

# JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

KUBBA A, ANDERSON RA, GUILLEBAUD J, MACGREGOR AE  
*Kontrazeption*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2001; 11 (4) (Ausgabe  
für Schweiz), 21-29*

**Homepage:**

**[www.kup.at/fertilitaet](http://www.kup.at/fertilitaet)**

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

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

A. Kubba, J. Guillebaud, R. A. Anderson, E. A. MacGregor

## KONTRAZEPTION

### Summary

*On discute la supériorité des contraceptifs oraux combinés. Depuis trop longtemps déjà, on entend par contraception automatiquement la méthode orale combinée, ce qui constituait une barrière pour les méthodes alternatives. En plus, l'efficacité de ces contraceptifs et celle des préservatifs se voyait souvent compromise en raison d'une utilisation inadéquate et irrégulière. Nous approuvons en particulier les*

*nouvelles connaissances en matière de méthodes systémiques chez l'homme qui lui permettent d'assumer sa responsabilité non seulement du point de vue conception mais également quand il s'agit de contraception. Nous approuvons surtout les méthodes qui, après leur institutionnalisation fonctionnent toutes seules et n'exigent aucune surveillance ultérieure. Des possibilités utiles surtout si elles conviennent aussi aux adolescents.*

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Überlegenheit kombinierter oraler Kontrazeptiva (OCs) wird zur Diskussion gestellt. Schon über viel zu lange Zeit wurden kombinierte OCs quasi gleichbedeutend mit Empfängnisverhütung angesehen und dadurch die Ignoranz gegenüber alternativen Methoden aufrechterhalten. Zusätzlich wird die Wirksamkeit dieser OCs und die von Kondomen oft durch unsachgemäßen und uneinheitlichen Gebrauch beeinträchtigt. Wir begrüßen vor allem Entwicklungen im Bereich von systemischen Methoden auf männlicher Seite, die Männern die Mitverantwortung nicht nur bei der Konzeption, sondern auch bei der Kontrazeption ermöglichen, sowie Methoden, die nach ihrer Institutionalisierung von alleine funktionieren und daher danach zu vernachlässigen sind, vor allem, wenn sie von Adoleszenten zu verwenden sind.

### EINLEITUNG

Obwohl die Einführung von kombinierten oralen Kontrazeptiva (OCs) vor 40 Jahren eine „Revolution“ des Sexuallebens ohne Angst vor Schwangerschaft mit sich brachte, bestehen dennoch nach wie vor Mängel. Vor allem in Entwicklungsländern fordern fehlende Ressourcen und Information, kulturelle und poli-

tische Barrieren, soziales Verhalten und Mißverständnisse nach wie vor einen hohen Zoll an Müttersterblichkeit und HIV1-Infektion, die noch immer führende weibliche Todesursachen darstellen. Aber auch in entwickelten Ländern ist die Situation noch weit vom Idealzustand entfernt, da Politik und Angebotsverfügbarkeit beträchtliche Unterschiede aufweisen. Unerwünschte Nebenwirkungen, Unannehmlichkeiten der gewählten Methode und mediale Verunsicherung über die Sicherheit sind nur einige der die Akzeptanz beeinträchtigenden Faktoren. Zurückhaltung bei der Kontrazeption steht in Zusammenhang mit der Ignoranz von Anwendern, aber auch Herstellern, hinsichtlich der Vielfalt der derzeit zur Verfügung stehenden Methoden (Tab. 1). Diese Tatsache wird sich wahrscheinlich in nächster Zeit nicht ändern. Es ist jedoch für eine erfolgreiche und anhaltende Anwendung von Kontrazeptiva unabdingbar, daß den Frauen die reproduktive Autonomie mittels umfassender und zeitgemäßer Information über Empfängnisverhütung ermöglicht wird.

In dieser Übersicht werden wir uns auf derzeitige Methoden, vorliegende Bedenken und vorausgesagte Entwicklungen konzentrieren. Es bestehen jedoch noch viele andere Probleme, die im Rahmen dieses Artikels nicht behandelt werden können, wie z. B. die Bereitstellung von Service-Einrichtungen sowie die Verfügbarkeit,

welche weltweit sehr unterschiedlich sind. Darüber hinaus ist der verbesserte Zugang zu wirksamen Kontrazeptiva alleine nicht ausreichend, um eine effektive Empfängnisverhütung zu gewährleisten, da viele Methoden von der korrekten Anwendung abhängen. Eine unterstützende Beratung kann dem einzelnen Menschen helfen, die passende und richtige Methode zu finden, zur korrekten Anwendung ermutigen und somit Sicherheit und Wirksamkeit gewährleisten.

### DERZEITIGE METHODEN (TABELLE 1) [1]

#### *Kombinierte orale Kontrazeptiva (OC)*

Während der letzten 40 Jahre profitierten Millionen von Frauen von OCs durch den Vorteil einer hohen Wirksamkeit, schnellen Reversibilität und durch zusätzliche nicht-kontrazeptive Vorteile. Nebenwirkungen wie Schwindel und Kopfschmerzen

Tabelle 1: Derzeitige Methoden zur Kontrazeption

#### Bei der Frau

##### *Hormonell*

- Oral
- Kombinierte orale Kontrazeptiva
- Progestagen-only-Pille
- Depot Progestagen
- Subdermale Progestagen-Implantate
- Intrauterine Progestagen-Methoden

##### *Nicht-hormonell*

- Kupfer-Intrauterin-Produkte
- Barriere-Methoden\*:  
Kondome, Diaphragma
- Beachtung der Fertilitäts-Intervalle\*
- Laktations-Amenorrhoe\*
- Sterilisation

#### Beim Mann

##### *Nicht-hormonell*

- Kondome\*
- Coitus interruptus\*
- Sterilisation

\*Methoden, die keiner medizinischen Intervention bedürfen.

sind in der empfohlenen niedrigen Dosierung (< 50 µg Ethinylöstradiol) seltener und meist auf die ersten Anwendungszyklen limitiert. Durch die Elimination der meisten, wenn nicht aller Pillen-freien Intervalle (PFI) sind Therapieschemata mit langen Zyklusintervallen und seltenen Blutungen eine Option und sollten daher angeboten werden [2]. In jüngster Zeit konnte durch eine kombinierte OC mit nur 15 µg Ethinylöstradiol und 60 µg Gestoden, die mit einem kürzeren PFI (4 Tage) eine suffiziente Ovulationshemmung trotz „ultra-low“-Dosis aufrechterhält, ein Fortschritt erzielt werden [3].

Die Sicherheit kombinierter OCs wurde durch eine 25-Jahres-Verlaufsbeobachtung von 23.000 OC-Anwenderinnen und Alters-gematchten Kontrollgruppen bestätigt [4]. Obwohl sich die Kohorte hauptsächlich aus Anwenderinnen oder Ex-Anwenderinnen von Hoch-Dosis-Pillen zusammensetzte, traten keine übermäßigen Todesfälle auf und es zeigten sich auch 10 Jahre nach Absetzen der kombinierten OCs keine negativen Auswirkungen. Der protektive Effekt kombinierter OCs konnte durch eine 80%ige Reduktion der Mortalität an Ovarialkarzinom gezeigt werden, was für Frauen nach dem 40. Lebensjahr von besonderer Relevanz ist. Zusätzlich postulieren Michaelsson und Mitarbeiter [5] einen Zusammenhang zwischen Frauen über 40 unter kombinierten OCs und einer 30%igen Reduktion des Risikos für Oberschenkelhalsfrakturen bis zum 75. Lebensjahr. Diese Vermutung einer möglichen Steigerung der Knochendichte durch Östrogen-hältige Kontrazeptiva wurde auch durch eine WHO-Studie unterstützt [6].

Einige rezente besorgniserregende Nachrichten haben jedoch ein spezielles Risikoprofil von kombinierten OCs entstehen lassen. Da OCs nach wie vor die populärste Methode zur Empfängnisverhütung in vielen Ländern darstellen, ist es gerechtfertigt, auf diese Bedenken näher einzugehen. Seit dem Bericht von 1995 [7]

haben Wissenschaftler und Kliniker vielfältigste Anstrengungen unternommen, das differentielle Risiko für Venenthrombosen (VTE) zwischen kombinierten OCs der 2. Generation, die Levonorgestrel beinhalten, und kombinierten OCs der 3. Generation, die Desogestrel oder Gestoden beinhalten, zu evaluieren [8]. Das überschießende Risiko für VTE ist gering und die Exzess-Mortalität beträgt nicht mehr als zwei pro einer Million Frauen-Jahre.

Levonorgestrel verhält sich in vielerlei Hinsicht als Anti-Östrogen [9]. Ob ein unterschiedlicher Effekt bezüglich VTE durch die Levonorgestrel-induzierte verminderte Expression des potenten prothrombotischen Östrogens oder durch einen direkten pro-

gestagenen Effekt resultiert, bleibt offen. Wenn ein Östrogen-induzierter Mechanismus aktiv ist, wäre ein vorteilhafter Effekt von kombinierten OCs mit Progestagenen der 3. Generation auf Arterienwände biologisch plausibel, jedoch nicht bewiesen. Falls dies zuträfe, sollte der Effekt bei Anwenderinnen mit arteriellen Risikofaktoren zum Tragen kommen. In allen epidemiologischen Studien sind die Untersucher zu dem Ergebnis gekommen, daß Anwenderinnen von kombinierten Pillen, die unter 35 Jahren und ohne arterielle Risikofaktoren sind, ein minimales Risiko für Schlaganfälle und gar keines für Herzinfarkt aufweisen. Die MICA Studie [10] konnte eine frühere Beobachtung, daß nämlich kombinierte OCs mit Dritt-Generations-Progestagenen das Herzinfarkt-

Tabelle 2: Prozentsatz unerwünschter Schwangerschaften während des ersten Anwendungsjahres (US-Daten) [1]

Methode	Prozentsatz an unerwünschten Schwangerschaften im ersten Anwendungsjahr	
	Übliche Anwendung	Perfekte Anwendung
Zufall	85 %	85 %
Orale Kontrazeptiva		
– Kombinierte OCs	5 %	0,1 %
– Progestagen-only		0,5 %
Depot-Progestagen	0,3 %	0,3 %
Subdermale Implantate		
– Norplant	0,05 %	0,05 %
– Implanon	0	0
Spirale (IUD)		
– Kupfer T380A	0,8 %	0,6 %
Intrauterine Systeme		
– Progesteron T	2,0 %	1,5 %
– LNG 20	0,1 %	0,1 %
Kondom		
– Weiblich	21 %	5 %
– Männlich	14 %	3 %
Kappen		
– Para	40 %	26 %
– Nullipara	20 %	9 %
Diaphragma	20 %	6 %
Periodische Abstinenz	25 %	
– Kalender		9 %
– Ovulations-Methode		3 %
– Temperatur-Methode		2 %
– Postovulations-Methode		1 %
Sterilisation		
– Weiblich	0,5 %	0,5 %
– Männlich	0,15 %	0,1 %
Coitus interruptus	19 %	4 %

Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel-Präparaten reduzieren [11], nicht bestätigen. Darüber hinaus zeigte sich bei MICA ein höheres Risiko bei Verwendung von Progestagenen der 2. Generation nur in Kontinental-Europa [12], wo 55 % aller Frauen nicht auf Bluthochdruck voruntersucht waren und der Blutdruck während der Einnahme von Gestagenen der 2. Generation seltener gemessen wurde. Jedoch konnte kein unterschiedliches Risiko zwischen den verschiedenen Progestagen-Generationen in einer WHO-Studie nach Kontrolle dieses essentiellen Parameters gefunden werden [13]. Die Unterlassung dieser Maßnahme zeigt große Auswirkung, da sie zum Übersehen eines Risikofaktors führen kann und auch auf suboptimale Betreuung hinweisen kann. Ein Grund für die in klinischen Studien oft unklaren biochemischen Unterschiede zwischen den verschiedenen Progestagen-Generationen könnten große interindividuelle Schwankungen in Serumkonzentration und Metabolismus kontrazeptiver Steroide sein [14].

In einer großen Meta-Analyse war die „odds ratio“ für Brustkrebs bei Anwenderinnen von kombinierten OCs 10 Jahre nach Absetzen 1,24 ohne exzessives Risiko [15]. Nach Erreichen des 45. Lebensjahres würde demnach ein zusätzlicher Krankheitsfall pro 1.000 Anwenderinnen, welche nach dem 35. Lebensjahr die kombinierten OCs abgesetzt hatten, auftreten, zusätzlich zu kumulativ zehn Fällen aufgrund des Background-Risikos. Ein niedriges Alter bei der ersten ausgetragenen Schwangerschaft und eine höhere Anzahl von Schwangerschaften sind generell mit einem niedrigen Brustkrebs-Risiko nach dem 40. Lebensjahr assoziiert. Dennoch ist nach jeder Schwangerschaft das Brustkrebs-Risiko vorübergehend erhöht. Die Ergebnisse von Jernstrom und Kollegen [16] weisen darauf hin, daß Frauen mit *BRCA1* oder *BRCA2* Genmutationen und mit Kindern paradoxerweise mit 40 Jahren ein höheres Risiko zur Entwick-

lung von Brustkrebs haben als Kontrollgruppen ohne Kinder. Gerade diese Frauen könnten eine effektive Empfängnisverhütung und einen zusätzlichen Schutz vor Ovarial- und Kolonkarzinom, wozu sie prädisponiert sind, wünschen [17, 18]. Falls kombinierte OCs das Gesamt-Krebsrisiko reduzieren, wären sie die ideale Empfängnisverhütung für diese spezielle Gruppe.

#### Andere hormonelle Methoden

Da die negativen Kreislaufwirkungen kombinierter OCs hauptsächlich der Ethinylöstradiol-Komponente zugeschrieben werden, wurden Progestagen-only-Kontrazeptiva als eine sicherere Alternative zu kombinierten OCs bei Frauen mit Thrombose-Risiko bezeichnet [19, 20]. Dieses Kontrazeptivum sollte täglich – unabhängig vom Menstruationsblutungsverlauf – sehr sorgfältig und genau eingenommen werden, da die kontrazeptive Wirksamkeit 27 Stunden nach der letzten Dosis verloren geht. Diese Methode wird daher bei jungen Frauen mit möglicher schlechter Compliance nicht empfohlen. Bei korrektem Gebrauch ist diese Methode jedoch fast genauso effektiv wie kombinierte OCs. Störungen im Menstruationszyklus sind der häufigste Grund des Absetzens.

Ein alle 2 bis 3 Monate verabreichtes Depot-Progestagen hat sich als sehr akzeptable, sichere und effektive Methode zur Empfängnisverhütung für eine zunehmende Anzahl von Frauen erwiesen. Es trifft vor allem die Bedürfnisse junger Frauen, indem es sehr hohe Wirksamkeit, weniger Compliance-Probleme, Schutz vor Endometrium-Karzinom und Kontrolle einiger Menstruationsbeschwerden gewährleistet. Nachteile sind unregelmäßige Blutungen, Gewichtszunahme und verzögertes Wiedereinsetzen der Fruchtbarkeit.

Mögliche Zusammenhänge zwischen der Langzeitanwendung von Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA), niedrigen Östradiol-Konzentrationen

und Osteoporose wird diskutiert, die Forschungsergebnisse sind widersprüchlich und eine Kausalität konnte nicht bewiesen werden [21–23]. Eine jüngst erschienene WHO-Studie mit 2474 Frauen erbrachte eine signifikante Abnahme der Knochendichte, die jedoch im Ausmaß gering und nach Absetzen der Medikation reversibel war [6]. Die Auswirkungen von DMPA bei Teenagern, die die „peak bone mass“ noch nicht erreicht haben, bleiben offen. Von möglicherweise größerem Interesse ist jedoch die potentielle Auswirkung eines länger dauernden Östrogendefizits auf das Risiko einer Gefäßerkrankung.

Obwohl der Rechtsstreit gegen das sechsteilige subdermale Levonorgestrel-Implantat (Norplant, Leiras, Turku, Finnland) erfolglos blieb, sind diese in einigen Ländern nicht mehr erhältlich und wurden durch Norplant 2 oder Jadelle, jeweils aus nur zwei Stäbchen bestehend, ersetzt. Diese erzielten vergleichbare Serumkonzentrationen und Wirksamkeit. In jüngster Zeit ist ein einzelnes, zündholzgroßes, 3 Jahre lang wirksames Etonogestrel (3-Keto-Desogestrel) Implantat (Implanon, Organon, Oss, Niederlande) erhältlich. Klinische Studienergebnisse weisen auf eine sehr hohe Wirksamkeit ohne berichtete Schwangerschaften hin [24]. Dieses Implantat ist zudem viel einfacher bei der Einlage und Entfernung als das Norplant-Modell. Durch die Ovulationshemmung sollte diese Methode auch das Risiko einer ekto-pen Schwangerschaft reduzieren und Frauen mit Dysmenorrhoe Linderung verschaffen.

Amenorrhoe ist nach der Insertion von Implanon häufig und wird von 20 % der Anwenderinnen zu verschiedensten Zeitpunkten innerhalb der ersten 2 Jahre der Anwendung berichtet. Diese Amenorrhoe ist keine hypoöstrogene Amenorrhoe, da der Anstieg des Luteinisierenden Hormons unterdrückt wird, während die Aktivität des Follikel-stimulierenden Hormons und dadurch die Östrogen-Produktion aufrechterhalten bleiben.

Die hauptsächlichsten Nachteile bleiben die langen und häufigen Blutungsepisoden bei 20% der Anwenderinnen während der ersten 2 Jahre. In vor der Markteinführung durchgeführten Studien zeigte sich bei ca. 20% der Implanon-Anwenderinnen eine mehr als 10%ige Zunahme des Body Mass Index über 2 Jahre, der sich von den 17% bei Norplant-Anwenderinnen (in randomisierten Studien vor der Einführung erhoben) nicht unterschied [24].

Kombinierte injizierbare Methoden umfassen die hoch-wirksamen Depot-Progestagene, in geringerer Dosis angewandt, und eine natürliche Östrogenkomponente (Östradiolcypionat oder Östradiolvalerat), um eine gute Zykluskontrolle zu gewährleisten [25]. Der Hauptnachteil bezüglich der Anwendung ist die Notwendigkeit der monatlichen Verabreichung, doch diese Schwierigkeit könnte möglicherweise durch Unterweisung in der Selbstinjektion umgangen werden [26]. Im Vergleich zu kombinierten OCs haben kombinierte injizierbare Kontrazeptiva möglicherweise eine höhere Abbruchrate mit einer leicht erhöhten Rate an unvorhergesehenen Blutungen.

### Intrauterine Empfängnisverhütung

Diese hocheffektive, langwirksame und reversible Methode der Empfängnisverhütung eignet sich vor allem für viele Frauen, die eine Sterilisation wünschen und oft von einer reversiblen Methode profitieren würden. Intrauterine Spiralen (IUDs) sind nicht die erste Wahl für junge Frauen ohne vorangegangene Geburt, vor allem durch das hohe Risiko sexuell übertragbarer Infektionskrankheiten. Zusätzlich können Regelschmerzen verstärkt werden. Als „Gold-Standard“ gelten IUDs mit dem höchsten Kupferanteil wie die TCu380-Serie mit einer lizenzierten Anwendung von 10 Jahren [27].

Seit kurzem ist das IUD GyneFix (Contrel, Knokke-Heist, Belgien)

erhältlich, ein rahmenloses Uterus-implantat aus biologisch nicht abbaubaren monofilen Polypropylen-Fäden, an denen sechs Kupferzylinder angebracht sind, die eine Gesamt-Oberfläche von 330 m<sup>2</sup> Kupfer bieten. Der oberste und unterste Zylinder ist an den Fäden angeheftet und das verknotete obere Ende des Fadens wird am Myometrium verankert (Abbildung 1) [28]. Die vorliegenden Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit und eine niedrige Rate an Ausstoßungen, aber Neuanwenderinnen sollten sich der Tatsache bewußt sein, daß das Risiko einer Ausstoßung während der Gewöhnungsphase sicher höher ist als bei gerahmten IUDs. Die Anwender sollten dahingehend instruiert werden, besondere Aufmerksamkeit auf eine etwaige stumme Ausstoßung zu legen. Die unmittelbare Insertion einer Version mit vergrößertem Implantationsknoten nach induzierter Expulsion ist möglich und mit einem erniedrigten Expulsionsrisiko assoziiert. Ein modifizierter Inserter wird derzeit getestet. GyneFix wird auch als Alternative zu gerahmten IUDs im Falle von untolerierbaren Schmerzen und frühzeitiger Ausstoßung verwendet. Das Blutungsverhalten unterscheidet sich nicht von gerahmten IUDs.

In Großbritannien beträgt das Lebenszeit-Risiko einer Hysterektomie 20%. Das intrauterine levonorgestrel-hältige System (IUS) ist nicht nur sehr gut verträglich und kontrazeptiv wirkungsvoll, sondern auch eine realistische Alternative zur Hysterektomie als nicht-chirurgische, minimal invasive und reversible Behandlung von Menorrhagie und von Uterusschmerz in über 60% aller Fälle [29, 30]. In einer großen, nach der Markteinführung durchgeführten Studie war die Therapietreue mit bis zu 5 Jahren sehr hoch, und das assoziierte Risiko von Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe reduzierte die Anzahl an Therapieabbrüchen [31]. Ein Pearl-Index (Anzahl unerwünschter Schwangerschaften pro 100 Anwendungsjahre) von 0,18 über 5 Jahre ist sehr ein-

drucksvoll. Jedoch waren nur 0,7% der Studienpopulation Nullipara.

Dieses intrauterine System ist in 20 Ländern als „all-in-one“ perimenopausale Option am Markt zugelassen. Es bietet den Frauen Empfängnisverhütung, Kontrolle oder Elimination von exzessiven oder schmerzhaften Blutungen und Schutz des Endometriums im Falle der Einnahme einer Östrogen-Ersatztherapie oder im Falle einer Überstimulation durch das patienteneigene Östrogen. Andere nicht vollständig evaluierte Vorteile beinhalten eine geringere Anzahl an prämenstruellen Symptomen bei manchen Frauen, Kontrolle von fibroidem Wachstum, von Adenomyose und Rückgang einer Endometriums-Hyperplasie. Bei jungen Anwenderinnen könnten Veränderungen im Zervikalschleim ein mögliches geringeres Risiko einer entzündlichen Beckenerkrankung im Vergleich zu Kupfer-IUDs erklären, wie in einer randomisierten Vergleichsstudie gezeigt wurde [32]. Oligomenorrhoe und Amenorrhoe sind häufig und üblicherweise bei entsprechender vorheriger Aufklärung akzeptabel. Irreguläre, häufige oder verlängerte leichte Blutungen, die üblicherweise – aber nicht immer – innerhalb der ersten 3–6 Monate aufhören, sind jedoch ein definitives Problem, nach dessen Lösung noch gesucht wird.

Expulsion, schlechte Positionierung und einige Fälle von Schmerzen, vor allem bei Distorsion des Cavum uteri könnten entweder durch die Entwicklung von einem Hybrid-System mit der GyneFix-Implantationsmethode oder durch die Entwicklung von implantierbaren Fäden, die selbst Progestagen freisetzen, verbessert werden.

### Barrieremethoden

Latex-Kondome für Männer sind in allen vorstellbaren Farben, Geschmacksrichtungen und in mindestens zwei Größen erhältlich. Damit Kondome ständig gebraucht werden, müssen sie leicht zugänglich, als Spaß

wahrgenommen und leicht anzuwenden sein [33]. Neue Anwender, vor allem junge Männer, müssen im korrekten Gebrauch unterrichtet werden und Ängste bezüglich Kondomgebrauch und sexueller Leistungsminderung abgebaut werden. Das Avanti (SSL International, Oldham, UK) Polyurethan-Kondom ist seit 1994 erhältlich. Gerade bei Latex-Allergie eines der beiden Partner ist es von unschätzbarem Wert. Die meisten Anwender schätzen die verstärkte Sensibilität dieses Kondoms, es neigt jedoch sehr stark zum Abgleiten, vor allem wenn es beim Rückzug nicht fest gegen die Basis des Penis gedrückt wird. Die Bruchraten waren im Vergleich zu Latex-Kondomen enttäuschend.

Das eZ-ON (Mayer Laboratories Inc, Oakland, CA, USA) Polyurethan-Kondom [33], in Holland erhältlich, führt eine neue Idee ein: Es sitzt lose, stimuliert die Vagina besser und wird wie ein Socken über den Penis gestülpt. Es kann beidseitig am Penis angebracht werden, es gibt keine falsche Seite, außer daß die Naht an einer Seite etwas herausragt, was von einigen Männern gespürt werden kann. Es ist innen befeuchtet, bietet genug Raum für die Glans und den Schaft, hält aber gut an der Basis des

Penis. Da es viel dicker als andere Polyurethan-Kondome ist, sind die Bruchraten sehr niedrig, Abgleiten kann jedoch vorkommen.

Obwohl ein weibliches Polyurethan-Kondom, Femidon (Female Health Company, London, UK) existiert, ist es keine sehr populäre Methode der Empfängnisverhütung.

Diaphragmas und Zervix-Aufsätze müssen von geschultem Personal angebracht werden. Einige neue weibliche Barriere-Methoden wurden zum rezeptfreien Verkauf entwickelt [33], obwohl die meisten zusätzlich Spermizide benötigen. Obwohl Oves Cap (Veos, Saint-Aubin, France) und Lea's Shield (YAMA Incorporated, Millbourn, NJ, USA) in einigen Ländern erhältlich sind, dürfte Femcap (FemCap Inc, Del Mar, CA, USA) das größte Potential aufweisen [34]. Es wird mit Anwender-Kit geliefert, um die korrekte und konsistente Verwendung zu gewährleisten. Da nur wenige klinische Studien mit diesen Methoden durchgeführt wurden, gibt es keine verlässlichen Daten zur Wirksamkeit.

#### Natürliche Methoden

Die Bestimmung des Ovulationszeitpunktes durch Kalender, Temperatur, Mucus oder kombinierte Methoden kann effektiv sein, vor allem wenn ungeschützter Verkehr auf die Postovulations-Phase des Zyklus beschränkt wird. Diese Methode kann jedoch für manche Paare zu kompliziert sein. Eine computerisierte freiverkäufliche Methode, Persona (Unipouth Ltd, UK), identifiziert die fertile Phase durch Messung von Östron 3-Glucuronid und LH im Harn und eignet sich gut für motivierte Paare, die Kosten verhindern jedoch eine Verbreitung in weniger entwickelten Ländern. Stillen ist die älteste natürliche Methode der Empfängnisverhütung und bleibt nach wie vor die weltweit am meisten praktizierte. Die Schwangerschaftsrate ist kleiner als 2%, wenn die Frau

voll stillt, amenorrhöisch ist und die Geburt nicht länger als 6 Monate her ist [35].

#### Sterilisation

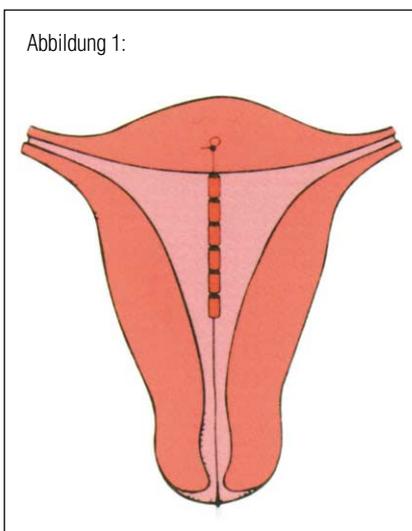
In vielen entwickelten Ländern bleibt dies die populärste Methode bei Paaren über 35 Jahren. Die Richtlinien des UK Royal College of Obstetricians and Gynaecologists für männliche und weibliche Sterilisation bieten eine gute Basis zur Beratung und Versorgung [36]. Weibliche Sterilisation ist eine effektive einmalige Maßnahme mit Dauerwirkung, jedoch nicht ohne Risiko. Die Collaborative Research into Sterilisation (CREST)-Daten zeigen mehr Fälle an Spätversagen als vorausgesagt, wobei bis zu einem Drittel der Poststerilisationschwangerschaften extrauterin waren [37]. Hinsichtlich der hohen Wirksamkeit der langwirksamen reversiblen Methoden, vor allem der neueren Kupfer- und Levonorgestrel-IUDs, sollte die Stellung der weiblichen Sterilisation neu überdacht werden.

Die männliche Sterilisation ist sogar noch effektiver und es wurde bis jetzt kein Langzeit-Risiko festgestellt. Der chronische Hodenschmerz als selbstlimitierende Komplikation muß bei der Beratung erwähnt werden.

#### Notfall-Kontrazeption

Bis vor kurzem war die kombinierte hormonelle Methode, wie von Yuzpe beschrieben, die vorherrschende postkoitale Empfängnisverhütung in der westlichen Welt [38], obwohl Progestagen-only-Kontrazeptiva in Osteuropa und China häufig verwendet wurden. Es gibt fast keine Kontraindikationen gegen den Gebrauch der Progestagen-only-Kontrazeptiva und ihre Wirksamkeit scheint diejenige der kombinierten Hormone zu übertreffen. Die randomisierte kontrollierte WHO-Studie mit zwei Levonorgestrel-Dosen von 0,75 mg im Abstand von 12 Stunden eingenommen, die erste Dosis weniger als 72 Stunden nach einem einzelnen unge-

Abbildung 1:



schützten Verkehr, wies eine niedrige Schwangerschaftsrate von 1,1% im Vergleich zu 3,2% mit dem Yuzpe-Schema sowie ein relatives Risiko von 0,36 (95% CI 0,18–0,7) auf [39]. Damit können sieben von acht erwarteten Schwangerschaften pro 100 verhütet werden, während das Yuzpe-Schema sechs verhütet [40]. Ein zusätzlicher Vorteil der Progestagen-only-Kontrazeptiva war das seltenere Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, was mit ein Grund für die höhere Wirksamkeit sein könnte, da die Ergebnisse in einer Studie weniger Therapieversager erbrachten, falls Antiemetika zusätzlich zur kombinierten Methode verabreicht wurden [41].

Die rechtzeitige Verabreichung jeder Methode führt zu weniger Therapieversagern [42]. Eine Verzögerung der ersten Dosis um 12 Stunden erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft um 50%. Anwen-derfreundlichere Protokolle, die die vergleichbare Wirksamkeit einer Einzeldosis und die Möglichkeit einer Ausdehnung des Zeitfensters von derzeit 72 Stunden auf 120 Stunden anbieten, werden derzeit evaluiert; Ergebnisse werden für 2001 erwartet.

Kupfer-IUDs haben die niedrigsten Versagerraten in der Notfalls-Empfängnisverhütung (< 1%) und können bis zu 5 Tage nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr verwendet werden oder im Falle multipler Exposition bis zu 5 Tage nach der erwarteten Ovulation. Diese Methode eignet sich vor allem für Frauen, bei denen IUDs auch für Langzeit-Empfängnisverhütung erwogen werden.

## KONTRAZEPTIVE METHODEN IN DER ENTWICKLUNG

### Orale Kontrazeptiva

Eine Kombinations-Pille, die in einigen Ländern Europas vertrieben wird,

hat ein neues, von Nortestosteron abstammendes Progestagen: Dienogest. Sie wird als neue Generation von kombinierten OCs mit niedriger Androgenität und guter Zykluskontrolle angekündigt, die eine niedrigere Östrogendosis erlaubt [43]. Drospirenon ist ein weiteres neues Progestagen in klinischer Entwicklung. Als Pregnen-Progestagen hat es viele pharmakodynamische Eigenschaften mit Progesteron gemeinsam. Ein spezielles Charakteristikum besteht in einem antimineralokortikoiden Effekt, der sich klinisch in einem geringen prämenstruellen Symptom auswirkt: weniger Wasserretention, Gewichtszunahme und Brustsymptome. Es wirkt auch antiandrogen mit einem Drittel der Aktivität von Cyproteronacetat [44]. Auf lange Sicht ist der Forschungsschwerpunkt bei selektiven Hormon-Rezeptor-Modulatoren zu erwarten, um eine Gewebespezifität der Kontrazeptiva zu erreichen, diese könnten alle derzeitigen kontrazeptiven Östrogene und Progestagene ablösen.

Die Entwicklung von Progestagenen als Ovulationshemmer, die eine größere Effektivität und besser voraus-sagbare Linderung der Menstruationsbeschwerden erbringen könnten, wird für die kombinierte Pille eine große Herausforderung darstellen. Ein Beispiel dafür ist Desogestrel 75 µg, von dem als ovulationshemmende Progestagen-only-Pille [45] eine hohe Wirksamkeit und ein verbessertes Sicherheitsfenster erwartet werden. Studienresultate ergeben in bis zu 50% der Fälle eine Amenorrhoe. Das Risiko einer ektopen Schwangerschaft ist geringer als bei kombinierten OCs.

### Pflaster

Ein kontrazeptives Pflaster mit einer Norelgestromin (17-diacetyl Norgestimat)/Ethinylöstradiol-Kombination wird derzeit im Hinblick auf eine mögliche Zulassung in den USA und in Europa untersucht. Im Unterschied zu oralen Präparationen vermeiden

transdermale Kontrazeptiva sowohl den hepatischen first-pass-Effekt als auch hohe tägliche Steroid-Konzentrationsgipfel im Plasma. Es wird zur Compliance beitragen, da die tägliche Routine der Pilleneinnahme durch einen wöchentlichen Pflasterwechsel ersetzt wird.

### Vaginalringe

Elastische Vaginalringe können Progesteron, Progestagene oder Östrogen-Progestagen-Kombinationen freisetzen [46]. Diese Applikationsformen haben eine lange Entwicklungsphase hinter sich, sollten jedoch im Laufe der nächsten Jahre erhältlich sein. Sie sind langwirksam (oft 3 Monate lang) und die Dosis kann durch Änderung der Dimensionen des Ringes geändert werden. Der am weitesten entwickelte Ring ist ein 30 µg Ethinyl-östradiol + 650 µg Norethisteronacetat-Ring. Ein Ethinylöstradiol-Etonogestrel-Ring wird ebenfalls derzeit entwickelt. Chile hat jüngst einen Progesteron-freisetzenden Ring zugelassen, der speziell zum Gebrauch während der Stillperiode gedacht ist und eine Freisetzungsrate von täglich 10 mg Progesteron aufweist. Dieser Ring scheint hocheffektiv zu sein und hat den zusätzlichen Vorteil, daß das in die Muttermilch sezernierte Progesteron durch den kindlichen Magensaft abgebaut wird. Dennoch müssen für Progestagen-only-Ringe vor der endgültigen Funktionsfähigkeit noch die Probleme der Irritation und der Veränderungen des Vaginalepithels ausgeräumt werden [47].

### Vaginale Mikrobiozide

Vaginale Mikrobiozide werden nicht generell als effektive Kontrazeptiva angesehen und bieten keinen, einem korrekt gebrauchten Kondom vergleichbaren, Infektionsschutz. Dennoch sind vaginale mikrobiozide „Kontrazeptiva“ anwenderfreundlicher als Kondome und können zusammen mit hormonellen oder intrauterinen Methoden zur effektiven Kontrazeption sowie als Infektions-

schutz verwendet werden. Die Entwicklung und bevorstehende Markteinführung der ersten Substanzen, die Schutz vor Viren inklusive HIV-1 bieten, wird für alle Frauen weltweit von speziellem Interesse sein [33]. Idealerweise werden sie in verschiedenen Freisetzungformen (Vaginalgele, Cremes, Schwämme, Pessare oder Ringe) erhältlich sein. Varianten mit verzögerter Freisetzung über Tage oder Wochen könnten die Anwenderinnen von der Angst vor sexueller Übertragbarer Infektionen befreien und die Wahl einer effektiveren systemischen oder intrauterinen Empfängnisverhütung ermöglichen.

Mifepriston

Mifepriston ist das erste der Anti-Progestagene, das in Kombination mit einem Prostaglandin ein sicheres medizinisches Abortivum für sowohl frühe als auch späte Schwangerschaften darstellt. Sein Platz in der Kontrazeption muß noch gefunden werden, da die Entwicklung durch politische Kontroversen aufgrund des Einsatzes als Abortivum gebremst wurde. In einer einfachen Dosis ist es ein effektives Notfalls-Kontrazeptivum. Diese Dosis ist viel niedriger als die Abort-induzierende Dosis. Für diese Anwendung muß es sich jedoch der Konkurrenz der gleichwertig effektiven Progestagen-only-Methode stellen. Seine Anwendung als einmal pro Monat zu verabreichendes OC ist durch die Schwierigkeit der Voraussage des Ovulationszeitpunktes zur Pilleneinnahme beeinträchtigt. Ein derzeit beforschter vielversprechender Ansatz ist eine kontinuierliche tägliche niedrige Dosis, die ausreicht, um die Ovulation zu hemmen und die Implantation zu verhindern. Die meisten Frauen werden amenorrhöisch, die ovariale Östrogen-Ausscheidung wird jedoch auf den der follikulären Phase entsprechenden Werten aufrechterhalten [48]. Mifepriston ist auch ein Kalzium-Kanal-Blocker und immobilisiert daher Spermien. Es hat das Potential einer Prä-Koital-Pille für Männer. Der

Mangel an Forschungsinteresse macht jedoch die weitere Untersuchung dieser Anwendung unwahrscheinlich.

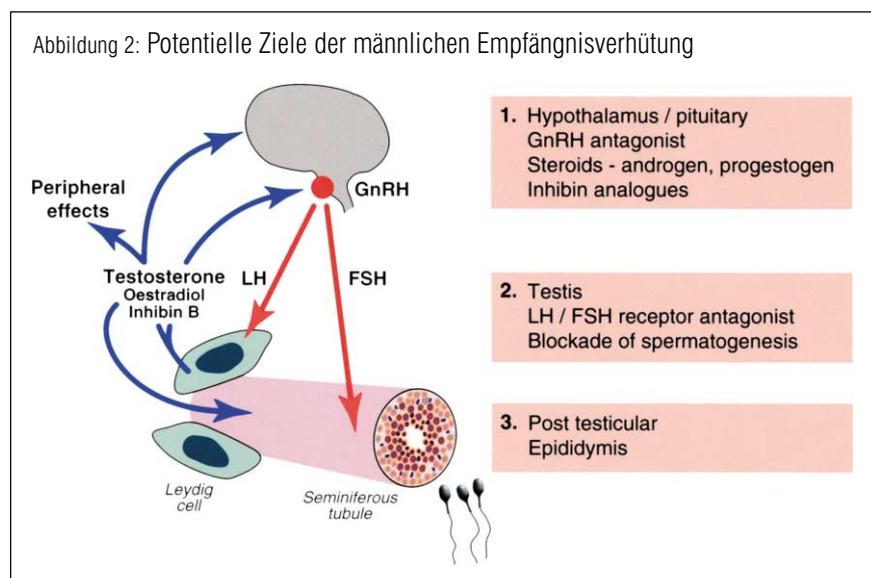
Kontrazeptiva für den Mann

Trotz vieler Aufforderungen nach einer verstärkten männlichen Involvierung in die Empfängnisverhütung [49] sind nur die jahrhundertalten Methoden des Coitus interruptus und des Kondoms in Gebrauch. Dadurch erweitert sich die Kluft zwischen diesen Methoden und dem ständig erweiterten Spektrum weiblicher Methoden immer mehr. Umfragen weisen auf den Willen der Männer hin, neue Methoden anzuwenden [50]. Obwohl angezweifelt wurde, daß Frauen Männern beim Gebrauch regulärer Empfängnisverhütungsmethoden vertrauen, besteht offensichtlich beträchtlicher Enthusiasmus, die Last der Empfängnisverhütung gleichmäßig zu teilen [51].

Unter den verschiedenen Wegen der männlichen Empfängnisverhütung ist derjenige der hormonellen Kontrolle (Abbildung 2) im fortgeschrittensten Stadium. Die Quintessenz dieser Annäherung besteht in der Überwindung der negativen Feedback-Regu-

lation des Gonadotropin-Hormone-Releasing Hormone (GnRH) und des Gonadotropins, wodurch den Hodentrophische Unterstützung entzogen wird. Diese Wirkung kann durch den Gebrauch eines Androgen wie Testosteron, alleine oder in Kombination mit einer anderen Substanz wie GnRH-Analoga oder Progestagen, erzielt werden [52]. Die zweite Substanz induziert den Großteil der nötigen Suppression, wobei mit Testosteron eine essentielle Komponente zur Verhütung eines Hypogonadismus erhalten bleibt. Die Spezifität der Wirkung der GnRH-Analoga ist ein Vorteil, von den erhältlichen Substanzen erzielen die Agonisten jedoch nur inadäquate Suppression und die Antagonisten haben – obwohl wirkungsvoll – nur eine kurze Wirkungsdauer. Lang wirksame potente und möglicherweise oral aktive, nichtpeptidische Antagonisten bleiben theoretisch die Substanzen der Wahl, ihre Entwicklung steckt jedoch noch in den Kinderschuhen.

Zwei große von der WHO durchgeführte Studien zeigten die Machbarkeit des hormonellen Zuganges, lenkten jedoch auch die Aufmerksamkeit auf die großen Schwierigkeiten [53], z. B. die Notwendigkeit



einer absoluten oder nahezu vollständigen Azoospermie (Spermienkonzentration  $< 1 \times 10^6/\text{mL}$ ) zur verlässlichen Empfängnisverhütung; die Unmöglichkeit vieler zuvor getesteten Methoden, dies zu erzielen; und den Mangel an Androgen-Präparationen mit ausgezeichneter Kinetik und realistischer Wirkdauer. Subkutane Testosteron-Kügelchen geben ein gutes Modell einer langwirksamen Zubereitungsform ab und erzielen in Kombination mit einem oralen Progestagen (Desogestrel) eine komplette Unterdrückung der Spermatogenese, welche 12 Monate aufrechterhalten werden kann [54]. Diese Kombination ergibt normale Testosteron-Konzentrationen für die gesamte Behandlungsdauer. Cyproteronacetat, das sowohl einen antiandrogenen als auch einen progestagenen Effekt aufweist, erzielt verbesserte Raten an Azoospermie, wenn es mit Testosteron verabreicht wird [55], obwohl es bislang nur an wenigen Männern untersucht wurde. Die Relevanz des antiandrogenen Effektes ist unklar.

Das Fehlen passender Androgenpräparate zeigt den begrenzten Markt für Ersatzformen in der Suppression der männlichen Spermatogenese, obwohl auf der anderen Seite ein gesteigertes Interesse am Testosteron-Ersatz beim alternden Mann besteht und diese Perspektive dadurch in Änderung begriffen ist. Synthetische Androgene bieten die Möglichkeit der Gewebsspezifität und ihre ständig steigende Potenz reduziert die Menge an benötigten Steroiden, was bis jetzt eine Limitation in der Entwicklung transdermaler Testosteron-Präparate war. Eine derartige Substanz ist das 7- $\alpha$ -methyl-19-Nortestosteron, das als Implantat einen guten Hormonersatz beim hypogonadalen Mann ergibt [56] und derzeit als männliches Kontrazeptivum untersucht wird. Die Substanz ist gegen die 5- $\alpha$ -Reduktase resistent und daher an der Prostata weniger wirksam als an anderen Androgen-abhängigen Geweben. Die Substanzen, die zu einer sicheren, bekömmlichen

und effektiven männlichen Kontrazeption notwendig sind, werden demnächst zur Verfügung stehen.

## SCHLUSSFOLGERUNG

Rezente und derzeit laufende Entwicklungen in der Technologie der Kontrazeption zielen auf Methoden mit größerer Akzeptanz, Wirksamkeit und Sicherheit ab. Neue langwirksame Systeme (Implantate, Pflaster, Gels, Vaginalringe und Intrauterine Systeme) sollten in der nächsten Dekade kontinuierlich niedrige Dosen einer Vielzahl empfängnisverhütender Mittel freisetzen und so nach Institutionalisierung vernachlässigbar sein und dadurch auch weniger anwenderabhängig sein. Die Entwicklungen bei männlichen systemischen Methoden zeigen, daß Männer in vermehrtem Ausmaß in den Empfängnisverhütungsprozeß als gleichberechtigte volle Partner integriert werden.

### Literatur:

1. Trussell J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, et al (eds). *Contraceptive technology*. Ardent Media, New York, 1998; 779–844.
2. Thomas SL, Ellertson C. Nuisance or natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women? *Lancet* 2000; 355: 922–4.
3. Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 mcg) and ethinyl estradiol (15 mcg) on ovarian activity. *Fertil Steril* 1999; 72: 115–20.
4. Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of 46,000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 1999; 318: 96–100.
5. Michaelsson K, Baron J, Farahmand B, Persson I, Ljunghall S. Oral contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 1481–4.
6. Petitti DB, Piaggio G, Mehta S, Cravioto MC, Meirik O, for the WHO study of hormonal contraception and bone health. Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in

an international population. *Obstet Gynecol* 2000; 97: 736–44.

7. Guillebaud J. Advising women in which pill to take: the informed user should be the chooser. *BMJ* 1995; 311: 1111–2.
8. Walker A. Newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1998; 57: 169–81.
9. Kauppinen-Mäkelin R, Kuusi T, Ylikorkala O, Tikkanen MJ. Contraceptives containing desogestrel or levonorgestrel have different effects on serum lipoproteins and post-heparin plasma lipase activities. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 203–9.
10. Dunn N, Thorogood M, Faragher B, et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999; 318: 1579–84.
11. Lewis M, Heinemann L, Spitzer W, MacRae K, Bruppacher R. The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women. *Contraception* 1997; 56: 129–40.
12. O'Brien P. Study confirms tendency towards lower risk of myocardial infarction with second generation oral contraceptives in UK. *BMJ* 1999; 319: 1199.
13. WHO collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997; 349: 1202–9.
14. Jung-Hoffman C, Kuhl H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral contraceptive steroids: factors influencing steroid metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 2183–97.
15. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data of 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713–27.
16. Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P, et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet* 1999; 354: 1846–50.
17. Kasprzak L, Foulkes W, Shelling A. Hereditary ovarian carcinoma (Review). *BMJ* 1999; 318: 786–9.
18. Narod S, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 424–8.
19. Collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception, WHO. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. *Contraception* 1998; 57: 315–24.

20. Heinemann LAJ, Assman A, DoMinh T, Garbe E, and the Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 67–73.
21. Cundy T, Evans M, Roberts H, et al. Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *BMJ* 1991; 303: 13–6.
22. Adachi JD, Sargeant EJ, Sagle MA, et al. A double blind randomised controlled trial of the effects of medroxyprogesterone acetate on bone density of women taking oestrogen replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 64–70.
23. Gbolade B, Ellis S, Murby B, Randall S, Kirkman R. Bone density in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 790–4.
24. Edwards J, Moore A. Implanon: a review of clinical studies. *Br J Fam Plann* 1999; 24: S1–16.
25. Lande R. New era for injectables. Population information program. Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health, Baltimore, Pop Rep Ser K (No 5) 1995: 1–31.
26. Muller N. Self-injection with Cyclofem. *Int Planned Parenthood Fed Med Bull* 1998; 32: 1–3.
27. Anon. Long-term reversible contraception. Twelve years of experience with the TCU380A and TCU220C. *Contraception* 1997; 56: 341–52.
28. Wildemeersch D, Batar I, Webb A, et al. Gynefix—the frameless intrauterine contraceptive implant—an update. For interval, emergency and postabortal contraception. *Br J Fam Plann* 1999; 24: 149–59.
29. Sturridge F, Guillebaud J. Gynaecological aspects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Review). *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 285–9.
30. Lahtenmaki P, Haukkamaa M, Puolakka J, et al. Open randomised study of the use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998; 316: 1122–6.
31. Backman T, Huhtala S, Blom T, Luoto R, Rauvamo I, Koskenvuo M. Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation-wide study of 17,360 users. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 335–9.
32. Andersson K, Odlin V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during 5 years of use: a randomised comparative trial. *Contraception* 1994; 49: 56–72.
33. Gardner R, Blackburn R, Upadhyay U. Closing the condom gap. Population Information Program, Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health, Baltimore, Population Reports, Series H, No 9. 1999: 1–35.
34. Schwartz JL, Creinin MD. Male and female barriers. In: Kubba A, Sanfilippo J, Hampton N (eds). *Contraception and office gynecology*. WB Saunders, London, 1999; 113–27.
35. Anon. The World Health Organization multinational study of breast-feeding and lactational amenorrhoea III. Pregnancy during breast-feeding. World Health Organization Task Force on Methods for the Natural Regulation of Fertility. *Fertil Steril* 1999; 72: 431–40.
36. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Male and female sterilisation. Evidence-based guidelines no 4. RCOG, London, 1999.
37. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J. The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the US Collaborative Review of Sterilization (CREST). *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1161–70.
38. Yuzpe A, Percival-Smith R, Rademaker A. A multi-center clinical investigation employing ethinylestradiol combined with DL-norgestrel as a post-coital contraceptive agent. *Fertil Steril* 1982; 37: 508–13.
39. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352: 428–33.
40. Trussell J, Rodrigues G, Ellertson C. Updated estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception* 1999; 59: 147–51.
41. Bagshaw SN, Edwards D, Tucker AK. Ethinylloestradiol and DL-norgestrel is an effective emergency postcoital contraceptive. A report of its use in 1,200 patients in a family planning clinic. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1988; 28: 137–40.
42. Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PFA. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. *Lancet* 1999; 353: 721.
43. Zimmermann T, Dietrich H, Wisser K-H, Hoffmann H. The efficacy and tolerability of Valette®: a postmarketing surveillance study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 155–64.
44. Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, Elger W, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralecorticoid and antiandrogenic activity. *Contraception* 1995; 51: 99–110.
45. Rice C, Killick S, Dieben T, Bennink C. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 mcg and levonorgestrel 30 mcg daily. *Hum Reprod* 1999; 14: 982–5.
46. Diaz S. Contraceptive vaginal rings. *International Planned Parenthood Federation Medical Bulletin* 1999; 33 (1): 3–4.
47. Bounds W, Szarewski A, Lowe D, Guillebaud J. Preliminary report of unexpected local reactions to a progestogen-releasing contraceptive vaginal ring. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 48: 123–5.
48. Baird DT. Potential contraceptive effects of antiprogestins. In: Donaldson M, Dorflinger L, Brown SS, Benet LZ (eds). *Clinical applications of mifepristone (RU 486) and other antiprogestins*. National Academy Press, Washington DC, 1993; 148–83.
49. International Conference on Population and Development. Programme of Action. United Nations, New York, 1994.
50. Martin CW, Anderson RA, Cheng L, et al. Potential impact of hormonal male contraception: cross-cultural implications for development of novel preparations. *Hum Reprod* 2000; 15: 637–45.
51. Glasier A, Anakwe R, Everington D, et al. Would women trust their partners to use a male pill? *Hum Reprod* 2000; 15: 646–9.
52. Nieschlag E, Behre HM (eds). *Testosterone: action, deficiency, substitution*. 2<sup>nd</sup> ed. Springer-Verlag, Berlin, 1998; 513–28.
53. World Health Organisation Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 1996; 65: 821–9.
54. Kinniburgh D, Anderson RA, Cheng L, Zhou H, Baird DT. Contraceptive potential of oral desogestrel with depot testosterone in men. *Int J Obstet Gynaecol* 2000; 70: Abstr FCI.22.05.
55. Merigiola MC, Bremner WJ. Progestin-androgen combination regimens for male contraception. *J Androl* 1997; 18: 240–4.
56. Anderson RA, Martin CW, Kung AWC, et al. 7alpha-Methyl-19-Nortestosterone (MENT) maintains sexual behaviour and mood in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3556–62.

*Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus: Lancet 2000; 356: 1913–9.*

**Korrespondenzadresse:**

Dr. E. A. MacGregor  
Director of Clinical Research,  
The City of London Migraine Clinic  
22 Charterhouse Square  
London EC1M 6 DX

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)