

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



Schwangerschaften unter verschiedenen kontrazeptiven

Methoden

Rabe T, Ludwig M, Bitzer J, Schaefer C

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2008; 5 (3), 138-146

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

Schwangerschaften unter verschiedenen kontrazeptiven Methoden*

T. Rabe¹, M. Ludwig², J. Bitzer³, C. Schaefer⁴

Unerwartete Schwangerschaften unter Anwendung verschiedener Kontrazeptiva werfen die Frage eines möglicherweise erhöhten Fehlbildungsrisikos für das Kind und weiterhin eines Schwangerschaftsabbruchs aus medizinischer Indikation auf. Daher wird zunächst auf die Teratogenität von Arzneimitteln im Allgemeinen und dann speziell auf die der verschiedenen Kontrazeptiva eingegangen. Für alle derzeit im Handel befindlichen Kontrazeptiva besteht kein erhöhtes teratogenes Risiko. Selbst eine Kombinationstherapie mit einer Pille mit höheren Standarddosen an Cyproteronacetat zur Behandlung von Hirsutismus führt beim Menschen nicht zu einer Feminisierung männlicher Feten bzw. zu anderen Fehlbildungen. Bei liegendem Kupfer-IUD sind Schwangerschaftskomplikationen häufiger. Benennung von Beratungsstellen und Registern. Bei der Anwendung bestimmter Medikamente, vor allem Isotretinoin zur Aknetherapie, ist eine wirkungsvolle Kontrazeption notwendig, da hierbei das Fehlbildungsrisiko stark erhöht ist.

Schlüsselwörter: Kontrazeption, Fehlbildungsrisiko, ungewollte Schwangerschaften, Beratungsstellen, Register

Unexpected Pregnancies in Users of Various Contraceptives. In this connection, there is a subsequent teratogenic risk and furthermore a termination of pregnancy for medical reasons should be considered. In the first part of this paper aspects of drug related teratogenicity are analysed and thereafter the teratogenic risk of various contraceptives is reviewed. All contraceptives available on the market don't increase the teratogenic risk when used accidentally in early pregnancy. Even a combination of an oral combined pill with standard high dosages of cyproterone acetate for treatment of hirsutism does not lead to a feminisation of male infants or to other malformations. In copper-IUD users there is a higher risk of pregnancy complications. Furthermore information centers of teratogenicity and registers for malformations in Germany are given. For patients using specific drugs for acne treatment, such as isotretinoin, an effective contraception is necessary due to a high risk of subsequent malformation, if an unexpected pregnancy occurs. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2008; 5 (3): 138–46.**

Key words: contraception, teratogenicity, unexpected pregnancy, teratogenicity information center, register for malformations

1. Allgemeines

Das Auftreten von Fehlbildungen nach oder unter Einnahme von Medikamenten in der Schwangerschaft stellt in jedem Einzelfall für das Paar oder die Familie ein unerwartetes Ereignis mit erheblichen Auswirkungen auf die Familienstruktur dar. Die Frage der Vermeidbarkeit ist von zentraler Bedeutung.

Generell gibt es zwei Formen der Teratogenität (äußere Einwirkungen, die eine Fehlbildung beim ungeborenen Kind hervorrufen können) bzw. Mutagenität (äußere Einwirkungen, die Mutationen oder Chromosomenaberrationen auslösen, d. h. das Erbgut eines Organismus verändern) von Arzneimitteln. Die erste Form betrifft die derzeitige Schwangerschaft und somit das Kind (z. B. Contergan). Die zweite Form betrifft Veränderungen, die beim Kind erst im Laufe des Lebens auftreten (z. B. primäre Vaginal-

karzinome bei Mädchen in der Pubertät nach Einnahme von Diethylstilbestrol durch die Mütter der Mädchen – während der Schwangerschaft. In den USA haben insgesamt 4 Millionen Frauen in den 1960er-Jahren Diethylstilbestrol in der Frühschwangerschaft zur Abortprophylaxe eingenommen) (transplazentare Kanzerogenese als 3. Schädigungsvariante des Kindes neben teratogenen und mutagenen Effekten).

Problematik der Erkennung von teratogenen Wirkungen von Arzneimitteln

In einer Übersichtsarbeit haben sich Schaefer und Koch [1] im Deutschen Ärzteblatt mit der Beratung von Schwangeren und Stillenden zum Medikamentenrisiko auseinandergesetzt. Aus dieser Arbeit sollen einige Passagen zitiert werden.

Arzneimittel mit einem reproduktionstoxischen Potenzial werden tierexperi-

mentell 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 nicht aussagekräftig genug. Diese können lediglich einen Verdacht begründen, aber keinen Kausalzusammenhang zwischen einer vorgeburtlichen Medikamentenexposition und einer beobachteten Entwicklungsanomalie belegen. Kohortenuntersuchungen mit größeren Zahlen exponierter schwangerer Frauen sind notwendig. Solche Daten sind allerdings nicht so leicht verfügbar. Ethische Gründe verbieten es, Schwangeren nur zu Studienzwecken Medikamente zu verabreichen. Eine flächendeckende Erfassung von Arzneianwendungen oder -verordnungen in der Schwangerschaft, verbunden mit einem pädiatrischen Befund des Neu-

* Die Autoren haben die in der Publikation zusammengestellten Daten mit größter Gewissenhaftigkeit anhand der vorliegenden Literatur recherchiert. Im Einzelfall müssen sich sowohl die Patientin als auch der Arzt bei einer entsprechenden Beratungsstelle informieren (s. Abschnitt 5). Weder die Autoren noch der Verlag übernehmen jegliche Form der Haftung.

Eingegangen: 18.02.2008; akzeptiert nach Revision: 14.07.2008

Aus der ¹Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, dem ²Endokrinologikum Hamburg, Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, Reproduktionsmedizin und Pränatale Medizin, dem ³Universitätsklinikum Basel und der ⁴Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgaben (BBGes), Berlin

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Thomas Rabe, Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, D-69115 Heidelberg, Voßstraße 9; E-Mail: thomas.rabe@med.uni-heidelberg.de

geborenen, ist zu aufwendig, um seltene, möglicherweise riskante Medikamente aufzuspüren. Mit dieser Vorgehensweise dokumentiert man vor allem die zahlenmäßig überwiegen- den „Bagatellbehandlungen“, die für wissenschaftliche Forschung weniger interessant sind. Einen Lösungsweg bieten hier die Follow-up-Daten aus Beratungsstellen für Medikamente in der Schwangerschaft. Diese Einrichtungen sind durch ihren Aufgabenbereich prädestiniert, die eher selten angewendeten und (hypothetisch) problematischen Arzneistoffe zu erfassen, da gerade die exponierten Schwangeren beziehungsweise deren behandelnde Ärzte solche Institutionen konsultieren.

Risikoabschätzung nach einer zurückliegenden Behandlung

Die Risikoabschätzung nach bereits erfolgter Exposition erfordert sowohl bei der Interpretation einschlägiger Literaturangaben als auch im Umgang mit der Patientin ein anderes Vorgehen als die Planung einer Therapie. Die Schwangere hat häufig Angst vor einer möglichen Schädigung ihres Kindes. Die Fachinformationen vergrößern eher die Angst einer werdenden Mutter, statt aufklärend und beruhigend zu wirken. Tierexperimentelle Ergebnisse, Kasustiken zu Fehlbildungen und Ergebnisse einzelner Studien (mit einem relativen Risiko über 1) dürfen im Patientengespräch nicht als Beleg für ein teratogenes Potential präsentiert werden.

Die folgenden Stellungnahmen beziehen sich auf eine Doktorarbeit von Klant [2] aus Ulm.

Die Problematik zur Feststellung von Arzneimittelwirkungen in der Schwangerschaft besteht darin, dass aus ethischen Gründen keine reproduktionstoxikologischen Studien am Menschen durchgeführt werden können. Die Wissenschaft beschränkt sich deshalb darauf, die Risiken über Tierexperimente abzuschätzen und durch epidemiologische Erhebungen zu bestätigen bzw. zu widerlegen. Allein sind diese Methoden nur begrenzt aussagekräftig, ergänzen sich jedoch gegenseitig. Wilson leitete 1977 aus diesen Aussagen Gesetzmäßigkeiten für die Wirkung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft ab, die er in 6 auch heute noch gültige Regeln zusammenfasste [3]:

Regel 1: Die Empfindlichkeit der Frucht gegenüber toxischen Ein-

flüssen hängt von ihrem Genotyp ab. Die unterschiedliche genetische Ausstattung verschiedener Spezies erklärt Abweichungen in der Reaktion auf toxische Einflüsse zwischen Mensch und Tier. Auch menschliche Individuen weisen aufgrund ihrer genetisch determinierten Enzymausstattung Variationen in der Metabolisierung exogener Noxen auf: Der genetisch bedingte Mangel des Enzyms Epoxidhydrolase spielt z. B. eine wichtige Rolle bei den durch Phenytoin ausgelösten Fehlbildungen [4].

Regel 2: 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 völlig ab. Das Fehlbildungsrisiko wird in dieser Phase für gering gehalten (Alles-oder-Nichts-Prinzip). Während der Organogenese (Tag 15 bis 56 p.c.) besteht die größte Sensibilität gegenüber exogenen Noxen. In dieser Phase werden die meisten Fehlbildungen ausgelöst. In der Fetalperiode nimmt die Empfindlichkeit der Frucht gegenüber exogenen Noxen zwar ab, doch können auch in dieser Zeit schwerwiegende Funktionsstörungen der kindlichen Organe entstehen. Als Beispiele sind Intelligenzdefekte unter Alkohol, Blei und Methylquecksilber, Niereninsuffizienzen nach ACE-Hemmer-Einnahme oder Zahnverfärbungen unter Tetrazyklinen zu erwähnen.

Regel 3: Unterschiedliche embryotoxische Einflüsse wirken über wenige spezifische Mechanismen auf die morphologische Entwicklung des Embryos ein. Zum Beispiel werden Neuralrohrdefekte über die Einwirkung auf den Folsäurehaushalt durch unterschiedliche Substanzen wie Valproinsäure, Carbamazepin oder Methotrexat verursacht.

Regel 4: Nach einer Schädigung der Frucht sind folgende Verlaufsformen möglich:

- normale Entwicklung nach kompletter Heilung des Defektes
- Absterben
- Fehlbildung
- Wachstumsretardierung

- Störung der Organfunktion
- transplazentare Karzinogenese

Als bekanntes Beispiel für eine Tumorentwicklung nach intrauteriner Exposition lässt sich das synthetische Sexualsteroid Diethylstilbestrol anführen, das bei den Töchtern behandelter Schwangerer Vaginaltumoren verursachte.

Regel 5: Ob exogene Noxen den Embryo erreichen, hängt von ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften ab. In Abhängigkeit von der Molekülgröße passiert z. B. unter den Antikoagulanzen 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).

Regel 6: Die Störung der embryonalen Differenzierung nimmt proportional zur Dosis des embryotoxischen Faktors zu. Nach einer Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit wird nach Überschreiten einer Schwellendosis zunächst der teratogene Bereich erreicht, danach folgt der embryoletale bzw. maternal toxische Bereich.

Für die epidemiologische Erforschung der Embryotoxizität verschiedener Arzneimittel leitete Wilson folgendes Vorgehen aus den Erfahrungen mit Thalidomid ab [3]:

1. Einen ersten Hinweis gibt die plötzliche Häufigkeitszunahme einer spezifischen Fehlbildung (z. B. spezieller Organdefekt).
2. Es muss ein gesicherter Zusammenhang zwischen dem gehäuft auftretenden dieser Fehlbildung und der vermehrten Einnahme bzw. Verordnung des Medikaments in der Schwangerschaft bestehen.
3. Die Einnahme eines Medikaments in der Schwangerschaft muss zeitlich mit der Entwicklungsphase des Organsystems übereinstimmen, an dem der angeborene Defekt aufgetreten ist.
4. Es ist auszuschließen, dass die Schwangere gleichzeitig einem anderen embryotoxischen Ein-

fluss ausgesetzt war, der z. B. die Ursache für die Einnahme des Medikamentes war.

Die Frage der Teratogenität stellt sich immer dann, wenn eine Schwangerschaft unter Anwendung einer hormonellen oder intrauterinen Methode zur Kontrazeption eingetreten ist. Auf eine mögliche Teratogenität von Steroidhormonen, die im Tierversuch und in klinischen Studien untersucht wurde, wird in dem Buch Kontrazeption [5] eingegangen.

2. Risiken für die Mutter bei kontrazeptiven Maßnahmen

Ein Risiko für die Mutter durch eine ungewollte Schwangerschaft ist nur zu erwarten, wenn die Schwangerschaft bei liegendem Intrauterin-pessar entstanden ist und dieses nicht entfernt werden kann. In 6 % der Fälle besteht das Risiko einer Eileiterschwangerschaft [6]. Weiterhin liegt ein erhöhtes Risiko von Fehlgeburten im 2. Trimester, einer vorzeitigen Geburt und einer Infektion bei liegendem IUP vor [7]. Bei der Geburt muss das IUD entfernt werden. Lässt sich dieses nicht lokalisieren, ist nach der Geburt eine Beckenübersichtsaufnahme erforderlich (s. Schwangerschaft trotz liegendem Intrauterin-pessar).

Alle anderen reversiblen Methoden zur Schwangerschaftsverhütung (z. B. Pille, Minipille, Hormonpflaster, Vaginalring) können bei Diagnostik einer ungeplanten Schwangerschaft sofort abgesetzt bzw. entfernt werden. Hormonimplantate, wie das Implanon, müssen entfernt werden. Die Wirkung von Depotspritzen kann nicht beeinflusst werden.

Auf die Versagerrate einer Tubensterilisation bei Eintritt einer ungewollten Schwangerschaft und hierdurch bedingte mögliche Folgen für die Mutter soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Hierzu ist eine separate Arbeit zum Thema Langzeitkontrazeption geplant.

3. Risiken für das Kind in Abhängigkeit der kontrazeptiven Methode

Der erste Bericht über eine Maskulinisierung von weiblichen Kindern im Zusammenhang mit der Behandlung

der Mutter mit Gestagenen während der Schwangerschaft wurde 1958 veröffentlicht [8]. Seitdem wurde eine Vielzahl von Fehlbildungen im Genitalbereich [9–18] bei Kindern beobachtet, deren Mütter mit unterschiedlichen Sexualhormonen in der Schwangerschaft behandelt wurden. Aarskog [19] behauptete, dass Gestagene und Medroxyprogesteronacetat in der Frühschwangerschaft zu Hypospadien führen könnten. Diese Beobachtung wurde durch andere Studien belegt [20–23]. Die Studien von Polednak & Janerich [24], Katz et al. [25] und Harlap et al. [26] zeigten diesen Zusammenhang jedoch nicht. In der Folgezeit beschäftigte man sich mit den Auswirkungen einer Exposition von weiblichen Sexualhormonen während der Schwangerschaft und dem Auftreten von angeborenen Fehlbildungen [26–30]. Bei den meisten Studien wurden die Sexualhormone nach einem hormonellen Schwangerschaftstest, als unterstützende Therapie zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft, gegeben oder als versehentliche Einnahme von oralen hormonellen Kontrazeptiva nach bereits erfolgreicher Konzeption.

Bis 1995 hatten sich keine Studien speziell mit der Frage der fetalen genitalen Missbildung sekundär nach Sexualhormonexposition während des ersten Schwangerschaftstrimesters beschäftigt. Diese von Raman-Wilms und Kollegen [31] vorgelegte Metaanalyse

ist umso wichtiger, da in Europa und in den USA zum damaligen Zeitpunkt 2–5 % der Frauen versehentlich die Pille in der Frühschwangerschaft eingenommen hatten [27].

In einer Übersichtsarbeit fasst Brent [32] die epidemiologischen Studien, die Tierstudien und die Ergebnisse der Grundlagenforschung zusammen und stellt fest, dass die derzeit klinisch verwendeten Gestagene keine extra-genitalen Fehlbildungen hervorrufen. Dieser Verdacht war ursprünglich in den späten 1960er- und 1970er-Jahren geäußert worden, als eine Vielzahl epidemiologischer Studien veröffentlicht wurden, bei denen schwangere Frauen zahlreiche Sexualsteroiden eingenommen hatten und die nach diesen Schwangerschaften geborenen Kinder eine erhöhte Inzidenz extra-genitaler angeborener Fehlbildungen zeigten. Die FDA hatte daraufhin sowohl für Gestagene als auch für Kontrazeptiva im Beipackzettel einen Hinweis gefordert, dass schwangere Frauen bei Einnahme ein erhöhtes Risiko von Neuralrohrdefekten und kongenitalen Herzfehlern bei den Neugeborenen auftreten kann. Diese Warnung wurde erst 1999 von der FDA wieder aufgehoben.

Früher wurden bestimmte Gestagene in höherer Dosierung zum Schwangerschaftserhalt in der Frühschwangerschaft eingesetzt. Heute wird zur

3.1. Übersicht der Kontrazeptiva (Tabelle 1)

Tabelle 1		
Östrogen-Gestagen-Präparate		
Oral:		Kombinationspille
Vaginal:	NuvaRing®	
Transdermal:	EVRA®	Applikation von Ethinylestradiol und einem Gestagen
Reine Gestagene		
Klassische Minipille:		Niedrige Gestagendosen werden kontinuierlich zur Verhinderung einer Schwangerschaft eingesetzt (Hauptwirkung Zervixfaktor)
Mittelhoch dosierte Gestagene:		Cerazette® mit ovulationshemmender Wirkung bei Anwendung eines Gestagens (3-Keto-Desogestrel) oberhalb der Ovulationshemmdosis
	Implanon®	Freisetzung von Gestagenen aus einem Hormonimplantat
Hoch dosierte Gestagentherapie:		Gestagen-Depotspritzen mit 2- oder 3-Monatswirkung
Lokale Gestagenwirkung mit geringen peripheren Spiegeln:	Mirena® Intrauterin-system	
Nicht hormonelle Kontrazeptiva		
Kupfer-IUD; zahlreiche andere Methoden, wie Natürliche Familienplanung, Spermizide, Kondome, Tubensterilisation etc.		

Unterstützung der Lutealfunktion in der Frühschwangerschaft, im Rahmen der assistierten Reproduktion, unter bestimmten Umständen, im Wesentlichen das natürliche Progesteron verwendet. Im Rahmen der Sterilitätsbehandlung kommt zusätzlich noch das Dydrogesteron bei einer Corpus-luteum-Insuffizienz in Betracht.

Für den Einsatz von Östrogenen in der Frühschwangerschaft besteht keine Indikation. Früher wurden synthetische Östrogene, z. B. Diethylstilbestrol, zum Schwangerschaftserhalt in der Frühschwangerschaft eingesetzt. Unter dieser Verbindung traten dann bei den Mädchen der so behandelten Mütter primäre Vaginalkarzinome in der Pubertät auf.

Die im Folgenden beschriebenen Empfehlungen beziehen sich auf die verschiedenen Fachinformationen.

3.2. Ovulationshemmer

Orale hormonelle Kontrazeptiva

- Falls unter der Einnahme der oralen Kontrazeptiva eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. In einer Metaanalyse von Raman-Wilms et al. [31] (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 (0,9–1,32) in der Gesamtgruppe und ein RR von 0,98 (0,24–3,94) in einer Subanalyse von Frauen, die OC in der Frühschwangerschaft eingenommen hatten. Die Autoren folgerten daraus, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Exposition von Sexualhormonen (oder speziell von OC) im ersten Trimester und Fehlbildungen der äußeren Genitale gibt [31].
- Es bleibt anzumerken, dass sich die Metaanalyse von Raman-Wilms und Kollegen auf die älteren, größtenteils höher dosierten Pillen (Anteil Ethinylestradiol und Gestagen) bezieht und hierbei schon kein erhöhtes Risiko genitaler Fehlbildungen gefunden wurde. Dies sollte auch auf die modernen niedrig dosierten Pillen zutreffen, obgleich hierbei zum Teil neue Gestagene (z. B. Drospirenon) eingesetzt werden, die bei den früheren Studien nicht verfügbar waren.

Orale hormonelle Kontrazeptiva in Kombination mit Cyproteronazetat (CPA) (Hirsutismus)

In der reproduktiven Phase wird bei Patienten mit bspw. Hirsutismus als Zusatztherapie zu einer Kombinationspille Cyproteronazetat in Dosierungen zwischen 5–100 mg pro Tag eingesetzt:

Hoch dosiertes CPA-Schema nach Hammerstein:

1. Kombinationspille von Tag 1 bis Tag 21 und Cyproteronazetat in einer Dosierung von 50–100 mg/die (1–2 Tbl.) von Tag 1 bis Tag 10.

Mittelhoch dosierte CPA-Therapie:
2. Cyproteronazetat in einer Dosierung von 5–10 mg/die von Tag 1 bis Tag 15 (21).

Fachinformation Androcur® (Cyproteronazetat 50 mg/ Tbl.), Stand April 2007:

- Androcur darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Vor der Behandlung ist bei geschlechtsreifen Patientinnen eine Schwangerschaft auszuschließen.
- Sollte es unter der Therapie zu einer Schwangerschaft gekommen sein, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.
- 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 CPA-Exposition 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 [33].

- Rote Liste (Kontraindikationshinweis in der Schwangerschaft) (Gr 10): Es besteht das Risiko unerwünschter hormonspezifischer Wirkungen auf die Frucht des Menschen.

Östrogen-freier Ovulationshemmer: Cerazette® (Desogestrel 75 µg/Tbl.)

- 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 Fehlbildungsrisiko für Kinder, deren Mütter orale Kontrazeptiva vor der Schwangerschaft einnahmen, noch bei unabsichtlicher Einnahme während der Frühschwangerschaft. Pharmakovigilanz-Daten der verschiedenen Desogestrel-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva zeigen ebenfalls kein erhöhtes Risiko.

- Rote Liste (Kontraindikationshinweis in der Schwangerschaft) (G 3): Störung der Entwicklung der Geschlechtsorgane (in niedriger Dosierung, z. B. Minipille, nicht zu befürchten).
Gr 4: Ausreichende Erfahrung über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.

Kontrazeptionspflaster: EVRA® (Ethinylestradiol 600 µg, Norelgestromin 6 mg, Tägliche Freisetzungsrate: 150 µg Norelgestromin, 20 µg Ethinylestradiol)

- Aktuelle Studien zum Thromboseisiko unter EVRA gehen davon aus, dass die Gesamtsteroidspiegel (Fläche unter der Ethinylestradiol-Pharmakokinetik-Kurve) bei EVRA höher liegt als unter einer üblichen Kombinationspille. Dennoch dürfte für Schwangerschaften unter EVRA das Gleiche zutreffen wie für die Kombinationspille s.o.

(<http://www.medknowledge.de/neu/2003/III-2003-39-evra.htm>)

Vaginalring: NuvaRing® (Etonogestrel 11,7 mg, Ethinylestradiol 2,7 mg, tägliche Freisetzungsrate 0,12 mg Etonogestrel, 0,015 mg Ethinylestradiol)

- Der NuvaRing® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Tritt während der An-

wendung vom NuvaRing® eine Schwangerschaft ein, so muss der NuvaRing® entfernt werden.

- In einer klinischen Studie mit einer geringen Anzahl an Frauen wurde gezeigt, dass trotz intravaginaler Anwendung die intrauterinen Konzentrationen der kontrazeptiven Steroide bei der Anwendung vom NuvaRing® den Spiegeln ähneln, die bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet wurden [34]. Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Auswirkungen auf Schwangerschaften vor, wenn während der Schwangerschaft der NuvaRing® angewandt wurde [29, 31, 35]. Daher soll im Analogschluss das Risiko eines Eintritts ungewollter Schwangerschaften unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva vergleichend hinzugezogen werden. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen (14 Studien, davon 7 Kohorten- und 7 Fall-Kontroll-Studien mit 65.567 Frauen) fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen 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 [31].

3.3. Fertilisierungshemmer

Hormonimplantate: Implanon® (Etonogestrel 68 mg, tägliche Freisetzungsrate: initial 60–70 µg Etonogestrel, später am Ende des 3. Jahres ca. 25–30 µg Etonogestrel) (Text lt. Fachinfo, Stand 04/2007)

- Tritt während der Anwendung von Implanon eine Schwangerschaft ein, so 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 Kontrazeptiva während der Schwanger-

schaft irrtümlich angewendet wurden. Obwohl dies wahrscheinlich für alle oralen Kontrazeptiva zutrifft, ist nicht klar, ob dies auch für Implanon gilt.

- Arzneimittelsicherheitsdaten zu verschiedenen Desogestrel-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva (Etonogestrel ist ein Metabolit von Desogestrel) weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko hin.
- In klinischen kontrollierten Studien nach GCP ist bisher unter der Anwendung von Implanon noch keine Schwangerschaft aufgetreten [36]. In einer in Australien durchgeführten Postmarketing-Studie wurden Schwangerschaften unter Implanon dokumentiert, deren Ursachen v. a. Anwendungsfehler waren; über Fehlbildungen wurde nicht berichtet [37]. In Deutschland ist ein Fall einer verdrängten Schwangerschaft unter Implanon publiziert, bei der ein gesunder Säugling geboren wurde [38].
- Rote Liste (Kontraindikationshinweis in der Schwangerschaft) (*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.

Minipille (reine Gestagenpille): Microlut® (Levonorgestrel 0,03 mg)

Der folgende Text bezieht sich auf die Fachinformation Stand 04/2007.

- Microlut 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. Unerwünschte hormonelle Wirkungen auf die Entwicklung des Urogenitaltraktes sind nicht völlig auszuschließen, jedoch haben die meisten bis heute durchgeführten epidemiologischen Studien kei-

ne Hinweise auf eine embryotoxische oder teratogene Wirkung ergeben, wenn Gestagene in Dosierungen, wie sie in Microlut vorliegen, versehentlich während der Schwangerschaft eingenommen wurden [29, 31, 35, 39].

- Rote Liste (Kontraindikationshinweis in der Schwangerschaft) (*G 3*): Störungen in der Entwicklung der Geschlechtsorgane sind bei niedriger Dosierung der Gestagene, z. B. Minipille, nicht zu befürchten.

Depotgestagene

Depo-Clinovir® (Medroxyprogesteronacetat 150 mg): (Text lt. Fachinfo, Stand 04/2007).

- Depo-Clinovir darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
- 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 bis 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 einer Medroxyprogesteronacetat-Therapie selten sind. Einige Berichte lassen einen Zusammenhang zwischen einer intrauterinen Exposition gegenüber Gestagenen im ersten Trimester und genitalen Fehlbildungen bei männlichen und weiblichen Feten vermuten.

- Rote Liste (Kontraindikationshinweis in der Schwangerschaft) (*G 3*): Störung der Entwicklung der Geschlechtsorgane.

Gr 10: Es besteht das Risiko unerwünschter, hormonspezifischer Wirkungen auf die Frucht des Menschen.

Noristerat® (Norethisteronenantat 200 mg):

Der folgende Text bezieht sich auf die Fachinformation Stand 04/2007.

Schwangerschaft:

- Noristerat darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
- Vor Beginn der Behandlung muss das Bestehen einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden.
- Kommt es unter Noristerat zu einer Schwangerschaft, ist jede weitere Injektion kontraindiziert [29, 31, 35].
- Bei sehr hohen Dosierungen haben Norethisteron oder Norethisteronester ein intrauterines Virilisierungspotenzial (reproduktions-toxikologische Untersuchungen, frühere klinische 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 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 auftraten. Dennoch ist die Gravidität eine Kontraindikation für die Anwendung von Noristerat.
- Teratogene Wirkungen des Norethisterons sind unwahrscheinlich [39].
- Rote Liste (Kontraindikationshinweis in der Schwangerschaft) (G 3): Störung der Entwicklung der Geschlechtsorgane.

Gestagenfreisetzendes Intrauterinsystem: MIRENA® (Levonorgestrel 52 mg, tägliche Freisetzungsrate 20 µg Levonorgestrel)

Insgesamt ist die Schwangerschaftsrate bei richtig liegendem MIRENA® sehr niedrig und vergleichbar mit der Schwangerschaftsrate bei korrekter Einnahme von Ovulationshemmern. In Finnland ergab eine große retros-

pektive Studie mit 17.360 MIRENA®-Anwenderinnen über 5 Jahre eine kumulative Schwangerschaftsrate pro 100 Frauen von 0,5 und ein 5-Jahres-Pearlindex von 0,11 [41]. In Daten aus randomisierten Studien über insgesamt 34.944 Frauenmonate fand sich keine Extrauterinschwangerschaft; die Schwangerschaftsrate lag bei 0,2 pro 100 Frauenjahre [42, 43].

Der folgende Text bezieht sich auf die Fachinformation Stand 04/2007.

- Tritt unter MIRENA® in situ eine Schwangerschaft ein, sollte MIRENA® entfernt werden, da bei allen intrauterinen Kontrazeptiva ein erhöhtes Risiko eines Spontanabortes oder vorzeitiger Wehentätigkeit besteht.
- Das Entfernen von MIRENA® oder Verschieben des Uterus kann zur vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft führen.
- Wird die Schwangerschaft fortgesetzt bzw. kann MIRENA® nicht entfernt werden, sollte der Schwangerschaftsverlauf engmaschig überwacht werden. Die Frau sollte über mögliche Risiken und Komplikationen informiert und darauf hingewiesen werden, alle Symptome einer Schwangerschaftskomplikation, wie Bauchkrämpfe mit Fieber, dem Arzt zu berichten.
- Das Vorliegen einer ektopischen Schwangerschaft muss mit Sicherheit ausgeschlossen werden.
- Klinische Erfahrungen über den Verlauf von Schwangerschaften bei liegendem MIRENA® sind aufgrund der hohen kontrazeptiven Sicherheit von MIRENA® begrenzt. Bislang gibt es keine Hinweise auf Schädigungen des Kindes verursacht durch ein liegendes MIRENA®. Eine Teratogenität (insbesondere eine Virilisierung) kann aufgrund der intrauterinen Verabreichung von Levonorgestrel und der lokalen Hormonexposition nicht vollständig ausgeschlossen werden.

- Rote Liste (I 30 a): Mögliche Nebenwirkung: Unterleibsschmerzen.

Kupferfreisetzendes Intrauterinsystem: z. B. Multiload

Siehe auch Übersichtsarbeiten und Empfehlungen der International

Planned Parenthood Federation [44] und die Stellungnahme der Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care [45].

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 die Schwangerschaft intrauterin oder ektopisch ist.

Intrauterine Schwangerschaft

Tritt bei einem korrekt liegendem IUP eine intrauterine Schwangerschaft auf, 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 bedacht werden, dass das Risiko einer Fehlgeburt im Laufe der Schwangerschaft zunimmt und im zweiten Trimester am höchsten ist. Es wurden auch vermehrt Frühgeburten beobachtet. Septische Aborte traten nur unter der früheren Anwendung des Dalkon-Shields auf und wurden ansonsten bei der Anwendung anderer IUDs nicht beobachtet (www.inforhealth.org/pr/b6/b6chap2_8.shtml#top).
- Besteht die Patientin darauf, die Schwangerschaft mit dem IUP in situ fortzusetzen, sollte die Patientin frühzeitig an die pränatale Betreuung und verwiesen und auf Frühsymptome einer lokal uterinen oder allgemeinen Infektion geachtet werden [45]. 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 un bemerkt einsetzen. Falls die Schwan-

gerschaft bei liegendem Pessar fortgesetzt wird, muss die Patientin genau beobachtet und darauf hingewiesen 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. Falls dem nicht so ist, 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 Geburtschäden führt [44, 45, 47, 48].

Ektopische Schwangerschaft

- Bei vermuteter ektopischer Schwangerschaft ist eine frühzeitige Diagnose äußerst wichtig.
- Wird eine ektopische Schwangerschaft diagnostiziert, ist ein sofortiger gynäkologischer Eingriff erforderlich.

4. Vermeidung ungewollter Schwangerschaften in Abhängigkeit verschiedener Kontrazeptiva

- Vor der Anwendung eines Kontrazeptivums muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.
- Bei der Anwendung eines Kontrazeptivums ab dem Zeitpunkt einer regelmäßigen Menstruationsblutung sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Dies hängt im Einzelfall von der Zyklusanamnese ab.
- Bei Patientinnen mit länger bestehender Amenorrhoe muss
 - ein immunologischer Schwangerschaftstest im Urin und
 - eine hCG-Bestimmung im Blut erfolgen.
- Je nach Situation Bestimmung der Endometriumdicke (z. B. bei bestehender Amenorrhoe und flachem Endometrium ist eine bereits eingetretene Schwangerschaft unwahrscheinlich).

e) Empfehlung in Abhängigkeit der Methode

- Orale hormonelle Kontrazeptiva
 - Bei Erstverordnung der Pille Einnahme ab dem 1. Zyklustag
 - Hinweis auf mögliche Arzneimittelnebenwirkungen, die die kontrazeptive Sicherheit der Pille abschwächen bzw. umgekehrt Beeinflussung der Wirksamkeit der Medikamente durch die Pille.
 - Hinweis auf regelmäßige tägliche Einnahme bzw. Vorgehen bei vergessener Pille.
- Intrauterinpeessar
 - Bei Einlage eines IUDs, z. B. Einlage intermenstruell; bei periovulatorischer Einlage sollte eine regelmäßige Abbruchblutung vorangegangen sein, evtl. Schwangerschaftstest; je nach Situation Endometriumultraschall.
- Hormonimplantat
 - Einlage direkt post-menstruell
- Hormonpflaster
 - Behandlungsbeginn bei Erstanwendung ab dem 1. Zyklustag
- Vaginalring
 - Schwangerschaftsausschluss vor Behandlungsbeginn; Vorgehen bei Amenorrhoe s. OC
- Depotgestagene
 - Behandlungsbeginn nach Schwangerschaftsausschluss post-menstruell.

5. Vorgehen bei Schwangerschaften unter Anwendung einer kontrazeptiven Methode

- Siehe Hinweise in den Fachinformationen der einzelnen kontrazeptiven Präparate

(<http://www.fachinfo.de>)

hierzu Passwort für DocCheck-Zugang erforderlich).

- Zentrale Beratungsstellen:
 - Institut für Reproduktionstoxikologie; European Network Teratology Information Services, Internet:

(<http://www.reprotox.de/438.0.html>)

Dr. med. Wolfgang E. Paulus, seit 1.10.2002 Leiter des Instituts für Reproduktionstoxikologie am Krankenhaus St. Elisabeth in Ravensburg

– Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie

(<http://www.embryotox.de>)

- Institut für Humangenetik an den verschiedenen Universitäten; hier Beratung oder Vermittlung von Kontakten zur Information.

- Das Teratogen Information System (TERIS) ist eine Initiative der Washington University, USA, und stellt Risikobewertungen je Medikament (nur gegen Gebühr) zur Verfügung.

(<http://depts.washington.edu/terisweb/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 Ulm kooperieren zusammen mit 30 anderen europäischen Zentren im 1990 gegründeten European Network of Teratology Information Services (ENTIS).

6. Anhang: Erkrankungen, bei denen die Patientin wegen der krankheitsbedingten Medikation nicht schwanger werden darf

Regeln für die Planung einer Arzneitherapie

- Bei jeder Arzneitherapie im gebärfähigen Alter muss mit einer Schwangerschaft gerechnet werden. Daher sollten primär nur solche Medikamente verordnet werden, die schon seit vielen Jahren erprobt sind. Neue Arzneimittel bergen ein unwägbares Risiko; oft handelt es sich obendrein um Pseudoinnovationen ohne erwiesenen therapeutischen Vorteil.

- Erwiesene Teratogene, insbesondere solche mit langer Halbwertszeit (zum Beispiel Retinoide), er-

fordern eine zuverlässige Kontrazeption.

- Spätestens nach Feststellen einer Schwangerschaft ist jede medikamentöse Behandlung kritisch zu prüfen.
- Monotherapie ist anzustreben.
- Die Dosis eines Medikaments ist so niedrig wie therapeutisch möglich zu wählen.
- 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 10-fach erhöhten Fehlbildungsrisiko. Nur wenige Medikamente sind erwiesenermaßen teratogen beim Menschen. Die Mehrzahl ist jedoch unzureichend untersucht [49].

Akne vulgaris: Isotretinoinbehandlung

(<http://www.aknetherapie.de/BProa.htm>)

Die Anwendung von Isotretinoin (z. B. Aknefug® a Iso 10/20 mg) ist bei gebärfähigen Frauen kontraindiziert, da es im Falle einer Schwangerschaft schwere Fehlbildungen

beim ungeborenen Kind verursacht (Rote Liste: 140); potenziell können alle exponierten Feten betroffen sein. Die Fehlbildungen betreffen vor allem das Zentralnervensystem, das Herz und die großen Blutgefäße und treten in einem hohen Prozentsatz auf, selbst wenn Isotretinoin nur über kurze Zeiträume während der Schwangerschaft eingenommen wurde.

Wenn indessen bei einer gebärfähigen Frau eine schwere, entstellende Akne vorliegt und andere Behandlungsmöglichkeiten fehlen, kann vom Arzt trotz der teratogenen Wirkung die Anwendung von Isotretinoin in Erwägung gezogen werden. Dabei muss durch eine Kontrazeption gewährleistet sein, dass eine Schwangerschaft vor, während und im Zeitraum von 1 Monat nach Abschluss der Therapie sicher ausgeschlossen wird (siehe Fachinformation). Auch bei anderen Aknetherapeutika, wie z. B. die systemische Anwendung von Tetrazyklinen, ist zu beachten, dass diese während einer Schwangerschaft kontraindiziert sind (Rote Liste: T 15), da es ab dem 4. Monat mit einer Einlagerung von Tetrazyklin beim Feten zu späteren Zahnverfärbungen, Schmelzdefekten und Verzögerung des Knochenwachstums kommen kann. Während der Schwangerschaft besteht weiterhin eine erhöhte Gefahr von Leberschäden.

(www.rote-liste.de)

Relevanz für die Praxis

Vor der Anwendung eines Kontrazeptivums muss eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen sein. Auf die Beeinflussung der kontrazeptiven Sicherheit durch die gleichzeitige Anwendung verschiedener Medikamente muss die Patientin in einem Beratungsgespräch hingewiesen werden.

Beim Eintritt einer unerwarteten Schwangerschaft unter Anwendung verschiedener Kontrazeptiva 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 die im Artikel angegebenen Beratungsstellen zur Verfügung.

Das differenzierte Management bei Schwangerschaften unter liegendem Intrauterinmissar oder Intrauterinsystem ist in der Arbeit angegeben.

Literatur:

1. Schaefer C, Koch, I. Die Beratung der Schwangeren und Stillenden zum Medikamentenrisiko. Deutsches Ärzteblatt 95 (1998), Seite A-2637/B-2247/C-2110.
2. Klant VLM. Teratogenität von Cumarinderivaten; Promotionsarbeit an der Universitäts-Frauenklinik und Poliklinik Ulm, 2005. http://vts.uni-ulm.de/docs/2006/5653/vts_5653_7453.pdf

3. Wilson JD. Embryotoxicity of drugs to man. In: Wilson JD, Frazer FC (eds). Handbook of teratology. Plenum Press, New York, London 1977; 309–55.
4. Paulus WE. Besonderheiten der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft. In: Steinbeck G, Paumgartner G, Brandt T, Göke B, Greten N, Hiddemann W, Lode H, Mann K, Riess H, Risler T, Schattenkirchner M, Seeger W, Wehling

- M. Therapie innerer Krankheiten. Springer, Berlin, Heidelberg, 2005, 11. Aufl.; 1718–41.
5. Rabe T, Runnebaum B. Kontrazeption: Methoden, Indikationen, Kontraindikationen. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1982; 93–8.
6. Mishell DR. Intrauterine devices: mechanisms of action, safety, and efficacy. Contraception 1998; 58: 455–535.
7. 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.
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.
9. Bongiovanni AM, DiGeorge AM, Grumbach MM. Masculinization of the female infant associated with estrogen therapy alone during gestation. J Clin Epidemiol 1959; 19: 1004–11.
10. Fine E, Levin HM, McConnell EL. Masculinization of female infants associated with norethindrone acetate. Obstet Gynecol 1963; 22: 210–3.
11. Grumbach MM, Ducharme JR, Moloshok RE. On the female masculinization action of certain oral progestins. J Clin Endocrinol Metab 1959; 19: 1369–80.
12. Grumbach MM, Ducharme JR. The effects of androgens on fetal sexual development. Androgen-induced female pseudohermaphroditism. Fertil Steril 1960; 11: 157–80.
13. 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.
14. Hillman DA. Fetal masculinization with maternal progesterone therapy. Can Med Assoc J 1959; 80: 200–1.
15. Moncrieff A. Non-adrenal female pseudohermaphroditism associated with hormone administration in pregnancy. Lancet 1958; ii: 267–8.
16. Mortimer PE. Female pseudohermaphroditism due to progestogens. Lancet 1960; ii: 438–9.
17. Voorhees ML. Masculinization of the female fetus associated with norethindrone-mestranol therapy during pregnancy. J Pediatr 1967; 71: 128–31.
18. Wilkens L. Masculinization of female fetus due to use of orally given progestins. JAMA 1960; 172: 1028–32.
19. Aarskog D. Intersex conditions masquerading as simple hypospadias. Birth defects 1971; 7: 22–30.
20. Monteleone RN, Castilla EE, Paz JE. Hypospadias: An epidemiological study in Latin America. Am J Med Genet 1981; 10: 5–19.
21. Czeizel A, Toth J, Erosi E. Aetiological studies of hypospadias in Hungary. Hum Hered 1979; 29: 166–71.
22. Kallen B. Case-control study of hypospadias based on registry information. Teratology 1988; 38: 45–50.
23. 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.
24. Polednak AP, Janerich DT. Maternal characteristics and hypospadias: A case-control study. Teratology 1983; 28: 67–73.
25. Katz Z, Lanzet M, Skornik J, Chemke J, Mogilner BM, Klinberg M. Teratogenicity of progestogens given during the first trimester of pregnancy. Obstet Gynecol 1985; 65: 775–80.

26. 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.
27. Smithells RW. Oral contraceptives and birth defects. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 369–72.
28. Ambani LM, Joshi NJ, Vaidya RA, Devi PK. Are hormonal contraceptives teratogenic? *Fertil Steril* 1977; 28: 791–7.
29. Bracken MB. Oral Contraception and congenital malformations in offspring: A review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 552–7.
30. Czeizel A. Are contraceptive pills teratogenic? *Acta morphol Hung* 1980; 28: 177–88.
31. Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, Einarson TR, Koren G. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 141–9.
32. 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.
33. Jahn A, Blode H, Günzel P. Developmental toxicology data of cyproterone acetate – their relevance for clinical safety assessment. *Teratology* 1996; 53: 31A(P29).
34. 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.
35. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Prieto L. Prenatal Exposure to Sex Hormones: A Case-Control Study. *Teratology* 1998; 57: 8–12.
36. Glasier A. Implantable contraceptives for women: effectiveness, discontinuation rates, return of fertility, and outcome of pregnancies. *Contraception* 2002; 65: 29–37.
37. Harrison-Woolrych M, Hill R. Unintended pregnancies with the Etonogestrel implant (Implanon): a case series from postmarketing experience in Australia. *Contraception* 2005; 71: 306–8.
38. Bussen S. Verdrängte Schwangerschaft unter Etonogestrel-Implantat. *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 67: 363–6.
39. McCann MF, Potter LS. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception* 1994; 50: 1–198.
40. Toxicology: Experiments with ZK 5410, Norethisterone enanthate, Summary and critical evaluation of drug safety. *Toxicology studies* 11.04.1991.
41. Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 50–4.
42. Sivin I, Stern J, Coutinho E, Mattos CER, Mahgoub S El, Diaz S, Pavez M, Alvarez F, Brache V, Thevenin F, Diaz J, Faundes A, Diaz MM, McCarthy T, Mishell Jr. DR, Shoupe D. 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.
43. 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.
44. IMAP statement on intrauterine devices. *IPPF Medical Bulletin* 2003; 37: 1–4.
45. FFPRHC Guidance (Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit). The Copper Intrauterine Device als Long-term Contraception. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2004; 30: 29–42.
46. 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! *Deutsches Ärzteblatt* 1978; 75: 69–71.
47. Zielske F, Becker K, Knauf P. Pregnancies in spite of intrauterine pessaries in situ. *Geburts-hilfe Frauenheilkd* 1977; 37: 473–84.
48. Fulcheri E, di Capua E, Ragni N. Pregnancy despite IUD: adverse effects on pregnancy evolution and fetus. *Contraception* 2003; 68: 35–8.
49. Schaefer C, Weber-Schöndorfer C. Medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 102, Heft 37, 16. September 2005; 2480–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)