

Übersicht

Aus dem
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
(Direktor: Prof. Dr. F. Lembek)
der Universität Graz

Orale Kontrazeptiva

Von H. Kopera

Mit 3 Abbildungen

Oral Contraceptives

Summary. A short review of the endocrinological basis of reproduction in the female is followed by a critical survey of the oral contraceptive methods in current use. The composition of the preparations, their use, their biological and use-effectiveness and mode of action are discussed. The importance is emphasized of complying with the basic principles of drug testing in the evaluation of effects of oral contraceptives on health. Other effects than merely the contraceptive actions of these preparations are described in detail, including not only the undesirable, adverse side effects, but also, more particularly, the frequently neglected, yet very important beneficial effects on the drug-users, their children and families.

Key words: Endocrinology of female reproduction, oral contraceptive preparations, adverse effects, beneficial effects, family planning, population explosion.

Zusammenfassung. Einer kurzen Besprechung der endokrinologischen Grundlagen der weiblichen Fruchtbarkeit folgt eine kritische Übersicht der zur Zeit gebräuchlichen oralen Mittel zur Empfängnisverhütung. Die Zusammensetzung der Präparate, ihre Verwendung, ihre theoretische und praktische Wirksamkeit, sowie ihr Wirkungsmechanismus werden angeführt. Die Wichtigkeit, daß zur Erfassung der Wirkungen oraler Kontrazeptiva (OK) die Grundregeln klinisch-pharmakologischer Untersuchungstechnik beachtet werden müssen, wird hervorgehoben. Ausführlicher werden die Wirkungen der OKs besprochen, welche mit der Empfängnisverhütung nicht oder kaum in Zusammenhang stehen; dabei wird nicht bloß den unerwünschten, sondern auch den wichtigen und so häufig vernachlässigten vorteilhaften Nebenwirkungen für die behandelten Frauen, deren Kinder und Familien gebührende Beachtung geschenkt.

Schlüsselwörter: Endokrinologie der weiblichen Fruchtbarkeit, OK-Präparate, unerwünschte Nebenwirkungen der OKs, vorteilhafte Nebenwirkungen der OKs, OKs und Gesundheit, Familienplanung, Bevölkerungswachstum.

Einleitung

Versuche, die Fruchtbarkeit der Frau zu beeinflussen, werden bereits seit mehreren 1000 Jahren unternommen. Sie reichen von der Verwendung weitestgehend wirkungsloser Methoden oder völlig untauglicher Substanzen, wie etwa Quecksilber, Arsen und Strychnin, mit denen man vermutlich mehr Frauen als Spermien getötet hat [28], über zunehmend wirksamere Maßnahmen bis zur Anwendung von Stoffen, mit deren hoher biologischer Wirksamkeit wir wohl eine Grenze unserer Möglichkeiten erreicht haben dürften. Tab. 1 zeigt den Wirkungsgrad derzeit gebräuchlicher empfängnisverhütender Maßnahmen (nach [38]). Aus ihr ist ersichtlich,

daß die systemisch wirkenden, sogenannten hormonalen Kontrazeptiva alle anderen verwendeten Verfahren — mit Ausnahme der Sterilisierung und natürlich der totalen Enthaltbarkeit — an Effektivität bei weitem übertreffen. Die systemisch wirkenden Präparate können schematisch in zwei Gruppen unterteilt werden: In

Tabelle 1. *Wirksamkeit kontrazeptiver Maßnahmen*

Methoden	Schwangerschaftsrate*
Keine Kontrazeption	61 — 117
Vaginalspülungen	21 — 41
Periodische Enthaltbarkeit	0,3 — 47
Spermizide Präparate	8 — 43
Coitus interruptus	3 — 38
Coitus condomatus	3 — 36
Diaphragmen (mit und ohne Salben)	2,4 — 25
Intrauterinpressare (IUCD)	0,8 — 6
Hormonale Kontrazeptiva	
a) sogenannte Minipille	0,4 — 4
b) 2-Phasen-Behandlung	0,4 — 1,4
c) Kombinationsbehandlung	0,003 — 0,1
Operative Sterilisation	0,02 — 3,0
Totale Enthaltbarkeit	0

* Durchschnittliche Schwangerschaftsrate pro 100 Frauenjahre.

solche, die vorwiegend die Ovulation unterdrücken, und in andere, deren wesentliche Wirkung nicht die Hemmung der Ovulation ist (Tab. 2). Ihre wirksamen Substanzen sind Östrogene, Progestine und Prostaglandine, dazu kommen noch einige Verbindungen ohne Steroidstruktur [37].

In dieser Abhandlung werden nur die oral wirksamen empfängnisverhütenden Präparate besprochen (Tab. 3). Eine auch nur annähernd erschöpfende Behandlung des Themas und eine entsprechende Dokumentation durch Literaturhinweise wird nicht versucht. Die oralen Kontrazeptiva sind seit ihrer ersten Beschreibung vor 20 Jahren sicher vielfältiger geprüft und ausgedehnter verwendet worden als je irgendein pharmazeutisches Präparat zuvor und ihnen wurden vermutlich mehr Veröffentlichungen gewidmet als welchem anderen medizinischen Problem auch immer; trotzdem sind die noch offenen strittigen Fragen sehr zahlreich. Eine Zusammenfassung wie diese zwingt zur Beschränkung, dadurch zwangsläufig bedingte didaktische Vereinfachungen werden dabei unumgänglich sein. Aus der Unzahl von Publikationen wird nur auf wenige umfas-

Tabelle 2. Empfängnisverhütung mit systemisch wirkenden Substanzen

Methoden	Wirkstoffe	(Haupt-)Wirkung gerichtet auf
Kombinationsbehandlung („Pille nach Pincus“)	Östrogen + Progestin	Ovulation (Hemmung)
2-Phasen-Behandlung Kontinuierliche orale Langzeitbehandlung mit großen Dosen Depot-Injektion	Erst Östrogen, dann + Progestin Progestin oder Progestin + Östrogen	
Kristallpreßling-Implantate Silikon-Plastikkapseln	Progestin	
Kontinuierliche orale Langzeitbehandlung mit kleinen Progestagen-Dosen (Minipille)	Progestin	Zervix, Endometrium, Tube, Ovulation nicht regelmäßig gehemmt
Monatsspille	Östrogen + Progestin	Ovulation (Nidation)
Pille danach (und davor)	Östrogen oder Progestin	Eitransport? Nidation?
Intravaginale Applikation	Prostaglandine (PGF _{2α})	Menstruationsauslösung (abortiv)
Schwedenpille	F 6060, F 6066, F 6103	Corpus luteum (antiluteotrophisch, abortiv)
Zahlreiche Substanzen ohne Steroidstruktur (in Prüfung)		Nidation (abortiv)

Tabelle 3. Orale Kontrazeptiva

- A. Mit Ovulationshemmung als Hauptwirkung
1. Kombinationsbehandlung (klassische Pille nach Pincus)
 2. 2-Phasen-Behandlung (sequentielle und normophasische)
 3. Kontinuierliche Langzeitbehandlung mit großen Dosen
- B. Ohne (regelmäßige) Ovulationshemmung
1. Kontinuierliche Langzeitbehandlung mit kleinen Progestagendosen (Die Minipille)
 2. Die Monatsspille
 3. Die Wochenpille
 4. Die Pille danach (und davor)
 5. Die Schwedenpille

sende Darstellungen, auf grundsätzliche und neuere, vielleicht noch weniger bekannte Arbeiten sowie auf einige eigene Beiträge hingewiesen werden.

Die Wirkung oraler Kontrazeptiva beruht auf der Beeinflussung hormoneller Vorgänge bei der Frau, ähnlich der, welcher sich die Natur zur Regelung der Fruchtbarkeit bedient. Eine Rekapitulation der diesbezüglichen physiologischen Geschehnisse ist daher vielleicht zweckdienlich [22, 44, 75, 82].

Endokrinologische Grundlagen

Die Geschlechtsorgane sind beim Neugeborenen bereits voll entwickelt vorhanden. Ihre Funktionstüchtigkeit erhalten sie jedoch erst um das 12. bis 15. Lebensjahr, in der Pubertät, wenn die Hypophyse auf Befehl des ihr übergeordneten Hirnstammes Hormone zu produzieren beginnt, die auf die Gonaden einwirken. Damit nehmen hormonelle Vorgänge ihren Anfang, welche während der gesamten Geschlechtsreife — sie dauert ungefähr bis zum 50. Lebensjahr — zu zyklischen Veränderungen der Geschlechtsorgane führen.

Releasing-Faktoren

In den Kernen des Hypothalamus werden kurzkettige Polypeptide (Neurohormone) gebildet. Ihre Strukturaufklärung und Synthese ist teilweise bereits gelungen. Sie sind für die Ausschüttung und vermutlich auch für die Produktion der Hormone des Hypophysenvorderlappens verantwortlich.

Gonadotropine

Zwei der aus dem Hypophysenvorderlappen stammenden Hormone wirken direkt auf die Gonaden (Gonado-

tropine), das follikelstimulierende Hormon (FSH) und das luteinisierende Hormon (LH).

Man nimmt an, daß zur Zeit der Geburt sämtliche Eizellen bereits in den Eierstöcken vorhanden sind und schätzt ihre Zahl auf 400.000 bis 700.000. Sie liegen als Primordialfollikel im Ovarium und werden von den Gonadotropinen zur Reifung angeregt. Dieser Vorgang wird durch das FSH eingeleitet, welches die Entstehung der Primär-, Sekundär- und Tertiärfollikel bewirkt. Letztere werden an die Oberfläche des Eierstockes verlagert, und unter Mitwirkung des nunmehr gebildeten LH reißt die Wand eines Follikels. Der Follikelinhalt wird aus dem Bläschen ausgestoßen und mit ihm die Eizelle mit den sie nun anfangs ernährenden Granulosazellen (Ovulation).

FSH regt in einem Zyklus stets das gleichzeitige Wachstum und die teilweise Reifung wahrscheinlich vieler hunderter Primordialfollikel an. In der Regel gelangt jedoch nur ein Follikel zur völligen Reife und somit zur Ovulation. Alle anderen Konkurrenten gehen zugrunde. Während der Geschlechtsreife erreichen somit nicht mehr als 400 bis 500 Follikel die vollkommene Reife.

Unmittelbar nach der Ovulation wird die freigesetzte Eizelle mit ihrem Anhang in den Eileiter geschleust. Aus dem leeren Follikel entsteht unter dem Einfluß von LH der Gelbkörper, eine Drüse mit innerer Sekretion.

Neben diesen morphologischen Veränderungen veranlassen die Gonadotropine auch die Bildung der Geschlechtshormone.

Geschlechtshormone

Unter dem Einfluß von FSH werden im Follikel die Östrogene (Follikelhormone) und unter dem Einfluß von LH wird im Gelbkörper das Progesteron (Gelbkörperhormon) gebildet. Die Geschlechtshormone veranlassen die für eine Empfängnis und Schwangerschaft notwendigen Vorbereitungen der Geschlechtsorgane. Ein harmonisches Zusammenspiel der Hormone ist dabei von größter Wichtigkeit.

Über die Wirkung der Sexualhormone auf die Tuben ist noch relativ wenig bekannt [16]. Man nimmt an, daß Östrogene die Motilität der Tuben anregen, während Progesteron sie herabsetzt. Dadurch wird die Geschwindigkeit der Eipassage beeinflusst.

Am Uterus führen die Sexualhormone zu sehr eingreifenden Veränderungen. Die Östrogene bedingen ein Wachstum des Myometriums und des Endometriums. Letzteres wird um ein Vielfaches höher, die Drüsen und die Versorgung mit Blutgefäßen werden stark vermehrt (Proliferation). Nach der Ovulation bewirkt das Progesteron die sekretorische Transformation. Das Endometrium wird zu einer Vorratskammer an Nährstoffen für das zu erwartende befruchtete Ei umgestaltet.

Im Bereich der Cervix uteri wird unter Östrogeneinfluß der Zervikalkanal erweitert, der ihn verschließende Schleim-

pfröpf verflüssigt (Zunahme der Spinnbarkeit), die Schleimproduktion gesteigert und der Schleim wird für Spermien leichter durchgängig. Progesteron vermindert die Bildung des Zervixschleims, macht ihn zähflüssig und für Samenfäden schwerer oder nicht mehr durchdringbar.

Unterbleibt eine Befruchtung des durch die Ovulation freigesetzten Eies, geht es zugrunde. Der Gelbkörper behält seine Funktion 14 Tage lang, dann degeneriert er aus noch ungeklärter Ursache. Der dadurch bedingte Abfall des Gestagenblutspiegels löst die Abstoßung des Endometriums aus. Das Ausstoßen der Gebärmutter Schleimhaut und das Bluten aus dem dadurch entstandenen Wundbett im Uterus (Menstruation) ist die Fehlzanzeige einer Gravidität [77]; man sprach auch von den blutigen Tränen der Natur um ein verlorenes Kind.

Sobald die Regelblutung aufgehört hat, beginnt das hypophysäre FSH von neuem Primordialfollikel zum Wachstum anzuregen und ein nächster Zyklus nimmt seinen Anfang. Im allgemeinen dauert ein Zyklus ungefähr 28 Tage. Während der ersten 14 Tage etwa überwiegt die Wirkung der Follikelhormone, während der zweiten 14 Tage steht der Körper unter dem Einfluß von Follikelhormonen und Gelbkörperhormon. Vom Augenblick der ersten Blutung (Menarche) bis zum Versiegen der Menstruation im Klimakterium — die letzte Blutung nennt man Menopause — spielen sich diese Vorgänge im monatlichen Rhythmus ab. Wenn das Klimakterium einsetzt, also die Fertilität der Frau zu erlöschen beginnt, sind die Vorräte der Eierstöcke an Eizellen weitgehend aufgebraucht.

Nach der Ovulation ist das menschliche Ei 6 bis höchstens 24 Stunden befruchtungsfähig. Die Befruchtungsfähigkeit der Spermien wird auf etwa 48 Stunden geschätzt. Die Befruchtung findet im ampullären Teil des Eileiters statt. Durch das Verschmelzen einer Eizelle mit einer Samenzelle (Konjugation) entsteht ein neues Lebewesen. Dieses entwickelt sich während der 3 bis 4 Tage dauernden Passage durch den Eileiter zur Blastozyste, gelangt in das Cavum uteri, bleibt dort noch einige Tage frei beweglich, und nistet sich schließlich in das Endometrium ein (Nidation). Dieser Vorgang ist ungefähr am 10. bis 12. Tage nach der Konjugation beendet.

Hat eine Befruchtung stattgefunden, bleibt der Gelbkörper so lange aktiv, bis der Fetus mit der Plazenta die Funktion dieser endokrinen Drüse übernimmt.

Solange höhere Konzentrationen von Progesteron und Östrogenen im Blut vorhanden sind, kann keine weitere Ovulation stattfinden, weil die dafür nötigen Mengen Gonadotropine fehlen; darum bleibt die Frau während der Schwangerschaft unfruchtbar (seltene Ausnahme: Superfötation). Die Sexualhormone schützen also die Frau vor einer zusätzlichen Empfängnis. Diese Erkenntnis hat man sich für die Entwicklung von Methoden zur medikamentösen Beeinflussung der Fruchtbarkeit zunutze gemacht.

1921 beschrieb der Innsbrucker Physiologe Haberlandt, daß man mit den progesteronreichen Extrakten von Ovarien trächtiger Tiere eine Ovulation und damit die Konzeption temporär verhindern könne. Diese Beobachtung bildet die Grundlage der heute geübten medikamentösen Empfängnisverhütung. Es dauerte jedoch noch 34 Jahre, ehe über erste, für den Menschen brauchbare Ergebnisse hormonaler Beeinflussung der Fruchtbarkeit berichtet werden konnte [61], und das erste orale Kontrazeptivum kam nicht vor 1960 in den Handel. Entscheidende Voraussetzung für diese Entwicklung war die Verfügbarkeit oral wirksamer Verbindungen mit östrogenen (halbsynthetische Östrogene) und mit progesterativer Wirkung (Progestagene).

A. Orale Kontrazeptiva, deren Hauptwirkung die Ovulationshemmung ist

1. Kombinationsbehandlung (klassische Pille nach Pincus)

Gregory Pincus ging von der Beobachtung aus, daß Progesteron (oral nur in sehr hohen Dosen) die Ovulation hemmt und fand die neuen synthetischen Progestagene ähnlich und oral in wesentlich niedrigerer Dosis wirksam. Erste Versuche am Menschen wurden in Boston und ausgedehntere in Zusammenarbeit mit

Rock, Garcia und Rice-Wray an Frauen in Puerto Rico und Haiti durchgeführt [62]. Die Erzeugung einer auf die Zeit der Einnahme eines Progestagens beschränkten Unfruchtbarkeit war jedoch von sehr störenden, oft lang anhaltenden, unregelmäßigen Genitalblutungen begleitet. Deshalb kombinierte man einen östrogenen mit einem progesterativen Stoff in einer Tablette. Damit war die Pille geboren, die bekanntlich keine Pille im pharmazeutischen Sinn ist, sondern eine Tablette, meist ein Dragée. Jede sogenannte klassische Pille enthält als Wirkstoffe ein Östrogen und ein Progestagen.

Als Östrogene verwendet man:

- a) Äthinylöstradiol,
- b) Äthinylöstradiol-3-methyl-äther (Mestranol),
- c) Äthinylöstradiol-3-cyclopentyl-äther (Quinestrol); ist nur in der noch in Erprobung befindlichen Monatspille enthalten.

Als Progestagene verwendet man Abkömmlinge vom:

- a) Ostran (C₁₈-Steroid) wie die 19-nor-Testosteron-derivate,
- b) Pregnan (C₂₁-Steroid) wie die 17 α -Hydroxyprogesteronverbindungen.

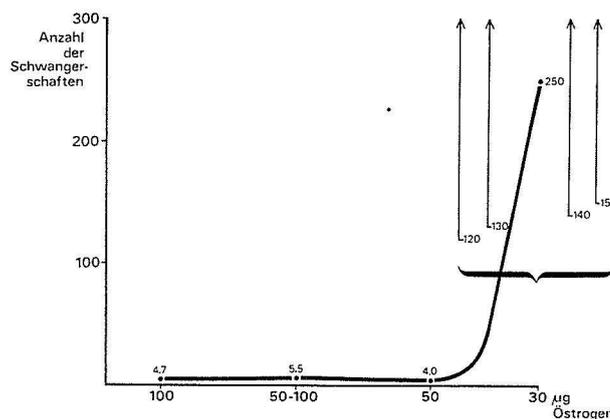


Abb. 1. Schwangerschaften pro 100.000 Frauenjahre in Abhängigkeit vom Östrogengehalt (nach Mumford, J. P., 1975)

Die Dosierung der Wirkstoffe war anfangs sehr hoch, und die späteren Erfahrungen gestatteten es oder ließen es ratsam erscheinen, die Dosen der Steroide beträchtlich zu reduzieren; die heute verwendeten Präparate enthalten pro Tablette nicht mehr als 0,025 bis 0,1 mg Östrogen und 0,1 bis 5,0 mg Progesteron. Oberstes Gebot jedes Versuches, niedriger dosierte Kombinationen zu finden, muß es jedoch bleiben, die kontrazeptive Wirkung nicht zu gefährden. Wie das Beispiel (Abb. 1), die Östrogendosis unter 0,05 mg pro Tablette zu reduzieren, deutlich zeigt, stößt man hiermit bereits an eine der Grenzen sinnvoller Dosisverminderung [51]; auf andere Folgen einer Dosisreduktion wird später noch hingewiesen werden.

Die theoretische oder biologische Wirksamkeit einer wohl ausgewogenen Kombination eines Östrogens mit einem Progesteron — und alle im Handel befindlichen oralen Kontrazeptiva können dazu gerechnet werden — ist eine nahezu hundertprozentige. Die Schwangerschaftsrate durch Versagen der Methode (sogenannter Tablettenfehler) beträgt 0,03 bis 1,0 pro 1000 Frauenjahre [29, 84]. Dies ist eine Effizienz, welche zweifellos ganz nahe an der Grenze des biologisch Erreichbaren liegt.

Die praktische Wirksamkeit (use-effectiveness) ist jedoch zwangsläufig etwas geringer, die Angaben schwanken in hochentwickelten Ländern zwischen 7 und 70 pro 1000 Frauenjahre [1, 64, 67, 68, 84]. Das ist verständlich, denn sie hängt ja nicht nur von der biologi-

schen Wirksamkeit, sondern von vielen anderen Faktoren ab. So hat sich gezeigt, daß eine optimale Wirkung nur durch das genaue Einhalten der Einnahmевorschrift gewährleistet wird. Mit zunehmender Zahl der Tabletten, die eine Frau einzunehmen unterläßt, steigt die Schwangerschaftsrate, sinkt der Schutz vor einer Konzeption [19]; man spricht in diesem Falle vom Patientenfehler. Dabei wird es freilich auch von Wichtigkeit sein, ob ein Steroid länger als 24 Stunden wirkt, wie dies etwa beim Lynestrenol bewiesen wurde [70]; die Wahrscheinlichkeit, daß einmaliges Vergessen einer Tablette bereits die kontrazeptive Sicherheit gefährdet, wird bei einem Präparat, welches eine solche Verbindung enthält, geringer sein als bei Präparaten mit kürzer wirkenden Steroiden. Die praktische Wirksamkeit kann auch durch eine Magen-Darm-Erkrankung infolge mangelhafter Resorption der Wirkstoffe vermindert werden. Und schließlich können andere Medikamente den Abbau der Steroide verändern und damit die Wirkungsdauer und/oder Wirkungsstärke der zugeführten Kontrazeptiva beeinflussen [50, 76]. So hat man gefunden, daß Barbiturate und das antituberkulöse Antibiotikum Rifampicin durch Enzyminduktion den Stoffwechsel der Östrogene beschleunigen und dadurch manchmal zu vermehrten Zwischenblutungen und sogar zu Tablettenfehlern führen. Ähnliche unerwünschte Wechselwirkungen wurden auch mit anderen Antibiotikas, mit Sulfonamiden, Antikonvulsiva, Analgetika und Psychopharmaka beobachtet. Solche Interaktionen erreichen jedoch offensichtlich nur selten ein die Wirkung beeinträchtigendes Ausmaß, weswegen eine gesunde Frau bei vorschriftsmäßiger Einnahme des Kontrazeptivums mit nahezu 100% sicherem Empfängnischutz rechnen kann.

Die Einnahmевorschriften für die einzelnen Präparate sind den Packungen beigegeben; sie sind verbindliche Instruktionen. Im allgemeinen soll vom 5. oder 6. Tag des Zyklus an während 20, 21 oder 22 aufeinanderfolgenden Tagen täglich 1 Tablette eingenommen werden. Danach folgt eine je nach Präparat starre oder von der Abbruchblutung abhängige Tablettenpause (bei manchen Präparaten wird auch während dieser Zeit täglich eine Tablette eingenommen, welche jedoch keine steroidale Wirkstoffe enthält), ehe der neue Tablettenzyklus beginnt. Die Tabletteneinnahme kann in zyklischem Rhythmus allem Anschein nach beliebig lang fortgesetzt werden. Es gibt nur in seltenen Fällen einen medizinischen Grund, die Einnahme der Tabletten zu Kontrollzwecken für bestimmte Perioden zu unterbrechen; eine Anzahl biologischer Effekte spricht sogar dafür, dies möglichst zu unterlassen.

1 bis 4 Tage nach der letzten Tablette setzt eine Blutung ein. Sie ist meist von kürzerer Dauer und weniger stark als eine normale Menstruation, imponiert jedoch phänomenologisch wie eine Regelblutung; in Wirklichkeit handelt es sich um eine (Hormon-)Entzugs- oder Abbruchblutung, also eine Genitalblutung, der keine Ovulation vorangegangen ist.

Folgt kein weiterer Behandlungszyklus, so kommt es gewöhnlich mit einer Verzögerung von etwa 7 bis 14 Tagen zu einer spontanen Ovulation, d. h. die erste Menstruation ist häufig erst nach 5 bis 6 Wochen zu erwarten (cave bei Anwendung der Rhythmusmethode nach der Pille!). Der individuelle Rhythmus der Ovarialfunktion und damit des Zyklus spielt sich im allgemeinen innerhalb von 3 Monaten wieder ein.

Nach Absetzen von Ovulationshemmern wird die normale Fertilität meist rasch wiederhergestellt. Zahlreiche Untersucher nehmen sogar an, daß die Empfängnisbereitschaft in manchen Fällen kurzfristig gesteigert sei (Rebound-Phänomen?), weshalb empfängnisverhütende Mittel nicht selten auch zur Behandlung sogenannter funktioneller Sterilität verwendet werden. Während die Existenz der vermuteten Steigerung der Fertilität nach Absetzen einer kontrazeptiven Behandlung angezweifelt werden kann und wird, bestehen darüber keine Meinungsverschiedenheiten, daß mit der Ausnahme von ganz wenigen Fällen die normale Fertilität nicht beeinträchtigt wird [66].

Wirkungsmechanismus

Der empfängnisverhütende Effekt der Pille wird mit folgenden Wirkungen erklärt:

a) Zervix

In der Kombinationspille überwiegt der progestative Effekt. So kommt es zu einer spermienfeindlichen Veränderung des Schleimpropfes. Der Zervikalschleim wird in der Regel dickflüssig und fast immer für die Samenfäden schlecht durchdringbar.

b) Endometrium

Da bereits vom 5. oder 6. Tag des Zyklus an ein Östrogen und ein Progestagen eingenommen werden, wird das Endometrium nicht normal aufgebaut. Es dürfte nur selten in der Lage sein, ein befruchtetes Ei aufzunehmen.

c) Welchen Einfluß die Kombinationspille auf die Tubenmotilität und -sekretion ausübt, ist noch nicht sichergestellt.

d) Beim Tier hat man festgestellt, daß die Spermien während der Passage durch Uterus und Eileiter befruchtungsfähig gemacht werden (*capacitation*). Ob dies beim Menschen auch der Fall ist und die Kontrazeptiva eine mögliche *Capacitation* verhindern, bedarf noch der Klärung.

e) Einige Beobachtungen sprechen dafür, daß der Eierstock unter dem Einfluß der Pille für gonadotrope Hormone unempfindlicher wird.

f) Die Ausschüttung und Produktion von FSH und LH wird — möglicherweise über einen Effekt auf das entsprechende hypothalamische Neurohormon (LH-RH) — verhindert [71]. Dieser Effekt der oralen Kontrazeptiva ist entscheidend, denn mit dem Ausfall der Gonadotropine kommt es zu keiner Eireifung und somit zu keiner Ovulation [35]. Das Fehlen der endogen gebildeten Geschlechtshormone wird wenigstens zum Teil durch die mit der Pille zugeführten Steroide kompensiert [12].

Die empfängnisverhütende Wirkung der Kombinationsbehandlung kommt demnach über verschiedene Angriffspunkte zustande. Versagt sie an einer Stelle, so werden die anderen Wirkungen dafür einspringen. Daraus erklärt sich der hohe Wirkungsgrad der Präparate.

2. 2-Phasen-Behandlung

Im normalen Zyklus steht die Frau in der ersten Zyklushälfte unter dem Einfluß der Östrogene und in der zweiten unter der Einwirkung von Östrogenen und dem Progesteron. Nachdem die für viele Frauen in mancherlei Hinsicht als angenehm empfundene Östrogendominanz in den beiden ersten Wochen des Zyklus unter der Kombinationsbehandlung fehlt, hat man versucht, die natürlichen Verhältnisse des Zyklus insofern zu imitieren, als man erst nur ein Östrogen gibt und später eine Kombination von Östrogen und Progestagen. Dabei spricht man von sequentieller Behandlung, wenn sich die alleinige Östrogengabe auf 15 bis 16 Tage erstreckt und die darauf folgende Einnahme der Kombination nur wenige, etwa 5 Tage, dauert. Von normophasischer Behandlung spricht man, wenn die Östrogenzufuhr auf die ersten 7 Tage beschränkt ist und dann von einer 15tägigen Kombinationsbehandlung gefolgt wird. Schließlich gibt es eine weitere Modifikation der 2-Phasen-Behandlung, bei der zwar 21 Tage lang eine Kombination gegeben, jedoch in den ersten 11 Tagen die progestative Komponente sehr niedrig dosiert wird (Stufenpräparat). Dem physiologischen Rhythmus kommt die normophasische Behandlung wohl am nächsten.

Unter dem Einfluß des Östrogens allein wird die Ovulation nicht mit gleicher Regelmäßigkeit wie durch die Kombinationsbehandlung unterdrückt, das Endometrium wird normal proliferieren, der Zervikalschleim verflüssigt und für Spermien leichter durchgängig. Erst unter der darauffolgenden Einwirkung der Kombination (Östrogen plus Progestativum) entsteht ein für die Spermienpenetration ungünstiger Zervikalschleim, das Endometrium wandelt sich jedoch annähernd sekretorisch um. Nach dem Ende des Tablettenzyklus erfolgt eine menstruationsähnliche Abbruchblutung.

Als Vorteile dieser Methode werden weniger unerwünschte Nebenwirkungen, eine weitgehend normale Monatsblutung und eine leichtere Regenerationsfähigkeit des Endometriums nach Absetzen der Behandlung angegeben. Der

größte Nachteil der Methode ist der anfängliche Wegfall der Zervixbarriere und die geringere Sicherheit einer Ovulationshemmung, woraus eine etwas verminderte empfängnisverhütende Wirksamkeit resultiert.

3. Kontinuierliche Langzeitbehandlung mit großen Dosen

Bei verschiedenen Erkrankungen ist es wünschenswert oder notwendig, daß jede Monatsblutung unterbleibt. Dies läßt sich dadurch erreichen, daß man eine kontinuierliche, also nicht monatlich unterbrochene Behandlung mit einer Kombinationspille oder mit hohen Dosen eines Progestagens allein durchführt [17]. Dabei kommt es mit Sicherheit zur Unterdrückung der Ovulation. Weil keine Tablettenpause einzuhalten ist, wird auch die Patientenfehlerrate geringer sein. Die Methode ist also wirksam und auch zur normalen Empfängnisverhütung bei gesunden Frauen verwendbar. Voraussetzung ist nur, daß die Frau mit dem Ausbleiben jeder Monatsblutung einverstanden ist. Diese anhaltende Amenorrhoe wird von manchen Ärzten für physiologischer gehalten als die rhythmische Erzeugung einer Abbruchblutung, denn nach dem Willen der Natur sollte die Frau während des gebärfähigen Alters entweder schwanger sein oder lactieren und nicht allmonatlich menstruierten [65, 77].

Ein empfindlicher Nachteil der Behandlung ist die Häufung von Durchbruchblutungen in den ersten Monaten. Dies und die Tatsache, daß eine Amenorrhoe von vielen Frauen abgelehnt wird, verhindern eine weitere Verbreitung der Methode zur Empfängnisverhütung.

B. Orale Kontrazeptiva, deren Hauptwirkung nicht die Ovulationshemmung ist

1. Kontinuierliche Langzeitbehandlung mit kleinen Progestagendosen (die Minipille)

Mit der zyklisch nicht unterbrochenen, also pausenlosen täglichen Einnahme einer kleinen Dosis (weniger als 1,0 mg) eines Progestagens wird eine Konzeption verhindert. Offenbar bleibt das normale rhythmische hormonale Geschehen der Frau weitgehend unbeeinflusst. Als Wirkungsmechanismen nimmt man an:

- a) Die Gonadotropinausschüttung wird bei einem Teil der Frauen vermindert, sodaß in manchen Fällen die Ovulation unterbleibt, die Mehrzahl der Frauen ovuliert jedoch.
- b) Das Progestagen scheint die Motilität und Sekretion der Eileiter zu beeinflussen und könnte dadurch die Passage des befruchteten Eies stören.
- c) Das Endometrium wird atypisch, wodurch ein gewisser Antinidationseffekt entstehen dürfte.
- d) Der Zervikalschleim wird spärlich und spermienfeindlich. Ob dieser Effekt auf die Zervix tatsächlich die vermutete Hauptwirkung der Minipille darstellt, wird in letzter Zeit bezweifelt.

Gesichert ist indessen, daß man mit der regelmäßigen Einnahme der Minipille eine gute empfängnisverhütende Wirkung erzielt. Als Vorteile der Methode gelten, daß sie ohne Östrogengaben auskommt und somit die unerwünschten Wirkungen der exogen zugeführten Östrogene nicht besitzt, eine Behandlung mit besonders geringen Steroiddosen darstellt und durch das Wegfallen einer Tablettenpause vielleicht mit weniger Patientenfehlern belastet ist. Nachteile der Behandlung sind die etwas geringere kontrazeptive Sicherheit, namentlich bei nicht ganz regelmäßiger Tabletteneinnahme, und das ziemlich häufige Auftreten von Zwischenblutungen, zumindest in den ersten Behandlungszyklen.

2. Die Monatspille

Sie besteht aus einem 3 bis 4 Wochen lang wirkenden Östrogen (Quinestrol) und einem kurz wirkenden Progestagen (Quingestanol-Azetat). Dadurch erzeugt man einen gleichbleibend hohen Östrogenspiegel, und die erwünschte Abbruchblutung wird durch das Progestativum hervorgerufen. Die Tablette wird unabhängig von Blutung und Geschlechtsverkehr in 4wöchigem Abstand eingenommen (etwa am 25. Tag). Sie ist derzeit

bei uns noch nicht im Handel. Ob sie über Ovulations- oder Nidationshemmung wirkt, ist nicht sichergestellt. Der kontrazeptive Effekt wird als relativ gut beschrieben.

3. Die Wochenpille

Nach anfänglich erfolgversprechenden Versuchen mit einem Steroid, das Imal pro Woche gegeben wurde, ist es um diese Variation oraler Kontrazeptiva still geworden, da die Ergebnisse zu unbefriedigend sind.

4. Die Pille danach oder davor

Durch hohe Dosen von Östrogenen (z. B. bis zu 5 mg Äthynylöstradiol oder 5 bis 10 mg Diäthylstilb-östrol/die), 4 bis 7 Tage lang nach dem Koitus gegeben, kann man eine Schwangerschaft verhindern. Vermutlich wird die Nidation des befruchteten Eies unmöglich gemacht; ob auch eine unphysiologische Beschleunigung des Eitransportes eine Rolle spielt, ist sehr fraglich. Der kurzfristigen Steroidzufuhr folgt eine Abbruchblutung, dadurch erzeugt man mit häufiger Anwendung schwere Blutungsunregelmäßigkeiten und die für hohe Östrogendosen typische Übelkeit. Auch könnte der plötzliche Abfall des Östrogenspiegels die Gefahr des Auftretens einer thromboembolischen Komplikation vergrößern [49]. Daher wird diese Methode zwar für vereinzelte Notfälle, etwa nach einer Vergewaltigung, zur Empfängnisverhütung anwendbar sein, aber im allgemeinen keine Zukunft in der oralen Kontrazeption haben.

Die Ergebnisse erster Versuche sprechen dafür, daß auch mit der Einnahme eines Progestagens entweder Stunden vor dem Koitus oder unmittelbar danach eine Empfängnis verhütet werden kann. Starke Zyklusstörungen und ungenügende kontrazeptive Sicherheit stellen offensichtlich noch große Probleme dar.

5. Die Schwedenpille

Mit Verbindungen ohne Steroidstruktur ist es gelungen, die Progesteronbildung beim Tier und offenbar auch beim Menschen zu stören und dadurch einen Abortus hervorzurufen. Die Substanzen wurden nach Ausbleiben einer Menstruation eingenommen. Entsprechende Handelspräparate gibt es nicht.

Damit sind die Verfahren der oralen Empfängnisverhütung besprochen. Von praktischer Bedeutung sind die Kombinationsbehandlung, die 2-Phasen-Behandlung und die Minipille. In allen Fällen werden Östrogene oder Progestagene oder deren Kombination als Wirkstoffe verwendet.

Andere als empfängnisverhütende Wirkungen oraler Kontrazeptiva

Die weiblichen Sexualhormone sind nicht nur für den Befruchtungsvorgang wichtig, sondern besitzen ein breites Wirkungsspektrum, das sich auf nahezu sämtliche Gewebe, Organe und Lebensfunktionen erstreckt. Somit ist auch von den synthetischen bzw. halbsynthetischen Steroiden mit östrogen- oder progestativer Wirkung zu erwarten, daß sie neben dem kontrazeptiven Effekt eine große Anzahl anderer Wirkungen ausüben. Deren Kenntnis ist von praktischer Bedeutung. Sie sollen an Hand des weitaus am meisten verwendeten empfängnisverhütenden Präparates, der Kombinationspille, im einzelnen besprochen werden.

In der Mehrzahl der Fach- und Laienpublikationen werden vornehmlich die unerwünschten, schädlichen Nebenwirkungen der Kontrazeptiva beschrieben und leider gar nicht selten durch verzerrte Darstellung und ohne Bedacht-nahme auf mögliche Gefahren von Alternativlösungen unrichtig bewertet. Diesem bedauerlichen Umstand soll mit Objektivität entgegengetreten werden, indem man den un-

gewollten, nachteiligen die vorteilhaften Nebenwirkungen gegenüberstellt.

Viele der unangenehmen Wirkungen, die empfängnisverhütenden Präparaten zugeschrieben werden, sind kaum oder überhaupt nicht mit Sicherheit als Folge der Steroidzufuhr zu beweisen. Es gibt eine Reihe von Untersuchungen, die gezeigt haben, daß sogenannte Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva gar keine sind; wenn nämlich die Häufigkeit von Erscheinungen, wie etwa Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden, psychischen Alterationen, Libidoveränderungen, ja sogar Gewichtsschwankungen im Zyklus vor der kontrazeptiven Behandlung erfaßt und mit der während der Behandlung verglichen wird, zeigt sich nicht selten eine signifikante Verminderung, also eine Besserung der Beschwerden in der Behandlungsperiode. Dasselbe haben Vergleichsuntersuchungen mit einem Placebo ergeben [2, 24]. Damit soll keineswegs behauptet werden, daß unerwünschte Nebeneffekte, wie z. B. auch der Kopfschmerz, nicht durch die Kontrazeptiva hervorgerufen werden können. Das ist sehr wohl möglich, nur bedarf es großer Sorgfalt, die Häufigkeit dieser steroidinduzierten Effekte zu erfassen. Weil es oft an der nötigen Genauigkeit in der Untersuchungstechnik mangelt, schwanken die Angaben der einzelnen Untersucher über Frequenz und Intensität vieler Nebeneffekte zwischen unverständlich weiten Grenzen.

Viele Fehler können mit exakter Versuchsplanung ausgeschaltet und die Aussagekraft von Prüfungen kann durch prospektive Untersuchungen an einem großen Frauengut entscheidend erhöht werden. Es ist sehr begrüßenswert, daß sowohl in England als auch in den USA seit 1968 je eine solche beispielhafte Studie läuft. Das Royal College of General Practitioners in Britain (RCGP) organisierte eine exzellent geplante Prüfung bei 1400 praktischen Ärzten. 23.000 Frauen, die regelmäßig orale Kontrazeptiva einnehmen, werden mit einer ähnlich großen Kontrollgruppe, die nicht die Pille nimmt, verglichen. 1974 erschien der erste umfassende und äußerst instruktive Zwischenbericht über Erfahrungen an 35.000 Frauenjahren [66]. In den USA läuft eine ähnliche Untersuchung (The Walnut Creek Contraceptive Drug Study) an insgesamt 21.000 Frauen; verglichen werden solche, die die Pille nehmen, mit solchen, die sie einmal oder niemals genommen haben. Auch von dieser Studie, die gleichfalls noch im Gange ist, liegen erste Berichte vor [18, 40—43, 60, 80]. Die nachfolgenden Angaben über die Nebenwirkungen der Kombinationsbehandlung stützen sich im wesentlichen auf die vorläufigen Ergebnisse dieser beiden repräsentativen Untersuchungsreihen, jedoch auch auf andere Literaturangaben und eigene Erfahrungen.

A. Unerwünschte Nebenwirkungen

Vom ärztlichen Standpunkt aus kann man sie schematisch in weniger bedeutungsvolle, in zu beachtende und in ernste unterteilen (Tab. 4).

1. Nebenwirkungen von geringer medizinischer Bedeutung

Sie stellen kaum eine Bedrohung der Gesundheit der Frau dar, wenngleich sie selten subjektiv arg störend sein und somit das Wohlbefinden deutlich beeinträchtigen können.

a) Magenbeschwerden

Etwa 5 bis 20% aller Frauen klagen in den ersten Monaten der Tabletteneinnahme über Magenbeschwerden, die von leichter Übelkeit bis zur Brechneigung reichen können. Wird die Einnahme der Pille trotzdem fortgesetzt, verschwinden sie in der Regel nach dem 3. bis 4. Behandlungszyklus [34]. Zweifellos sind diese unangenehmen Erscheinungen bei einem Teil der Frauen ein Placeboeffekt, bei einem gewissen Prozentsatz werden sie jedoch vermutlich durch das Östrogen bedingt sein. Die Beschwerden werden weniger oder nicht wahrgenommen, wenn die Tablette am Abend vor dem Schlafengehen eingenommen wird.

b) Zwischenblutungen

Vermutlich durch Schwankungen des Steroidspiegels, die bei längerwirkenden Steroiden, wie z. B. dem Lynestrenol, weniger ausgeprägt sein dürften, durch zu niedrigen Östrogengehalt des Präparates, viel seltener durch Arzneimittelinteraktionen (Phenacetin, Pyrazolon usw.), kann es zu Genitalblutungen zwischen den normalen Abbruchblutungen kommen. Je früher dies im Zyklus geschieht, desto eher wird ein Östrogenmangel dafür verantwortlich sein. Der Blutverlust kann sehr gering sein (spotting), sich in einer Schmierblutung äußern oder massivere Ausmaße (Durchbruchblutungen) annehmen; solange er nicht die Stärke einer Menstruationsblutung erreicht, bedarf es keines therapeutischen Eingriffes. Wichtig ist nur, daß die Pilleneinnahme vorschriftsmäßig fortgesetzt wird, da ansonsten der Schutz vor einer Konzeption nicht mehr gewährleistet ist; mit dem vorzeitigen Absetzen des Präparates würde erst recht eine stärkere Blutung provoziert werden (Abbruchblutung). Bei heftigen Blutungen ist eine gynäkologische Abklärung nötig.

c) Brustsymptome

Spannungsgefühl, Berührungsempfindlichkeit, Spannungsschmerz und vielleicht eine passagere mäßige Vergrößerung der Brust werden öfter beobachtet. Man hat hierfür hauptsächlich das Östrogen verantwortlich gemacht, doch kann auch das Progesteron eine Rolle spielen. Versuche, den letztgenannten Effekt bei unterentwickelter Brust therapeutisch zu nützen, sind wenig erfolgversprechend.

d) Zentralnervöse Erscheinungen

Kopfschmerzen, psychische Alterationen wie Nervosität, Reizbarkeit, Müdigkeit, depressive Verstimmungen und Libidoveränderungen werden in wechselnder Häufigkeit

Tabelle 4. Unerwünschte Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva

Eher subjektiv störend als medizinisch von Bedeutung	Medizinisch zu beachten	Medizinisch ernst
	relativ häufig	
Magenbeschwerden	Harnwegsinfektionen	
Zwischenblutungen	Fluor vag., Moniliasis	
Brustsymptome	Gallenwegserkrankungen	
Kopfschmerzen	Blutdrucksteigerung	
Psychische Alterationen	Veränderung sehr vieler Laboratoriumstests	
Libidoveränderungen	Wasserretention	
Gewichtszunahme	Beeinflussung der Laktation	
	selten	
Chloasma	Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels	Persistierende Anovulation
Pseudoamenorrhoe	Lebererkrankungen	Thromboembolische Erkrankungen (Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Herzinfarkt, Schlaganfall)
	Hauterkrankungen	Hirndrucksteigerung
		Lebertumoren
		(Fetale Mißbildungen?)

beobachtet. Ob es sich dabei stets um einen Steroideffekt handelt, ist noch keineswegs sichergestellt.

e) *Gewichtszunahme*

Sie kann entweder durch gesteigerten Appetit (progestativer Effekt) oder durch Wasserretention (östrogener Effekt) zustande kommen und bisweilen störend groß sein.

f) *Chloasma*

Manche Frauen bekommen eine fleckige Pigmentierung im Gesicht, wie man sie als Chloasma von der Schwangerschaft her kennt.

g) *Pseudoamenorrhoe*

In seltenen Fällen, besonders dann, wenn der progestative Einfluß des Präparates überwiegt, unterbleibt die normale Abbruchblutung in der tablettenfreien Pause. Werden die Tabletten vorschriftsmäßig eingenommen, ist die Vermutung unbegründet, daß eine Schwangerschaft eingetreten sei. Meist handelt es sich nur um eine Verzögerung der Entzugsblutung, die ausbleibt, weil sie durch den folgenden Tablettenzyklus unterdrückt wird [34]. Man spricht weniger zutreffend auch von einer „silent menstruation“. Wünscht man eine Fortsetzung des Empfängnischutzes, muß der neue Tablettenzyklus der Vorschrift entsprechend begonnen werden.

2. Nebenwirkungen,
die medizinisch zu beachten sind

Sie müssen keineswegs eine Bedrohung des Lebens der Frau darstellen, bedürfen jedoch sorgfältiger medizinischer Kontrolle und eventuell entsprechender Therapie.

a) *Infektionen der Harnwege, Fluor, Moniliasis*

Harnwegsinfektionen und vermehrter Fluor vaginalis werden um 50% öfter bei Frauen beobachtet, welche die Pille einnehmen; man macht dafür die Östrogene, aber auch erhöhte sexuelle Aktivität verantwortlich. Die Erscheinungen stehen im Zusammenhang mit der Dauer der Behandlung. Moniliasis wird gleichfalls häufiger beobachtet.

b) *Gallenwegserkrankungen*

Die Häufigkeit der Gallenblasenentzündungen und Gallensteinleiden ist bei Frauen, die die Pille verwenden, doppelt so groß. Man schätzt, daß etwa 70 bis 80 von 100.000 Frauen pro Jahr infolge der Pille an den Gallenwegen erkranken. Es wird angenommen, das Progestagen sei daran schuld, und ein direkter Zusammenhang zur Dauer der Behandlung wird vermutet.

c) *Blutdrucksteigerung*

Mit zunehmender Dauer der Behandlung steigt die Wahrscheinlichkeit um das 3- bis 6fache, daß unter der Pille eine Erhöhung namentlich des systolischen Blutdruckes eintritt. Diese Blutdrucksteigerung zeigen jedoch insgesamt nur etwa 5% aller Frauen. Ältere Personen und solche mit familiärer Belastung scheinen eher dazu zu neigen. Die Erhöhung des Blutdruckes ist in der Regel reversibel. In welchem Ausmaß sie bei den Betroffenen die Gesundheit und die Lebenserwartung beeinträchtigt, ist noch unbekannt; es wurde jedoch in einigen Fällen von schwerer Hypertonie mit und ohne benignen oder malignen Nephrosklerose der Verdacht eines Zusammenhanges mit der kontrazeptiven Behandlung ausgesprochen [22 a, 92]. Eine Beziehung zur Östrogendosis ist nicht wahrscheinlich.

d) *Veränderungen von Labortests*

Bei Frauen, welche die Pille nehmen, wurden Veränderungen sehr vieler, sicherlich mehr als 100 verschiedener Laboratoriumstests festgestellt. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle scheinen die gefundenen Abweichungen von der Norm ohne ersichtliche medizinische Bedeutung zu sein. Ein endgültiges Urteil darüber kann jedoch nur jahrelang fortgesetzte weitere Beobachtung ermöglichen.

e) *Wasserretention*

Sie wird besonders bei Frauen, die an Herz- oder Nierenleiden erkrankt sind, sorgfältige Kontrollen notwendig machen.

f) *Beeinflussung der Laktation*

Die Laktation ist von größter Wichtigkeit für die Länder, in denen das Überleben der Kinder von der Verfügbarkeit der Muttermilch abhängt. Ungefähr zwei Drittel aller Mütter der Welt stillen ihre Kinder während mindestens 3 Monaten [8]. Die Ergebnisse einiger Untersuchungen sprechen dafür, daß die Kombinationsbehandlung — vornehmlich wegen ihres Östrogengehaltes — die Milchmenge vermindern und ihre Zusammensetzung ungünstig beeinflussen kann; dem stehen jedoch gegensätzliche Ergebnisse anderer Untersuchungen gegenüber.

g) *Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels*

Anfänglich geäußerte Befürchtungen, die Kombinationsbehandlung sei diabetogen, haben spätere Untersuchungen nicht bestätigt. Frauen mit Diabetes mellitus, verminderter β -Zell-Reserve oder entsprechender erblicher Belastung sind jedoch wegen der Möglichkeit einer herabgesetzten Glukosetoleranz sorgfältig zu überwachen. Ein unerwünschter Einfluß von Nortestosteronderivaten, der durch das Östrogen noch verstärkt werden kann, ist nicht auszuschließen.

h) *Leberfunktionsstörungen*

Änderungen der Leberfunktionsteste werden öfter gefunden, klinisch manifeste Leberschädigungen — wie etwa ein Ikterus — jedoch selten beobachtet. Letztere treten offenbar hauptsächlich bei Frauen aus Chile und Skandinavien auf. Pruritus oder Gelbsucht in einer vorangegangenen Schwangerschaft scheinen dafür ebenso zu prädestinieren wie einige sehr selten vorkommende Störungen der Gallensekretion (Rotor-Syndrom, Dubin-Johnson-Syndrom).

i) *Hauterkrankungen*

Frauen, die die Pille einnehmen, zeigen 4mal häufiger Lichtüberempfindlichkeit, erkranken 3mal häufiger an Rosacea und 2mal häufiger an Ekzemen als Frauen, welche die Pille nicht nehmen. Dies entspricht einer Zunahme der entsprechenden Erkrankungen um 73, 100 bzw. 70 pro 100.000 Frauen pro Jahr. Offenbar wird die Reaktionsfreudigkeit der Haut vor allem gegenüber exogenen Reizen erhöht.

3. Schwere Nebenwirkungen

In vereinzelt Fällen kommt es zum Auftreten schwerer Nebenwirkungen, die zum Teil auch lebensbedrohlichen Charakter besitzen.

a) *Persistierende Anovulation*

Bei weniger als 1% der Frauen, vor allem des virilschlanken Konstitutionstyps mit später Menarche und darauffolgenden irregulären Zyklen, kann es nach Aufhören der Pilleneinnahme zu einer meist normogonadotropen sogenannten Ovulationshemmer- oder over-suppression-Amenorrhoe kommen. Normalerweise spricht sie auf die übliche ovulationsauslösende Medikation gut an, kann jedoch in seltenen Fällen therapeutischen Versuchen auch hartnäckig trotzen. Die Häufigkeit ist nach Anwendung stark progestativ wirkender Präparate offensichtlich am größten [89]; ein Zusammenhang mit niedrigem Körpergewicht wird gleichfalls vermutet [26 a].

b) *Thromboembolische Erkrankungen*

Die Einnahme der Kombinationspille soll das Risiko, an oberflächlichen oder tiefen *Venenthrombosen und Embolien* zu erkranken, auf das 5- bis 10fache erhöhen. Als ursächliche Faktoren werden ein zu hoher Östrogengehalt der Präparate [30] oder zu starke Verschiebungen des Östrogenkonzentrationsgradienten [49] angenommen. Für 100.000 Frauenjahre registrierte man in der RCGP-Studie eine Zunahme der oberflächlichen Beinvenenthrombosen von 200 auf 300 und der tiefen von 20 auf 110. Störungen der Mikrozirkulation werden gleichfalls öfter bei Frauen gefunden, welche die Pille nehmen. Nichts weist darauf hin, daß nach Absetzen der Behandlung das erhöhte Erkrankungsrisiko weiterbestünde; Frauen, die an einer Thromboembolie erkrankten, ohne jemals die Pille genommen zu haben, behalten jedoch das erhöhte Risiko für eine abermalige derartige Erkrankung [3]. Als zusätzliche Risikofaktoren sind das Alter, rassische Zugehörigkeit, Zigarettenrauchen und eine persönliche Disposition anzusehen. Nach den vorläufigen Ergeb-

nissen der großen Untersuchungen sterben an thromboembolischen Erkrankungen jährlich etwa 3 von 100.000 die Pille nehmenden Frauen. Diese schwere Nebenwirkung ist jedoch gegen den Hintergrund eines etwa 15mal höheren Thromboserisikos durch Schwangerschaft und Wochenbett zu bewerten. Man fand keine statistisch gesicherten Hinweise dafür, daß die Häufung an Thromboembolien bei Frauen, welche die Pille nehmen, gegenüber denen, die keine Pille verwenden und eine Schwangerschaft mitmachen, höher sei [81]; das Gegenteil ist eher wahrscheinlich (siehe auch [13] und [25]).

Der Verdacht einer Zunahme der *Herzkranzgefäß-erkrankungen*, welcher in der RCGP-Studie nach 5 Jahren geäußert wurde, hat sich durch neuere Untersuchungen verstärkt. Der Herzinfarkt scheint auch bei Frauen, welche die Pille nehmen, noch immer ein äußerst seltenes Ereignis zu sein, doch tritt er vermutlich häufiger auf als bei vergleichbaren Frauen, die keine oralen Kontrazeptiva gebrauchen [74, 93]. Man errechnete für den nicht tödlichen und den tödlichen Myokardinfarkt jeweils eine Zunahme um 3,5 Fälle (von etwa 2 auf 5,5) bei 30- bis 39jährigen und um 45 Fälle (von ungefähr 10 auf 55) bei Frauen über 40 Jahren pro 100.000 Frauenjahre. Das entspricht einer Erhöhung des

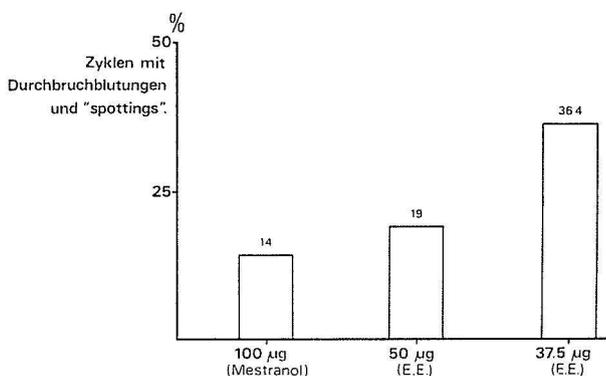


Abb. 2. Zwischenblutungen im 1. Behandlungszyklus bei gleichbleibender Progestagendosis (1 mg Lynestrenol) und unterschiedlichen Östrogendosen (EE = Äthinylöstradiol) (nach Mumford, J. P., 1975)

Risikos, an einem Myokardinfarkt zu erkranken, bei 30- bis 39jährigen um etwa 2,7, bei über 40jährigen um ungefähr 5,2, und bei allen Frauen um durchschnittlich 4,5 [47, 48, 74]. Mit zunehmender Dauer der Pilleneinnahme scheint der tödliche Herzinfarkt etwas häufiger zu werden [48]. Zusätzliche Risikofaktoren dürften dabei die oder wenigstens eine entscheidende Rolle spielen [57]; sie wirken wahrscheinlich synergistisch, nicht additiv [47, 74]. Das relative Risiko — worunter man das Verhältnis zwischen Kontrollen und die Pille verwendenden Frauen versteht —, an einem Herzinfarkt zu erkranken, erhöht sich bei Zigarettenraucherinnen von 1 auf 4 (werden weniger als 15 Zigaretten täglich geraucht, beträgt es 1,2; es steigt auf 4,1 beim Konsum von 15 bis 24 Zigaretten; und schnell auf 11,3 bei Frauen, die täglich über 25 Zigaretten rauchen). Das relative Risiko wird angeblich auf 10,5 erhöht, wenn ein weiterer und auf 78 gesteigert, wenn 2 oder mehr zusätzliche Risikofaktoren, wie hoher Blutdruck, Übergewicht, Zuckerkrankheit, Hypercholesterinämie oder Spätgestosen in früheren Schwangerschaften hinzukommen. Deshalb sollte bei Frauen mit mehreren prädisponierenden Risikofaktoren die Anwendung einer anderen Methode der Empfängnisverhütung als die Kombinationspille erwogen werden [47].

Als Ursache des gesteigerten Herzinfarkttrisikos wird weniger eine atherogene Wirkung als die durch die Pille bedingte Zunahme der Thrombusbildung diskutiert [48].

Das absolute Risiko, einen *Hirnschlag* durch Gefäßverschluss zu erleiden, nimmt bei Frauen, welche die Pille verwenden, um einen Faktor 3 bis 9 zu [9, 10]; bei jüngeren Frauen sollen davon 10 von 100.000 pro Jahr betroffen sein [87]; in der RCGP-Untersuchung beobachtete man eine Steigerung der Häufigkeit von 10 auf 40 pro 100.000 Frauenjahre. Mit zunehmender Schwere steigert arterieller Hoch-

druck die Gefahr, an einem Gefäßverschluß oder an einer Hirnblutung zu erkranken; das Risiko für letztere wird durch schwere Hypertonie allein jedoch bereits auf das 22- bis 26fache erhöht, unabhängig davon, ob eine Pille eingenommen wird oder nicht [10]. Auch das Zigarettenrauchen wurde als faßbarer Risikofaktor erkannt [10]. Eine vermutete [21, 72] positive Korrelation zwischen migräneartigen Kopfschmerzen und thrombotischem Hirnschlag bei Frauen, welche die Pille anwenden, ist nach späteren Erfahrungen wenig wahrscheinlich [10].

Die genannten Zahlen sind als Approximativwerte aufzufassen, denn sie stützen sich naturgemäß auf relativ kleine Gruppen untersuchter Patienten. Dennoch lassen sie in etwa die — zumindest für junge Altersgruppen sehr kleine — Gefahr einer thromboembolischen Komplikation erkennen, mit der beim Gebrauch der Kombinationspille gerechnet werden muß. Anzeichen dafür, daß sich eine erhöhte Thromboseneigung auf den gesamten Kreislauf erstrecken würde, sind bisher noch nicht gefunden worden [74].

Leider kennt man derzeit keine Veränderung von Laboratoriumstests, die eine einigermaßen sichere Voraussage erlauben, ob eine Frau zu einer Thromboembolie neigt. Desgleichen lassen die in zahllosen Arbeiten beschriebenen,

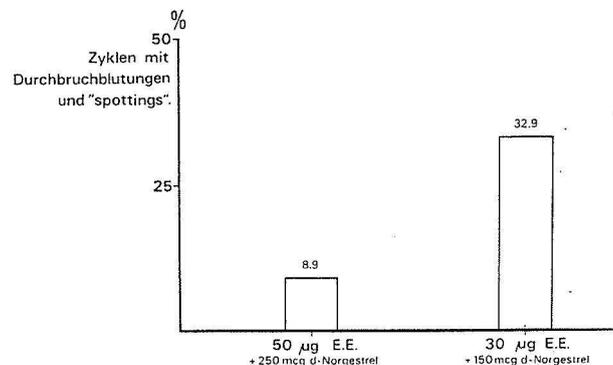


Abb. 3. Zwischenblutungen im 1. Behandlungszyklus bei gleichbleibendem Verhältnis zwischen Progestagen und Östrogen, jedoch unterschiedlichen Dosierungen (nach Mumford, J. P., 1975)

unter oraler Kontrazeption gefundenen Veränderungen von Gerinnungsfaktoren, Plasmaantiproteasen und fibrinolytischer Vorgänge keine verlässlichen Prognosen zu.

Durch Herabsetzen der in der Pille enthaltenen Östrogenmenge auf 0,05 mg gelang es, die Häufigkeit der Erkrankungen an Thromboembolien um etwa ein Viertel zu vermindern [66]. Ob eine weitere Reduktion des Östrogengehaltes (man spricht auch von „Mikropillen“) das Risiko für Thromboembolien noch weiter verkleinert, kann nicht gesagt werden. Wohl ist zu erwarten, daß dadurch die Sicherheit der kontrazeptiven Wirkung geringer und somit die Zahl der Schwangerschaften größer wird, daß die Häufigkeit der Zwischenblutungen zunimmt [51] (Abb. 2, 3) und hierdurch die Akzeptabilität solcher Präparate vermindert wird. Daraus kann geschlossen werden, daß es nicht sehr sinnvoll sein dürfte, den Östrogengehalt der Kombinationspille wesentlich unter 0,05 mg zu senken [49].

c) Hirndrucksteigerung

Diese gefährliche Nebenwirkung unbekannter Pathogenese wurde in ganz seltenen Fällen beobachtet.

d) Lebertumoren

Bislang sind 63 Fälle von Lebertumoren bei Frauen beschrieben worden, die die Kombinationspille einnahmen [4, 15, 23, 65]. 3 davon waren maligne Geschwülste. Tödliche Blutungen aus einer derartigen Geschwulst können vorkommen.

e) Fetale Mißbildungen

Während der Schwangerschaft gegebene Geschlechtshormone, besonders progestative Stoffe, können in seltenen Fällen dafür mitverantwortlich sein, daß beim Kinde Mißbildungen auftreten [31, 52–56]. Die Beobachtungen be-

schränken sich vorerst offensichtlich nur auf Frauen, denen in der Schwangerschaft hohe Dosen von Sexualsteroiden — etwa zum Zwecke eines Schwangerschaftstestes — gegeben wurden. Sollte ähnliches auch für die Einnahme der wesentlich niedriger dosierten Kombinationspille zutreffen, müßte mit etwa 7 zusätzlichen Mißbildungen pro Jahr auf 1 Million die Pille nehmender Frauen gerechnet werden [46].

Aus dieser Besprechung der unerwünschten Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva ergibt sich, daß viele durch entsprechende Maßnahmen verhindert oder beseitigt werden können, sollen oder müssen. Die Möglichkeiten, welche zur Verfügung stehen, eine Empfängnisverhütung ohne diese störenden oder bedrohlichen Nebenwirkungen durchzuführen, sind:

α) Wechsel auf ein Kombinationspräparat mit einem anderen Verhältnis zwischen Östrogen und Progestagen oder auf ein 2-Phasen-Präparat.

β) Versuch mit der Minipille.

γ) Kontrazeption mit anderen Methoden.

α) *Wechsel auf ein Kombinationspräparat mit anderem Verhältnis zwischen Östrogen und Progestagen oder auf ein 2-Phasen-Präparat*

Alle Kombinationspräparate enthalten als Wirkstoff einen der beiden genannten östrogenen und einen der etwa 10 gebräuchlichen progestativen Stoffe. Die Kombination der Wirksubstanzen erfolgt in unterschiedlichem Dosisverhältnis. Da alle progestativen Stoffe zwar einige der Hauptwirkungen gemeinsam haben, sich aber in einer Anzahl anderer Wirkungen voneinander unterscheiden [79], muß sich ein Unterschied in der Wirkung der einzelnen Kombinationspräparate ergeben. So wird z. B. bei einem Präparat mehr die östrogene beim anderen die progestative Wirkung im Vordergrund stehen, während ein drittes wiederum zu den eher ausgeglichenen zu zählen sein wird.

Ähnlich verhält es sich bezüglich der natürlichen hormonellen Ausgangslage bei den Frauen. Sie können aus endokrinologischer Sicht grundsätzlich in 3 Kategorien eingeteilt werden [83]:

1. Viril-schlanker Typ (etwa 20%):

Frauen, bei denen der progestative Einfluß vorherrscht; sie sind leptosom-knabenhaft, besitzen weniger stark ausgebildete weibliche Körperformen und neigen zu Zeichen der Vermännlichung.

2. Weiblich-adipöser Typ (etwa 20%):

Frauen, bei denen der Östrogeneinfluß vorherrscht; sie sind charakterisiert durch üppige weibliche Körperformen und pyknischen Habitus.

3. Weiblich-schlanker Typ (etwa 60%):

Frauen, die endokrin ausgeglichen sind; sie stellen körperlich und psychisch vielleicht den Idealtypus der Frau dar.

Wenn man bedenkt, daß die mit den oralen Kontrazeptiva zugeführten Steroide ihre Wirkungen in hormonal einseitig überbetonten oder ausbalancierten Frauen entfalten, wird verständlich, daß es zu Interferenzen oder Potenzierungen gewisser Wirkungen kommen kann. Wie bereits dargestellt, wird wenigstens ein Teil der Nebenwirkungen entweder als Folge des östrogenen oder des progestativen Effektes angesehen. Daraus folgert, daß mit der zusätzlichen Gabe östrogen bzw. progestativ wirkender Stoffe entweder eine bestimmte Nebenwirkung ausgelöst oder gesteigert bzw. gebremst oder verhindert werden kann.

Eine exakte Trennung der Wirkungsspektren ist zwar nicht möglich, aber im allgemeinen kann man die in der nächsten Tabelle aufgeführten Erscheinungen auf ein Zuviel eines der beiden Geschlechtshormone zurückführen (Tab. 5). Auf Grund dieser Tatsache wird man demnach beim Auftreten bestimmter unerwünschter Nebeneffekte versuchen können, durch gezielten Wechsel auf ein anderes Kombinations- oder ein 2-Phasen-Präparat die Beschwerden oder unerwünschten Symptome zu mildern oder zu verhindern. Freilich ist es keineswegs so einfach, wie dies gerne hingestellt wird, da die Körperreaktionen und die Hormonwirkungen

durchaus nicht immer den vorgestellten Schematas folgen. Darum entsprechen wohl auch die vielfältigen Versuche, orale Kontrazeptiva mit großer Exaktheit bezüglich ihrer östrogenen und progestativen Potenz einteilen und anwenden zu wollen, eher einem Wunschdenken als der Realität [5].

Tabelle 5. *Zeichen des Überwiegens einer Hormonwirkung*

Zuviel Östrogen	Zuviel Progestin
Übelkeit, Erbrechen	Gesteigerte Eßlust (langsamere Gewichtszunahme)
Kopfschmerzen	Müdigkeit, Erschöpfung
Nervosität, Reizbarkeit	Depressive Verstimmung
Prämenstruelles Syndrom	Libidoverminderung
Dysmenorrhoe	
Ödemneigung (rascher Gewichtszunahme)	Hirsutismus
Wadenkrämpfe	Fette Haut, fettiges Haar
Varizen	Akne
Neigung zu Thromboembolien	Virilisierung
Brustspannung	Krampfartige Unterleibsschmerzen
Chloasma	Trockene Scheide
Zervikalektapien	Kohabitationsbeschwerden
Fluor albus	Soor-Kolpitis
Irreguläre Zyklen	
Prämenstruelle Zwischenblutungen	Postmenstruelle Zwischenblutungen
Menorrhagie	
Hypermenorrhoe	Hypo-, Amenorrhoe

Wenn man sich nämlich darüber im klaren ist, daß es weder in der Tierpharmakologie noch beim Menschen ein absolutes und allgemeingültiges Maß für den östrogenen oder für den progestativen Effekt gibt, wird verständlich, warum solche Zuordnungstabellen [83] höchstens Richtwerte liefern können und mit Vorbehalt verwendet werden müssen. Es wird schließlich immer auf den Versuch ankommen; daß er sich in sehr vielen Fällen lohnt, ist eine erfreuliche Tatsache.

β) *Versuch mit der Minipille*

Sollten die Effekte einer zusätzlichen Östrogenzufuhr, höherer Progestagendosen oder aber der Einfluß auf die Ovulation verhindert werden, ist es sinnvoll, eine Empfängnisverhütung mit der Minipille zu versuchen.

γ) *Kontrazeption mit anderen Methoden*

Sie wird zur Diskussion stehen, wenn die oralen empfängnisverhütenden Maßnahmen aus medizinischen oder anderen Gründen nicht weiter in Frage kommen.

B. Vorteilhafte Nebenwirkungen

Ganz zu Unrecht werden die vorteilhaften Nebenwirkungen der oralen empfängnisverhütenden Präparate häufig unerwähnt gelassen. Sie sind in Tab. 6 zusammengestellt.

Tabelle 6. *Vorteilhafte Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva*

Besserung oder Beseitigung von	Verminderung der Erkrankungshäufigkeit an
Zyklusstörungen	Benignen Mammatumoren
Prämenstr. Syndrom	Ovarialzysten
Dysmenorrhoe	Benignen Uterustumoren
Dysfunkt. Blutungen (Typus- und/oder Rhythmusanomalien)	(Malignen Mamma- und Uterustumoren?)
Menstruationsblutung	
Eisenmangelanämie	
Akne	
Psychischer Belastung durch Furcht vor Schwangerschaft	

a) *Einfluß auf Zyklusstörungen*

Unter der Wirkung oraler Kontrazeptiva kommt es bei den meisten Frauen zu einer Regulierung des Zyklus. Daher werden diese Präparate auch als Medikamente zur Normalisierung des Zyklus verwendet. Der monatliche Blutverlust wird mit der künstlich hervorgerufenen Abbruchblutung auf etwa die Hälfte reduziert, was die meisten Frauen als angenehm empfinden und unterernährten Frauen zum wichtigen gesundheitlichen Vorteil gereicht, weil Eisenmangel- und einige Anämien unspezifischer Ätiologie deutlich weniger häufig vorkommen. Mit dem Zyklus zusammenhängende Unterleibsschmerzen, prämenstruelle Beschwerden, Dysmenorrhoe und dysfunktionelle Blutungen werden vermindert oder beseitigt; auch Endometriosebeschwerden können günstig beeinflusst werden.

Bedenkt man, daß etwa die Hälfte aller tödlichen Unfälle bei Frauen im fertilen Alter im Zeitraum zwischen 4 Tagen vor der Menstruation und während der Monatsblutung auftreten, ist anzunehmen, daß eine Verminderung prämenstrueller Beschwerden sich auch darauf günstig auswirken dürfte.

b) *Akne*

Vermutlich durch die Wirkung der Östrogene kommt es zu einer deutlichen Verminderung seborrhoischer Hautveränderungen und der Akne.

c) *Psychische Effekte*

Gesteigertes allgemeines Wohlbefinden wird sehr oft als willkommene Nebenwirkung angegeben und die psychische Entlastung durch Wegnahme der Furcht vor einer neuerlichen Schwangerschaft wird von vielen Frauen als positiver Effekt gewertet.

d) *Schutzwirkung gegen Tumoren*

Es war seit jeher das Anliegen der Ärzteschaft, genauestens darauf zu achten, ob die empfängnisverhütenden Mittel das Tumorstadium fördern. Vermutungen in dieser Richtung, die durch ziemlich unverantwortliche und oft unsachgemäße Wiedergabe in der Laienpresse ungezählte Frauen in Angst und Schrecken versetzt haben, intensivierten und beschleunigten die gewissenhafte Prüfung des Problems. Heute weiß man, daß die Häufigkeit gutartiger Brusttumoren unter der Behandlung mit oralen Empfängnisverhütungsmitteln abnimmt [7, 32, 59, 66, 69, 86]. Da das Risiko der Entwicklung eines Brustkrebses bei Frauen, die gutartige Brusttumoren haben, 3- bis 4mal größer sein soll [11, 78, 89; siehe jedoch auch 11 a], könnte angenommen werden, daß orale Kontrazeptiva die Entstehung eines Brustkrebses nicht fördern, sondern eher weniger wahrscheinlich machen dürften. Diese Annahme ist inzwischen durch praktische Erfahrungen zur Sicherheit erhoben worden [20, 66, 85, 86, 88]. Desgleichen wurde gefunden, daß Frauen, welche die Pille verwenden, signifikant seltener an Ovarial-

zysten und gutartigen Uterustumoren erkranken [58, 66]. Schließlich ist von Bedeutung, daß man auf Grund der Gesamtheit aller vorliegenden Erfahrungen einen die Entstehung eines Zervix- oder Korpuskarzinoms fördernden Einfluß oraler Kontrazeptiva praktisch ausschließen kann [65]. Die so oft heraufbeschworene Krebsangst ist demnach nach unserem derzeitigen Wissen unbegründet, wenngleich betont werden muß, daß ein endgültiges Urteil erst nach vielen Jahren weiterer Beobachtung möglich sein wird [88].

Zu den eben aufgezählten vorteilhaften Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva kommen noch 2 außerordentlich wichtige günstige Wirkungen, die direkt mit dem empfängnisverhütenden Effekt zusammenhängen.

Einmal der Einfluß auf die mütterliche Sterblichkeit. Aus Tab. 7 ist ersichtlich, daß mit Hilfe oraler Kontrazeptiva die Mortalität von Frauen im befruchtungsfähigen Alter durch das Verhindern einer Schwangerschaft signifikant herabgesetzt wird. Daneben zeigt diese Zusammenstellung die Überlegenheit oraler empfängnisverhütender Mittel gegenüber anderen, häufig angewendeten, aber unzuverlässiger wirksamen kontrazeptiven Maßnahmen.

Zum anderen die positiven Auswirkungen auf die Kinder und Familien. Es wird als erwiesen angesehen, daß die Wahrscheinlichkeit, körperlich und geistig gesunde Kinder zur Welt zu bringen, am größten ist, wenn diese im Abstand von etwa 3 Jahren von Müttern zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr geboren werden [91]. Da die oralen Kontrazeptiva eine entsprechende Familienplanung möglich machen, können sie somit nicht nur entscheidend zur Verbesserung der sozialen Verhältnisse, sondern auch der allgemeinen Gesundheit beitragen. In den USA und in Kanada haben sowohl die mütterliche als auch die Neugeborenenmortalität seit 1960 signifikant abgenommen. Dies wird nicht nur der wesentlichen Verbesserung der medizinischen Betreuung von Mutter und Kind, sondern auch der Möglichkeit zugeschrieben, daß man mit oralen empfängnisverhütenden Mitteln eine vernünftige und die Gesundheit von Mutter und Kind fördernde Familienplanung durchführt [65].

Schlußbetrachtungen

Die Forderung, ein Kontrazeptivum müsse wirksam, unschädlich, reversibel in der Wirkung, akzeptabel, einfach in der Anwendung und preiswürdig

sein [27], haben die Präparate, welche zur Kombinationsbehandlung verwendet werden, bereits weitestgehend erfüllt. Dies ist um so bemerkenswerter, als sie das Ergebnis des ersten ernstlichen Versuches sind, die

Tabelle 7. *Mortalität von Schwangerschaft und Empfängnisverhütung (jährlich pro 100.000 Frauen im Alter von 15 bis 44 Jahren)*

		Methoden zur Empfängnisverhütung (ME)				
		Keine Kontrazeption	Kondom oder Diaphragma	IUDs	Orale Kontrazeption	
Versager der ME	Anzahl (geschätzt)	HEL 0,0	20.000	3000	1000	
	dadurch bedingte Schwangerschaft	EL 60.000	15.000	3000	2000	1000
Todesfälle durch Schwangerschaft (pro 100.000 Geburten für HEL 25, EL 500)		HEL 15	4	< 1	< 1	
		EL 300	75	15	10	
Todesfälle durch ME		HEL 0	0	1	3	
		EL				
Todesfälle durch Schwangerschaft plus ME		HEL 15	4	2*	< 4*	
		EL 300	75	16**	13**	

HEL Hochentwickelte Länder; EL Entwicklungsländer.

* ** Unterschiede statistisch nicht gesichert.

Modifiziert nach Potts, M., und Mitarbeiter: Advantages of orals outweigh disadvantages. Population Rep., Ser. A, Nr. 2 (1975).

Fruchtbarkeit der Frau auf hormonellem Wege zu steuern.

Eine Steigerung ihrer biologischen Wirksamkeit dürfte nur unter größten Anstrengungen möglich und kaum vonnöten sein.

Ihre Schädlichkeit ist erfreulich gering, vor allen Dingen, wenn man sie in Relation zu den Alternativen setzt. Die Mortalität der Pille gleicht der, welche für das Cricket- und das Fußballspiel errechnet wurde. Autofahren ist sicher gefährlicher als die Einnahme der Kombinationspille. Der in letzter Zeit immer häufiger und von namhaften Körperschaften, wie z. B. dem Zentralen Medizinischen Komitee der International Planned Parenthood Federation (IPPF) 1973 geäußerte Wunsch, nach Abschluß einiger Vorarbeiten orale Kontrazeptiva rezeptfrei abzugeben, ist bezeichnend dafür, daß man diese Präparate auch in sehr verantwortungsbewußten und mit der Materie wirklich vertrauten Kreisen für weitgehend ungefährlich hält [63]. Dennoch wird es Aufgabe der Forschung bleiben, stets nach noch unschädlicheren Mitteln zu suchen.

Es gibt keine Gründe, an der Reversibilität der Wirkung der Pille zu zweifeln.

Die Akzeptabilität könnte vielleicht noch verbessert werden.

Eine wesentliche Vereinfachung der Anwendung ist kaum vorstellbar, es sei denn, die Entwicklung oraler Depotpräparate mit gleich sicherer Wirkung würde gelingen.

Die Kosten einer Kombinationsbehandlung stellen in unseren Ländern kein wirkliches Problem dar.

Bleibt vielleicht noch die Frage zu beantworten, ob es überhaupt notwendig und sinnvoll ist, orale Kontrazeption zu betreiben. Sie kann aus zweierlei Gründen mit einem eindeutigen Ja beantwortet werden:

1. Die Beherrschung der Bevölkerungsexplosion zählt zweifelsohne zu den wichtigsten Aufgaben unserer Zeit.

2. Familienplanung ist sinnvoll und nützlich.

Leider wird häufig zu unkritisch diskutiert, ob wir uns in den westlichen Ländern überhaupt mit der Frage der Bevölkerungsexplosion zu befassen hätten, wo wir derzeit doch einen ungesunden Geburtenrückgang verzeichnen müssen. Darauf im einzelnen einzugehen, ist in diesem Rahmen nicht möglich. Abgesehen davon, daß der Beweis für die behauptete Beteiligung der Pille am Geburtenrückgang aussteht, genügt es vielleicht, auf eine einzige Tatsache hinzuweisen: Die Weltbevölkerung vergrößert sich jede Sekunde durchschnittlich um 3 neue Erdenbürger, pro Jahr um rund 90 Millionen Menschen; wenn das Bevölkerungswachstum im derzeitigen Ausmaß anhielte, würde sich die Weltbevölkerung innerhalb von 35 Jahren verdoppeln! Es ist kaum vorstellbar, daß wir von den Folgen dieses höchst bedrohlichen Vorganges nicht betroffen würden und uns somit die exzessive Zunahme der Bevölkerung in anderen Ländern und Kontinenten nichts anginge.

Die Vorteile, welche Mutter und Kind aus überlegter geplanter Schwangerschaft erwachsen, wurden bereits erwähnt. Sie erstrecken sich nicht nur auf die körperliche und geistige Gesundheit der Kinder, sondern kommen auch den Entwicklungsmöglichkeiten der Kinder und der Familien zugute. Es sei jedoch mit Nachdruck hervorgehoben, daß induzierter Abortus niemals zu den vertretbaren Methoden einer Familienplanung gezählt und als akzeptable Alternative für die Empfängnisverhütung angesehen werden kann, schon gar nicht in einer Zeit, in der nahezu optimal wirksame und weitgehend unschädliche Präparate für die Kontrazeption zur Verfügung stehen. Von den vielen Argumenten, die gegen

den Schwangerschaftsabbruch sprechen, sei bloß ein medizinisches angeführt, nämlich, daß der legale Abortus mit einer Mortalität von 2 bis 21, der illegale (so weit überhaupt erfaßbar) mit einer Sterblichkeit von 50 bis 100 Frauen pro 100.000 Abtreibungen belastet ist. Vielleicht ist die Tatsache, daß zur Zeit bereits etwa 50 Millionen Frauen orale Empfängnisverhütung betreiben, mit ein Beweis für das wachsende Vertrauen der Frauen und der Ärzteschaft in diese Methode zur Beeinflussung der weiblichen Fruchtbarkeit.

Medikamentöse Empfängnisverhütung kann und soll daher sowohl zur Eindämmung des überschießenden Bevölkerungswachstums als auch zur Familienplanung eingesetzt werden, und zwar für beide Indikationen — die freilich nicht immer klar zu trennen sind — am rechten Ort. In Ländern, deren Existenz von einer explosionsartigen Zunahme der Bevölkerung bedroht ist, wird sie mit Nutzen zur Verminderung des überreichen Kindersegens verwendet werden, während sie in Populationen mit unerwünschtem Geburtenrückgang durch die Ermöglichung sinnvoller Familienplanung das gesunde Wachstum der Familie fördern kann.

Orale Kontrazeptiva sollen also keineswegs jedes, sondern nur das überschießende Bevölkerungswachstum vermindern helfen, das Bekommen von Wunschkindern jedoch erleichtern und fördern. Welchem medizinischen Risiko man sich bei Verwendung dieser höchst wirksamen Präparate aussetzt, sei abschließend nochmals an Hand eines Zitates aufgezeigt, das dem Resümee des ersten Zwischenberichtes über kontrollierte Erfahrungen in 35.000 Frauenjahren bei der großen RCGP-Untersuchung entnommen wurde [66]. Es heißt darin: „... Obwohl es offensichtlich ist, daß mit der Verwendung oraler Kontrazeptiva Nachteile verbunden sind, ist das Risiko ernstlicher Nebenwirkungen gering und die Vorteile verdienen es, sorgfältig beachtet zu werden. Wenn man zusätzlich noch die Tatsache bedenkt, daß die Pille aller Wahrscheinlichkeit nach weder einen Einfluß auf spätere Schwangerschaften noch auf die zukünftige Fertilität ausübt, muß man sagen, daß das derzeit kalkulierbare Risiko der Verwendung einer Kombinationsbehandlung von jeder gut informierten Frau gerne in Kauf genommen werden dürfte.“

Literatur

1. Atkinson, L., Castadot, R., Cuadros, A., Rosenfield, A.: Oral contraceptives: considerations of safety in non-clinical distribution. *Studies in Family Planning* 5, 242 bis 249 (1974).
2. Aznar-Ramos, R., Giner-Velasques, J., Lara-Ricalde, R., Martinez-Manautou, J.: Incidence of side effects with contraceptive placebo. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 105, 1144 (1969).
3. Badaracco, M. A., Vessey, M. P.: Recurrence of venous thrombo-embolic disease and use of oral contraceptives. *Brit. med. J.* 1, 215—217 (1974).
4. Bartók, I., Garas, S., Szabó, L.: Oral contraceptives and benign liver tumour. *Lancet* 1, 479—480 (1976).
5. Beck, A.: Die oralen Kontrazeptiva. *Subsidia med.* 27, 29 bis 37 (1975).
6. Belsky, R.: Vaginal contraceptives — a time for reappraisal? *Pop. Rep.*, Ser. H, Nr. 3, 37—55 (1975).
7. Boston collaborative drug surveillance programme: Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease, and breast tumours. *Lancet* 1, 1399—1404 (1973).
8. Buchanan, R.: Breast-feeding — aid to infant health and fertility control. *Pop. Rep.*, Ser. J, Nr. 4, 49—67 (1975).
9. Collaborative group for the study of stroke in young women: Oral contraception and increased risk of cerebral ischemia or thrombosis. *New Engl. J. Med.* 288, 871 bis 878 (1973).

10. Collaborative group for the study of stroke in young women: Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors. *J. amer. Med. Ass.* 231, 718—722 (1975).
11. Davis, H., Simons, M., Davis, B.: Cystic disease of the breast: relationship to carcinoma. *Cancer* 17, 957—978 (1964).
- 11 a. Devitt, J. E.: Breast cancer and preceding clinical benign breast disorders. A chance association. *Lancet* I, 793—795 (1976).
12. Dorfman, R. I.: Minireview. Hormonal contraception. *Life Sciences* 14, 827—835 (1974).
13. Drill, V. A.: Oral contraceptives and thromboembolic disease. I. Prospective studies. *J. amer. med. Ass.* 219, 583 (1972).
14. Dukes, M. N. G.: Social and medical aspects of oral contraception. *Excerpta med. Intern. Congr. Ser.* 130, Amsterdam 1966.
15. Edmondson, H. A., Henderson, B., Benton, B.: Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *New Engl. J. Med.* 294, 470—472 (1976).
16. Erb, H.: Zur hormonalen Regulation der Tubenmotilität. In-vitro-Versuche an menschlichen Tuben. (Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 38.) Basel-New York: Karger. 1969.
17. Ferin, J.: Hypoestrogenic amenorrhoea and/or sterility induced by lynestrenol. *Int. J. Fertil.* 9, 29—34 (1964).
18. Fisch, I. R., Freedman, S. H., Myatt, A. V.: Oral contraceptives, pregnancy and blood pressure. *J. amer. med. Ass.* 222, 1507—1510 (1972).
19. Garcia, C.-R., Pincus, G.: Ovulation inhibition by progestin-estrogen combination. *Int. J. Fertil.* 9, 95 (1964).
20. Garcia, C.-R., Pincus, G., Rocamora, H., Wallach, E. E.: Control of ovulation: long-term effects with a progestin-estrogen combination. *Excerpta med. Intern. Congr. Ser.* 112, 138—149 (1966).
21. Gardner, J. H., Hornstein, S., Van der Noort, S.: The clinical characteristics of headache during impending cerebral infarction in women taking oral contraceptives. *Headache* 8, 108 (1968).
22. Gesenius, H.: Empfängnisverhütung. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg. 1970.
- 22 a. Girndt, J., Kramer, P., Quellhorst, E., Held, K., Bohle, A., Scheler, F.: Ovulationshemmer, Hypertonie und Nephrosklerose. *Dtsch. med. Wschr.* 101, 1246—1251 (1976).
23. Glassberg, A. B., Rosenbaum, E. H.: Oral contraceptives and malignant hepatoma. *Lancet* I, 479 (1976).
24. Goldzieher, J. W., Moses, L. E., Averkin, E., Scheel, C., Taber, B. Z.: A placebo-controlled double-blind crossover investigation of the side-effects attributed to oral contraceptives. *Fertil. Steril.* 22, 609 (1971).
25. Goldzieher, J. W., Dozier, T. S.: Oral contraceptives and thromboembolism? A reassessment. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 123, 878—914 (1975).
26. Haller, J.: Ovulationshemmung durch Hormone. Stuttgart: G. Thieme. 1970.
- 26 a. Hancock, K. W., Scott, J. S., Panigrahi, N. M., Stitch, S. R.: Significance of low body weight in ovulatory dysfunction after stopping oral contraceptives. *Brit. med. J.* 2, 399—401 (1976).
27. Hauser, G. A.: Perspektiven hormoneller Empfängnisregelung. In: Empfängnisverhütung aus Verantwortung (Kepp, R., Koester, H., Hrsg.), S. 114—128. Stuttgart: G. Thieme. 1968.
28. Himes, N. E.: Medical history of contraception, S. 521. New York: Schocken Books. 1970.
29. Ijzerman, G. L.: Paper read at the University of Cairo, 1967.
30. Inman, W. H. W., Vessey, M. P., Westerholm, B., Engelsund, A.: Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs. *Brit. med. J.* 2, 203—209 (1970).
31. Janerich, D. T., Joyce, M. P. H., Piper, M., Glebatis, D. M.: Oral contraceptives and congenital limb-reduction defects. *New Engl. J. Med.* 291, 697—700 (1974).
32. Kelsey, J. L., Lindfors, K. K., White, C.: *Int. J. Epidem.* 3, 333 (1974).
33. Kepp, R., Koester, H.: Empfängnisverhütung aus Verantwortung. Stuttgart: G. Thieme. 1968.
34. Kopera, H., Dukes, M. N. G., Ijzerman, G. L.: Critical evaluation of clinical data on lyndiol. *Int. J. Fertil.* 9, 69—74 (1964).
35. Kopera, H., Ijzerman, G. L.: Über Erfahrungen mit einer neuen ovulationshemmenden Kombination von Lynestrenol und Mestranol. *Ther. Gegenw.* 103, 657 bis 665 (1964).
36. Kopera, H.: Clinical experience with the combination of lynestrenol and mestranol. *Arzneimittelforsch.* 18, 917 bis 919 (1968).
37. Kopera, H.: Möglichkeiten und Grenzen der Hormontherapie zwischen Pubertät und Menopause. *Münch. med. Wschr.* 114, 754—760 (1972).
38. Kopera, H.: Fortschritte und Entwicklungsmöglichkeiten in der medikamentösen Empfängnisverhütung. *Wien. med. Wschr., Suppl.* 2, 11—18 (1973).
39. Kunz, J., Keller, P. J.: Sekundäre Amenorrhoe nach Ovulationshemmern. *Schweiz. med. Wschr.* 104, 923—927 (1974).
40. Kutner, S. J., Phillips, N. R., Hoag, E. J.: Oral contraceptives, personality and changes in depression. *Contraception* 4, 327—335 (1971).
41. Kutner, S. J.: A test for fear of pregnancy and its relation to oral contraceptives. *J. psychiat. Res.* 9, 337—344 (1972).
42. Kutner, S. J., Brown, W. L.: Types of oral contraceptives, depression, and premenstrual symptoms. *J. nerv. ment. Dis.* 155, 153—162 (1972).
43. Kutner, S. J., Brown, W. L.: History of depression as a risk factor for depression with oral contraceptives and discontinuance. *J. nerv. ment. Dis.* 155, 163—169 (1972).
44. Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion, 2. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1971.
45. Landman, L. C. (ed.): Oral contraceptives found to sharply increase risk of heart attack among women over 40 and smokers. *Int. Family Planning Digest' 1*, 6—7 (1975).
46. Lanman, J. T., Jain, A.: Association of oral contraceptives and congenital limb reduction defects (Office memorandum to Sheldon J. Segal). New York, Population Council, Oct. 1974, S. 4.
47. Mann, J. I., Vessey, M. P., Thorogood, M., Doll, R.: Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice. *Brit. med. J.* 2, 241—245 (1975).
48. Mann, J. I., Inman, W. H. W.: Oral contraceptives and death from myocardial infarction. *Brit. med. J.* 2, 245 bis 248 (1975).
49. Mueller, H., Stadel, B. V.: Thromboembolism, oral contraceptives, and oestrogen concentration gradient. *Lancet* I, 683—684 (1975).
50. Mumford, J. P.: Drugs affecting oral contraceptives. *Brit. med. J.* 2, 333—334 (1974).
51. Mumford, J. P.: The critical oestrogen content of combined oral contraceptives. *J. int. med. Res.* 3, 407 bis 412 (1975).
52. Nora, J. J., Nora, A. H.: Birth defects and oral contraceptives. *Lancet* I, 941—942 (1973).
53. Nora, J. J., Nora, A. H.: Oral contraceptives and birth defects: preliminary evidence for a possible association. *Pediat. Res.* 7, 321 (1973).
54. Nora, J. J., Nora, A. H.: Can the pill cause birth defects? *New Engl. J. Med.* 291, 731—732 (1974).
55. Nora, A. H., Nora, J. J.: A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure. *Arch. environm. Hlth* 30, 17—21 (1975).
56. Nora, J. J., Nora, A. H., Perinchief, A. G., Ingram, J. W., Fountain, A. K., Peterson, M. J.: Congenital abnormalities and first-trimester exposure to progestagen/oestrogen. *Lancet* I, 313—314 (1976).
57. Oliver, M. F.: Ischaemic heart disease in young women. *Brit. med. J.* 4, 253—259 (1974).
58. Ory, H. W.: Functional ovarian cysts and oral contraceptives — negative association confirmed surgically: a cooperative study. *J. amer. med. Ass.* 228, 68—69 (1974).
59. Ory, H., Cole, P., MacMahon, B., Hoover, R.: Oral contraceptives and reduced risk of benign breast disease. *New Engl. J. Med.* 294, 419—422 (1976).

60. Phillips, N., Duffy, T.: One-hour glucose tolerance in relation to the use of contraceptive drugs. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 116, 91—100 (1973).
61. Pincus, G.: Some effects of progesterone and related compounds upon reproduction and early development in mammals. *Proceedings, V. Int. Conference on Planned Parenthood, Tokyo, London, IPPF, 175* (1955).
62. Pincus, G.: *The control of fertility.* New York: Academic Press. 1965.
63. Piotrow, P. T., Lee, C. M.: Oral contraceptives — 50 million users. *Population Rep., Ser. A, Nr. 1, 1—26* (1974).
64. Potts, D. M., Swyer, G. I. M.: Effectiveness and risks of birth-control methods. *Brit. med. Bull.* 26, 26—32 (1970).
65. Potts, M., Van der Vlugt, T., Piotrow, P. T., Gail, L. J., Huber, S. C.: Advantages of orals outweigh disadvantages. *Pop. Rep., Ser. A, Nr. 2, 29—51* (1975).
66. Royal college of general practitioners: Oral contraceptives and health. An interim report from the Oral Contraception Study of the Royal College of General Practitioners. London: Pitman Medical 1974.
67. Rutensköld, M.: Pregnancies during oral contraceptive treatment. *Acta obstet. gynec. scand.* 50, 203—208 (1971).
68. Ryder, N. B.: Contraceptive failure in the United States. *Family Planning Perspectives* 5, 133—142 (1973).
69. Sartwell, P. E., Arthes, F. G., Tonascia, J. A.: *New Engl. J. Med.* 288, 551 (1973).
70. Schmidt-Elmendorff, H.: Die Wirkungsdauer von Lyne-strenol als Bestandteil eines oralen Ovulationshemmers. *Int. J. clin. Pharmacol.* 5, 352—355 (1971).
71. Schmidt-Elmendorff, H., Kopera, H.: The effect of various antiovarulatory compounds on the FSH, LH and "total gonadotrophin" excretion during the menstrual cycle. In: *Fertility and Sterility, Proceedings of the V. World Congress on Fertility and Sterility, 1966, Excerpta med. Int. Congr. Ser. 133, 1049—1055* (1967).
72. Shafey, S., Scheinberg, P.: Neurological syndrome occurring in patients receiving steroids (oral contraceptives). *Neurology* 16, 205 (1966).
73. Shapiro, S., Strax, P., Venet, L., Fink, R.: The search for risk factors in breast cancer. *Amer. J. publ. Hlth* 58, 820—835 (1968).
74. Shapiro, S.: Oral contraceptives and myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* 293, 195, 196 (1975).
75. Staemmler, H.-J.: *Fibel der gynäkologischen Endokrinologie für Studierende und Ärzte.* Stuttgart: G. Thieme. 1969.
76. Stockley, I.: Interactions with oral contraceptives. *Pharm. J.* 216, 140—143 (1976).
77. Stoeckel, W.: *Lehrbuch der Gynäkologie, 12. Aufl., S. 251.* Leipzig: S. Hirzel. 1952.
78. Swyer, G. I. M.: *Brit. med. Bull.* 26, Nr. 1 (1970).
79. Szontagh, F. E.: Mechanism of action of oral pro-gestagens. Budapest: Akadémiai Kiadó. 1970.
80. Takahashi, M., Loveland, D. B.: Bacteriuria and oral contraceptives: routine health examinations of 12.076 middle-class women. *J. amer. med. Ass.* 227, 762—765 (1974).
81. Tausk, M.: Oral contraceptives and the incidence of thrombosis. In: *Drug-induced Diseases, Vol. III* (Meyler, L., Peck, H. M., Hrsg.). Amsterdam: Excerpta med. 1968.
82. Tausk, M.: *Pharmakologie der Hormone.* Stuttgart: G. Thieme. 1970.
83. Tenhaeff, D.: Gezielter Einsatz von Ovulationshemmern. Unter Beachtung der Hormonpotenz und des Konstitutionstyps. *Ärztl. Praxis* 23, 3351—3357 (1971).
84. U. S. Food and drug administration: Advisory Committee on Obstetrics and Gynecology. Second report on oral contraceptives, S. 88. Washington, D. C.: U. S. Government Printing Office. 1969.
85. Vessey, M. P., Doll, R., Sutton, P. M.: Investigation of the possible relationship between oral contraceptives and benign and malignant breast disease. *Cancer* 28, 1395 bis 1399 (1971).
86. Vessey, M. P., Doll, R., Sutton, P. M.: Oral contraceptives and breast neoplasia: a retrospective study. *Brit. med. J.* 3, 719—724 (1972).
87. Vessey, M. P.: Oral contraceptives and stroke. *New Engl. J. Med.* 289, 218 (1973).
88. Vessey, M. P., Doll, R., Jones, K.: Oral contraceptives and breast cancer. *Lancet* I, 941—944 (1975).
89. Warren, S.: The relation of "chronic mastitis" to carcinoma of the breast. *Surg. Gynec. Obstet.* 71, 257 bis 273 (1940).
90. Westin, B., Wiqvist, N.: Fertility and Sterility. *Excerpta med. Intern. Congr. Ser. 133, Amsterdam 1967.*
91. Wray, J. D.: Population pressure on families: family size and child spacing. In: *National Academy of Sciences, Office of the Foreign Secretary. Rapid population growth: consequences and policy implications, S. 403 bis 461.* Baltimore: Johns Hopkins Press. 1971.
92. Zech, P., Rifle, G., Lindner, A., Sassard, J., Blanc-Brunat, N., Traeger, J.: Malignant hypertension with irreversible renal failure due to oral contraceptives. *Brit. med. J.* 4, 326—327 (1975).
93. Zimmermann, K. G., Siegenthaler, W.: Herzinfarkt und Ovulationshemmer. *Dtsch. med. Wschr.* 100, 1441—1443 (1975).

Korrespondenz: Dr. H. Kopera, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Universität Graz, Universitätsplatz 4, A-8036 Graz.

Originalarbeiten

Aus der II. Universitäts-Frauenklinik Wien
(Vorstand: Prof. Dr. H. Husslein)

Bericht über 6 Jahre Sterilitätsambulanz

Von N. Zeibekis, P. Kemeter und F. Friedrich

Mit 1 Abbildung

A Six-Year Review of Patients Attending the Sterility Clinic

Summary. This paper reports the therapeutic results achieved in patients attending the sterility clinic over the period 1969—1974. Altogether 540 couples were examined and treated. The average age of the female patients in this series was 29.6 years; the length of time over which pregnancy had been attempted averaged 3.9 years. Sterility was attributable to the female partner in 54.3% of the cases, to the male partner in 32.4% and to both spouses in 3%. No apparent cause for the sterility was detected in 10.3% of the cases. 209 pregnancies occurred following treatment, corresponding to an overall success rate of 38.7%, or 40.6% when due

allowance is made for the 27 cases in whom the outlook was certainly hopeless.

107 husbands were treated and in 22 cases (20.5%) their spouses became pregnant during the period of treatment.

The following therapeutic measures proved successful in the females: clomiphene: 34 pregnancies in 82 patients; gonadotrophins (HMG, HCG): 13 pregnancies in 35 patients; 22 out of 66 patients became pregnant after the administration of oestrogen-gestagen preparations had been discontinued; treatment of luteal insufficiency with Duphaston® resulted in 13 pregnancies among 43 women; tubal surgery led to eight pregnancies in 32 patients and uterine surgery to one pregnancy among five patients.

The greatest number of pregnancies was achieved by simple therapeutic measures such as consultation, determination of the optimum time for conception, local treatment, and cervical dilatation.

Key words: Sterility clinic, causes of sterility, therapeutic management, pregnancy success rate.