri: A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 71:368–376
- Deutsche Gesellschaft für Senologie (1989) Vorschläge der Arbeitsgruppe „Hormonsubstitution in der Postmenopause nach Mammkarzinom“ *Gynäkologie und Geburtshilfe* 4, Demeter Verlag
- Diczfalusy E (1991) Fertility regulation, reproductive health and our common future. In: Runnebaum B, Rabe T, Kiesel L (eds) *Female contraception and male fertility regulation*. Partheno, Casterton, pp 7–22
- Diczfalusy E (1992) Contraceptive prevalence and the 1990s – a critical issue, a critical decade. Scherings Lecture's Publ, Berlin
- Djerassi C (1980) *The politics in contraception*. Norton, New York
- Djerassi C, Miramontes L, Rosenkranz G, Sandheimer F (1954) Synthesis of 19-nor-17- $\alpha$ -ethyltestosterone and 19-nor-17- $\alpha$ -methyltestosterone. *J Am Chem Soc* 76:4092
- Dmowski WP, Kapetanakis E, Scommegna A (1980) Contraceptive effect of intrauterine estradiol delivery systems in rabbits and baboons. *Contracept Deliv Syst* 1:11–16
- Doering G, Baur S, Frank P et al (1986) Ergebnisse einer repräsentativen Umfrage zum Familienplanungsverhalten in der Bundesrepublik Deutschland 1985. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 46/12:892–897
- Ebeling K, Nischan P, Schindler C et al (1987) Use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer in previously screened women. *Int J Cancer* 39:427–430
- Edelman DA, Berger GS, Keith LG (eds) (1979) *Intrauterine devices and their complications*. Nijhoff, The Hague, pp 222–231
- Elia D, Belaisch J (1985) Worldwide results of Gyne-T 380. *Contracept Fertil Sex* 13:973–978
- Emans SJ, Grace E, Woods ER et al (1987) Adolescents' compliance with the use of oral contraceptives. *JAMA* 257/24:3377–3381
- Eser A, Koch HG (1987) Rechtsfragen bei der gynäkologischen Betreuung minderjähriger Patientinnen In: Huber A, Hiersche HD (Hrsg) *Praxis der Gynäkologie im Kindes- und Jugendalter*, 18 ff.
- Fathalla MF (1992) Reproductive health in the world: two decades of progress and the challenge ahead. In: WHO (ed) *Biennial Report 1990–1991*. Special 20th anniversary issue. WHO, Geneva
- Fernholz E (1934) Zur Synthese des Corpus luteum-Hormons (Vorläufige Mitt.). *Ber Dtsch Chem Ges* 67:1855
- Filshie M, Guillebaud J (eds) (1989) *Contraception. Science and practice*. Butterworths, London
- Fox CL, Modak S, Reemtsma K (1986) Infection-resistant materials and methods of making same through use of nalidixic acid derivatives. United States Patent No. 4.563.485, Jan. 7, 1986
- Free MJ, Skiens EW, Morrow MM (1980) Relationship between condom strength and failure during use. *Contraception* 22/1:31–37
- Free MJ, Hutchings J, Lubis F, Natakusumah R (1986) An assessment of burst strength distribution data for monitoring quality of condom stocks in developing countries. *Contraception* 33/3:285–299
- Gerstman B, Burt (1991) Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 133:33–36
- Gibor Y (1980) Intrauterine contraception with the Progestasert System. In: Hafez ES, Van Os WA (eds) *Medicated intrauterine devices*. Nijhoff, Amsterdam, pp 146–149
- Gibson JW, Dunn RL, Perkins BH, Scommegna A (1985) Development of a fibrous IUD delivery system for estradiol/progesterone. In: Zatuchni GI, Goldsmith A, Sciarra JJ (eds) *Intrauterine contraception: advances and future prospects*. Harper & Row, Philadelphia, pp 215–227
- Glass R, Vessey M, Wiggins P (1974) Use-effectiveness of the

- condom in a selected family planning clinic population in the United Kingdom. *Contraception* 10 6:591–598
- Goldman JA, Dicker D, Feldberg D, Samuel N, Resnik R (1985) Barrier contraception in the teenager: a comparison of four methods in adolescent girls. *Pediatr Adolesc Gynecol* 3/1:59–76
- Goldman N, Pebley AR, Westoff CF, Paul LE (1983) Contraceptive failure rates in Latin America. [Summaries in SPA, FRE] *Int Fam Plan Perspect* 9/2:50–57
- Goldzieher JW (1989) Pharmacology of contraceptive steroids: A brief review. *Am J Obstet Gynecol* 160/5 II:1260–1264
- Goldzieher JW, Dozier TS, de la Pena A (1980) Plasma levels and pharmacokinetics of ethinyl estrogens in various populations. *Contraception* 21:1–6
- Gräfenberg E (1930) Die intrauterine Methode der Konzeptionsverhütung. *Proceedings 3rd Sex Reform Congress, London*
- Gräfenberg E (1931) The intrauterine silver ring. In: Report of Int. World League for Sexual Reform. Kegan Paul, London
- Graham S, Fraser I (1982) The progestogen-only mini-pill. *Contraception* 26:373–388
- Greenblatt RB, Cortés-Prieto J, Campos-da-Paz A (1980) The development of a new triphasic oral contraceptive. The Proceedings of a special symposium held at the 10th world congress on fertility and sterility, Madrid. MTP Press, Lancaster
- Guillebaud J (1981) Missed pills – what advice should we give? *Br J Fam Plann* 7/2:41–44
- Guillebaud J (1992) Choosing the right combined oral contraceptive for the individual woman. In: Newton JR, op ten Berg U (eds) *Optimizing the estrogen dose in oral contraceptives*. Parthenon, Casterton Hall, New Jersey, pp 17–32
- Haberlandt L (1921) Über hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers. *MMW* 68:1877
- Hafez ESE (1979) Human ovulation. Mechanism, prediction, detection and induction. Elsevier North-Holland, Amsterdam
- Hafez ESE (ed) (1980) Human reproduction: conception and contraception. Harper & Row, Hagerstown
- Hahn DW, Allen GO, McGuire JL (1977) The pharmacological profile of norgestimate, a new orally active progestin. *Contraception* 16:541
- Hammerstein J (1986) Einführung. In: Hammerstein J (Hrsg) *25 Jahre hormonale Kontrazeptiva aus Berlin*. Excerpta Medica, Amsterdam
- Hankinson E et al (1993) Tubensterilisation verringert das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. *JAMA* 270:2813
- Hansson V (1976) Regelmechanismen männlicher Fertilität. *Sexualmedizin* 2:91–97
- Harel L, Kaplan B (1993) Endometrial suction in luteal phase as a method of late postcoital contraception. *Contraception* 47:469–474
- Harlow BL et al (1988) Case-control study of borderline ovarian tumors: reproductive history and exposure to exogenous female hormones. *Cancer Res* 48:5849–5852
- Harris RWC, Brinton LA, Cowdell RH et al (1980) Characteristics of women with deplasia of carcinoma-in-situ of the cervix uterine. *Br J Cancer* 42:359
- Hartge P et al (1989) A case-control study of epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 161:10–16
- Hartmann M, Wettstein A (1934) Ein kristallisiertes Hormon aus Corpus luteum. *Helv chim Acta* 17:878
- Haukkamaa M, Allonen H, Heikkilä M, Luukkainen T, Lähteenmäki P, Nilsson CG, Toivonen J (1985) Long-term clinical experience with levonorgestrel-releasing IUD. In: Zatuchni GI, Goldsmith A, Sciarra JJ (eds) *Intrauterine contraception: advances and future prospects*. Harper & Row, Philadelphia, pp 232–237
- Hellberg D, Valentin J, Nilsson S (1985) Long-term use of oral contraceptives and cervical neoplasia: an association confounded by other risk factors? *Contraception* 32:337
- Heller GCG, Clermont Y (1973) Spermatogenesis in men: an estimate of its duration. *Science* 140:184–186
- Henderson BE, Casagrande JT, Pike MC et al (1983) The epidemiology of endometrial cancer in young women. *Br J Cancer* 47:749–756
- Hildreth NG et al (1989) The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med* 321:1281–1284
- Hildreth NG et al (1981) An epidemiologic study of the epithelial carcinoma of the ovary. *Am J Epidemiol* 114:398–405
- Hoffmann KOK (1991) Normen und Qualitätsstandards für Kondome. *Frauenärztliches Sem* 6:8
- Hofmeister H, et al (1975) d15–17a-Äthinylsteroide der Östranreihe. Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese enthaltende pharmazeutische Präparate. DE 25 46 062. Berlin/Bergkamen: Schering AG
- Hohlweg W, Junkmann K (1932) Die hormonal-nervöse Regulierung des Hypophysenvorderlappens. *Klin Wo* 11:321–323
- Hooper RR, Reynolds GH, Jones OG et al (1978) Cohort study of venereal disease. 1: The risk of gonorrhea transmission from infected women to men. *Am J Epidemiol* 108/2: 136–144
- Horwitz RI, Feinstein AR (1979) Case-control study of oral contraceptive pills and endometrial cancer. *Ann of Intern Med* 91:226–227
- Hulka BS, Chambless LE, Kaufman DG et al (1982) Protection against endometrial carcinoma by combination-product oral contraceptives. *JAMA* 247:475–477
- Inhoffen HH, Hohlweg W (1938) Neue per os-wirksame weibliche Keimdrüsenhormon-Derivate: 17-Aethinylöstradiol und Pregnen-in-on-3-ol-17. *Naturwissenschaften* 26:96
- Irwin KL et al (1988) Oral contraceptives and cervical cancer risk in Costa Rica: detection bias or causal association? *Journal of the American medical Association* 259:59–64
- Jain AK (1975) Comparative performance of three types of IUDs in the United States. In: Hefnawi F, Segal SJ (eds) *Proceedings of the Third International Conference on intrauterine contraception, Cairo, Egypt, Dec. 12–14, 1974*. Elsevier North-Holland, Amsterdam pp 3–16
- Jain AK, Sivin I (1977) Life-wle analysis of IUP's: problems and recommendations. *Stud Fam Plann* 8/2:25
- Jones MW, Silverberg SG (1989) Cervical adenocarcinoma in young women: possible relationships to microglandlär hyperplasia and use of oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 73:984–989
- Joseph W, Goldzieher MD (1989) Pharmacology of contraceptive steroids: A brief review. *Am J Obstet Gynecol* 160: 1260–1264
- Katznelson, S, Drew WL, Mintz L (1984) Efficacy of the Condom as barrier to the transmission of cytomegalovirus. *J Infect Dis* 150/1:155–157
- Kaufman MS, Shapiro S, Slone D et al (1980) Decreased risk of endometrial cancer among oral contraceptive users. *N Engl J Med* 303:1045–1047
- Kaulhausen K (1977) Blutdruckkontrolle bei Einnahme hormonaler Kontrazeptiva. *Dtsch Ärzteblatt* 45:2695–2697
- Kay C-R, Hannaford P-C (1988) Breast cancer and the pill. A furtherreport from the Royal College of General Practitioners, Oral Contraception Study. *Br J Cancer* 58:675–680
- Keep PA v, Davis KE, Wied D de (1987) *Contraception in the Year 2001*. Excerpta Medica, Amsterdam
- Kelaghan J, Rubin GL, Ory HW, Layde PM (1982) Barrier-method contraceptives and pelvic inflammatory disease. *JAMA* 248(20):184–187

- Kelsey JL, Hildreth NG (1983) Breast and gynecologic cancer epidemiology. CRC, Boca Raton
- Kelsey JL, LiVolsi VA, Holford TR et al (1982) A case-control study of cancer of the endometrium. *Am J Epidemiol* 116:333–342
- Key TJ, Pike MC (1988) The dose-effect relationship between unopposed oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer* 57:205–212
- Kirkman RJE, Bounds W, Colliver D, Jackson R, Barden E (1992) Practical experience in the UK with an oestrogen/progestogen contraceptive vaginal ring. *Br J Fam Plann* 18:12–15
- Kjaer A, Laursen K, Thormann L, Borggaard O, Lebech P-E (1993) Copper release from copper intrauterine devices removed after up to 8 years of use. *Contraception* 47/4: 349–358
- Knaus H (1933) Die periodische Fruchtbarkeit und Unfruchtbarkeit des Weibes. *Zentralblatt Gynäkologie* 57:1393
- Knuth UA, Behre H, Belkien L, Bents H, Nieschlag E (1985) Clinical trial of 10-nortestosterone-hexoxyphenylpropionate (Anadur) for male fertility regulation. *Fertil Steril* 44:814
- Koumantaki Y et al (1989) A case-control study of cancer of endometrium in Athens. *International journal of cancer* 43: 795–799
- Krebs D (1992) Der Schwangerschaftsabbruch aus der Sicht des Gynäkologen. Forum „Ärzte und Juristen“ Frankfurt am 18.10.1991 im Rahmen der AWMF. *Gynakol Geburtshilfe* 1:17–21
- Kronmal RA, Whitney CW, Mumford SD (1991) The intrauterine device and pelvic inflammatory disease: the Women's Health Study reanalyzed. *J Clin Epidemiol* 44:109–122
- La Vecchia C, Decarli A, Fasoli M et al (1986) Oral contraceptives and cancers of the breast and of the female tract. Interim results from a case-control study. *Br J Cancer* 54: 311–317
- Lau H (1982) Indikationen zum Schwangerschaftsabbruch. Gesetz und Beratung der Konfliktschwangerschaft, 2. Aufl. Demeter, Gräfelfing
- Laufs A (1989) Das Aufklärungsformular. *Gynäkologe* 22/6: 363–368
- Lauritzen C, Von de Graaf bis Pinkus und Rock: Die Geschichte der oralen hormonalen Kontrazeption in fünf Folgen von Prof. Dr. Christian Lauritzen, Ulm
- Lauritzen C (1983) Persönliche Mitteilung
- Lee Nc, Rubin GL, Borucki R (1988) The intrauterine device and pelvic inflammatory disease revisited: new results from the Women's Health Study. *Obstet Gynecol* 72:1–6
- Levrier H (1983) Système endo-utérin contraceptif et thérapeutique associant cuivre, argent, hormone naturelle et acede iso-aminocaproïque. Institut de la Propriété Industrielle, Paris, Patent No. 83.003.02, January 7, 1983
- Li D-K, Daling JR, Stergachis AS, CHU J, Weiss NS (1990) Prior condom use and risk of tubal pregnancy. *Am J Public Health* 80/8:964–966
- Li XF, Newton J (1992) Progestogen only contraception and ectopic pregnancy. *Br J Fam Plann* 18:70–84
- LR Industries (1976) Contraception information service. The condom. United Kingdom use-effectiveness studies. London, LR Industries
- Ludwig H (1976) Das Intrauterinpessar zur Kontrazeption. Wirkungsweise, Erfahrungen, Komplikationen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 36:97–108
- Makepeace AW, Weinstein GL, Friedmann MH (1937) Effect of progestin and progesterone on ovulation in the rabbit. *Am J Physiol* 119:512–516
- Mandelson MT et al (1990) Further evidence that duration and recency of oral contraceptive use are associated with invasive cervical cancer. Presentation at the 23rd Annual Meeting of the Society of Epidemiology Research, Snowbird, UT, 12.15 June. *Am J Epidemiol* 132:778
- Mann RD (ed) (1990) Oral contraceptives and breast cancer. Parthenon, Casterton
- Marrian GF (1929) The chemistry of östrin. Preparation from Urin and separation from an unidentified alcohol. *Biochem. J* 23:1090
- McCormack WM, Lee YH, Zinner SH (1973) Sexual experience and urethral colonization with genital mycoplasmas: a study in normal men. *Ann Int Med* 78/50:696–698
- McPherson K, Vessey M, Neil A et al (1987) Early oral contraceptive use and breast cancer: results of another case-control study. *Brit J Cancer* 56:653–660
- Meirik O, Lund E, Adami H-O et al (1986) Oral contraceptive use and breast cancer in young women. A joint national case-control study in Sweden and Norway. *Lancet* 2:650–654
- Miller N et al (1989) Histopathology of breast cancer in young women in relation to use of oral contraceptives. *J Clin Pathol* 42/4:387–390
- Miller DR, Rosenberg L, Kaufman DW et al (1986) Breast cancer in relation to early oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 68:863
- Mills P-K et al (1989) Prospective study of exogenous hormone use and breast cancer in Seventh-Day-Adventists. *Cancer* 64:591–597
- Minuk GY, Bohme CE, Bowen TJ (1986) Condoms and hepatitis B virus infection. *Ann Int Med* 104/4:584 (Letter)
- Molina R et al (1988) Oral contraceptives and cervical carcinoma in situ in Chile. *Cancer Research* 48:1011–1015
- Moyer DL, Shaw ST (1973) Intrauterine devices: biological action. In: Hafez ESE, Evans TN (Eds) *Human reproduction: conception and contraception*. Harper & Row, Hagerstown, pp 633–660
- Moyer DL, Shaw ST Jr (1980) Mode of action of intrauterine devices. In: Hafez ESE (ed) *Human reproduction: conception and contraception*. Harper & Row, Hagerstown, pp 661–681
- Muir C et al (1987) (eds) *Cancer incidence in five continents, vol 5*. IARC Sci Publ 88
- Munoz N, Bosch FX (1989) Epidemiology of uterine cervical cancer. In: Munoz N et al (eds) *Human papillomavirus and cervical cancer*. IARC Sci Publ 94:9–39
- Munoz N et al (1989) (eds) *Human papillomavirus and cervical cancer*. IARC Sci Publ 94
- Newhouse ML, Pearson RM, Fullerton JM et al (1977) A case-control study of carcinoma of the ovary. *Br J Prev Soc Med* 31:148–153
- Newton J, Tacchi D (1990) Long-term use of copper intrauterine devices. *Lancet* 335:1322–1323
- Ngugi EN, Plummer FA, Simonsen JN et al (1988) Prevention of transmission of human immunodeficiency virus in Africa: effectiveness of condom promotion and health education among prostitutes. *Lancet* 2/8616:887–890
- Norplant-Produktinformation (1991) Laras, Turku, Finland
- Oberle MW, Rosero-Bixby L, Lee FK, Sanchez-Braverman M, Nahmias AJ, Guinan ME (1989) Herpes simplex virus type 2 antibodies: high prevalence in monogamous women in Costa Rica. *Am J Trop Med Hyg* 41/2:224–229
- Odds BJ, Vermer HM, Visser AP, Ketting E (1993) Contraception in Germany: a review. *ADV-Contracept* 9/2:105–116
- Ogino K (1932) Über den Konzeptionstermin des Weibes und seine Anwendung in der Praxis. *Zentralblatt Gynäkologie* 56:72

- Ory HW (1974) Functional ovarian cysts and oral contraceptives: negative association confirmed surgically; a cooperative study. *J Amer med Ass* 228:68–69
- Ory HW et al (1977) Preliminary analysis of oral contraceptive use and risk of developing premalignant lesions of the uterine cervix. In: Garattini S und Berendes HW, ed. *Pharmacology of steroid contraceptive drugs*. New York, Raven Press pp. 211–218
- Ory HW (1984) Oral contraception: Benefits and risks European Sterility Congress (VII.ESCO). Monte Carlo 23–26 September 1984 ESCO. NO. 7 (056)
- Paul C, Skegg DCG, Spears GFS, Kaldon JM (1986) Oral contraceptive and breast cancer: a national study. *Br Med J* 293:723
- Parazzini F et al (1988) Risk factors for adenocarcinoma of the cervix: a case-control study. *Br J Cancer* 57:201–204
- Parazzini F et al (1990) Oral contraceptive use and invasive cervical cancer. *Int J Epidemiol* 19:259–263
- Parisot J (1987) Dein Kondom, das unbekannte Wesen. Kabel, Hamburg
- Pearl R (1932) Contraception and fertility in 2000 women. *Hum Biol* 4:363–407
- Peel J (1972) The Hull family survey: 2. Family planning in the first 5 years of marriage. *J Biosoc Sci* 4/3:333–346
- Peel JA (1969) Male-oriented fertility control experiment. *Practitioner* 202:677–681
- Pemberton J McCann JS Mahony JDH, Mackenzie G, Dougan H, Hay I (1972) Socio-medical characteristics of patients attending a V.D. clinic and the circumstances of infection. *Br J Vener Dis* 48/5:391–396
- Persson E et al (1985) A case-control study of oral contraceptive use in women with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 26:85–90
- Peritz E et al (1977) The incidence of cervical cancer and duration of oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 106:462–469
- Peters RK et al (1986) Increased frequency of adenocarcinoma of the uterine cervix in young women in Los Angeles country. *JNCI* 76:423–428
- Petterson B et al (1986) Menstruation span-a time limited risk factor for endometrial cancer. *Act Obstet Gynecol-scand* 65:247–255
- Piedrahita C, Hinson K, Foldes R, Steiner M, Joanis C (1990) Latex condom breakage study Barbados and St. Lucia condom lot site. Family Health International (FHI). Research Triangle Park, North Carolina
- Pike MC, Henderson BE, Casagrande JT et al (1981) Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. *Br J Cancer* 43:72–76
- Pike MC, Henderson BE, Krailo MD, Duke A (1983) Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet* II:926–929
- Pincus G (1956) Some effects of progesterone and related compounds upon reproduction and early development of mammals. *Proceed. V. International Conference Planned Parenthood, Tokyo. Acta Endocrinol (Copenh)* 28:18–36
- Population Reports (1976) Sterilization. Tubal sterilization – review of methods. *Popul Rep C* 7, C-75, C-79, C-82, C-83, C-86, C-90
- Population Reports (1978) Special topic monographs. Voluntary sterilization: world's leading contraceptive method. *Popul Rep [M]* 2/37
- Population Reports (1979) Intrauterine devices. IUP's – Update on safety, effectiveness and research. *Popul Rep [B]* 3
- Population Reports (1982) Population and birth planning in the people's Republic of China. *Popul Rep [J]* 25
- Population Reports (1988) IUDs – a new look. Baltimore, *Popul Rep [B]* 5
- Population Reports (1990) Condoms – now more than ever. *Popul Rep [H]* 8:1–22
- Potter RG (1976) Application of life-table techniques to measurement of contraceptive effectiveness. *Demography* 3:297–304
- Rabe T, Runnebaum B (1982) *Kontrazeption*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Ramcharan S, et al (1981) The Walnut Creek contraceptive study. A prospective study of the side effects of oral contraceptives. Volume 3. Bethesda, National Institutes of Health (NIH Publikation No. 81–564)
- Ratnam SS, Singh K (1991) Towards safe motherhood. In: Teoh E-S, Ratnam SS (eds) *The future of gynaecology and obstetrics*. Parthenon, Casterton Hall
- Ravnihar B et al (1988) A case-control study of breast cancer in relation to oral contraceptive use in Slovenia. *Neoplasma* 35:109–120
- Reeves WC, Brinton LA, Brenes MM et al (1985) Case-control study of cervical cancer in Herrera Province, Republic of Panama. *Int J Cancer* 36:55
- Rietmeijer CAM, Judson FN (1989) In vitro testing of condoms for prevention of HIV infection: a review. In: Alexander NJ, Gabelnick HL, Spieler JM (eds) *Heterosexual transmission of AIDS. Proceedings of the Second Contraceptive Research and Development (Conrad) Program International Workshop, held in Norfolk, Virginia, Feb. 1–3, 1989*. Wiley-Liss, New York, pp 355–363
- Rietmeijer CAM, Krebs JW, Feorino PM, Judson FN (1988) Condoms as physical and chemical barriers against human immunodeficiency virus. *JAMA* 259/12:1851–1853
- Riphagen FE (1987) Epidemiology of contraception with steroids in Western Europe. *Wien Med Wochenschr* 137/20–21:488–491
- Robertson WH (1990) *An illustrated history of contraception*. Parthenon, Casterton
- Romieu I et al (1989) Prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer in women. *JNCI* 81:1313–1321
- Rosenberg L, Shapiro S, Slone D et al (1982) Epithelial ovarian cancer and combination oral contraceptives. *JAMA* 247:3210–3212
- Rosenberg M, Hill HA, Friel PA (1990) Spermicides and condoms for the prevention of HIV and other sexually transmitted diseases. Presented at Strategies for Viricide Research Meeting, World Health Organization, Mar. 28, 1990. WHO, Geneva
- Rosenberg MJ, Davidson AJ, Chen J-H, Judson, FN, Douglas, JM (1991) The effect of barrier contraceptives on sexually transmitted diseases in women: a comparison of female-dependent methods with condoms. (Unpublished)
- Roumen FJME, Bouckaert PXJM (1989) Contraception using a vaginal ring releasing 3-keto-desogestrel and ethinylestradiol. *Recent developments in fertility and sterility series*. Parthenon, Casterton, pp 79–81
- Royal College of General Practitioners (1974) *Oral contraception and health; an interim report from the oral contraception study of the Royal College of General Practitioners*. Pitman, New York, p 71
- Royal College of General Practitioners (1981) Further analyses of mortality in oral contraceptive users. *Lancet* I:541–546
- Runnebaum B, Rabe T, Kiesel L (ed) (1991) *Female contraception and male fertility regulation*. Parthenon, Casterton
- Ruzicka L, Wettstein A (1935) Künstliche Herstellung des männlichen Sexualhormons trans-Dehydroandrosteron und des Androsten-3, 17-dions. *Helv Chim Acta* 28:986–994
- Russo J et al (1990) *Biology of disease. Comparative study of*

- human and rat mammary tumorigenesis. *Lab-Invest.* 62/3:244–278
- Sam AP (1992) Controlled release contraceptive devices: a status report. *J Controlled Release* 22:35–46
- Schindler AE, Dennemark N, Herold J et al (1990) Contraception with a vaginal ring containing an estrogen/progestogen combination. A German multicenter study. In: Runnebaum B, Rabe T (eds) *Female contraception and male fertility regulation*. Parthenon, Casterton, pp 131–134
- Schlesselmann JJ (1991) Oral contraceptives and neoplasia of the uterine corpus. *Contraception* 43:557–579
- Schlesselmann JJ et al (1988) Breast cancer in relation to early use of oral contraceptives: no evidence of a latent effect. *JAMA* 259:1828–1833
- Schreiner WE (1976) Ovar. In: Siegenthaler W (Hrsg) *Klinische Pathophysiologie*, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 390
- Schreiner WE (1986) Komplikationen der Tubensterilisation. *Ther Umschau*, 43/5:425–433
- Schwartz SM, Weiss NS (1986) Increased incidence of adenocarcinoma of the cervix in young women in the United states. *Am J Epidemiol* 124:1045–1047
- Schwartz SM et al (1989) A case-control study of risk factors for sarcomas of the uterus. *Cancer* 64:2487–2492
- Segal SJ, Alvarez-Sanchez F, Adejuwon CA et al (1985) Absence of chorionic gonadotropin in sera of women who use intrauterine devices. *Fertil Steril* 44:214–218
- Semm K, Giese K-P (1981) Ernst Gräfenberg, das Leben und Werk des Kieler Facharztes. Zum 100. Geburtstag am 26. Sept. 1981. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 41:397–460
- Shaw ST (1981) Eur. Patent Office. Nos. 0.024.779 A1; 0.024.780 A1; and 0.024.781 A1, March 11, 1981
- Shu XO et al (1989) Population-based case-control study of ovarian cancer in Shanghai. *Cancer Res* 49:3670–3674
- Siboulet A (1972) *Maladies sexuelles transmissibles: Intérêt des traitements prophylactiques. [Sexually transmitted diseases: importance of prophylactic treatment.] [FRE] Prophylaxie Sanitaire et Morale* 44/5:155–159
- Sivin I (1979) Measuring contraceptive efficiency and side effects. *J Gynecol Obstet* 16:460–465
- Sivin I (1989) IUDs are contraceptives, not abortifacients: a comment on research and belief. *Stud Fam Plann* 20:355–359
- Sivin I, Stern J (1979) Long-acting, more effective copper T IUDs: a summary of U.S. experience, 1970–1975. *Stud Fam Plann* 10:1263–1281
- Sivin I, Stern J, Couthino E et al (1991) Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg20) and the copper T380 Ag IUDs. *Contraception* 44:473–480
- Slattery ML, Overall JC, Abbott TM, French TK, Robison LM, Gardner J (1989) Sexual activity, contraception, genital infections, and cervical cancer: Support for a sexually transmitted disease hypothesis. *Am J Epidemiol* 130/2:248–258
- Smith H, Hughes GA, Douglas GH et al (1964) Totally synthetic steroid hormones. Part 2:13-beta-alkyl-gona-1,3 5(10)-trienes, 13beta-alkylgon 4-en-3-ones, and related compounds. *L Chem Soc* 4:4472–4479
- Snowden R (1977a) The statistical analysis of menstrual bleeding patterns. *R Biosoc Sci* 9:107–120
- Snowden R (1977b) The progestasert and ectopic pregnancy. *Br Med J* II:1600–1601
- Sparks RA, Purrier BGA, Watt PJ, Elstein M (1981) Bacteriological colonisation of uterine cavity; role of tailed IUD. *Br Med J* 282:1189–1191
- Spicer DV, Pike MC, Pike A, Rude R, Shoupe D, Richardson J (1993) Pilot trial of a gonadotropin hormone agonist with replacement hormones as a prototype contraceptive to prevent breast cancer. *Contraception* 47:427–444
- Stadel BV, Rubin GL, Webster LA et al (1985) Oral contraceptives and breast cancer in young women. *Lancet* 2:970–973
- Stanford JL (1991) Oral contraceptives and neoplasia of the ovary. *Contraception* 43:543–556
- Swan SH, Brown WL (1981) Oral contraceptive use, sexual activity and cervical carcinoma. *Am J Obst Gynecol* 139:52–57
- Talwar GP (1990) Zwei Impfstoffe in klinischer Prüfung zur Fertilitätskontrolle und zur Behandlung von hormonabhängigen Karzinomen des Genitaltraktes. Presented at: Internationales Symposium: New aspects in female contraception/recent advances in the regulation of male fertility, Heidelberg 1990
- Tatum HJ (1977) Clinical aspects of intrauterine contraception. *Circumspection* 1976. *Fertil Steril* 28/1:3–28
- Tatum HJ (1983) Milestones in intrauterine device development. *Fertil Steril* 39:141–143
- Tatum HJ, Connell EB (1986) A decade of intrauterine contraception: 1976–1986. *Fertil Steril* 46:173–192
- Tausk M, Thijssen JHH, Wimersma Gredanus TjB van (1986) *Pharmakologie der Hormone*, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart, 122–145
- Taylor-Papadimitriou J (1990) Immunohistochemical analysis of benign and malignant breast tumours. *Pathol-Biol* 38/8:778
- Tejuja S, Saxena NC, Malhotra U, Choudhury SD (1975) Experience with the copper T in India. In: Hefnawi F, Segal S (eds) *Analysis of intrauterine contraception*. Elsevier/North Holland, Amsterdam, p 165
- Thiery M, van der Pas H, van Os WA et al (1978) Three years experience with a multiloop Cu 250, a new copper-wired intrauterine contraceptive device. *Adv Plann Parent* 13:35
- Thomas DB (1989) The breast. In: Mchall F (ed) *Safety requirements for contraceptive steroids*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 38–68
- Thomas DB (1991) Oral contraceptives and breast cancer: a review of the epidemiologic literature. *Contraception* 43:597–642
- Tietze C (1960) Probability of pregnancy resulting from a single unprotected coitus. *Fertil Steril* 11/5:485–488
- Tietze C, Lewit S (1962) Intra-uterine contraceptive devices. *Proceedings of the Conference on intra-uterine contraceptive Devices*, New York, April/May 1962. *Int Congr Ser* 54. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam
- Tietze C, Potter RG (1967) Recommended procedures for statistical analysis of clinical data on intrauterine devices. *Stud Fam Plann* 18:1
- Tietze C, Lewit S (1970) Evaluation of intrauterine devices: Ninth progress report of the Cooperative Statistical Program. *Stud Fam Plann* 55:1–40
- Tietze C, Lewit S (1979) Mortality and fertility control. *Int J Gynecol Obstet* 16:456–459
- Timonen H, Luukkainen T (1974) The use-effectiveness of the copper T-200 in a simulated field trial. *Contraception* 9:1–13
- Trapido E-J-A (1981) Aprospective cohort study of oral contraceptives and breast cancer. *JNCI* 67:1011–1015
- Trussell J, Kost K (1987) Contraceptive failure in the United States: a critical review of the literature. *Stud Fam Plann* 18/5:237–283
- Tzonou A et al (1984) The epidemiology of ovarian cancer in Greece: a case-control study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 20:1045–1052
- U.K. National Case-control Study Group (1989) Oral contra-

- ceptive use and breast cancer risk in young women. *Lancet* 1:973–982
- United Nations Department of International Economic and Social Affairs (1989) Levels and trends of contraceptive use as assessed in 1988 ST/ESA/Ser.A/110. UN Publication, No. E.89.XIII:4
- United States, Centres for Disease Control (1987) Antibody to human immunodeficiency virus in female prostitutes. *MMWR* 36/11:157–161
- van den Broeck AJ, van Bokhoven C, Hobbelen PMJ, Leemhuis J (1975) 11-Alkylcine steroids in the 19-nor series. *Recl Trav Chim Paus Bas Belg* 94:35
- Vessey MP (1983) Contraception and benign breast disease-epidemiological studies. In: Renand R, Gairard B (eds) *Contraception et Sein*. Masson, Paris, p 63
- Vessey MP (1990) The Jephcott Lecture 1989. An overview of the benefits and risks of combined oral contraceptives. In: Mann RD (ed) *Oral contraceptives and breast cancer*. Parthenon, Casterton Hall, pp 121–135
- Vessey MP, Thorogood M (1989c) Patterns of oral contraceptive use in the United Kingdom. *Br J Rheumatol* 28[Suppl]:46–47
- Vessey MP, Yeates D, Flavel R, McPherson K (1981) Pelvic inflammatory disease and the intrauterin device: findings in a large cohort study. *Br Med J* 282:855–857
- Vessey MP et al (1983) Neoplasia of the cervix uteri and contraception: a possible adverse effect of the pill. *Lancet* 2:930–934
- Vessey MP et al (1987) Ovarian neoplasma, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. *Br Med J* 294:1518–1520
- Vessey MP (1989) Oral contraception and cancer. In: Filshie M, Guillebaud J (eds.) *Contraception: Science and Practice*, pp. 52–68 (London: Butterworth)
- Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K, Yeates D (1989a) Mortality among oral contraceptive users: 20 year follow up of women in a cohort study. *Br Med J* 299:1487–1491
- Vessey MP et al (1989b) Oral contraceptives and breast cancer: latest findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 59:613–617
- Voeller B, Coulson AH, Bernstein GS, Nakamura RM (1989) Mineral oil lubricants cause rapid deterioration of latex condoms. *Contraception* 39/1:95–102
- Wang MW, Sims MJ, Heap RB, Taussig MJ (1990a) Prevention of pregnancy with immunization with anti-idiotypic against a monoclonal anti-progesteron antibody. Dept Immunology, AFRC Institut of Animal Physiology and Genetics Research, Babraham, Cambridge CB2 4AT, United Kingdom
- Wang MW, Sims MJ, Symington PR, Humphreys AS, Taussig MJ (1991) Induction of anti-progesteron immunity and pregnancy blocking by anti-progesterone anti-idio types. Variable efficacy of polyclonal Ab2 antibodies directed against apanel of closely related Ab1 antibodies. *Immunology* 73/3:348–355
- Wang SX, Luo AM, Liang ZG, Song JF, Wang HA, Chen YX (1990b) Preparation and characterization of monoclonal antibodies against sperm-specific lactat dehydrogenase C4. *J Androl* 11/4:319–324
- Weiss NS et al (1980) Incidence of endometrial cancer in relation to the use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 302:551–554
- Weiss NS, Lyon JL, Liff JM et al (1981) Incidence of ovarian cancer in relation to the use of oral contraceptives. *Int J Cancer* 28:669–671
- WHO (1987) Mechanism of action, safety and efficacy of intrauterin devices. WHO Techn Rep Ser 753:91
- WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives (1990) Breast cancer and combined oral contraceptives: results from a multinational study. *British journal of cancer* 61:110–119
- WHO (1985) Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives. *Br Med J* 290:961–965
- WHO (1988) Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Endometrial cancer and combined oral contraceptives. *International journal of epidemiology* 17:263–269
- WHO (1989) Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. *Int J Epidemiol* 18:535–545
- WHO (1992a) Development and assessment of fertility regulation technologies. *Biennial Report 1990–1991*. WHO, Geneva
- WHO (1992b) Prevention of infertility. *Biennial Report 1990–1991*. WHO, Geneva
- WHO (1992c) Expanding family planning options through the systematic introduction and appropriate management of contraceptive methods. *Biennial Report 1990–1991*. WHO, Geneva
- WHO (1992d) Epidemiological research in reproductive health. *Biennial Report 1990–1991*. WHO, Geneva
- WHO (1992e) Oral contraceptives and Neoplasia. WHO Technical Report Series 817. WHO, Geneva
- WHO (1993) Menstrual blood loss with use of a vaginal ring releasing 20 µg Levonorgestrel per day. *Contraception* 47:455–468
- Wiechert R (1977) Fertilitätskontrolle als Beitrag zum Überleben der Menschheit. *Angew Chem* 89:513
- Wiechert R, Neumann R (1965) Gestagene Wirksamkeit von 1-Methyl- und 1,2 Alpha-Methylen-Steroiden. *Arzneimittelforschung* 15:244
- Wildemeersch D (1984) Procédé et dispositif de fixation à la matrice, au cours de la période du post-partum immédiat, d'un dispositif anticonceptionnel intra-utérin. Ministère des Affaires Economiques, Bruxelles. Brevet d'Invention No. 899.286 (A 61F/A 61B)
- Wildemeersch D (1985) Dispositif anticonceptionnel intra-utérin nouveau et perfectionné, et son dispositif d'insertion et de fixation à la matrice. Ministère des Affaires Economiques, Bruxelles. Brevet d'Invention No. 901.652 (A 61F)
- Willett WC, Bain C, Hennekens CH et al (1981) Oral contraceptives and risk of ovarian cancer. *Cancer* 48:1648–1687
- Winkelstein W (1990) Smoking and cervical cancer- current status: a review. *Am J Epidemiol* 131:945–957
- Wu ML et al (1988) Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian. I. Reproductive and menstrual events and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 128:1216–1227
- Yolles S (1982) United States Patent No. 4.344.431
- Yuzpe AA, Smith RP, Rademaker AW (1982) A multicenter clinical investigation employing ethinyl estradiol combined with dl-Norgestrel as a post-coital contraceptive agent. *Fertil Steril* 37:508–513
- Zanartu J, Dabances A, Oberti C, Rodriguez-Brovo R, Garcia-Huidobro M (1977) Low-dose oral progestogens to control fertility: I. clinical investigation. *Obstet Gynecol* 43:87–96
- Ziel HK (1982) Estrogen's role in endometrial cancer. *Obstetrics Gynecol* 60:509–515