

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



**Schwangerschaften während der Anwendung kontrazeptiver
Methoden - Eine Stellungnahme der Deutschen
Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und
Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V. und des
Berufsverbands der Frauenärzte (BVF) e.V.**

Rabe T, Goeckenjan M, Dikow N, Schaefer C, Ahrendt HJ
Mueck AO, Merkle E, Merki G, Egarter C, König K
Albring C

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2013; 10 (4), 214-234

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

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



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Schwangerschaften während der Anwendung kontraceptiver Methoden*

Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V. und des Berufsverbands der Frauenärzte (BVF) e.V.

T. Rabe¹ (federführend), M. Goeckenjan¹¹ und der Arbeitskreis „Schwangerschaften unter Kontrazeptiva“: N. Dikow², C. Schaefer³, H.-J. Ahrendt⁴, A. O. Mueck⁵, E. Merkle⁶, G. Merki⁷, C. Egarter⁸, K. König⁹, C. Albring¹⁰

Alle kontraceptiven Methoden bei der Frau weisen keine 100%ig zuverlässige Verhütungssicherheit auf. Eine Schwangerschaft während der Anwendung kontraceptiver Methoden tritt unvorbereitet, unerwartet und gelegentlich auch über längere Zeit unerkannt auf. Innerhalb kurzer Zeit müssen das Risiko für die Schwangerschaft und ggf. für die Schwangere abgeschätzt und mögliche weitere Schädigungen des Embryos vermieden werden. Die Beratung wird durch die unzureichende Datenlage zu Schwangerschaften während der Anwendung kontraceptiver Maßnahmen erschwert.

Der Artikel gibt zunächst eine Übersicht über grundsätzliche Aspekte zur Teratogenität von Medikamenten und beschreibt anschließend die besonderen Risiken, die mit der unbeabsichtigten Anwendung kontraceptiver Maßnahmen in der Schwangerschaft verbunden sind.

Für hormonelle kombinierte Kontrazeption (oral, vaginal, transdermal) wird aktuell kein erhöhtes teratogenes Risiko bei der Anwendung in der Frühschwangerschaft angenommen. Hingegen wird für einige Gestagene bei therapeutisch hochdosierter Einnahme in der Frühschwangerschaft ein erhöhtes teratogenes Risiko diskutiert. Die Anwendung einer postkoitalen Kontrazeption mit reinen Gestagenen oder selektiven Progesteronrezeptor-Modulatoren scheint nach aktueller Datenlage nicht mit einem Risiko für den Embryo einherzugehen.

Risiken für die Schwangerschaft bei liegendem Kupfer-haltigen IUP bestehen insbesondere in einer erhöhten Rate an Infektionen, Extrauterin-Graviditäten sowie Fehl- und Frühgeburten. Schwangerschaften unter einem korrekt liegenden Gestagen-freisetzenden Intrauterin-System sind zu selten, um eine klare Aussage zur möglichen Teratogenität des lokal wirksamen Gestagens zu treffen.

Ziel dieser Übersicht ist es, neben der Beschreibung von Studien und Daten zur Wirkung von Kontrazeptiva auf eine Schwangerschaft, konkrete Vorgehensweisen, obligate Aspekte der Beratung und spezialisierte Beratungsstellen vorzustellen, die eine individuelle Risikobewertung für die einzelnen Methoden ermöglichen.

Risikosituationen, wie bspw. Arzneimittelinteraktionen, die zu ungewollten Schwangerschaften während der Anwendung verschiedener hormonaler Kontrazeptiva führen, werden dargestellt.

Diese Stellungnahme soll zur Orientierung bei der Beratung und Betreuung von Frauen im reproduktiven Alter dienen. Die meisten Schwangerschaften, die während der Nutzung kontraceptiver Methoden eintreten, verlaufen ohne Komplikationen und die Schwangere kann diesbezüglich beruhigt werden; für komplexere Fragestellungen werden Handlungsvorschläge und Kontaktadressen vorgestellt.

Schlüsselwörter: Verhütungsmethoden, Schwangerschaft, Teratogenität, Abort, Embryotoxizität

Pregnancy in Spite of Contraceptive Methods. All contraceptive methods do not provide a 100% reliable contraceptive safety. Pregnancies in spite of contraceptive use appear unprepared, unexpected and often unrecognized for a longer time. The risks for pregnancy, fetus and mother due to the ongoing use of the contraceptive method should be calculated as well as possible further damage through life-style of the woman should be prevented. Counseling is difficult because of the variable quality of studies and lack of sufficient data and studies on pregnancies during use of contraceptive methods.

This article provides an overview on fundamental aspects of drug induced teratogenicity. It also describes data and studies on special risks associated with the continued use of a contraceptive method in spite of a pregnancy. For combined hormonal contraception with various forms of administration (oral, vaginal, transdermal) and progestin-only pills and implants the current study data is discussed. The low dose formulation of combined hormonal contraceptives is not related to an elevated teratogenic risk. Especially for higher dosed and special anti-androgenic Progestins the relation to different malformations was discussed. Studies on sequelae of emergency contraception with progestin and selective progesterone-receptor modulators for ongoing pregnancies do not show an elevated risk for the fetus.

Pregnancy risks and complications with an intrauterine copper device in place include especially an increased rate of infection, ectopic pregnancy, miscarriage, and premature birth. Pregnancies with a properly-lying progestin-releasing intrauterine system are extremely rare, therefore data on the risk of local progestin effect are lacking.

The aim of this article is to stress individual drug risk assessment in pregnancy with obligatory aspects of counseling. Furthermore specific procedures as well as specialized counseling services are described. Conditions that may lead to an unintended pregnancy in spite of the use of contraceptives are presented with corresponding recommendations. This guideline is meant to support counseling and planning care of women in the reproductive age. In most cases in spite of the continued use of contraceptive methods pregnancy and pregnancy outcome are not impaired, pregnant women can be reassured. For more complex issues actions and contact addresses are proposed. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2013; 10 (4): 214–34.**

Key words: contraceptive methods, pregnancy, teratogenicity, fetal abortion, embryotoxicity

* Nachdruck aus: T. Rabe et al. Seminarbuch Gynäkologische Endokrinologie. Verlag T. Rabe, Heidelberg, 2012.

Eine Ko-Autorin (N. Dikow) gibt an, dass sie die Abbildungen 1 und 2 selbst nach den Quellen neu gezeichnet hat. Alle Links zuletzt gesehen: 4. Juli 2013.

Eingegangen: 13. März 2013; akzeptiert: 03. April 2013

Aus: ¹Universitäts-Frauenklinik Heidelberg; ²Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Heidelberg; ³Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie Charité-Universitätsmedizin Berlin; ⁴Praxis für Frauenheilkunde, Klinische Forschung und Weiterbildung, Magdeburg; ⁵Zentrum für Frauengesundheit, Universitätsklinik Tübingen; ⁶Bad Reichenhall; ⁷Universitäts-Frauenklinik Zürich; ⁸Universitäts-Frauenklinik Wien; ⁹Berufsverband der Frauenärzte e. V., Steinbach/Ts; ¹⁰Berufsverband der Frauenärzte e.V., Hannover; ¹¹Universitäts-Frauenklinik Dresden

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Thomas Rabe, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, D-69120 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 440; E-Mail: thomas_rabe@yahoo.de

■ Einleitung

Kontraceptive Methoden weisen keine 100%ige Verhütungssicherheit auf. Daher sind der Eintritt einer Schwangerschaft während der Anwendung einer Verhütungsmethode und die weitere Anwendung der Methode in der Frühschwangerschaft nicht ausgeschlossen. Noch Ende der 1970er-Jahre wendeten in Europa und in den USA etwa 2–5 % Frauen versehentlich orale Kontraceptiva in der Frühschwangerschaft an [1]. Studien zu Schwangerschaften während vermeintlich sicherer Kontrazeption geben national unterschiedliche Raten an Kontrazeptionsversagern an (Tab. 1).

Bis weit in die 1950er-Jahre galt noch die These, die Plazenta sei eine undurchlässige Barriere. Die Erkenntnis, dass Medikamente die Plazenta passieren und die fetale Entwicklung beeinträchtigen können, setzte sich erst durch, nachdem 1961 nach der Einnahme von Thalidomid (Contergan) während der Schwangerschaft bei den Kindern gehäuft typische Extremitätenfehlbildungen beobachtet wurden [6].

Inzwischen ist bekannt, dass die Einwirkung von Teratogenen auf das ungeborene Kind sowohl strukturelle angeborene Defekte, Wachstumsstörungen, als auch funktionelle Defizite wie Verhaltensstörungen oder psychomotorische Entwicklungsstörungen verursachen kann. Zu den sich spät manifestierenden Folgen zählt auch das Karzinomrisiko bei Nachkommen von Frauen, die während der Schwangerschaft bestimmten schädigenden Faktoren ausgesetzt waren. Das bisher einzige bekannte Beispiel für die „transplazentare Karzinogenese“ durch Medikamente beim Menschen ist die Entstehung von primären Vaginalkarzinomen bei adolescenten Mädchen, deren Mütter während der Schwangerschaft Diethylstilbestrol eingenommen hatten [7–9].

Methodenbedingt weisen die unterschiedlichen Kontraceptiva bei idealem Anwendungsverhalten (Methodenfehler) bzw. bei Anwendung unter Praxisbedingungen (Methodenfehler plus Patientenfehler) unterschiedliche Pearl-Indices auf, die in Tabelle 2 dargestellt werden.

Zusätzlich entstehen Schwangerschaften jedoch durch fehlerhafte Anwen-

dung der kontraceptiven Methoden bei vermeintlicher Sicherheit (Anmerkung: dies entspricht dem Pearl-Index unter Praxisbedingungen). Die kontraceptive Sicherheit der Methoden kann durch falsche oder vergessene Einnahme oraler Kontraceptiva, Begleitmedikation, Malabsorption und -resorption, starkes Erbrechen innerhalb von drei Stunden nach Pilleneinnahme, choleraartige Durchfälle (Resorption der Steroidhormone im oberen Dünndarmabschnitt hat keine Relevanz bei normalen Durchfallerkrankungen; Ausnahme Durchfälle bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn), Dislokation eines Intrauterinpeessars, die verspätete Gabe von Depotgestagenspritzen oder ein verlängertes hormonfreies Intervall bzw. die falsche Anwendung bei Vaginalring oder Verhütungspflaster beeinträchtigt sein. Dies führte dazu, dass bei der praktischen Anwendung außerhalb von Studien für viele Methoden ein höherer Pearl-Index als Ausdruck einer höheren Versagerrate durch Anwenderfehler angegeben werden muss („Pearl-Index typical use“, Tab. 2).

Aus der Möglichkeit des Auftretens unerwünschter Schwangerschaften ergibt sich die Notwendigkeit zur Aufklärung über mögliche teratogene oder embryotoxische Wirkungen einer in der Schwangerschaft fortgeführten Kontrazeption.

Frauen bemerken den Eintritt einer Schwangerschaft während der Anwendung kombinierter hormoneller Kontraceptiva vor allem durch Ausbleiben der Abbruchblutung. Bei methodenbedingter Amenorrhoe (z. B. reine Gestagenpille, Langzyklus, Depot-Gestagene, gestagenfreisetzendes IUS) wird eine Schwangerschaft häufig deutlich später registriert.

Daher kann eine Beratungssituation bei eingetretener Schwangerschaft trotz vermeintlich sicherer Kontrazeption in folgenden Szenarien nötig werden:

1. Beratung bei unerkannter Schwangerschaft mit fortgeführter Kontrazeption: Wunsch der Risikoermittlung für den Verlauf der Schwangerschaft, Geburt und Leben des Kindes. Hier ist neben fundierten Sachkenntnissen auch ein sensibler Umgang mit den Ängsten der Eltern erforderlich (Abb. 1) [11].
2. Beratung wegen prä- oder postnatal erkannter Fehlbildungen und Wunsch

nach ätiologischer Klärung einer möglichen Kausalität. Vor dem Hintergrund eines Basisrisikos von 3–5 % für Fehlbildungen beim Neugeborenen gilt es nun zu klären, ob eher genetische Faktoren oder Teratogene, z. B. durch Medikamentenexposition, ursächlich waren. Diese Bewertung ist prospektiv für die Abschätzung des Wiederholungsrisikos bei weiteren Schwangerschaften relevant. Retrospektiv können aber auch rechtliche Aspekte bedeutsam sein, falls z. B. potentiell schädigende Medikamente während der Schwangerschaft neu verordnet und/oder nicht abgesetzt wurden.

Problematik der Erkennung von teratogenen Wirkungen von Arzneimitteln

Die Frage der teratogenen Wirkung der verschiedenen kontraceptiven Methoden, insbesondere aber der hormonalen Kontraceptiva mit dem Schwerpunkt auf kombinierte orale hormonale Kontraceptiva und möglichen Folgen für die Schwangerschaften, wurden in Fall-Kontroll-, Kohorten-Studien und in wenigen prospektiven Studien untersucht.

Trotz des Wissenszuwachses seit den 1960er-Jahren ist die Datenlage zur sicheren Risikobewertung von Medikamenten in der Schwangerschaft in vielen Fällen unzureichend. Gründe hierfür wurden in einer Übersichtsarbeit von Schaefer u. Koch [12] zusammengestellt. Arzneimittel mit einem reproduktionstoxischen Potenzial werden tierexperimentell mit großer Wahrscheinlichkeit schon vor der Marktzulassung identifiziert („hazard identification“). Allerdings kann erst nach Markteinführung die tatsächlich schädigende Potenz beim Menschen ermittelt werden. Einzelfallberichte über einen pathologischen Schwangerschaftsausgang sind hierbei nicht ausreichend aussagekräftig. Diese können lediglich einen Verdacht begründen, aber keinen Kausalzusammenhang zwischen einer vorgeburtlichen Medikamentenexposition und einer beobachteten Entwicklungsanomalie belegen. Fall-Kontroll-Studien und möglichst prospektive Kohortenuntersuchungen mit größeren Zahlen exponierter schwangerer Frauen sind notwendig. Solche Daten sind allerdings nicht leicht verfügbar. Ethische Gründe verbieten es, Schwangeren nur zu Stu-

Tabelle 1: Kontrazeptionsversagen unter verschiedenen kontraceptiven Methoden.

Studie	Land/ Kollektiv	
Cheng et al. 1997 [2]	China, 1093 Frauen vor Abortus mit Versagen der Kontraceptiven Methode	Methodenversagen (prozentualer Anteil an genutzten Methoden): Kondom: 29,7 % IUD: 23,5 % Orale Kontrazeption: 16,5 %
Grady et al. 1986 [4]	USA, Nationale Studie zur Familienplanung	Methodenversagen (ungeplante Schwangerschaft während Kontrazeption): Orale Kontraceptiva: 3 % IUD: 6 % Kondomnutzung: 14 %
Bajos et al. 2003 [3]	USA, Verhütungsverhalten bei ungeplanter Schwangerschaft (n = 3829), davon 65 % mit Kontrazeption	Methodenversagen (prozentualer Anteil an genutzten Methoden): Orale Kontrazeption: 32 % Kondom: 18,5 % Spirale: 13,8 %

Tabelle 2: Auftreten von ungeplanten Schwangerschaften während des ersten Anwendungsjahres (Pearl Index – Angabe von Schwangerschaft/100 Anwenderinnenjahre, mit idealem und typischem Nutzerverhalten). Zusammenstellung nach Daten aus [10].

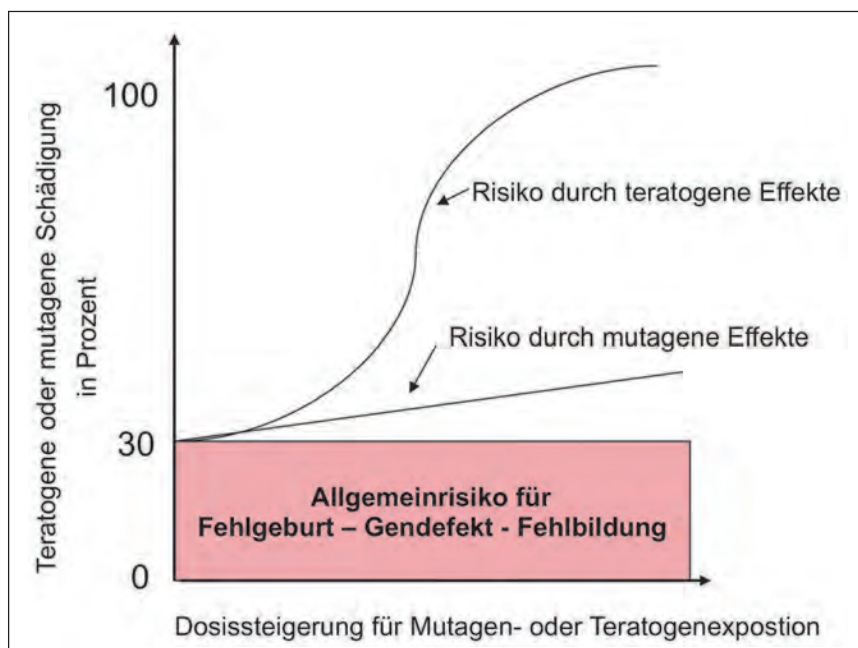
Methode	Adjustierter Pearl Index (ideale Anwendung)	Pearl Index (typische Anwendung)
Ovulationshemmer	0,3	8 (2,2)
Kontrazeptionspflaster	0,3	8 (1,2)
Vaginalring	0,3	8 (1,2)
Minipille (POP)	0,3	8
Östrogenfreier Ovulationshemmer	0,14	0,41
Depot-Gestagenspritzen (Medroxyprogesteronacetat)	0,3	3
Hormonimplantat	0,05	0,05
Kupfer-IUD	0,6	0,8
Levonorgestrel-IUS	0,2	0,2
Spermizide	18	29

dienzwecken Medikamente zu verabreichen. Eine flächendeckende Erfassung von Arzneianwendungen oder -verordnungen in der Schwangerschaft, verbunden mit einem pädiatrischen Untersuchungsbeurteilung der Neugeborenen, ist zu aufwendig, um seltene, möglicherweise für die Schwangerschaft riskante Medikationen aufzuspüren. Mit dieser Vorgehensweise dokumentiert man vor allem die zahlenmäßig überwiegenden „Bagatelbehandlungen“, die für eine wissenschaftliche Aufarbeitung jedoch weniger interessant sind. Wertvoll sind die Follow-up-Daten aus reproduktionstoxikologischen Beratungsstellen zu Medikamentenwirkungen in der Schwangerschaft (z. B. „Reprotox“ und „Embryotox“). Diese Einrichtungen erfassen nach Anfragen von beratenden Ärzten oder Schwangeren Medikamenteneinnahmen in der Schwangerschaft sowie den Ausgang der Schwangerschaft. Durch diese Serviceleistung entstehen nationale und internationale Datenbanken.

Für Kontraceptiva sind Daten über Schwangerschaften in Zulassungsstudien verfügbar. Hierbei ergeben sich für die einzelnen Methoden jedoch nur sehr geringe Schwangerschaftszahlen und kurze Expositionszeiten.

Risikoabschätzung nach Exposition

Wird während oder nach der Exposition mit potenziellen Teratogenen eine Schwangerschaft festgestellt, erfordert die Risikoabschätzung sowohl bei der Interpretation pharmakologischer Hinweise und wissenschaftlicher Daten als auch im Umgang mit der Patientin ein

**Abbildung 1:** Teratogenwirkung ohne mutagene Wirkung folgt einer S-förmigen Kurve mit einer Schwellendosis, unterhalb derer keine schädigende Wirkung nachweisbar ist. Mutagene und karzinogene Ereignisse haben eine stochastische Verteilung ohne erkennbaren Schwellenwert: Schon eine geringe Dosis ionisierender Strahlung verursacht eine (geringe) Erhöhung des Risikos für mutagene und karzinogene Ereignisse. Mod. nach [11].

anderes Vorgehen als bei der Planung einer Therapie. Fachinformationen dienen der rechtlichen Absicherung der Pharmafirmen und Hersteller. Sie eignen sich prinzipiell eher nicht als Grundlage zu individuellen Risikoabschätzungen; sie sind allgemein abgefasst und vergrößern eher die Verunsicherung einer schwangeren Frau, statt aufklärend zu wirken.

In den Fachinformationen werden zu meist tierexperimentelle Studien oder Kasuistiken beschrieben. Jedoch können tierexperimentelle Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden, Kasuistiken zu Fehlbildungen und Ergebnisse einzelner Studien reichen meist nicht aus, um ein teratogenes Potenzial sicher zu belegen oder auszuschließen.

Generell ist es irreführend, einen Stoff allgemein als teratogen oder nicht teratogen zu klassifizieren [13]. Auf die Bedeutung einer genauen Anamneseerhebung und Beratung sowie auf die Kenntnis allgemeiner Prinzipien zur Wirkungsweise potenzieller Teratogene wurde schon 1977 hingewiesen [14].

Bei Frauen, denen im Rahmen einer Grunderkrankung zur sicheren Kontrazeption geraten wurde und die dennoch schwanger wurden, zeigt sich bei der Risikoabschätzung ein komplexes Risikoprofil. Bei Diabetes mellitus, Hyperthyreose, Epilepsie und Tumorerkrankungen kann durch die Erkrankung selbst, durch die Therapie, sowie durch die fortgeführte Kontrazeption eine Schädigung des Feten bedingt werden.

Faktoren zur Abschätzung der Teratogenität

Teratogene Schädigung in Abhängigkeit vom Genotyp

Das Ausmaß einer Schädigung in der Schwangerschaft durch toxische Einflüsse ist vom embryonalen Genotyp abhängig. Dies wurde u. a. durch die Untersuchung von Zwillingen alkoholkranker Mütter belegt: Die Konkordanz für das Auftreten des fetalen Alkoholsyndroms ist bei eineiigen Zwillingen höher als bei zweieiigen Zwillingen [15].

Auch der mütterliche Genotyp führt über Variationen in der Enzymausstattung zu unterschiedlicher Metabolisierung exogener Noxen: Der genetisch be-

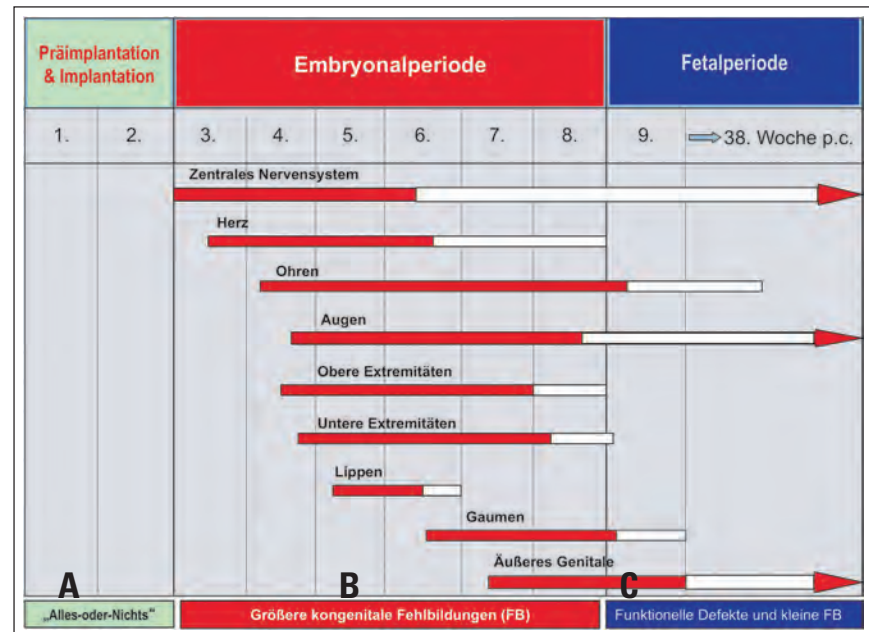


Abbildung 2: Meilensteine der Embryonalentwicklung und Anfälligkeit gegenüber Teratogenen. Mod. nach [18].

dingte Mangel des Enzyms Epoxidhydrolase spielt z. B. eine wichtige Rolle bei den durch Phenytoin ausgelösten Fehlbildungen [16].

Die unterschiedliche genetische Ausstattung verschiedener Spezies erklärt auch Abweichungen in der Reaktion auf toxische Einflüsse zwischen Mensch und Tier, sodass Analogieschlüsse zur Schädigung menschlicher Feten aus Tierversuchen nur bedingt gezogen werden können. Im Zeitalter des „Whole Genome Sequencing“ ist ein weiterer Wissenszuwachs über die Verträglichkeit von Medikamenten je nach spezifischem Genotyp anzunehmen [17].

Für die hormonelle Kontrazeption sind solche mütterlichen, genetisch determinierten Faktoren, die mögliche Auswirkungen der Sexualsteroiden auf den Feten verstärken könnten, jedoch nicht bekannt.

Zeitpunkt der Schädigung/Sensible Phase

Die Empfindlichkeit des Embryos gegenüber toxischen Einflüssen hängt von seinem Entwicklungsstadium ab. In den ersten beiden Wochen nach Konzeption werden eventuelle Schäden aufgrund der Pluripotenz der Zellen repariert oder die Frucht stirbt bei einer ausgeprägten Noxe ab. Das Fehlbildungsrisiko wird in dieser Phase für gering gehalten (Alles-oder-Nichts-Prinzip). Dieses Prinzip ist praxisrelevant, da bei Einwirkung einer Noxe in diesem Zeitfenster eine weitge-

hend günstige Prognose für das erwartete Kind gegeben werden kann. Zu berücksichtigen ist allerdings die biologische Halbwertszeit mancher Medikamente, die trotz abgeschlossener Therapie noch über längere Zeit auf die Frucht einwirken können. Während der Organogenese (Tag 15–56 *post conceptionem*) besteht die größte Sensibilität gegenüber exogenen Noxen. In dieser Phase werden die meisten Fehlbildungen ausgelöst [14] (Abb. 2). Für die Thalidomidexposition liegt das kritische Zeitfenster zwischen Tag 20–36 nach der Konzeption, entsprechend 34–50 Tage nach der Menstruation [19]. Das Fehlbildungsmuster korreliert mit dem Einnahmetag (z. B. Peromelie bei Einnahme zwischen Tag 38 und 40 p. m., Herzfehler hingegen zwischen Tag 41 und 43 p. m.) [20]. In der Fetalperiode nimmt die Empfindlichkeit der Frucht gegenüber exogenen Noxen zwar ab, jedoch können auch in dieser Zeit schwerwiegende Funktionsstörungen der kindlichen Organe entstehen. Als Beispiele sind Intelligenzdefekte unter Alkohol, Blei und Methylquecksilber zu nennen. Als weiteres Beispiel führen ACE-Hemmer nur am Ende der Schwangerschaft zu fetalem Nierenversagen und Oligohydramnion [21].

Gestagene wurden mit verschiedenen Fehlbildungen und Störungen der Organentwicklung in Verbindung gebracht. Eine mögliche Störung der Herzentwicklung nach Einnahme oraler Kontra-

zeptiva in der Frühschwangerschaft mit Entstehung des VACTERL-Syndroms wurde in mehreren Studien vermutet [22]. Weitere Analysen deuteten jedoch schon wenig später auf das Fehlen einer Kausalität hin [23]. Eine Fall-Kontroll-Studie mit mehr als 1370 Kindern mit Fehlbildungen vs. 2868 Kontrollen zeigte kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen durch die fortgesetzte Einnahme oraler Kontrazeptiva in der Frühschwangerschaft [24].

Auch vermutete Assoziationen der fortgesetzten Einnahme von Kontrazeptiva in der Schwangerschaft und Extremitätenfehlbildungen (z. B. Fall-Kontroll-Studie aus Australien von Krickler et al. [25]) haben sich nicht bestätigt.

Die sensible Phase für die Entwicklung der Sexualorgane liegt um Woche 8 nach der Konzeption (10. SSW). Die teratogene Wirkung von Sexualsteroiden, als Diagnostikum, Therapeutikum in der Schwangerschaft oder akzidentell eingenommen, wird kontrovers diskutiert. Insbesondere geht es hier aber auch um die versehentliche Einnahme von oralen hormonalen Kontrazeptiva bei nicht erkannter Frühschwangerschaft. Das vermehrte Auftreten von Fehlbildungen im Bereich des Genitals durch synthetische Gestagene wurde durch Wilkens et al. [26] beschrieben. Aktuell sind teratogene Effekte auf das Urogenitalsystem bei modernen niedrig dosierten Gestagenen nicht zu erwarten [27]. Eine detaillierte Übersicht über die Studien wird im Abschnitt „Risiken für das Kind in Abhängigkeit der kontraceptiven Methode“ gegeben.

Dosis

Die Störung der embryonalen Differenzierung nimmt proportional zur Dosis der embryotoxischen Substanz zu. Aufgrund der Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit wird nach Überschreiten einer Schwellendosis zunächst der teratogene Bereich erreicht, danach folgt der embryotale bzw. maternal toxische Bereich [11].

Dieser Dosis-Wirkungs-Effekt kann möglicherweise auch die Differenzen von älteren und aktuelleren Studienergebnissen zur Teratogenität von Gestagenen erklären. Niedrig dosierte Gestagene, in Kombination bzw. isoliert oder als postkoitale Kontrazeption, bergen nach heutigem Wissen kein erkennbares fetales Risiko [z. B. 28, 29].

Expositionsweg

Ob exogene Noxen den Embryo erreichen, hängt von ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften ab. In Abhängigkeit von der Molekülgröße passiert z. B. das Antikoagulans Phenprocoumon sehr gut die Plazentaschranke, während Heparin (auch in der niedermolekularen Variante) nicht diaplazentar übergeht. Je lipophiler eine Substanz ist, desto eher geht sie vom mütterlichen in das kindliche Kompartiment über (z. B. gute Plazentagängigkeit von organischen Quecksilberverbindungen im Gegensatz zu anorganischem Quecksilber). Ein bekanntes Beispiel für die Abhängigkeit des teratogenen Potenzials von der Applikationsform ist die früher praktizierte Injektion von Methylenblau in die Amnionflüssigkeit zur Markierung der Feten bei der Pränataldiagnostik von Zwillingen. Während Methylenblau bei oraler Aufnahme als unschädlich gilt, führte sie nach einer Amnioninjektion bei den exponierten Feten zu hohen Raten von Darmatresien [30].

Theoretisch könnte eine lokal verstärkte Wirkung bei vaginaler Applikation von hormonellen Kontrazeptiva denkbar sein. Aufgrund der niedrigen intrauterinen Spiegel von Ethinylestradiol (EE) und Etonogestrel bei Anwendung des vaginalen Kontrazeptionsrings [31] ist jedoch eine Erhöhung des Risikos im Vergleich zur oralen Kontrazeption theoretisch nicht zu erwarten.

■ Schwangerschaftsrisiken durch kontraceptive Maßnahmen

Im Folgenden werden Risiken für die Mutter, den Schwangerschaftsverlauf und für die Entwicklung des Kindes für die einzelnen kontraceptiven Methoden beschrieben.

Risiken für das Kind in Abhängigkeit der kontraceptiven Methode

Eine Übersicht über die mögliche Teratogenität von Steroidhormonen, die im Tierversuch und in klinischen Studien untersucht wurde, geben Rabe und Runnebaum [32].

Gestagene werden in der Schwangerschaft seit Jahrzehnten therapeutisch zur Verhinderung von Fehl- und Frühgebur-

ten eingesetzt. Zunächst wurden hochdosierte synthetische Gestagene verwendet, aktuell wird im Wesentlichen das natürliche Progesteron angewendet. Im Rahmen der Sterilitätsbehandlung kommt zusätzlich noch Dydrogesteron bei einer Corpus-luteum-Insuffizienz in Betracht.

Für den therapeutischen Einsatz von Östrogenen in der Schwangerschaft besteht keine Indikation. Die früher zur Abortprophylaxe in der Frühschwangerschaft eingesetzten synthetischen Östrogene, z. B. Diethylstilbestrol, werden seit Bekanntwerden des späteren Vaginalkarzinomrisikos bei den weiblichen Kindern nicht mehr angewandt [33, 34].

Der erste Bericht über eine Maskulinisierung weiblicher Kinder im Zusammenhang mit der Behandlung der Mutter mit Gestagenen während der Schwangerschaft wurde 1958 veröffentlicht [26]. Seitdem wurde eine Vielzahl von Veränderungen im Genitalbereich bei weiblichen Kindern nach Anwendung verschiedener Gestagene oder Östrogene bzw. Kombinationen vermutet und beschrieben [35–39]. In Bezug auf Störungen der Entwicklung des männlichen Feten durch Feminisierung bzw. Entwicklung einer Hypospadie nach Einnahme oraler kombinierter Kontrazeptiva oder Verabreichung von Sexualhormonen in der Schwangerschaft ist die Studienlage nicht einheitlich (Tab. 3).

Besonders in den 1970er- und 1980er-Jahren wurden verschiedene Studien bekannt, die ein theoretisches Risiko für Fehlbildungen (Herz, Extremitäten, Urogenitaltrakt) diskutierten. So berichteten Rothman et al. [40] und Ferencz et al. [41] über kardiale Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Sexualsteroiden in der Schwangerschaft.

Studien zu Risiken der oralen Kontrazeption in der Frühschwangerschaft zeigen keine Tendenz für eine generell erhöhte Teratogenität (Tab. 4).

In einer Übersichtsarbeit fasst Brent [27] die epidemiologischen Studien, Studien am Tiermodell und Ergebnisse der Grundlagenforschung zusammen und resümiert, dass die derzeit klinisch verwendeten Gestagene keine extragenitalen Fehlbildungen hervorrufen. Dieser Verdacht war ursprünglich in den späten

Tabelle 3: Übersicht über Studien zur Maskulinisierung von weiblichen Feten bei Einnahme von Sexualsteroiden in der Schwangerschaft zur Abortprophylaxe.

Autor/Jahr	Anzahl von Fehlbildungen	Sexualsteroid
Wilkens et al. (1958) [26], Wilkens (1960) [37]	70 Fälle von fetaler Maskulinisierung nach therapeutischer Gabe von synthetischen Gestagenen, davon 25 nach Gabe von kombinierten OC	Synthetische Gestagene (17 α -Ethinyltestosteron, 17 α -Ethinyl-19-nortestosteron)
Grumbach et al. (1959) [36]	18 weibliche Feten mit Maskulinisierung des äußeren Genitales	9 Fälle 19-Nor-17 α -ethinyltestosteron 1 Fall Norethynodrel 8 Fälle 17 α -Ethinyltestosteron
Hayles & Nolan (1958) [35]	2 Fallberichte	Progesteron
Mortimer (1960) [38]	2 Fallberichte	10 mg Norethisteron und 100 μ g EE (11–34 SSW), 50 μ g EE, 10 mg Norethisteron
Mortimer (1960) [38]	3 Fallberichte	11 mg Norethisteron und 100 μ g EE (11–34 SSW)
Voorhess (1967) [39]	2 Fallberichte	Ortho-Novum 10–20 mg (100 mg Norethisteron, 60 μ g Mestranol)

Tabelle 4: Übersicht über Studien zur Assoziation von Hypospadie und Einnahme von oralen Kontrazeptiva in der Frühschwangerschaft.

Autor/Jahr	Studie (Ort, Studiendesign)	Sexualsteroid	OR	Kommentar
Sweet et al. (1974) [42]	USA, Fallkontrollstudie 1940–1970	–	–	Keine Assoziation zur Einnahme oraler Kontrazeptiva (nur 9 Frauen mit Einnahme in den letzten 9 Monaten vor Schwangerschaft)
Monteleone et al. (1981) [43]	Lateinamerika, Matched control Studie mit (324/423,839) Häufigkeit von Hypospadien 7,6/10.000 Lebendgeburten (1967–1975)	Retrospektive Analyse von Risikofaktoren, Analyse nach Einnahme von Medikamentenklassen in der SS: Sexualsteroid 24/314 Fälle mit Fehlbildungen vs. 12/319 Kontrollen	OR für isolierte Hypospadie und Einnahme von Sexualsteroiden: 2,2 (95 %-CI: 1,0–4,9)	Fragl. Assoziation zur oralen Kontrazeption
Polednak & Janerich (1983) [44]	Matched-control-Studie mit 99 Indexfällen (Fehlbildungen) und Kontrollen (1968–1974)	Anzahl von SS: 7 Schwangerschaftstests, therapeutische Hormongabe bei 40 Frauen, 1 Pilleneinnahme in 1. Trimenon	RR 3,5 für Hypospadie nur bei hormonellem SS-Test	Kein Zusammenhang mit oraler Kontrazeption in der SS, aber n = 1
Katz et al. (1985) [45]	Beobachtungsstudie mit 1608 Schwangeren mit Progesterontherapie im 1. Trimenon (1970–1979)	Therapeutische Gestagen-therapie in Frühschwangerschaft bei vaginaler Blutung (79,2 % MPA 20 mg bis 10 SSW, dann 30 mg MPA oder 17-Hydroxy-Progesteron i.m. (500 mg)	Fehlbildungsrate für Hypospadie in Therapie- und Kontrollgruppe 9/1608 (5,6 %) vs. 9/1146 (7,9%)	Kein Zusammenhang mit Fehlbildungen bei therapeutischer Gestagengabe in Frühschwangerschaft
Källen (1988) [46]	Schweden, Fallkontrollstudie an 188 Fällen mit Hypospadie vs. 376 Kontrollen (1982–1983)	Prospektive Daten aus Schwangerschaften bei Frauen mit Fehlbildungen	5/188 Frauen mit OC-Einnahme in der SS, vs. 6/376	Keine Assoziation zu Einnahme oraler Kontrazeptiva oder liegendem IUD
Källen (1991) [47]	Internationale Meta-Analyse, etwa 2200 Paare	–	0/188 liegendes IUD bei SS-Eintritt vs. 2/376	Keine Assoziation zwischen oralen Kontrazeptiva in der Frühschwangerschaft und Hypospadie

1960er- und 1970er-Jahren geäußert worden, als eine Vielzahl epidemiologischer Studien veröffentlicht wurde, bei denen schwangere Frauen zahlreiche Sexualsteroiden eingenommen hatten. Die nach diesen Schwangerschaften geborenen Kinder zeigten eine erhöhte Inzidenz extragenitaler angeborener Fehlbildungen (VACTERL-Syndrom). So berichteten z. B. Rothman et al. [40] mit einer Odds Ratio von 1,5 (90 %-CI: 1,0–2,1).

Die FDA (Federal Drug Agency) hatte daraufhin sowohl für Gestagene als auch für kombinierte orale Kontrazeptiva in der Arzneimittelinformation einen Hinweis gefordert, dass bei Kindern von Frauen mit Einnahme von oralen Kontrazeptiva in der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko von Neuralrohrdefekten und kongenitalen Herzfehlern auftreten kann. Diese Warnung wurde bei klarer Studienlage erst 1999 von der FDA wieder aufgehoben [27]. Aufgrund der

ähnlichen Zusammensetzung und pharmakologischen Wirkung der kombinierten Kontrazeptionspflaster und des kombinierten Vaginalrings kann Ähnliches angenommen werden wie für kombinierte orale Kontrazeptiva.

Aufgrund einer aktuellen Analyse von 179 Schwangerschaften mit fortgeführter Kontrazeption in den ersten Schwangerschaftsmonaten aus einem Kollektiv von fast 10.000 Kindern mit Fehlbildun-

gen in den USA ist die Diskussion bzgl. des Fehlbildungsrisikos durch hormonelle Kontrazeptiva wieder eröffnet worden [48].

Diskutiert wurden Summationseffekte oraler Kontrazeptiva und anderer Risikofaktoren für eine Erhöhung der Fehlbildungsrate, wie niedriger sozialer Status, Nikotinabusus, niedriges mütterliches Gewicht (z. B. nach [24, 49]).

Der Aspekt der fetalen Programmierung bei Anwendung von synthetischen Gestagenen in der Schwangerschaft wird bei Pardthaisong et al. [50] untersucht. Diskutierte Aspekte sind Wachstum, postnatale Entwicklung und sexuelle Orientierung.

In der REPROTOX-Datenbank (www.reprottox.org) konnte 2001 in einer großen Zahl von insgesamt 13 Berichten kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von KOK (kombinierte orale Kontrazeptiva) bzw. Gestagenen kurz vor oder während der Schwangerschaft und dem vermehrten Auftreten von angeborenen Herzfehlern oder anderen nicht-genitalen Fehlbildungen gefunden werden. Es gibt weitere Übersichtsarbeiten mit einer viel größeren Sammlung von Fallberichten, aus denen die folgenden Studien besprochen werden sollen.

Raman-Wilms et al. [29] konnten aus 168 Artikeln für die Meta-Analyse nur 14 Studien (7 Kohorten- und 7 Fall-Kontroll-Studien) mit insgesamt 65.567 Frauen einschließen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Exposition mit Sexualhormonen im Allgemeinen oder speziell KOKs im ersten Trimester und dem Auftreten von Fehlbildungen des äußeren Genitalbereichs gibt. Somit sollten Frauen, die Sexualhormone nach der Konzeption einnehmen, darüber aufgeklärt werden, dass es kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen der Genitaldifferenzierung gibt.

Auf Grundlage der Ergebnisse der damals aktuellen Studien ist es nach McCann und Potter [55] unwahrscheinlich, dass fetale Anomalien oder Entwicklungsstörungen wegen einer versehentlichen Verwendung von POP (reine Gestagenpräparate) während der Schwangerschaft auftreten.

Eine detaillierte Literaturübersicht von Simpson und Phillips [56] über die 18 wichtigsten prospektiven Studien zur Bewertung der Auswirkungen einer Gestagenexposition während der Schwangerschaft ergab, dass die verabreichten Hormondosen nicht teratogen waren.

Bracken [57] analysierte einen Datensatz von 6102 Frauen nach Hormonexposition und 83.167 Frauen ohne Hormonexposition in der Schwangerschaft. Der Autor weist darauf hin, dass es unwahrscheinlich ist, dass eine einzige Quelle des Bias alle Studien systematisch beeinflusst haben könnte. Letztlich wird festgestellt, dass das relative Risiko für alle Fehlbildungen aus den 12 prospektiven Kohortenstudien für exponierte oder nicht exponierte Frauen identisch ist. Der fehlende Zusammenhang zwischen oralen Kontrazeptiva und Geburtsschäden in prospektiven Studien stimmt mit den Ergebnissen der meisten der besser konzipierten Fall-Kontroll-Studien überein.

Nach Wilson u. Brent [23] sind die wichtigsten teratogenen Fehlbildungen durch Sexualhormone Anomalien von Herz, Extremitäten, Wirbelkörpern und Gastrointestinal-Trakt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es keinen Zusammenhang zwischen oralen Kontrazeptiva und Geburtsschäden auf der Grundlage der Ergebnisse verschiedener Studien gibt. Auch die Analyse umfangreicher Daten ergab keinen Anstieg in der Häufigkeit der vermuteten Missbildungen in Abhängigkeit von der Verordnung von KOKs. Es wird darauf verwiesen, dass Sexualhormone spezifische Hormonrezeptoren hauptsächlich im Bereich des Reproduktionstraktes besitzen und eine Rezeptorbindung im Bereich des nicht-genitalen Gewebes und somit Fehlbildungen in diesem Bereich eher unwahrscheinlich sind.

Tiertoxikologische Zusammenfassung

Maier und Herrmann [58] stellen fest, dass seit der Einführung der Pille verschiedene Kombinationen von synthetischen Östrogenen und Gestagenen in KOKs verwendet wurden. Die alleinige Gabe von Ethinylestradiol (EE) bzw. Norethisteron (NET) oder in Kombination haben nur eine geringe akute und chronische Toxizität. Diese Substanzen sind auch nicht teratogen, wenn sie in Kombination gegeben werden. Insgesamt zeigten die Daten aus Tierversu-

chen, dass die langfristige Exposition gegenüber EE- und NET-Formulierungen nur ein sehr geringes Gesundheitsrisiko beim Menschen darstellt.

Reversibilität der Methode

Die kurzfristig reversiblen Methoden zur Schwangerschaftsverhütung, wie orale kombinierte Kontrazeption (Pille), Minipille und östrogenfreie Pille, Hormonpflaster und Vaginalring, können bei Erkennen einer ungeplanten Schwangerschaft sofort abgesetzt bzw. entfernt werden. Auch Hormonimplantate können bei Feststellung der Schwangerschaft kurzfristig entfernt werden, die Wirkung von Depotspritzen ist jedoch für die Dauer der Wirkung von mindestens 3 Monaten nicht beeinflussbar.

Maternale Risiken durch eine ungewollte Schwangerschaft trotz Kontrazeption sind bei liegendem Intrauterinpressar gegeben, sofern dieses nicht entfernt werden kann. Das Risiko für eine extrauterine Schwangerschaft ist mit 6 % deutlich erhöht [51]. Auch ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, Frühgeburten und Infektionen bei liegendem Kupfer-IUP werden beschrieben [52, 53]. Auf das Vorgehen bei Schwangerschaft mit liegendem IUP wird unter später eingegangen.

■ **Übersicht über kontraceptive Methoden (Fachinformationen/Risikohinweise)**

Eine Übersicht über die einzelnen kontraceptiven Methoden, bei denen im Gegensatz zu Barrieremethoden oder Zeitwahlmethoden methodenbedingt eine Schädigung der Schwangerschaft anzunehmen sein könnte, gibt Tabelle 5. Zur vereinfachten Übersicht zu Arzneimitteln werden in Deutschland Kurzinformationen für Ärztinnen und Ärzte in der „Roten Liste“ leicht verfügbar gemacht. Pro Medikamentengruppe können Risikogruppeneinteilung vorgenommen werden (Tab. 6). Auch in den Fachinformationen werden Anmerkungen zur Nutzung in Schwangerschaft und Stillzeit gemacht.

Für Kontrazeptiva werden zusätzlich verschiedene Therapiegruppen in der „Roten Liste“ angegeben:

O10: Östrogen-Gestagen-Kombinationen

„Schwangerschaft: Kontraindiziert. Vor Therapiebeginn ist eine Schwanger-

Tabelle 5: Methoden zur Kontrazeption mit möglicher Wirkung auf eine Schwangerschaft.

Östrogen-Gestagen-Präparate			
Oral		Verschiedene orale Kontrazeptiva	Orale Applikation von Ethinylestradiol oder Estradiolvalerat und einem Gestagen
Vaginal		NuvaRing® Circlet®	Vaginale Applikation von Ethinylestradiol und einem Gestagen
Transdermal		EVRA®	Transdermale Applikation von Ethinylestradiol und einem Gestagen
Reine Gestagene			
Oral	Niedrigdosierte Gestagene	28 mini® Microlut®	Kontinuierliche Anwendung niedriger Gestagendosen ohne Ovulationshemmung
	Mittelhoch dosierte Gestagene	Cerazette® Tevanette® Yvette® Jubrele®	Kontinuierliche Anwendung von Gestagenen mit Ovulationshemmung
Parenteral (subkutan)		Implanon®/Implanon NXT®	Freisetzung von Gestagenen aus einem Hormonimplantat
Parenteral (i.m.)	Hochdosierte Depotgestagene	Depot Clinovir® Sayana® Noristerat®	Gestagen-Depotspritzen mit 2- oder 3-Monatswirkung
Intrauterin	Niedrige systemische Wirkung	Mirena® Intrauterinsystem	Lokale intrauterine Freisetzung von geringen Gestagendosen ohne Ovulationshemmung
Nicht hormonelle Kontrazeptiva			
Kupfer-IUD			
Spermizide			
Postkoitale Kontrazeption			
Rein gestagenhaltige postkoitale Pille			
Ulipristalacetat			

schaft auszuschließen. Bei Eintritt einer Schwangerschaft oder Verdacht darauf ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Die meisten bis heute durchgeführten epidemiologischen Studien haben keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen ergeben, jedoch sind unerwünschte hormonelle Wirkungen auf die Entwicklung des Urogenitaltraktes nicht völlig auszuschließen.“

„Es besteht das Risiko unerwünschter hormonspezifischer Wirkungen auf die Frucht beim Menschen.“

G3: Gestagene als Kontrazeptivum

„Schwangerschaft:

- Kontraindiziert. Störung der Entwicklung der Geschlechtsorgane (in niedriger Dosierung, z. B. Minipille, nicht zu befürchten).
- Hinweis: Strenge Indikationsstellung bei Extrauterin gravidität in der Anamnese.“

I30a: Intrauterinpressare

„Schwangerschaft:

- Kontraindiziert. Erhöhtes Risiko einer Sepsis und eines spontanen Abortes.
- Kontraindiziert bei Extrauterin graviditäten in der Anamnese. Erhöhtes Ri-

siko von Extrauterin graviditäten unter IUP.“

Östrogen-Gestagen-Präparate

Orale Kombinationskontrazeptiva

(s. Tab. 7)

Beispielpräparate: Aida®, Yasmin®, Microgynon®, Valette®, Maxim®, Zoely®, Qlaira®, Belara®

Risikohinweis („Rote Liste“) (5.4.2012): O10: Östrogen-Gestagen-Kombinationen (s.o.) (Beispiel für gesamte Gruppe)

Fachinformation Belara® (Gedeon-Richter) (Stand 05/2011): „Belara® ist in der Schwangerschaft nicht angezeigt. Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter Therapie mit Belara® eine Schwangerschaft ein, ist das Präparat sofort abzusetzen. Bisher haben sich aus den umfangreichen epidemiologischen Studien klinisch keine Hinweise auf teratogene und fetotoxische Wirkungen ergeben, wenn Estrogene in Kombination mit anderen Progestagenen in ähnlicher Dosierung, wie sie in Belara® vorliegen, versehentlich während der Schwangerschaft eingenommen wurden.“

Kommentar:

Bei Feststellung einer Schwangerschaft trotz Kontrazeption mit oralen Kombinationspräparaten sollte die Einnahme sofort beendet werden. In einer Meta-Analyse von Raman-Wilms et al. [29] mit 14 Studien, davon 7 Kohorten- und 7 Fall-Kontroll-Studien, mit 65.567 Frauen fand sich in Bezug auf Fehlbildungen des äußeren Genitales ein relatives Risiko (RR) von 1,09 (95 %-CI: 0,9–1,32) in der Gesamtgruppe und ein RR von 0,98 (95 %-CI: 0,24–3,94) in einer Subanalyse von Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva in der Frühschwangerschaft eingenommen hatten. Die Autoren folgerten daraus, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Exposition mit Sexualhormonen (oder speziell hormonellen Kontrazeptiva) im ersten Trimester und Fehlbildungen des äußeren Genitales gibt.

Die Meta-Analyse von Raman-Wilms et al. [29] bezog sich auf ältere, größtenteils höher dosierte Präparate mit einem Anteil von > 50 µg Ethinylestradiol und höherdosierten Gestagenen. Es ist zu erwarten, dass dies auch auf moderne niedrigdosierte orale Kontrazeptiva mit einem Östrogenanteil von < 50 µg zutrifft, obgleich hierbei zum Teil neue

Tabelle 6: Klassifikation von Medikamenten in Risikogruppen zur Schwangerschaft laut Arzneimittelverzeichnis „Rote Liste“ (Chiffre-Nr. in Klammer) (Stand 5.4.2012)

Chiffre bzgl. Medikamentsicherheit	Beschreibung	Beispiele
Gravidität 1 (Gr 1)	Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben. Auch der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.	
Gravidität 2 (Gr 2)	Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben.	
Gravidität 3 (Gr 3)	Bei umfangreicher Anwendung am Menschen hat sich kein Verdacht auf eine embryotoxische/teratogene Wirkung ergeben. Der Tierversuch erbrachte jedoch Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen. Diese scheinen für den Menschen ohne Bedeutung zu sein.	
Gravidität 4 (Gr 4)	Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.	Arzneimittel erst kurz im Handel, keine ausreichenden Erfahrungen.
Gravidität 5 (Gr 5)	Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor.	
Gravidität 6 (Gr 6)	Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.	
Gravidität 7 (Gr 7)	Es besteht ein embryotoxisches/teratogenes Risiko beim Menschen (1. Trimenon).	
Gravidität 8 (Gr 8)	Es besteht ein fetotoxisches Risiko beim Menschen (2. und 3. Trimenon).	Diuretika, Tetracykline
Gravidität 9 (Gr 9)	Es besteht ein Risiko perinataler Komplikationen oder Schädigungen beim Menschen.	Ergotalkaloide, Prostaglandin-synthesehemmer, Sulfonamide
Gravidität 10 (Gr 10)	Es besteht das Risiko unerwünschter hormonspezifischer Wirkungen auf die Frucht beim Menschen.	Antiandrogen-wirksame Gestagene (Androcur)
Gravidität 11 (Gr 11)	Es besteht das Risiko mutagener/karzinogener Wirkung.	Stilbestrol

Gestagene (z. B. Drospirenon) eingesetzt werden, die bei den früheren Studien nicht verfügbar waren. Siehe auch weitere Studien, die im vorherigen Kapitel besprochen wurden.

Orale Kontrazeptiva auf Basis von Estradiol

Estradiolvalerat-haltiges orales Kontrazeptivum

Fachinformation Qlaira® (Bayer Vital) (Stand 05/2011): „Qlaira® darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden. Falls unter der Einnahme von Qlaira® eine Schwangerschaft eintritt, muss die weitere Einnahme sofort beendet werden. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen mit KOKs, die Estradiolvalerat (in der Fachinformation steht irrtümlicherweise Ethinylestradiol) enthalten, fand sich jedoch weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOKs eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von KOKs in der Schwangerschaft. Tierstudien weisen nicht auf ein reproduktionstoxikologisches Risiko hin“ (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Estradiol-haltiges orales Kontrazeptivum

Fachinformation Zoely® (MSD) (Stand 11/2011): Zoely® darf während einer

Schwangerschaft nicht angewendet werden. Falls unter der Einnahme von Zoely® eine Schwangerschaft eintritt, muss die weitere Einnahme sofort beendet werden. In den meisten epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Säuglingen, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOKs, die Estradiolvalerat (in der Fachinformation steht irrtümlicherweise Ethinylestradiol) enthielten, angewendet hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme in der Frühschwangerschaft von KOKs, die Ethinylestradiol enthielten. Klinische Daten, die aus einer limitierten Anzahl ausgetragener Schwangerschaften erhoben wurden, zeigten keine negative Auswirkung von Zoely® auf den Fötus oder das Neugeborene. In Tierstudien konnte eine Reproduktionstoxizität der Kombination aus Nomegestrolacetat/Estradiol beobachtet werden, die der Estradiol-Exposition entspricht (präklinische Daten zur Sicherheit siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Mit der Kombination wurden keine Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial durchgeführt. Nomegestrolacetat ist nicht genotoxisch.

Kommentar:

Die unbemerkte Einnahme von kombinierten oralen hormonalen Kontrazeptiva in einer Frühschwangerschaft ist kein

Grund für einen Schwangerschaftsabbruch, da das Risiko von Fehlbildungen nicht erhöht ist [59].

Präparate mit Cyproteronacetat (CPA) (Ergänzend zu den oralen hormonalen Kontrazeptiva)

Feste Kombinationspräparate: z. B. Diane-35®

Risikohinweis („Rote Liste“) (5.4.2012): O10: Östrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe oben) (z. B. Diane-35®)

Cyproteronacetat-haltiges orales Kontrazeptivum

Fachinformation Diane-35® (Bayer Vital) (Stand 9/2010): „Tritt unter der Anwendung von Diane-35® eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Die vorausgegangene Einnahme von Diane-35® ist jedoch kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch. [...] Die Gabe von Cyproteronacetat während der hormonsensiblen Differenzierungsphase der Genitalorgane verursacht nach hohen Dosierungen bei männlichen Feten Feminisierungserscheinungen. Die Beobachtung von männlichen Neugeborenen, die intrauterin gegenüber Cyproteronacetat exponiert waren, hat keine Feminisierungserscheinungen ergeben. Dennoch ist die Schwangerschaft eine Kontraindikation für die Anwendung von Diane-35®.“

Tabelle 7: Teratogenität bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva in der Schwangerschaft.

Veröffentlichung	Methode	Einnahme von Sexualsteroiden	Risikokalkulation	Kommentar
Ambani et al. (1977) [73]	Übersichtsartikel	–	–	Eher keine Assoziation zu chromosomalen Veränderungen und Fehlbildungen
Janerich (1980) [74]	715 Vergleiche von Kindern mit Fehlbildungen vs. gesunden Kindern, retrospektive Befragung zur Einnahme von oralen Kontrazeption	In 17 Index-Schwangerschaften hatte die Mütter in der Schwangerschaft Pille eingenommen, 8 Frauen in der Kontrollgruppe	RR 2,1 (95 %-CI: 0,85–5,7) für schwere und komplexe Fehlbildungen und Pilleneinnahme nach letzter Periode vor SS	RR 1,5 (95 %-CI: 0,92–2,3) für Fehlbildungen und Pilleneinnahme bis kurz vor Schwangerschaft
Smithells (1981) [75]	Übersichtsartikel	–	–	Eher kein teratogenes Potential
Harlap et al. (1985) [49]	Analyse von 33.551 Schwangerschaftsdaten mit Kindern mit Fehlbildungen. Einnahme von oralen Kontrazeptiva in 814 Schwangerschaften (1975–1977)	Teil der Kaiser-Permanent-Birth-Defects-Study; 814 SS trotz OC-Einnahme	RR für schwere Fehlbildungen 1,24 (n. s.) bei OC-Einnahme und Nichtraucher; RR 2,98 bei OC-Einnahme und Nikotinabusus	Kein eindeutiger Zusammenhang zur alleinigen OC-Einnahme in der Schwangerschaft
Katz et al. (1985) [45]	Beobachtungsstudie mit 1608 Schwangeren mit Progesterontherapie im ersten Trimenon	Therapeutische Gestagen-therapie in Frühschwangerschaft bei vaginaler Blutung (79,2 % MPA 20 mg bis 10 SSW, dann 30 mg MPA oder 17-Hydroxyprogesteron i.m. (500 mg)	Fehlbildungsrate 120/1000 in Behandlungsgruppe, bei Kontrolle 123,9/1000, schwere Fehlbildungen 63,4 vs. 71,5/1000	Kein Zusammenhang mit Fehlbildungen bei therapeutischer Gestagengabe in Frühschwangerschaft
Lammer & Cordero (1986) [76]	Fall-Kontroll-Studie mit 1091 Kindern mit Down-Syndrom	–	Ösophagusatresie und Sexualhormoneinnahme in SS (OR 2,84); Progesteron (OR 2,87); nonspecified sex hormones (OR 2,99) und hormoneller Schwangerschaftstest (OR 2,81).	–
Bracken (1990) [57]	Meta-Analyse über 12 prospektive Studien	Herzfehlbildungen Extremitätenfehlbildungen	RR 0,99 für generelle Fehlbildungen; RR 1,06 Herzfehlbildungen; RR 1,04 Extremitätenfehlbildungen	Kein teratogenes Risiko
Czeizel (1994) [77]	Fall-Kontroll-Studie 1975–1978 in Ungarn nach gehäufter Auftreten von Extremitätenfehlbildungen	555 Indexfälle verglichen mit 555 Kontrollen ohne Extremitätenfehlbildungen. Pilleneinnahme 1–2 Monate vor und in der Schwangerschaft	22,6 % perikonzeptionelle Pilleneinnahme bei Indexfällen, vs. 12,9 % bei Kontrollen	Nach Einführung einer Aufklärungskampagne gegen Pilleneinnahme in der Schwangerschaft keine Assoziation mehr
Li et al. (1994) [78]	118 Fälle mit urogenitalen Fehlbildungen im Vergleich zu 369 Kontrollen (1990–1991)	9/118 (7,6 %) Frauen haben Kontrazeptiva eingenommen im Vgl. zu 8/369 (2,2 %); 8 COC; 1 × POP	OR 4,8 (95 %-CI: 1,6–14,1)	Nur geringe Anzahl von Frauen mit OC-Einnahme
Raman-Wilms et al. (1995) [29]	Literaturübersicht (bis 1992) über 168 Artikel.	14 Studien mit 65.567 Frauen wurden eingeschlossen	Genitale Fehlbildungen bei OC-Einnahme; OR 0,98 (CI 0,24–3,94)	Keine Assoziation mit Einnahme von Sexualsteroiden, OC in der Schwangerschaft
Ahn et al. (2008) [79]	120 vs. 240 Kontrollen davon 15 Frauen nach Notfallkontrazeption	Fehlbildungen 3,2 % (n = 3/99) vs. 3,6 % (n = 7/193) (n.s.)	Perikonzeptionelle OC-Einnahme, auch Emergency Contraception	Perikonzeptionelle Einnahme von OC scheint das Risiko für Fehlbildungen nicht signifikant zu erhöhen.
Waller et al. (2010) [48]	USA, Befragung von 9986 Müttern von Kindern mit Fehlbildungen vs. 4000 Kontrollen (1997–2003)	Bei 179 Kindern mütterliche Einnahme von OC in den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten (5 %), keine Angaben über Art der OC	OR für hypoplastisches Linksherzsyndrom 2,3 (CI 1,3–4,3) OR für Gastroschisis 1,8 (CI 1,3–2,7)	Diskussion: möglicherweise keine Assoziation, aber zufällige Korrelation

Untersuchungen zur embryo-fetalen Entwicklungstoxizität mit der Kombination beider Wirkstoffe ergaben für eine Behandlung während der Organogenese (Behandlungsende vor Abschluss der Differenzierung der äußeren Geschlechtsorgane) keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial, das über die bekannte Beeinflussung der Differenzierung des männlichen Genitaltraktes hinausginge.“

Cyproteronacetat (CPA) im Rahmen einer Kombinationstherapie im reproduktiven Alter

Androcur® 10 mg Tabletten

Androcur® 50 mg Tabletten

Inhaltsstoff: Cyproteronacetat 10/50 mg pro Tbl.

Risikohinweis („Rote Liste“) (5.4.2012): Schwangerschaft: Gr 10: „Es besteht das

Risiko unerwünschter hormonspezifischer Wirkungen auf die Frucht beim Menschen.“

Fachkurzinformation (Stand von 06/2011): Androcur® (Cyproteronacetat 10/50 mg Tbl. Schwangerschaft und Stillzeit: „Die Anwendung von Androcur® 50 mg während der Schwangerschaft und Stillperiode ist kontraindiziert. [...]

Androcur® 50 mg darf nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden. Deshalb ist eine Schwangerschaft vor Beginn der Behandlung auszuschließen. Androcur® 50 mg Tabletten sind bei Frauen in der Geschlechtsreife stets gemeinsam mit einem Gestagen-Östrogenhaltigen Präparat anzuwenden, um den notwendigen Konzeptionsschutz zu erreichen und um unregelmäßige Blutungen zu vermeiden.“

Teratogenität: „In tierexperimentellen Untersuchungen verursachte die Gabe von CPA während der hormonsensiblen Differenzierungsphase der Genitalorgane in hohen Dosierungen Feminisierungserscheinungen bei männlichen Feten. In tierexperimentellen Untersuchungen zur Embryotoxizität ergaben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Bezogen auf 100.000 Frauenjahre wurden 0,2 Fälle berichtet, in denen männliche Feten intrauterin gegenüber CPA exponiert waren. In der Mehrzahl dieser Fälle hatten die betroffenen Frauen 2 mg CPA pro Tag während des ersten Trimesters der Schwangerschaft eingenommen. In Einzelfällen kam es zu Einnahmen von 100 mg CPA pro Tag bis ins 2. Trimester bzw. von 2 mg CPA pro Tag bis ins 3. Trimester der Schwangerschaft. In keinem dieser Fälle wiesen männliche Neugeborene Feminisierungserscheinungen auf. Dennoch ist die Gravität eine Kontraindikation für die Anwendung von Androcur®. CPA geht in die Muttermilch über. Etwa 0,2 % der maternalen Dosis können auf den gestillten Säugling übertragen werden.“

Reproduktionstoxizität: „Die vorübergehende Fertilitätshemmung bei männlichen Ratten durch die tägliche orale Behandlung ergab keine Hinweise darauf, dass nach Behandlung mit Androcur® Keimzellen in einer Weise geschädigt werden, die zu Fehlentwicklungen oder Fertilitätsstörungen bei den Nachkommen führen könnten.“

Kommentar:

Antiandrogene sind in der Schwangerschaft kontraindiziert. Eine versehentliche Applikation rechtfertigt jedoch keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch [Beate Seibert, persönliche Mitteilung 2012, Bayer Vital; 60]. Durch Ultraschallfeindiagnostik sollte die ungestörte Organentwicklung bestätigt werden.

Statement von Bayer Vital vom 27.11.2012 (persönliche Information): „Theoretisch könnte Androcur® das Risiko einer Feminisierung eines männlichen Feten erhöhen.“ Aus tierexperimentellen Untersuchungen gibt es Hinweise auf unerwünschte Nebenwirkungen bei der Sexualdifferenzierung der Föten. Die meisten Tierversuche wurden mit überhöhten Dosierungen durchgeführt, sodass die Ergebnisse nicht auf mögliche Nebenwirkungen beim Menschen übertragbar sind. Nur eine Behandlung mit 100 mg/Tag kann beim Menschen der Dosis entsprechen, bei der beim Tierversuch eine Feminisierung von Rattenföten aufgetreten ist. Bei anderen Tierarten, bei denen Zeichen einer Feminisierung beobachtet wurden, lag die Expositionsdosis eine Größenordnung höher [61]. Eine kürzlich durchgeführte Literaturrecherche ergab keinen Hinweis auf eine Feminisierung von männlichen Feten beim Menschen unter Androcur®, noch gibt es einen Beweis für eine teratogene Wirkung von Androcur®. Aufgrund der kumulativen Erfahrung mit Androcur® einschließlich der Sicherheitsdaten und der wissenschaftlichen Literatur gibt es keinen Hinweis für eine teratogene Wirkung im Zusammenhang mit Androcur®, wenn dieses während des 1. oder 2. Trimesters einer Schwangerschaft eingenommen wird. Allerdings ist Androcur® während der Schwangerschaft und Laktation kontraindiziert. In tierexperimentellen Untersuchungen (Mäusen) verursachte die Gabe von CPA in hohen Dosierungen während der hormonsensiblen Differenzierungsphase des Embryos dosisabhängig ein signifikant vermindertes fetales Gewicht sowie ein signifikant häufigeres Auftreten von Gaumenspalten und Auffälligkeiten des Urogenitaltraktes [62].

Auch bei einer Schwangerschaft unter hochdosierter Therapie mit CPA (100 mg/Tag) besteht kein Grund zu einem Schwangerschaftsabbruch [Beate Seibert, persönliche Mitteilung 2012, Bayer Vital].

Cyproteronacetat ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Eine versehentliche Applikation rechtfertigt jedoch keinen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch. Eine weiterführende Ultraschalluntersuchung sollte angeboten werden [59].

Anmerkung der Autoren:

In den o. g. Angaben zur Teratogenität wird immer nur von einer Beeinflussung der Genitaldifferenzierung, nicht aber vom Risiko anderer Fehlbildungen gesprochen. Bei Frauen im fertilen Alter sollte Androcur® immer in Kombination mit einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum, auch zur Zyklusstabilisierung, angewandt werden.

Kontraceptiver Vaginalring

Handelsnamen: NuvaRing® (MSD), Circlet® (Pfizer) (Etonogestrel 11,7 mg, Ethinylestradiol 2,7 mg)

Tägliche Freisetzungsrates: 0,12 mg Etonogestrel, 0,015 mg Ethinylestradiol

Risikohinweis („Rote Liste“) (5.4.2012): O10: Östrogen-Gestagen-Kombination (s. o.)

Kombinierte Gestagen/Östrogen-haltige Vaginalringe zur Kontrazeption

Fachinformationen NuvaRing® (MSD) (Stand 05/2011): „NuvaRing® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Tritt während der Anwendung von NuvaRing® eine Schwangerschaft ein, so muss NuvaRing® entfernt werden.“

In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva in der Frühschwangerschaft. In einer klinischen Studie mit einer geringen Anzahl an Frauen wurde gezeigt, dass trotz intravaginaler Anwendung die intrauterinen Konzentrationen der kontraceptiven Steroide bei der Anwendung von NuvaRing® den Spiegeln ähneln, die bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet wurden. [...] Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Auswirkungen auf Schwangerschaften vor, wenn während der Schwangerschaft NuvaRing® angewandt wurde.

Kommentar:

Roumen et al. [31] zeigten in einer Studie mit 8 Frauen vor einer Hysterektomie, dass bei Anwendung des vaginalen Kontrazeptionsrings über einen Zyklus die endometrialen Spiegel von Etono-

gestrel und EE niedriger sind als bei der oralen Applikation einer 30 µg Kombinationspille im gleichen Zeitraum. Analog zu den Studien zur Teratogenität der oralen Kontrazeptiva sind daher keine Auswirkungen bei Anwendung in der Schwangerschaft zu erwarten. In einer Meta-Analyse von 14 Studien, davon 7 Kohorten- und 7 Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt 1931 exponierten Frauen fand sich kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, und ebenfalls keine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva in der Frühschwangerschaft [29]. Die unter Anwendung eines kontraceptiven Vaginalrings entstehende Schwangerschaft ist nach heutigem Wissen nicht mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko behaftet, daher besteht kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch [59].

Kontrazeptionspflaster

Handelsname: Evra® (Ethinylestradiol 600 µg, Norelgestromin 6 mg)

Tägliche Freisetzungsrate: 203 µg Norelgestromin, 33,9 µg Ethinylestradiol

Risikohinweis („Rote Liste“) (5.4.2012): O10: Östrogen-Gestagen-Kombination (s. o.)

Kombiniertes Gestagen/Östrogen-haltiges Kontrazeptionspflaster

Fachinformation Evra® (Janssen-Cilag) (Stand 12/2009): „Evra® ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt. Epidemiologische Studien liefern keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Geburtsdefekte bei Kindern von Frauen, die vor der Schwangerschaft hormonelle Kontrazeptiva angewandt haben. Auch in der Mehrzahl der neueren Studien fanden sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung, wenn hormonelle Kontrazeptiva versehentlich in der frühen Schwangerschaft angewendet wurden. Für Evra® gibt es keine klinischen Daten über während der Anwendung aufgetretene Schwangerschaften, aus denen man Schlussfolgerungen über die Unbedenklichkeit in der Schwangerschaft ziehen könnte. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität“ (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Auf Grundlage der verfügbaren

Daten kann ein potenzielles Risiko für eine Maskulinisierung als Folge einer übersteigerten Hormonwirkung nicht ausgeschlossen werden. Wenn es unter Anwendung von EVRA® zu einer Schwangerschaft kommt, muss EVRA® sofort abgesetzt werden.“

Kommentar:

Aktuelle Studien zum Thromboserisiko während der Anwendung von EVRA® gehen davon aus, dass die Gesamtsteroidspiegel (Beurteilung der Pharmakokinetik durch Berechnung der Fläche unter der Ethinylestradiol-Konzentrationskurve) bei EVRA® höher liegt als unter einer üblichen Kombinationspille [63]. Dennoch lässt sich letztlich auch für die Anwendung von Evra® in der Schwangerschaft analog den oralen Kontrazeptiva kein erhöhtes teratogenes Risiko annehmen. In der Frühschwangerschaft versehentlich eingenommene kombinierte Kontrazeptiva einschließlich des Präparates Evra® erfordern weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch zusätzliche Diagnostik [59].

Reine Gestagenpräparate

Minipille (reine Gestagenpille)

Handelsname: 28 mini® (Levonorgestrel 0,03 mg)

Risikohinweis („Rote Liste“) (5.4.2012): G 3: „Gestagene als Kontrazeptivum. Kontraindiziert in Schwangerschaft. Störung der Entwicklung der Geschlechtsorgane (in niedriger Dosierung, z. B. Minipille nicht zu befürchten)“.

G 3b: Gestagene als Kontrazeptivum (s. o.).

Bsp.: 28 mini®

Fachinformationen (Stand 03/2011): „28 mini® darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden. Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter der Anwendung eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Daten aus einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften zeigen für Levonorgestrel allein keine nachteilige Wirkung auf den Fötus. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Unerwünschte hormonelle Wir-

kungen auf die Entwicklung des Urogenitaltraktes sind nicht völlig auszuschließen, jedoch haben die meisten bis heute durchgeführten epidemiologischen Studien weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, noch Hinweise auf eine embryotoxische oder teratogene Wirkung ergeben, wenn Gestagene in Dosierungen, wie sie in 28 mini® vorliegen, versehentlich während der Schwangerschaft eingenommen wurden.“

Kommentar:

Die meisten bis heute durchgeführten epidemiologischen Studien haben keine Hinweise auf eine embryotoxische oder teratogene Wirkung ergeben, wenn Gestagene (z. B. Levonorgestrel) in Dosierungen, wie sie in 28 mini® vorliegen, versehentlich während der Schwangerschaft eingenommen wurden [29, 55, 57, 64]. Klinische Studien mit dem gleichen Gestagen, das allerdings durch ein subdermales Freisetzungssystem (Norplant®) gegeben wurde, zeigten keine Hinweise auf eine Teratogenität von Levonorgestrel [65]. In der Frühschwangerschaft versehentlich eingenommene Gestagen-Kontrazeptiva erfordern weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch zusätzliche Diagnostik [59].

Orale Gestagene mit Ovulationshemmung

Handelsname: Cerazette® (Desogestrel 75 µg/Tbl.), Tevanette®, Jubrelle®, Yvette®

Risikohinweis („Rote Liste“) (5.4.2012): G3: Gestagene als Kontrazeptivum (s. o.).

Orale Gestagene mit Ovulationshemmung

Fachinformation Cerazette® (MSD) (Stand 05/2011): „Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass sehr hohe Dosen gestagener Substanzen eine Vermännlichung von weiblichen Feten hervorrufen können. Aus umfangreichen epidemiologischen Studien ergab sich weder ein erhöhtes Missbildungsrisiko für Kinder, deren Mütter KOK vor der Schwangerschaft einnahmen, noch wenn eine unabsichtliche Einnahme während der Frühschwangerschaft stattfand. Pharmakovigilanz-Daten der verschiedenen Desogestrel-haltigen KOK zeigen ebenfalls kein erhöhtes Risiko.“

Kommentar:

Desogestrel scheint nicht mit einem erhöhten teratogenen Risiko verbunden zu sein. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Gestagen in der Schwangerschaft wurden nämlich mit NETA in Kombination mit EE von Briggs et al. (1983) [66] an Ratten durchgeführt. Darunter konnte lediglich lokal im Bereich des äußeren Genitales, nicht aber systemisch, eine veränderte Affinität zu den Androgenrezeptoren gezeigt werden.

Die in der Fachinformation zitierten epidemiologischen Studien zur Gestagentherapie in der Schwangerschaft und KOK-Einnahme in der Schwangerschaft ergaben kein eindeutiges Fehlbildungsrisiko für die Schwangerschaften. In der Frühschwangerschaft versehentlich eingenommene Gestagen-Kontrazeptiva einschließlich Cerazette® erfordern weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch zusätzliche Diagnostik [59].

Hormonimplantate

Handelsname: Implanon®, Implanon NXT® (Etonogestrel 68 mg)

Tägliche Freisetzungsrate: Initial 60–70 µg Etonogestrel, am Ende des 3. Jahres ca. 25–30 µg Etonogestrel.

Risikohinweis („Rote Liste“) (5.4.2012): **G3a:** Gestagene als Kontrazeptivum.

Schwangerschaft: Kontraindikation. Tritt während der Anwendung von Implanon NXT eine Schwangerschaft ein, Implantat entfernen.

Gestagen-haltige subdermale Hormonimplantate

Fachinformation Implanon NXT® (MSD) (Stand 05/2011): „Implanon NXT ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt. Tritt während der Anwendung von Implanon NXT eine Schwangerschaft ein, sollte das Implantat entfernt werden. Tierversuche haben gezeigt, dass sehr hohe Dosen gestagenartiger Substanzen zu einer Maskulinisierung weiblicher Föten führen können. Umfangreiche epidemiologische Studien haben weder ein erhöhtes Risiko von Geburtsschäden bei Kindern gezeigt, deren Mütter vor der Schwangerschaft orale Kontrazeptiva benutzt haben, noch teratogene Effekte, wenn orale Kontra-

zeptiva während der Schwangerschaft irrtümlich angewendet wurden. Obwohl dies wahrscheinlich für alle oralen Kontrazeptiva zutrifft, ist nicht klar, ob dies auch für Implanon NXT® gilt. Arzneimittelsicherheitsdaten zu verschiedenen Etonogestrel- und Desogestrel-haltigen Produkten (Etonogestrel ist ein Metabolit von Desogestrel) weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko hin.“

Kommentar:

Etonogestrel ist der wirksame Metabolit von Desogestrel. Somit ist das Risiko am ehesten mit der rein Gestagen-haltigen oralen Kontrazeption mit Desogestrel zu vergleichen. Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien zur Teratogenität von Desogestrel und Etonogestrel liegen nicht vor. In klinischen kontrollierten Studien nach GCP waren bisher bei Anwendung von Implanon noch keine Schwangerschaften aufgetreten [67]. In einer in Australien durchgeführten Postmarketing-Studie wurden 218 Schwangerschaften während der Implanon®-Wirkung dokumentiert, deren Ursachen v. a. Anwendungsfehler waren (Fehleinnahme, Begleitmedikation); über Fehlbildungen wurde nicht berichtet [68]. Weitere 50 Schwangerschaften wurden von Graeslin und Korver [69] beschrieben. In Deutschland ist ein Fall einer verdrängten Schwangerschaft unter Implanon® publiziert, bei der ein gesunder Säugling geboren wurde [70]. In den vergangenen Jahren wurden auch extrauterine Schwangerschaften während Implanon®-Anwendung beschrieben (z. B. [71]), sodass die Möglichkeit einer extrauterinen Schwangerschaft bei liegendem Implantat bei Unterbauchschmerzen, vaginaler Blutung und akutem Abdomen in Betracht gezogen werden sollte. Aktuell wird über eine herabgesetzte kontrazeptive Wirksamkeit von Implanon® bei Frauen, die begleitend eine antivirale Therapie gegen HIV erhalten, diskutiert. [72]. Neben Proteasehemmern (PI) zeigen auch nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) komplexe Interaktionen mit Zytochrom P450, die zu niedrigen Östradiol- und Gestagenspiegeln führen. Die unter Anwendung eines gestagenhaltigen Hormonimplantats entstehende Schwangerschaft ist nach heutigem Wissen nicht mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko behaftet, daher besteht kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch [59].

Depotgestagene

Handelsname: Depo-Clinovir® (Medroxyprogesteronacetat 150 mg)

Risikohinweis („Rote Liste“) (5.4.2012): Gr10: „Es besteht das Risiko unerwünschter, hormonspezifischer Wirkungen auf die Frucht des Menschen“.

Gestagen-haltige Depotspritzen mit Medroxyprogesteronacetat zur Kontrazeption (intramuskuläre Anwendung)

Fachinformation Depo-Clinovir® (Pfizer) (Stand 08/2011): Die Anwendung von Depo-Clinovir® ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt „Gegenanzeigen“). Vor Beginn der Behandlung muss das Bestehen einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Falls Depo-Clinovir® versehentlich bei einer Patientin während der Schwangerschaft eingesetzt wird, sollte sie über das mögliche Risiko einer Fruchtschädigung aufgeklärt werden. Wenn es 1–2 Monate nach Verabreichung von Depo-Clinovir® zu einer unerwünschten Schwangerschaft kommt, besteht ein erhöhtes Risiko für ein geringes Geburtsgewicht. Dies wiederum ist verbunden mit einem erhöhten Risiko für Neugeborenensterblichkeit. Insgesamt jedoch ist das mögliche Risiko gering, da Schwangerschaften unter Medroxyprogesteronacetat-Therapie selten sind. Einige Berichte lassen einen Zusammenhang zwischen einer intrauterinen Exposition gegenüber Gestagenen im ersten Trimester und genitalen Missbildungen bei männlichen und weiblichen Feten vermuten.

Kommentar:

Vor Injektion des Depots sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. In einer großen thailändischen Studie [80] wurden 1573 Schwangerschaften untersucht, in denen es zur Anwendung von Depot-Provera® (Injektat mit 150 mg Medroxyprogesteronacetat) kam. Davon waren 830 Schwangerschaften während der Depot-MPA-Gabe aufgetreten und 743 Schwangerschaften hatten bereits bestanden, als das Depot injiziert wurde. Die Schwangerschaften wurden prospektiv verfolgt. Bei der Injektion von MPA im engen zeitlichen Zusammenhang mit der Konzeption (4 Wochen) kam es mit einer OR von 1,9 (95-CI: 1,4–3,2). In einer weiteren Publikation derselben Arbeitsgruppe ergab sich auch eine höhere OR um 1,8 für die neonatale

und kindliche Mortalität. Auch für diese Korrelation ergab sich ein höheres Risiko mit kürzerem Intervall zwischen Injektion und Konzeption [81]. Im Tierversuch mit 6 Affen sind bei MPA-Gabe keine Fehlbildungen aufgetreten [82]. Die orale Gabe von MPA als Therapie in der frühen Schwangerschaft wurde in einer prospektiven Studie untersucht [83]. Bei Anwendung von MPA in 366 Schwangerschaften traten 15 kongenitale Fehlbildungen (4,1 %) auf, dies stellt jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 15/428 Fehlbildungen (3,5 %) keine signifikante Erhöhung dar. Auch die Studie von Katz et al. zeigte keine Hinweise auf eine erhöhte Fehlbildungsrate bei therapeutischer Applikation von MPA in der Frühschwangerschaft [45]. Borgatta et al. [84] untersuchten 402 Berichte über Schwangerschaften in den USA (1994–1998). Bei 46 % der Frauen wurde die Schwangerschaft nach dem ersten Trimester festgestellt. Die Autoren fanden keinen Anstieg von ektopischen Schwangerschaften und fetalen Missbildungen. Die unter Anwendung eines Gestagenhaltigen Depotpräparates entstehende Schwangerschaft ist nach heutigem Wissen nicht mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko behaftet, daher besteht kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch [59].

Handelsname: Sayana® (Medroxyprogesteronacetat 104 mg; s.c.)

Risikohinweis („Rote Liste“) (5.4.2012): Gr10: „Es besteht das Risiko unerwünschter, hormonspezifischer Wirkungen auf die Frucht des Menschen“.

Gestagen-haltige Depotspritzen mit Medroxyprogesteronacetat zur Kontrazeption (subkutane Anwendung)

Fachinformation Sayana® (Pfizer) (Stand 04/2012): „Sayana® ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert. Einige Berichte deuten auf einen Zusammenhang zwischen einer Gestagenexposition im 1. Trimenon der Schwangerschaft und Missbildungen der Genitalien männlicher und weiblicher Feten hin. Bei Anwendung von Sayana® während der Schwangerschaft oder im Falle, dass die Patientin während der Anwendung schwanger wird, muss sie umgehend über das Gefahrenpotenzial für den Fetus aufgeklärt werden. Eine Studie ergab, dass Kinder aus unbeabsichtigten

Schwangerschaften, die 1–2 Monate nach Injektion von 150 mg MPA i. m. auftraten, ein erhöhtes Risiko für ein reduziertes Geburtsgewicht haben, was seinerseits wiederum mit einem erhöhten Risiko für neonatalen Tod assoziiert ist. Das Gesamtrisiko hierfür ist jedoch gering, da Schwangerschaften unter Anwendung von 150 mg MPA i. m. ungewöhnlich sind. Untersuchungen an Kindern, die einer MPA-Exposition in utero ausgesetzt waren und bis ins Jugendlichenalter nachverfolgt wurden, ergaben keine Hinweise auf Beeinträchtigungen ihrer Gesundheit, einschließlich ihrer physischen, intellektuellen, sexuellen oder sozialen Entwicklung.

Kommentar:

Vor Injektion des Depots sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Für Sayana® mit s. c.-Applikation einer niedrigeren Menge MPA als beim i. m.-Depot, sind analoge Risiken wie bei der i. m.-Gabe abzuwägen. Die unter Anwendung eines gestagenhaltigen Depotpräparates entstehende Schwangerschaft ist nach heutigem Wissen nicht mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko behaftet, daher besteht kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch [59].

Siehe auch Fachinformationshinweise bei Depo-Clinovir®.

Handelsname: Noristerat® (Norethisteronenantat 200 mg)

Freisetzung: Serumspiegel von etwa 8 ng/ml in den ersten 2–4 Wochen der Wirkung.

Wirkdauer: 2–3 Monate

Risikohinweis („Rote Liste“) (5.4.2012): G3: Gestagene als Kontrazeptivum (s. o.)

Hinweis: Strenge Indikationsstellung bei Extrauterin gravidität in der Anamnese. Vor Behandlung Schwangerschaft ausschließen.

Gestagen-haltige Depotspritzen mit Norethisteronenanthat zur Kontrazeption (intramuskuläre Anwendung)

Fachinformation Noristerat® (Bayer Vital) (Stand 7/2008): Reproduktionstoxizität: Eine Virilisierung weiblicher Nachkommen aufgrund der androgenen Partialwirkung des Norethisterons ist nach versehentlicher Verabreichung des

Präparates in der therapeutischen Dosierung während der Schwangerschaft als eher unwahrscheinlich anzusehen. Dies entspricht auch klinischen Erfahrungsberichten über die versehentliche Verabreichung von Noristerat® während der Schwangerschaft bzw. über die seltenen Fälle von Schwangerschaften, die während der Anwendung von Noristerat® auftreten. Dennoch ist die Gravidität eine Kontraindikation für die Anwendung von Noristerat®.

Schwangerschaft: Noristerat® darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden [...]. Vor Beginn der Behandlung muss das Bestehen einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Kommentar:

Kommt es unter Noristerat® zu einer Schwangerschaft, ist jede weitere Injektion kontraindiziert [29, 57, 64].

Bei sehr hohen Dosierungen wird für Norethisteron oder Norethisteronester ein intrauterines Virilisierungspotenzial angenommen. Dies beruht auf reproduktionstoxikologischen Untersuchungen und früherer klinischer Anwendung über lange Zeiträume zur Schwangerschaftserhaltung. Für Noristerat® ist dieser Effekt wegen der wesentlich geringeren Dosierung nicht zu erwarten. Die bisherigen klinischen Erfahrungen bestätigen diese Annahme. Eine Virilisierung weiblicher Nachkommen aufgrund der androgenen Partialwirkung des Norethisterons ist nach versehentlicher Verabreichung des Präparates in therapeutischer Dosierung während der Schwangerschaft als eher unwahrscheinlich anzusehen. Dies entspricht auch klinischen Erfahrungsberichten über die versehentliche Verabreichung von Noristerat® während der Schwangerschaft bzw. über die seltenen Fälle von Schwangerschaften, die während der Anwendung von Noristerat® auftraten. Dennoch ist die Gravidität eine Kontraindikation für die Anwendung von Noristerat®. Teratogene Wirkungen des Norethisterons sind unwahrscheinlich [85]. Statement von Bayer Vital vom 27.11.2012 [persönliche Information]: „Studien zur Reproduktionstoxikologie, die mit Norethisteronacetat wie auch mit Norethisteronenanthat durchgeführt wurden, ergaben Zeichen einer Maskulinisierung von weiblichen Feten, wenn sie in hoher Dosierung zur Zeit der Entwicklung der

äußeren Genitale gegeben wurden. Seit epidemiologische Studien gezeigt haben, dass dieser Effekt beim Menschen bei höheren Dosen relevant ist, muss festgestellt werden, dass Norethisteron eine Virilisierung bei weiblichen Feten hervorrufen kann, wenn dieses während der hormonintensiven Phase der somatischen Sexualdifferenzierung (ab Tag 45 während einer Schwangerschaft) gegeben wurde. Unabhängig von der Virilisierung wurde kein Hinweis auf eine teratogene Wirkung in Bezug auf die Entwicklung von Fehlbildungen in diesen Studien gefunden“ [86, 87, Schering AG Berlin]. Einige wenige kongenitale Fehlbildungen wurden der Firma im Zusammenhang mit der Anwendung von Noristerat® gemeldet, wobei es sich in keinem Fall um die Virilisierung eines weiblichen Feten gehandelt hat. Ausgehend von diesen Fallberichten kann nicht auf teratogene Wirkungen von Norethisteronenanthat geschlossen werden. Noristerat® wird seit über 40 Jahren klinisch eingesetzt. Die Anzahl der gemeldeten Fälle mit kongenitalen Anomalien, die der Firma gemeldet wurden, ist deutlich geringer als die erwartete Inzidenz in der europäischen Bevölkerung, sodass das Risiko kongenitaler Anomalien bei versehentlicher Einnahme von Norethisteronenanthat in der Frühschwangerschaft als sehr gering angesehen wird. Zusammenfassend gibt es keine schlüssigen Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Noristerat®. Die unter Anwendung eines Gestagenhaltigen Depotpräparates entstehende Schwangerschaft ist nach heutigem Wissen nicht mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko behaftet, daher besteht kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch [59].

Gestagenfreisetzendes Intrauterin-system (IUS)

Handelsname: Mirena®

Tägliche Freisetzung: Tägliche Freisetzungsrates 20 µg Levonorgestrel über 5 Jahre.

Risikohinweis („Rote Liste“) (5.4.2012): I30a: Intrauterinpressare (s. o.)

Levonorgestrel-haltiges Intrauterin-system

Fachinformation Mirena® (Bayer Vital) (Stand 03/2011): „Schwangerschaften bei liegendem Pessar: Die Versagerate

bei Mirena®, eine korrekte Insertion gemäß Insertionsanleitung vorausgesetzt, liegt bei ca. 0,2 % nach einem Jahr. Die kumulative Versagerate liegt bei ca. 0,7 % nach 5 Jahren. Das absolute Risiko einer Extrauterin gravidität bei Mirena®-Anwenderinnen ist niedrig. Wenn eine Frau jedoch unter Anwendung von Mirena® schwanger wird, ist die relative Wahrscheinlichkeit einer Extrauterin gravidität deutlich erhöht. Die Rate extrauteriner Schwangerschaften beträgt bei Mirena®-Anwenderinnen ca. 0,1 % im Jahr. Frauen mit vorausgegangener Bauchhöhlenschwangerschaft, Operation der Tuben oder Infektionen des kleinen Beckens sind besonders gefährdet. Treten bei liegendem Intrauterin-pessar Unterbauchschmerzen auf, insbesondere in Verbindung mit dem Ausbleiben der Periodenblutung oder mit dem Auftreten einer plötzlichen Blutung nach längerem blutungsfreiem Intervall bzw. in Verbindung mit den typischen Symptomen einer Frühschwangerschaft, dann muss die Möglichkeit einer Extrauterin schwangerschaft in Betracht gezogen werden

Kommentar:

Insgesamt ist die Schwangerschaftsrate bei richtig liegender Mirena® sehr niedrig und vergleichbar mit der bei korrekter Einnahme von Ovulationshemmern. In Finnland ergab eine große retrospektive Studie mit 17.360 Mirena®-Anwenderinnen über 5 Jahre eine kumulative Schwangerschaftsrate von 0,5 pro 100 Frauen und einen 5-Jahres-Pearl-Index von 0,11 [88].

In dieser Publikation wird der Anteil der ektopen Schwangerschaften (EUG) mit 63 % aller Schwangerschaften angegeben (n = 33). Von 10 intrauterinen Schwangerschaften kam es bei 8 zu einer Fehlgeburt, die beiden anderen Schwangerschaften verliefen unkompliziert. In Daten aus randomisierten Studien über insgesamt 34.944 Monatszyklen fand sich keine Extrauterin schwangerschaft; die Schwangerschaftsrate lag bei 0,2 pro 100 Frauenjahre [89, 90].

Statement von Bayer Vital vom 27.11.2012 [persönliche Information]: „Beim Auftreten einer Schwangerschaft bei liegendem Mirena® wird die Entfernung des Intrauterin-systems (IUS) empfohlen, da bei intrauteriner Lage *in situ* das Risiko für Aborte und vorzei-

tige Wehen erhöht ist. Durch die Entfernung von Mirena® oder dessen Versuch kann es zu einem Spontanabort kommen. Wenn die Patientin wünscht, die Schwangerschaft auszutragen und das System nicht entfernt werden kann, sollte sie über mögliche Risiken und Konsequenzen einer Frühgeburt informiert werden. Eine engmaschige Schwangerschaftsüberwachung ist erforderlich. Eileiterschwangerschaften müssen ausgeschlossen werden. Die Patientin muss darüber aufgeklärt werden, ihren Arzt sofort über mögliche Komplikationen der Schwangerschaft, wie z. B. abdominale Krämpfe mit Fieber, zu informieren. Aufgrund der intrauterinen Anwendung und der lokalen Exposition des Hormons müssen mögliche virilisierende Effekte auf den Feten in Betracht gezogen werden.“

Da die kontraceptive Wirksamkeit von Mirena® sehr hoch ist, gibt es nur einige wenige 100 Fälle von spontanen Post-Marketing-Berichten über ungewünschte Schwangerschaften bei liegendem Mirena®. Die klinischen Daten werden von Bayer Vital kontinuierlich überwacht und der Schwangerschaftsausgang in einem jährlichen Bericht (Mirena PSUR) zusammengefasst. Aufgrund der freiwilligen Berichterstattung besteht die Möglichkeit, dass nur ein Teil der ungewollten Schwangerschaften gemeldet wird. Weiterhin werden häufig ungünstige Ereignisse oft retrospektiv berichtet (z. B. nach Diagnose einer Fehlbildung). Der überwiegende Teil von Spontanberichten über Schwangerschaften unter Mirena® berichtet über Lebendgeburten von gesunden Neugeborenen. Berichte über kongenitale Anomalien sind sehr selten. Die Fehlbildungen folgen keinem bestimmten Muster, es sind verschiedene Organsysteme betroffen und oft können andere Ursachen/Risikofaktoren ermittelt werden. Zusammenfassend ist die klinische Erfahrung über den Ausgang von Schwangerschaften unter Mirena® aufgrund der hohen kontraceptiven Sicherheit gering. Zurzeit gibt es keinen Anhalt für Fehlbildungen wenn eine Schwangerschaft bei liegendem Mirena® ausgetragen wurde. Jedoch muss die Patientin über die häufigsten Risiken während der Schwangerschaft bei liegendem Mirena® aufgeklärt werden, wie z. B. über das Risiko eines Schwangerschaftsverlusts und einer Frühgeburt.

Die unter Anwendung eines Gestagenhaltigen Intrauterinsystems entstehende Schwangerschaft ist nach heutigem Wissen nicht mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko behaftet, daher besteht kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch [59].

Nicht-hormonelle Kontrazeption

Kupferfreisetzendes Intrauterinpessar (IUP)

Handelsname: z. B. Multiload® 375 (MSD), Nova-T® 380 (Bayer Vital), weitere Kupfer-IUPs in Deutschland auf dem Markt.

Fachinformation Multiload® 375 (MSD) (Stand 08/2010): „Schwangerschaft trotz liegendem Intrauterinpessar: IUP schützen eher vor intrauteriner als vor extrauteriner Schwangerschaft, es gibt jedoch Anzeichen dafür, dass auch die Wahrscheinlichkeit einer extrauterinen Schwangerschaft bei IUP-Anwendung vermindert ist. Sollte es bei liegendem IUP zu einer Schwangerschaft kommen, muss z. B. durch Ultraschall überprüft werden, ob es sich um eine intrauterine oder ektope Schwangerschaft handelt.

Tritt bei einem korrekt liegenden IUP eine **intrauterine Schwangerschaft** ein, wird Folgendes dringend empfohlen:

- Bis zur 12. Schwangerschaftswoche sollte das Pessar entfernt werden, falls die Fäden sichtbar sind.
- Nach der 12. Schwangerschaftswoche oder wenn keine Fäden sichtbar sind, sollte ein Schwangerschaftsabbruch in Betracht gezogen und der Patientin angeboten werden, dabei sollte jedoch bedacht werden, dass die mit einem elektiven Schwangerschaftsabbruch verbundenen Risiken mit zunehmender Schwangerschaftsdauer steigen.

Besteht die Patientin darauf, die Schwangerschaft mit dem IUP *in situ* fortzusetzen, verweisen Sie sie frühzeitig an die pränatale Betreuung. In einigen Berichten ist von einem häufigeren Auftreten septischer Aborte bei IUP-Trägerinnen, die schwanger werden, die Rede. In einigen Fällen kam zum septischen Abort als Komplikation eine Septikämie hinzu, manchmal mit letalem Ausgang. Die Septikämie kann unbemerkt einsetzen. Falls die Schwangerschaft bei liegendem Pessar fortgesetzt wird, muss die Patientin genau beobachtet und darauf hinge-

wiesen werden, dem Arzt unverzüglich alle anormalen Symptome, wie grippeähnliche Erkrankungen, Fieber, Bauchkrämpfe und -schmerzen, Dyspareunie, Blutungen oder vaginalen Ausfluss, mitzuteilen. Falls das Pessar während der Schwangerschaft *in situ* verbleibt, wird es im Allgemeinen vor oder zusammen mit der Ausstoßung der Plazenta und der Eihäute ausgeschwemmt. Andernfalls sollten frühzeitig im Puerperium Röntgen- oder Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden, um das IUP zu lokalisieren. Bisher gibt es keine Beweise, dass ein IUP bei Fortsetzen einer Schwangerschaft zu Geburtsschäden führt.

Bei vermuteter **ektope Schwangerschaft** ist eine frühzeitige Diagnose äußerst wichtig. Wird eine ektope Schwangerschaft diagnostiziert, ist ein sofortiger gynäkologischer Eingriff erforderlich. Zu den klinischen Symptomen gehören 6–8 Wochen anhaltende Amenorrhoe in Verbindung mit Schwangerschaftssymptomen und (starken) einseitigen Unterleibsschmerzen mit oder ohne Vaginalblutungen, die häufig spärlich und schwärzlich verfärbt sind. Diese Symptome sind jedoch nicht immer vorhanden. Manchmal tritt die Periode nicht einmal verspätet ein. Darüber hinaus können Schulterschmerzen, plötzliche Schwindel- oder Ohnmachtsanfälle auftreten.“

Kommentar:

Septische Aborte traten nur unter der früheren Anwendung des Dalkon-Shields auf und wurden ansonsten bei der Anwendung anderer IUPs nicht beobachtet [91]. In einer aktuellen Meta-Analyse der WHO über 9 Studien zur Schwangerschaft bei liegendem IUP ergab sich ein deutlich erhöhtes Risiko für Fehlgeburt, Frühgeburt und Infektionen (septischer Abort und Chorioamnionitis) [92]. Auch bei frühzeitiger Entfernung des Kupfer-IUP bleiben die Risiken weiterhin etwas erhöht. Die Empfehlungen der Fachinformation sind im Einklang mit jenen der FDA und der WHO und befürworten ein Entfernen des IUPs in den ersten 12 Schwangerschaftswochen. Die Abortwahrscheinlichkeit bei einer IUP-Entfernung bis zur 12. SSW ist höher, wenn das IUP oberhalb der Gravidität liegt. Besteht die Patientin darauf, die Schwangerschaft mit dem IUP *in situ* fortzusetzen, sollte die Patientin frühzei-

tig an die pränatale Betreuung verwiesen und auf Frühsymptome einer lokal uterinen oder allgemeinen Infektion geachtet werden [93].

Bei vermuteter **ektope Schwangerschaft** ist eine frühzeitige Diagnose wichtig (HCG-Verlauf, Sonographie, Risikoauflklärung). Wird eine ektope Schwangerschaft diagnostiziert, muss eine risikoadaptierte Therapie erfolgen (Laparoskopie, im Notfall Laparotomie, ggfs. medikamentöse Therapie mit Methotrexat).

Ein verbleibendes IUP rechtfertigt aus embryotoxikologischer Sicht weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch erfordert es invasive Diagnostik. Eine weiterführende Ultraschallschalluntersuchung zur Kontrolle der Entwicklung des Kindes sollte erfolgen [59]. Die Fachinformation von Multiload® (08/210) dagegen empfiehlt nach der 12. SSW einen Schwangerschaftsabbruch.

Postkoitale Kontrazeption

Östrogen-/Gestagen-haltige Präparate zur postkoitalen Kontrazeption

Trussel u. Raymond [94] fassen in ihrer Übersicht über die Möglichkeiten der postkoitalen Kontrazeption das Risiko von in der Vergangenheit verfügbaren kombinierten Präparaten zur postkoitalen Kontrazeption in Bezug auf kindliche Fehlbildungen wie folgt zusammen:

Es gab keine schlüssigen Studien über Geburten von Frauen, die bereits schwanger waren, als sie kombinierte ECPs (Emergency Contraceptive Pills) eingenommen haben oder nach dem Versagen von kombinierten ECPs schwanger wurden. Allerdings fand man in einer Studie mit 332 schwangeren Frauen, die Levonorgestrel-Monopräparate im Konzeptionszyklus eingenommen hatten, kein erhöhtes Risiko von Fehlbildungen des Kindes [95].

Zusätzlich sprechen 2 Beobachtungsstudien gegen die Verursachung von Fehlbildungen durch ECPs. Erstens werden kombinierte ECPs bei Therapieversagern lange vor Beginn der Organogenese, also vor der Möglichkeit einer teratogenen Wirkung, eingenommen. Zweitens haben Studien kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bei Frauen gezeigt, die versehentlich kombinierte orale Kontrazeptiva (ein-

schließlich hochdosierter Präparate) eingenommen haben, ohne zu wissen, dass sie schwanger waren [29, 56, 57].

Die FDA hat bereits vor Jahren Warnungen über Nebenwirkungen von kombinierten oralen Kontrazeptiva auf den Fötus aus dem Beipackzettel zurückgezogen [96].

Alle derzeitigen Studien sprechen dafür, dass ECPs das Risiko von Extrauterin-graviditäten nicht erhöhen; außerdem verringern ECPs das absolute Risiko einer ektopen Schwangerschaft durch Senkung der allgemeinen Schwangerschaftsrate [97, 98].

Rein Levonorgestrel-haltige Präparate zur postkoitalen Kontrazeption

Einmaldosis: 1,5 mg

Präparat: PiDaNa®

Wirkung: Hemmung der Ovulation, keine Implantationshemmung, wie eine gemeinsame Stellungnahme der FIGO zusammen mit der ICEC 03/2011 zum Wirkmechanismus der postkoitalen Kontrazeption mit Levonorgestrel betont.

Risikohinweis („Rote Liste“) (5.4.2012): Schwangerschaft: Kontraindikation.

Ansonsten keine weiteren Angaben. (Anmerkung der Autoren: Müsste als Gestagen G3 klassifiziert werden)

Fachinformation PiDaNa® (HRA Pharma) (Stand 07/2010): „Dieses Arzneimittel kann nicht zu einem Abbruch einer bereits bestehenden Schwangerschaft führen. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Gestagene keine Missbildungen bei einem Fötus verursachen, wenn im Fall eines Versagens dieses Kontrazeptivums eine Schwangerschaft weiter besteht. Bei Einnahme von Dosen > 1,5 mg Levonorgestrel liegen keine Erkenntnisse über die Folgen für das Kind vor.“

Kommentar:

Eine prospektive Kohortenstudie aus China über die postkoitale Kontrazeption mit LNG zeigte, dass bei 332 schwangeren Frauen die Fehlgeburtenrate und Rate schwerwiegender Fehlbildungen im Vergleich zum Kontrollkollektiv nicht erhöht war [95]. In der Frühschwangerschaft eingenommene

reine Gestagen-haltige Kontrazeptiva (klassische Minipille bzw. Gestagene mit Ovulationshemmwirkung) erfordern weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch zusätzliche Diagnostik. Das gilt auch für die Notfallkontrazeption mit Levonorgestrel [59].

Selektiver Progesteron-Rezeptor-Modulator (Ulipristalacetat)

Einmaldosis: 30 mg Ulipristalacetat

Präparat: ellaOne®

Risikohinweis („Rote Liste“) (5.4.2012): G3 Gestagene als Kontrazeptivum. (Anmerkung der Autoren: Falsche Klassifikation da kein Gestagen!)

Fachinformation ellaOne® (HRA Pharma) (Zulassung Mai 2009): „ellaOne® ist bei bestehender oder vermuteter Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). In tierexperimentellen Studien wurde kein teratogenes Potenzial festgestellt. Zur Beurteilung der Reproduktionstoxizität liegen keine ausreichenden Daten vor (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). HRA Pharma führt ein Schwangerschaftsregister zur Erfassung des Ausgangs von Schwangerschaften nach ellaOne®-Exposition. Alle Patientinnen sowie Angehörige der Gesundheitsberufe werden gebeten, Fälle einer ellaOne®-Exposition an den Inhaber der Zulassung (siehe Abschnitt 7) zu melden.“

Kommentar:

Aus der Auswertung der Pharmakovigilanz-Daten ergaben sich keine Hinweise auf Reproduktionstoxizität oder Teratogenität. Allerdings hat die EMA der Firma, die Ulipristalacetat entwickelt hat und vermarktet, zur Auflage gemacht, ein Internetportal als Schwangerschaftsregister zur Erfassung des Ausgangs von Schwangerschaften nach Exposition anzulegen (<http://www.hra-pregnancy-registry.com/de/>). Sofern trotz Einnahme von Ulipristalacetat eine Schwangerschaft entsteht oder bereits kurz vor Einnahme entstanden ist (bei noch negativem Schwangerschaftstest), besteht kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch. Auch wenn die diesbezügliche Datenlage zu Ulipristalacetat noch unzureichend ist, sind embryotoxische Effekte in den ersten 14 Tagen der Schwangerschaft nicht anzunehmen, da aufgrund des „Alles-oder-Nichts-Gesetzes“ die

Medikamenteneinnahme während der ersten 14 Tage nach Befruchtung gegen ein erhöhtes Schädigungsrisiko bei ausgetragenen Schwangerschaften spricht [Schaefer, 2010, persönliche Mitteilung]. Ggf. sollte mit dem Produkthersteller Kontakt aufgenommen werden: kostenfreie Hotline ab dem 01.04.2013: 0800/5282828.

Bei den bisher untersuchten Schwangerschaften unter der einmaligen Einnahme von Ulipristalacetat (30 mg) wurden keine Fehlbildungen bei den geborenen Kindern beobachtet [99, 100]. Allerdings handelt es sich hierbei um Kontrazeptionsversager nicht um Einnahme von UPA bei bereits bestehender Schwangerschaft [van der Geest, 2013, persönliche Mitteilung].

Einnahme von UPA vom 45. Tag der Schwangerschaft bis zur 12. SSW: Unklar ist die Datenlage bei der versehentlichen, einmaligen Einnahme von Ulipristalacetat (30 mg) in der Schwangerschaft ab vom 45. Tag der Schwangerschaft bis zur 12. SSW. Zur Vermeidung dieser Situation wird eine sorgfältige Zyklusanamnese und ggfs. ein Schwangerschaftsausschluss durch Schwangerschaftstest und/oder Ultraschall empfohlen. Bei Vorliegen dieser Situation muss die Patientin genau über die unklare Datenlage und ein nicht auszuschließendes erhöhtes Fehlbildungsrisiko aufgeklärt werden. In diesem Fall sollte auch Kontakt mit dem Hersteller (s. o.) aufgenommen, sowie eine Ultraschallfehlbildungsdiagnostik (12. und 18. SSW) durchgeführt werden. Auf eine genaue Dokumentation ist Wert zu legen.

Einnahme von UPA ab der 12. SSW: In Tierversuchen wurde eine embryotoxische Wirkung nachgewiesen [101], die allerdings nach Auffassung des Herstellers im Hinblick auf die Applikationsart (akut, im Tierversuch, chronisch) und die eingesetzte Dosierung beim Menschen nicht relevant seien dürfte [van der Geest, 2013, persönliche Mitteilung].

Nach misslungener Notfallkontrazeption mit Ulipristalacetat kann eine weiterführende Ultraschalluntersuchung erwogen werden. Ein risikobegründeter Schwangerschaftsabbruch ist nicht indiziert [59].

■ Zusammenfassung für die Praxis

Vermeidung ungewollter Schwangerschaften in Abhängigkeit von verschiedenen Kontraceptiva

- a) Vor der Anwendung eines Kontraceptivums muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.
- b) Bei Patientinnen mit länger bestehender Amenorrhoe sollte
 - ein immunologischer Schwangerschaftstest im Urin und/oder
 - eine hCG-Bestimmung im Blut erfolgen.
- c) Je nach Situation Bestimmung der Endometriumdicke (z. B. ist bei bestehender Amenorrhoe und flachem Endometrium eine bereits eingetretene Schwangerschaft unwahrscheinlich).
- d) Empfehlung in Abhängigkeit von der Methode:
 - Orale hormonelle Kontraceptiva:
 - Bei Erstverordnung der Pille Einnahme ab dem 1. Zyklustag
 - Hinweis auf mögliche Arzneimittelinteraktionen, die die kontraceptive Sicherheit der Pille abschwächen. Beeinflussung (Abschwächung/Verstärkung) der Wirksamkeit anderer Medikamente durch die Pille.
 - Hinweis auf regelmäßige tägliche Einnahme bzw. Vorgehen bei vergessener Pille.
 - Intrauterinpeccar: Einlage eines IUPs in der Regel intermenstruell; bei periovulatorischer Einlage sollte eine regelmäßige Abbruchblutung vorangegangen sein. Schwangerschaftstest, Endometriumultraschall.
 - Hormonimplantat: Einlage direkt postmenstruell
 - Kombiniertes Hormonpflaster: Behandlungsbeginn bei Erstanwendung am 1. Zyklustag
 - Kombiniertes Vaginalring: Einlage bei Erstanwendung am 1. Zyklustag. Vorgehen bei Amenorrhoe s. hormonelle Kontraception mit Kombinationspräparaten
 - Depotgestagene: Behandlungsbeginn postmenstruell.

Vermeidung ungewollter Schwangerschaften bei Einnahme bestimmter Medikamente

Bei Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Vitamin-A-Säure zur Aknetherapie)

ist eine sichere Kontraception erforderlich. Weitere potenziell teratogene Medikamente sind: ACE-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten; Warfarin/Phenprocoumon, Antiepileptika wie Phenobarbital und Valproat.

Vorgehen bei Schwangerschaften während Anwendung einer kontraceptiven Methode

Zusammenfassend stellen Schaefer et al. [59] fest, dass die Einnahme oraler Kontraceptiva sowie der sogenannten „Pille danach“ keine Indikation für einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch darstellt. Sie schreiben weiterhin: *„Die versehentliche Applikation hochdosierter Präparate für andere Indikationen rechtfertigt ebenfalls nicht einen risikobegründeten Abbruch der Schwangerschaft. In einem solchen Fall kann mit Ultraschallfeindiagnostik die normale Organentwicklung dokumentiert werden.“* [59]

Folgende Fragen im Einzelfall sollten bei jeder möglichen Teratogenexposition zunächst geklärt und dokumentiert werden:

- Was genau wurde eingenommen/verabreicht?
- Welche Indikation (Grunderkrankung als zusätzlicher Risikofaktor)?
- Welche Dosis (möglicherweise unterhalb eines Schwellenwertes)?
- Was wurde noch eingenommen? (Wechselwirkungen)?
- Genauer Bezug der Exposition zur Schwangerschaftswoche (möglicherweise in der „Alles-oder-Nichts-Phase“ oder außerhalb einer für das Teratogen spezifischen kritischen Phase).
- Familienanamnese (Hinweise auf genetische Faktoren als zusätzliche Risikofaktoren).
- Haltung gegenüber der Schwangerschaft: Ablehnend? Positiv?
- Fachinformationen und Risikoevaluation der einzelnen kontraceptiven Präparate.

Zentrale Beratungsstellen

Problematisch ist die Tatsache, dass zunächst angenommen wurde, dass kurzfristige schwere Schwangerschaftsschäden von Medikamenten in den Studien vor Zulassung bekannt wurden. Dies führte lange zu einer verminderten Wahrnehmung von medikamenteninduzierten Schäden. Die Notwendigkeit, Nebenwirkungen und Ereignisse unter

pharmakologischer Therapie in Zentralen zu registrieren, ist jedoch essenziell [101]. Für Deutschland sind dafür insbesondere zwei Institute (Berlin und Ravensburg) Ansprechpartner und Beratungsstelle für professionelle und private Anfragen. Institute für Humangenetik u. a. an Universitäten und internationalen Zentren können ebenfalls kontaktiert werden:

- Institut für Reproduktionstoxikologie; European Network Teratology Information Services, Internet: <http://www.reprotox.de/438.0.html>; Dr. med. Wolfgang E. Paulus, seit 01.10.2002 Leiter des Instituts für Reproduktionstoxikologie am Krankenhaus St. Elisabeth in Ravensburg.
- Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (www.embryotox.de) Charité-Universitätsmedizin Berlin, Spandauer Damm 130, Haus 10, D-14050 Berlin
- Institute für Humangenetik an verschiedenen Universitäten oder außerhalb von Universitäten; hier Beratung oder Vermittlung von Kontakten zur Information.
- Das Teratogen Information System (TERIS) ist eine Initiative der Washington University, USA, und stellt Risikobewertungen von Medikamenten (nur gegen Gebühr) zur Verfügung. (<http://depts.washington.edu/teris/web/teris>).
- **ENTIS-Netzwerk:** Um die Teratogenität eines Medikaments statistisch zu belegen, sind große Fallzahlen nötig. Bei selten angewandten Medikamenten ist daher die epidemiologische Risikoabschätzung kaum möglich. Zur Erzielung möglichst großer Fallzahlen haben sich in Europa die verschiedenen Beratungsstellen für embryotoxikologische Risiken zu einem Netzwerk zusammengeschlossen, dem European Network of Teratology Information Services (ENTIS).

Die beiden in Deutschland etablierten Beratungsstellen dieser Art in Berlin und Ravensburg kooperieren zusammen mit 30 anderen europäischen Zentren im 1990 gegründeten European Network of Teratology Information Services (ENTIS).

Besondere Beratungssituationen

Von zentraler Bedeutung ist die besondere kontraceptive Beratung von Frauen im reproduktionsfähigen Alter bei Ver-

schreibung von potentiell teratogenen Medikationen [102]. Die kontraceptive Methode sollte genau erläutert, mögliche Interaktionen von Medikation und Erkrankung sollten berücksichtigt und Fehlanwendungen minimiert werden. Dazu sollten folgende grundsätzliche Aspekte bei der Planung einer Arzneimitteltherapie unter Berücksichtigung der Risiken der zugrundeliegenden Erkrankungen berücksichtigt werden:

- Bei jeder Arzneimitteltherapie im fertilen Alter muss mit einer Schwangerschaft gerechnet werden. Daher sollten primär, sofern möglich, nur solche Medikamente verordnet werden, die schon seit vielen Jahren erprobt sind. Neue Arzneimittel bergen ein unwägbares Risiko; oft handelt es sich außerdem um Pseudoinnovationen ohne erwiesenen therapeutischen Vorteil.
- Erwiesene Teratogene, insbesondere solche mit langer Halbwertszeit (zum Beispiel Retinoide), erfordern eine zuverlässige Kontrazeption.
- Spätestens nach Feststellen einer Schwangerschaft, besser noch vor Planung einer Schwangerschaft, ist jede medikamentöse Behandlung kritisch zu prüfen.
- Eine Monotherapie ist anzustreben.
- Das Medikament ist in der niedrigsten therapeutischen Dosis anzuwenden.
- In den ersten 8 Wochen nach Befruchtung ist das Risiko für eine teratogene Schädigung der embryonalen Entwicklung am größten.
- Die meisten Teratogene verdoppeln allenfalls das Risiko für angeborene Fehlbildungen – Ausnahme: Retinoide und Thalidomid mit einem etwa 10fach erhöhten Fehlbildungsrisiko. Nur wenige Medikamente sind erwiesenermaßen teratogen beim Menschen. Die Mehrzahl ist jedoch unzureichend untersucht [103].

■ Fazit für die Praxis

Vor der Anwendung eines Kontrazeptivums muss eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen sein. Die Patientin muss über die korrekte Anwendung der kontraceptiven Maßnahme und die möglichen Nebenwirkungen umfassend informiert werden. Auf die Beeinflussung der kontraceptiven Sicherheit durch die gleichzeitige Anwendung verschiedener Medikamente muss die Patientin

in einem Beratungsgespräch hingewiesen werden. Die Aufklärung sollte schriftlich dokumentiert werden.

Bei Eintritt einer unerwarteten Schwangerschaft unter Anwendung kontraceptiver Maßnahmen sind diese sofort abzusetzen bzw. zu entfernen.

Das Fehlbildungsrisiko unter den verschiedenen Methoden zur Kontrazeption ist als gering anzusehen. Die Indikation zu einem Schwangerschaftsabbruch ergibt sich nicht. Bei Rückfragen stehen nationale und internationale Beratungsstellen zur Verfügung.

■ Rote Liste (Stand 5.4.2012)

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin
D-14050 Berlin
Spandauer Damm 130, Haus 10
Tel.: (030) 30 30 81 11
Fax: (030) 30 30 81 22
E-Mail: embryotox@charite.de
Internet: www.embryotox.de

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Jena
Abt. Geburtshilfe der Friedrich-Schiller-Universität Jena
D-07743 Jena, Bachstraße 18
Tel.: (03641) 9-3 32 30
Zentrale: (03641) 93 00
Fax: (03641) 9-3 39 86
E-Mail: Gabriele.Schack@med.uni-jena.de
Internet: www.uni-jena.de/ufk/

Institut für Reproduktionstoxikologie
Krankenhaus St. Elisabeth/Oberschwaben-Klinik gGmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Ulm
D-88212 Ravensburg
Elisabethenstraße 17
Tel.: (0751) 87-27 99
Fax: (0751) 87-27 98
E-Mail: paulus@reprotox.de
Internet: www.reprotox.de

■ Haftungsausschluss

Die Empfehlungen dieser Leitlinie entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht im Einzelfall, von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wir-

kungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben wurden mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

■ Interessenkonflikt

H.-J. Ahrendt verweist auf Vortragshonorare/Beratungstätigkeit/Reisekosten durch folgende Firmen: MSD, Jena-pharm, Bayer-Schering, Gedeon Richter Pharma GmbH, Preglem Division.

N. Dikow gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

C. Egarter erhielt Vortrags- und Beratungshonorare sowie Honorare für wissenschaftliche Studien der Firmen MSD, Bayer-Schering und Sanova.

M. Goeckenjan gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

K. König gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

G. Merki gibt folgenden Interessenkonflikt an: During the past years G. Merki had financial relationship (lecturer, member of advisory boards and/or consultant) with Bayer-Schering Pharma and MSD.

E. Merkle gibt folgenden Interessenkonflikt an: Folgende Zusammenarbeit mit Firmen besteht: Fa. MSD: Mitglied im Advisory board, Vortragshonorare und Reisekosten; Fa. Pfizer: Vortragshonorar und Reisekosten; Fa. Omega Pharma (Abtei Pharma): Honorare und Reisekosten; Fa. HRA Pharma: Honorar und Reisekosten; Fa. pro compliance (Thieme compliance): Honorare als Fachherausgeberin Gynäkologie.

A. O. Mück gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

T. Rabe verweist auf Vorträge für Gedeon Richter, Synlab, Bayer Vital, MSD und HRA Pharma. Beratung für HRA Pharma.

C. Schaefer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Smithells RW. Oral contraceptives and birth defects. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 369–72.
- Cheng Y, Zhu W, Li Z, et al. Contraceptive practices of women requesting termination of pregnancy: a study from China. *Contraception* 1997; 55: 15–7.
- Bajos N, Leridon H, Goulard H, et al; COCON Group. Contraception: from accessibility to efficiency. *Contraception: from accessibility to efficiency. Hum Reprod* 2003; 18: 994–9.
- Grady WR, Hayward MD, Yagi J. Contraceptive failure in the United States: estimates from the 1982 National Survey of Family Growth. *Fam Plann Perspect* 1986; 18: 200–9.
- Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 1941; 3: 35–46.
- Lenz W. Kindliche Missbildungen nach Medikament-Einnahme während der Gravidat. *Deutsch Med Wochenschr* 1961; 86: 2555–6.
- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *NEJM* 1971; 284: 878–81.
- Ulfelder H, Poskanzer D, Herbst AL. Stilbestroladenosis carcinoma syndrome: geographic distribution. *N Engl J Med* 1971; 285: 691.
- Stillman RJ. In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance of male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 905–21.
- Wiegatz I, Thaler CJ. Hormonale Kontrazeption – was, wann, für wen? *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 28–9.
- Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics* 2004; 113 (4 Suppl): 957–68.
- Schaefer C, Koch I. Die Beratung der Schwangeren und Stillenden zum Medikamentenrisiko. *Deutsch Arztebl* 1998; 95: Seite A-2637/B-2247/C-2110.
- Scialli AR. Identifying teratogenes: The tyranny of lists. *Reprod Toxicol* 1997; 4: 555–9.
- Wilson JD. Embryotoxicity of drugs to man. In: Wilson JD, Frazer FC (eds): *Handbook of teratology*. Plenum Press, New York, London, 1977; 309–55.
- Streissguth AP, Dehaene P. Fetal alcohol syndrome in twins of alcoholic mothers: concordance of diagnosis and IQ. *Am J Med Genet* 1993; 47: 857–61.
- Paulus WE. Besonderheiten der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft. In: Steinbeck G, Paumgartner G, Brandt T, et al. (eds). *Therapie innerer Krankheiten*. 11. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg, 2005; 1718–41.
- Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Chapa CJ, et al. Genetic basis of susceptibility to teratogen induced birth defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157: 215–26.
- Clayton-Smith J, Donnai D. Human malformations. In: Emery and Rimoin's: *Principles and Practice of Medical Genetics*. Vol 1; 5th ed. Churchill, Livingstone, 2007; 361–73.
- Miller MT, Strömland K. Teratogen update: thalidomide: a review with a focus on ocular findings and new potential uses. *Teratol* 1999; 60: 306–21.
- Lenz W, Pfeiffer RA, Kosenow W, Hayman DJ. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962; 279: 45–6.
- Barr M Jr. Teratogen update: angiotensin converting enzyme inhibitors. *Teratology* 1994; 50: 399–409.
- Nora JJ, Nora AH, Blu J, et al. Exogenous progestogen and estrogen implicated in birth defects. *JAMA* 1978; 240: 837–43.
- Wilson JG, Brent RL. Are female sex hormones teratogenic? *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 567–80.
- Bracken MB, Holford TR, White C, Kelsey JL. Role of oral contraception in congenital malformations of offspring. *Int J Epidemiol* 1978; 7: 309–17.
- Kricker A, Elliott JW, Forrest JM, McCredie J. Congenital limb reduction deformities and use of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1072–8.
- Wilkens L, Jones HW, Holman GH. Masculinization of the female fetus associated with administration of oral and intramuscular progestins during gestation: non-adrenal female and pseudohermaphroditism. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 559–85.
- Brent RL. Nongenital malformations following exposure to progestational drugs: The last chapter of an erroneous allegation. *Birth Defects Research Part A – Clinical And Molecular Teratology* 2005; 73: 906–18.
- Brent RL, Oakley GP Jr, Mattison DR. The unnecessary epidemic of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *Pediatrics* 2000; 106: 825–7.
- Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, et al. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 141–9.
- Cragan JD. Teratogen update: methylene blue. *Teratology* 1999; 60: 42–8.
- Roumen FJME, Dieben, TOM. Comparison of uterine concentrations of ethinyl estradiol and etonogestrel after use of a contraceptive vaginal ring and an oral contraceptive. *Fertil Steril* 2006; 85: 57–62.
- Rabe T, Runnebaum B. Kontrazeption: Methoden, Indikationen, Kontraindikationen. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1982, 93–8.
- Ulfelder H, Poskanzer D, Herbst AL. Stilbestroladenosis carcinoma syndrome: geographic distribution. *N Engl J Med* 1971; 285: 691.
- Stillman RJ. In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance of male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 905–21.
- Hayles AB, Nolan RB. Masculinization of female fetus, possibly related to administration of progesterone during pregnancy: report of two cases. *Mayo Clinic Proc* 1958; 33: 200–3.
- Grumbach MM, Ducharme JR, Moloshok RE. On the female masculinization action of certain oral progestins. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 1369–80.
- Wilkens L. Masculinization of female fetus due to use of orally given progestins. *JAMA* 1960; 172: 1028–32.
- Mortimer PE. Female pseudohermaphroditism due to progestogens. *Lancet* 1960; ii: 438–9.
- Voorhees ML. Masculinization of the female fetus associated with norethindrone-mestranol therapy during pregnancy. *J Pediatr* 1967; 71: 128–31.
- Orlman KJ, Fyler DC, Goldblatt A, Kreidberg MB. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 433–9.
- Ferencz C, Matanoski GM, Wilson PD, et al. Maternal hormone therapy and congenital heart disease. *Teratology* 1980; 21: 225–39.
- Sweet RA, Schrott HG, Kurland R Culp OS. Study of the incidence of hypospadias in Rochester, Minnesota, 1940–1970, and a case-control comparison of possible etiologic factors. *Mayo Clin Proc* 1974; 49: 52–8.
- Monteleone NR, Castilla EE, Paz JE. Hypospadias: an epidemiologic study in Latin America. *Am J Med Genet* 1981; 10: 5–19.
- Polednak AP, Janerich DT. Maternal characteristics and hypospadias: a case-control study. *Teratology* 1983; 28: 67–73.
- Katz ZJ, Lancet M, Skornic J, et al. Teratogenicity of progestogens given during the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 775–80.
- Källen B. Case-control study of hypospadias based on registry information. *Teratology* 1988; 38: 45–50.
- Källen B, Castilla EE, Kringelbach M, et al. Parental fertility and infant hypospadias: an international case-control study. *Teratology* 1991; 44: 629–34.
- Waller SA, Paul K, Peterson SE, Hitti JE. Agricultural-related chemical exposures, season of conception, and risk of gastroschisis in Washington State. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 241.e1–6.
- Harlap S, Shiono PH, Ramcharan S. Congenital abnormalities in the offspring of woman who used oral and other contraceptives around the time of conception. *Int J Fertil* 1985; 30: 39–47.
- Pardthaisong T, Yenchit C, Gray R. The long-term growth and development of children exposed to Depo-Provera during pregnancy or lactation. *Contraception* 1992; 45: 313–24.
- Mishell DR. Intrauterine devices: mechanisms of action, safety, and efficacy. *Contraception* 1998; 58: 455–53S.
- Koetsawang S, Rachawat D, Piya-Anant M. Outcome of pregnancy in the presence of an intrauterine device. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56: 479–82.
- Brahmi D, Steenland MW, Renner RM, et al. Pregnancy outcomes with an IUD in situ: a systematic review. *Contraception* 2012; 85: 131–9.
- FDA-Stellungnahme im Internet: HFD-580, Division of Reproductive/Urologic Drug Products, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857 (301) 827–4260.
- McCann MF, Potter LS. Progestin-only oral contraception: A comprehensive review. *Contraception* 1994; 50 (S1): S9–S19S.
- Simpson JL, Phillips OP. Spermicides, hormonal contraception and congenital malformations. *Adv Contracept* 1990; 6: 141–67.
- Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and metaanalysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 552–7.
- Maier WE, Herman JR. Pharmacology and toxicology of ethinyl estradiol and norethindrone acetate in experimental animals. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001; 34: 53–61.
- Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl., Urban & Fischer, München, 2012.
- Schaefer C, Spielmann H (Hrsg). *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*. 6. vollst. überarb. und erw. Aufl. Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München, 2005.
- Jahn A, Blode H, Günzel P. Development toxicology data of cyproterone acetate – their relevance or clinical safety assessment. *Teratology* 1996; 53: 31A (P29).
- Eibs HG, Spielmann H, Jacob-Müller U, Klose J. Teratogenic effects of cyproterone acetate and medroxyprogesterone treatment during the pre- and postimplantation period of mouse embryos. II. Cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate treatment before implantation in vivo and in vitro. *Teratology* 1982; 25: 291–9.
- van den Heuvel MW, van Bragt AJM, Alnabawy AKM, et al. Comparison of ethylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* 2005; 72: 168–74.
- Martinez-Frias ML, Rodrigues-Pinilla E, Bermejo E, Prieto L. Oral contraceptives and estrogen combinations (excluding progestogens) during the first trimester – clearly increased the risk of overall birth defects. *Teratology* 1998; 58: 29.
- Population Council: Norplant Levonorgestrel implants: a summary of scientific data. The Population Council 1990, New York.
- Briggs MH. Synthetic sex hormone treatment during pregnancy and androgen receptors of male offspring. *Int J Fertil* 1983; 28: 107–9.
- Glasier A. Implantable contraceptives for women: effectiveness, discontinuation rates, return of fertility, and outcome of pregnancies. *Contraception* 2002; 65: 29–37.
- Harrison-Woolrych M, Hill R. Unintended pregnancies with the etonogestrel implant (Implanon): a case series from post-marketing experience in Australia. *Contraception* 2005; 71: 306–8.
- Graesslin O, Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008; 13 (Suppl 1): 4–12.
- Bussen S. Verdrängte Schwangerschaft unter Etonogestrel-Implantat. *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 67: 363–6.
- Bouquier J, Fulda V, Bats AS, et al. A life-threatening ectopic pregnancy with etonogestrel implant. *Contraception* 2012; 85: 215–7.
- Matiluko AA, Soundarajan L, Hogston P. Early contraceptive failure of Implanon in an HIV seropositive patient on triple antiretroviral therapy with zidovudine, lamivudine and efavirenz. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007; 33: 277–8.
- Ambani LM, Joshi NJ, Vaidya RA, Devi PK. Are hormonal contraceptives teratogenic? *Fertil Steril* 1977; 28: 791–7.
- Janerich DT, Piper JM, Glebatis DM. Oral contraceptives and birth defects. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 73–9.
- Smithells RW. Oral contraceptives and birth defects. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 369–72.
- Lammer EJ, Cordero JF. Exogenous sex hormone exposure and the risk for major malformations. *JAMA* 1986; 255: 3128–32.
- Czeizel AE. Impact of recommendations against periconceptional contraceptive pill use. *Contraception* 1994; 49: 565–9.
- Li DK, Daling JR, Mueller BA, et al. Oral contraceptive use after conception in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Teratology* 1995; 51: 30–6.
- Ahn HK, Choi JS, Han JY, et al. Pregnancy outcome after exposure to oral contraceptives during the periconceptional period. *Hum Exp Toxicol* 2008; 27: 307–13.
- Pardthaisong T, Gray RH. In utero exposure to steroid contraceptives and outcome of pregnancy. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 795–803.

81. Gray RH, Pardthaisong T. In utero exposure to steroid contraceptives and survival during infancy. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 804–11.
82. Tarara R. The effect of medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) on prenatal development in the baboon (*Papio anubis*): a preliminary study. *Teratol* 1984; 30: 181–5.
83. Yovich JL, Turner SR, Pivet RD. Medroxyprogesterone acetate therapy in early pregnancy has no apparent fetal effects. *Teratology* 1988; 38: 135.
84. Borgatta L, Murthy A, Chuang C, Beardsley L, Burnhill MS. Pregnancies diagnosed during Depo-Provera use. *Contraception* 2002; 66: 169–72.
85. Toxicology: Experiments with ZK 5410, norethisterone enanthate, summary and critical evaluation of drug safety. *Toxicology studies*, 11.04.1991.
86. Jacobsen B. Hazards of norethindrone therapy during pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 1962; 84: 962–8.
87. Neumann F, Junkmann KA. A new method for determination of virilizing properties of steroid on the fetus. *Endocrinology* 1963; 73: 33–7.
88. Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 50–4.
89. Sivin I, Stern J, Coutinho E, et al. Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day (LNG 20) and the copper T380Ag IUDs. *Contraception* 1991; 44: 473–80.
90. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380 Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *International Committee for Contraception Research (ICCR). Fertil Steril* 1994; 61: 70–7.
91. Atrash HK, A. Frye, CJ Hogue. Incidence of morbidity and mortality with IUD in situ in the 1980s and 1990s. In: Bardin CW, Mishell DR Jr (eds). *Proceedings from the 4th International Conference on IUDs*. Boston, Butterworth-Heinemann, 1994; 76–87; www.infoforhealth.org/pr/b6/b6chap2_8.shtml#top
92. Brahmi D, Steenland MW, Renner RM, et al. Pregnancy outcomes with an IUD in situ: a systematic review. *Contraception* 2012; 85: 131–9.
93. Zielske F, Becker K, Knauf P. Schwangerschaften bei Intrauterinpressaren in situ; Kommentar zur Bekanntgabe der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft auf Seite 71: Vorsicht bei Schwangerschaften trotz liegendem Intrauterinpressar! *Deutsch Ärztebl* 1978; 75: 69–71.
94. Trussell J, Raymond EG. Emergency contraception: a last chance to prevent unintended pregnancy. <http://ec.princeton.edu/questions/ec-review.pdf>
95. Zhang L, Chen J, Wang Y, et al. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2009; 24: 1605–11.
96. Food and Drug Administration. Prescription drug products; certain combined oral contraceptives for use as postcoital emergency contraception. *Federal Regist* 1997; 62: 8610–2.
97. Trussell J, Hedley A, Raymond E. Ectopic pregnancy following use of progestin-only ECPs [letter]. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2003; 29: 249.
98. Cleland K, Raymond E, Trussell J, et al. Ectopic pregnancy and emergency contraception: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1263–6.
99. Cameron S. Emergency contraception with ulipristal. Congress of the European Society of Contraception, Athens, 20.–23.6.2012.
100. Gemzell-Danielson K, Rabe T, Cheng L. Emergency contraception. *Gynecol Endocrinol* 2013; (Suppl); in press.
101. Mitchell AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects – a new opportunity. *N Engl J Med* 2003; 349: 2556–9.
102. Eisenberg J, et al. Providing contraception for women taking potentially teratogenic medications: a survey of internal medicine physicians' knowledge, attitudes and barriers. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 291–7.
103. Schaefer C, Weber-Schöndorfer C. Medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft. *Deutsch Ärztebl* 2005; 102: 2480–9.

Nachtrag per 28. August 2013: Der korrespondierende Autor weist darauf hin, dass es ab 07/2013 eine aktualisierte Mirena® Fachinformation gibt.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung