

Diplomarbeit

**EMPFÄNGNISVERHÜTUNG IM WANDEL –
DAS ENDE DER GENERATION ANTIBABYPILLE?**

eingereicht von

Julia Aigner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Otto Loewi Forschungszentrum, Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Mag. Dr. rer. nat. Luschnig Petra

Graz, am 25.07.2024

Eidesstaatliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 25.07.2024

Julia Aigner e.h.

Danksagungen

Ich möchte die Gelegenheit nutzen, um meinen aufrichtigen Dank all jenen auszusprechen, die mich während meiner gesamten Studienzeit und während der Verfassung meiner Diplomarbeit unterstützt und inspiriert haben.

Ein besonderer Dank gebührt meiner Betreuerin Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Petra Luschnig, die mir nicht nur fachkundige Anleitung und wertvolle Einblicke gewährt hat, sondern auch stets ermutigende Worte fand, wenn ich vor Herausforderungen stand. Vielen Dank für deine Unterstützung und die außerordentliche Geduld, sowie dem Interesse an meinem Thema.

Dazu gehören meine Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben, mich während der gesamten Studienzeit unterstützt und mir über alle Hürden hinweggeholfen haben.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Schwester, Eva, meiner besseren Hälfte, bedanken, die mir immer den Rücken gestärkt hat, mich immer, wenn es nötig war, motiviert hat und zu jedem Zeitpunkt hinter mir gestanden hat. Du bist einfach die beste Schwester und persönliche „Cheerleaderin“, die man sich wünschen kann! Danke DIR für alles!!

Meinem Freund Phillip möchte ich ebenfalls meine tiefe Dankbarkeit aussprechen. Seine unermüdliche Unterstützung, Geduld, Einsicht und Liebe haben mir die Kraft gegeben, dieses Studium erfolgreich abzuschließen.

Ihr alle wart mir immer eine große Stütze und meine Cheerleader, die mich immer wieder aufs Neue motiviert haben, nicht aufzugeben. Danke euch allen für eure Unterstützung und euer Vertrauen in mich!

Schließlich danke ich allen Quellen und Experten, deren Arbeit und Erkenntnisse ich in meiner Diplomarbeit nutzen konnte. Ihre Beiträge haben einen unverzichtbaren Beitrag zur Qualität meiner Arbeit geleistet.

Diese Diplomarbeit wäre ohne die großzügige Unterstützung und Ermutigung dieser Personen nicht möglich gewesen. Ihnen allen gebührt mein aufrichtiger Dank.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Einführung der Antibabypille im Jahr 1960 als wirksame, koitalunabhängige Verhütungsmethode revolutionierte Generationen und galt als Meilenstein für die öffentliche Gesundheit. Weltweit ist die kombinierte hormonelle orale Verhütungspille (KOK) die am zweithäufigsten verwendete Form der reversiblen Empfängnisverhütung und hat von allen modernen Methoden die größte geografische Verbreitung. Mit einem Pearl Index von etwa 0,3 haben alle KOK-Präparate eine vergleichbare Wirksamkeit und sind daher hochwirksam zur Verhinderung einer (ungewollten) Schwangerschaft. Derzeit gibt es drei Arten oraler Verhütungspillen: die kombinierten Östrogen-Progesteron-Pillen, die reinen Progesteron-Pillen und Pillen zur Dauer- und Langzeitanwendung. Diese variieren in der Dosis und Art des Östrogens, der Dosis und Art des Gestagens, dem Verabreichungsregime und dem Verabreichungsweg. KOK unterdrücken die Sekretion von LH und FSH, um den Eisprung zu verhindern und bieten einen sicheren, wirksamen und reversiblen Schutz vor einer ungewollten Schwangerschaft.

Ziel: Ziel dieser Diplomarbeit ist es, einen Überblick über die unterschiedlichen Verhütungsmethoden, im Speziellen über die Antibabypille, zu schaffen und diese gegenüberzustellen, um infolgedessen eine Aussage über die zukünftige Entwicklung beziehungsweise den zukünftigen Trend im Bereich der Empfängnisverhütung treffen zu können.

Methoden: Für diese Übersichtsarbeit wurden wissenschaftliche Artikel und Publikationen von Studien herangezogen. Die Literaturrecherche erfolgte über Onlinedatenbanken wie „PubMed“, „Google Scholar“, „Cochrane Library“, sowie UptoDate, ClinicalTrials.gov, ScienceDirect und Univadis.

Ergebnisse: Das Absetzen der Antibabypille und der Umstieg auf andere Methoden ist heute im 21. Jahrhundert ein viel diskutiertes Thema und beruht häufig auf der Skepsis bezüglich der Nebenwirkungen der Pille und dem mangelhaften oder fehlenden Informationsaustausch zwischen dem*der verschreibenden Arzt*Ärztin und der Patientin. Dennoch überwiegen die positiven Aspekte der KOK deutlich, besonders wenn sie korrekt angewendet und individuell abgewogen werden. Sie bieten hohe Wirksamkeit bei der Verhinderung ungewollter Schwangerschaften und können das Risiko für Eierstock-, Endometrium- und

Darmkrebs reduzieren sowie Akne behandeln. Trotz dieser Vorteile gibt es auch Risiken wie ein in vielen wissenschaftlichen Studien bestätigtes erhöhtes VTE-Risiko. Der Zusammenhang zwischen KOK und dem Auftreten eines Mammakarzinoms ist, aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse, unklar. Studienergebnisse zu Nebenwirkungen wie Depression, Libidoverlust und Akne variieren signifikant und können von individuellen Faktoren beeinflusst werden. Eine lang anhaltende Beeinträchtigung der Konzeption nach Beendigung einer hormonellen Kontrazeption konnte nicht nachgewiesen werden. Die Rückkehr der Fruchtbarkeit nach Absetzen von KOK ähnelt der nach Barrieremethoden oder der ohne Verhütung und ist innerhalb von zwölf Monaten nach dem Absetzen der hormonellen Kontrazeption nachgewiesen worden.

Schlussfolgerungen: KOK stellen eine effektive, unter Beachtung einiger wichtiger Faktoren sichere Option zur Empfängnisverhütung dar. Es ist jedoch von entscheidender Bedeutung, Nutzen und Risiken individuell zu bewerten und kontinuierlich zu überwachen. Die zukünftige Forschung wird sich auf verbesserte Verhütungsmethoden konzentrieren, die die Sicherheit und Wirksamkeit maximieren und Nebenwirkungen minimieren sollen. Dies schließt auch die Entwicklung männlicher Verhütungsmethoden ein, die auf der Hemmung der Spermatogenese basieren könnten.

Abstract

Background: The introduction of the birth control pill in 1960 revolutionized generations as an effective, coitus-independent contraceptive method, marking a milestone in public health. Globally, combined hormonal oral contraceptives (COC) rank as the second most widely used form of reversible contraception and have the broadest geographical distribution among modern methods. With a Pearl Index of approximately 0.3, all COC formulations demonstrate comparable efficacy, making them highly effective in preventing pregnancy. Currently, there are three types of oral contraceptive pills: combined estrogen-progestin pills, progestin-only pills, and pills for extended and long-term use. These vary in estrogen type and dosage, progestin type and dosage, administration regimen and route of administration. COCs suppress LH and FSH secretion to prevent ovulation and provide not only secure, effective, and reversible protection against unintended pregnancy but also non-contraceptive health benefits.

Aim: The aim of this diploma thesis is to provide an overview of different contraceptive methods, specifically focusing on the birth control pill, to compare them and thereby make projections about the future trends in contraception.

Methods: For this literature research, scientific articles, papers and study publications were reviewed, using online databases such as PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, as well as UptoDate, ClinicalTrials.gov, ScienceDirect, and Univadis.

Results: Discontinuation of the birth control pill and switching to other methods is a widely discussed topic in the 21st century, often driven by concerns about pill side effects and inadequate information exchange between prescribing physicians and patients. Nevertheless, the benefits of COCs outweigh the negatives significantly, particularly when used correctly and assessed individually. They offer high efficacy in preventing unintended pregnancies and can reduce the risk of ovarian, endometrial, and colorectal cancers and in treating acne. Despite these advantages, there are risks such as an increased VTE risk confirmed in numerous scientific studies. The association between COCs and breast cancer incidence remains unclear due to conflicting study findings. Study results on side effects like depression, loss of libido, and acne vary significantly and can be influenced by individual factors. Long-term impairment of conception following cessation of

hormonal contraception has not been scientifically proven. The return of fertility after discontinuation of COC is similar to that after barrier methods or no contraception and has been demonstrated within twelve months after discontinuation of hormonal contraception.

Conclusion: COCs represent an effective and safe option for contraception, taking into account several important factors. It is crucial to assess benefits and risks individually and to monitor continuously. Future research will focus on improving contraceptive methods to maximize safety and efficacy while minimizing side effects. This includes the development of male contraceptive methods based on spermatogenesis inhibition.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	V
INHALTSVERZEICHNIS	VII
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNGEN	IX
1 EINLEITUNG	1
1.1 HISTORISCHE ENTWICKLUNG.....	1
1.2 EPIDEMIOLOGIE UND DEMOGRAPHISMUS.....	7
1.3 DIE HORMONELLE EMPFÄNGNISVERHÜTUNG UND DIE DEFINITION DER KLASSISCHEN ANTIBABYPILLE ALS KOMBINATIONSPRÄPARAT DER HORMONELLEN KONTRAZEPTION	9
1.3.1 <i>Präparatklassen und Wirkmechanismen</i>	9
1.3.2 <i>Kontrazeptive und nicht-kontrazeptive Wirkungen</i>	13
1.3.3 <i>Kombinierte orale Kontrazeptiva – die „klassische“ Antibabypille</i>	15
1.3.4 <i>Weitere hormonelle Kontrazeptionspräparate und Applikationsformen</i>	18
1.3.4.1 Gestagen-Implantate	18
1.3.4.2 Intrauterinpressare (IUP; Synonym „Spirale“)	19
1.3.4.3 Injektionspräparate/Depot-Spritze	21
1.3.4.4 Minipille/Gestagenpille	22
1.3.4.5 Transdermales Pflaster	23
1.3.4.6 Vaginalring	24
1.3.4.7 Notfallverhütung	26
2 MATERIAL UND METHODEN	28
3 ERGEBNISSE UND RESULTATE	29
3.1 ALLGEMEINES.....	29
3.2 VORTEILE KOMBINierter ORALER KONTRAZEPTIVA	29
3.2.1 <i>Prävention von Eierstockkrebs und Endometriumkrebs</i>	30
3.2.2 <i>Benigne Brustveränderungen</i>	31
3.2.3 <i>Linderung von Menstruationsstörungen</i>	31
3.3 NEBENWIRKUNGEN UND KONTRAINDIKATION DER HORMONELLEN KONTRAZEPTION IM SPEZIELLEN DER KLASSISCHEN ANTIBABYPILLE.....	32
3.3.1 <i>Thromboserisiko</i>	35
3.3.2 <i>Brustkrebsrisiko</i>	40
3.3.3 <i>Depression</i>	44
3.3.4 <i>Libidoverlust</i>	48
3.3.5 <i>Akne vulgaris</i>	51
3.3.6 <i>Unfruchtbarkeit nach jahrelanger hormoneller Kontrazeption</i>	53

3.4	ALTERNATIVE NON-HORMONELLE KONTRAZEPTIVE METHODEN	56
3.4.1	<i>Fruchtbarkeitsbewusstsein basierende Methoden der Familienplanung (FABM) und die natürliche Familienplanung (NFP)</i>	56
3.4.1.1	Physiologische Grundlagen der FABM und der NFP	58
3.4.1.2	Kalendermethode	58
3.4.1.3	Basalkörpertemperatur	59
3.4.1.4	Zervixschleim	60
3.4.1.5	Symptothermale Methode - Fruchtbarkeitsbewusstsein	61
3.4.1.6	Laktations-Amenorrhoe-Methode (LAM) - Stillzeit	61
3.4.1.7	Coitus interruptus (lat. unterbrochener Geschlechtsverkehr).....	62
3.4.2	<i>Barrieremethoden oder mechanische Verhütungsmittel</i>	62
3.4.2.1	Männliches und weibliches Kondom	63
3.4.2.2	Diaphragma und Portiokappe.....	63
3.4.2.3	Verhütungsschwamm.....	64
3.4.2.4	Spermizide	64
3.4.2.5	Mikrobizide	64
3.4.3	<i>Postkoitale Kontrazeption – Verhütung beim Mann</i>	65
3.4.3.1	Vasektomie.....	65
3.4.3.2	Kondome	66
3.4.4	<i>operative Methoden</i>	67
3.4.5	<i>Aktuelle Forschungslage zur weiblichen und männlichen Empfängnisverhütung</i>	70
3.4.5.1	Weibliche Ansätze	71
3.4.5.2	Männliche Ansätze - Hormonelle Verhütungsmittel für den Mann	73
3.4.5.3	Nicht-hormonelle Verhütungsmittel für den Mann	75
3.4.5.4	Reversible Gefäßverschlussmethoden	76
4	DISKUSSION	79
5	LITERATURVERZEICHNIS	86

Abkürzungen und deren Erklärungen

µg	Mikrogramm
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
BBT	Basaltemperatur
BMD	bone mineral density
BMI	Body-Mass-Index
BRCA1/2	BReastCAncer-Gene
COC	Combined hormonal oral contraceptives
CVT	cerebrale venöse Thromboembolie
DMPA	Depot-Medroxyprogesteronacetat
DRSP	Drospirenon
DSG	Desogestrel
E2	Östradiol
EE	Ethinylestradiol
EMA	European Medicines Agency
ENG	Etonogestrel
ESSM	Eduction and Science in Sexual Medicine
FAB(M)	Fertility Awareness Based (Method)
FDA	Food and Drug Administration
FSFI	Female Sexual Function Index
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GSD	Gestoden
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard Ratio
IARC	International Agency for Research on cancer
IUB	Intrauterinball
IUP	Intrauterinpessar
IVD	Intravasalgerät
KI	Konfidenzintervall
KOK	kombinierte orale Kontrazeptiva
LARC	long acting reversible contraceptives

LH	luteinisierendes Hormon
LNG	Levonorgestrel
LNG-IUS	Levonorgestrel-freisetzenden Intrauterinensystems
Mamma-Ca	Mammakarzinom
MAO	Monoaminoxidase
MTD	maximal tolerierte Dosis
NFP	Natürliche Familienplanung
NNT	number needed to treat
NOWAC	norwegische Frauen- und Krebsstudie
NSV	No-Skalpel-Vasektomie
OC	orales Kontrazeptivum
OR	Odds Ratio
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PMDD	Prämenstruelle dysphorische Störung
POC	Progestin-only Contraceptives
PPFA	Planned Parenthood Federation of America
QS	Quinacrine-Sterilisation
QS-F	Female Sexual Quotient
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RM	Rhythmusmethode
RR	relatives Risiko
SHBG	Sexualhormon-bindendes-Globulin
SMA	Styrolmaleinsäureanhydrid
STD	sexual transmitted diseases
STI	sexual transmitted infections
STM	Symptothermale Methode
TE	Testosteronenanthat
VTE	venöse Thromboembolie
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Die Einführung der kombinierten hormonellen oralen Verhütungspille, auch kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) genannt, als wirksame, koitalunabhängige Verhütungsmethode revolutionierte Generationen und galt als ein Meilenstein für die öffentliche Gesundheit (1). In der Geschichte der Medizin wurden viele Medikamente auf den Markt gebracht, nur einige von ihnen waren gekommen, um zu bleiben, so auch das innovativste Medikament des letzten Jahrhunderts, die Antibabypille, kurz die „Pille“ genannt (2). Die Intention der Entwicklung der Antibabypille bestand darin den Menstruationszyklus zu regulieren und dessen physiologische Funktion zu unterdrücken (3). Die „Pille“ wird weltweit von Hunderten Millionen Frauen verwendet um ungewollte Schwangerschaften und die damit verbundenen Folgen wie unsichere Abtreibungen sowie mütterliche Morbidität und Mortalität zu verhindern (1). Derzeit gibt es drei Arten oraler Verhütungspillen: die kombinierten Östrogen-Progesteron-Pillen, die reinen Progesteron-Pillen und Pillen zur Dauer- und Langzeitanwendung (4). Weltweit ist die kombinierte orale Empfängnisverhütung die am zweithäufigsten verwendete Form der reversiblen Empfängnisverhütung und hat von allen modernen Methoden die größte geografische Verbreitung (1).

1.1 Historische Entwicklung

Die Einführung der Antibabypille im Jahr 1960 revolutionierte die Möglichkeiten der Empfängnisverhütung und löste eine lebhafte Diskussion in der naturwissenschaftlichen und sozialwissenschaftlichen Literatur, aber auch in den Medien aus (5). Sie stieß jedoch auch auf Widerstand, insbesondere von der katholischen Kirche, die aufgrund der Jahrhunderte alten augustinischen Lehre daran festgehalten hatte, dass Sex nur als Mittel der Reproduktion erlaubt sein sollte (3). Die wichtigste empfängnisverhütende Wirkung der Pille besteht darin, den Eisprung zu hemmen, da zum Zeitpunkt der Entwicklung der Pille eine Aufklärung über die komplexe Regulierung des Eisprungs und des Menstruationszyklus noch ausständig war, kann man die Entdeckung der Pille durchaus als kleines Wunder bezeichnen (3,5,6).

Die Geburt der Pille war das Ergebnis einer Kombination aus vielen Faktoren wie (i) dem biochemischen Fortschritt bei der Herstellung von Sexualsteroiden und ihren synthetischen Analoga, (ii) zahlreichen Studien zur Wirkung von Sexualsteroiden auf den Eisprung und paradoxerweise (iii) die Suche nach Medikamenten zur Steigerung der Fruchtbarkeit (3). Außerdem spielte der unermüdliche Druck von Margaret Sanger, einer Feministin und Pionierin auf dem Gebiet der Familienplanung, sowie Gründerin der Planned Parenthood Federation of America (PPFA), und die finanzielle Unterstützung ihrer Freundin Katherine McCormick, die Frau des Erfinders der mechanischen Erntemaschine und nicht zuletzt wie auch bei so vielen anderen Erfindungen der Zufall eine große Rolle (3,6,7). Es war bereits seit mehreren Jahrzehnten bekannt, dass Sexualhormone den Eisprung bei Tieren unterdrücken können (3). Ludwig Haberlandt, ein österreichischer Physiologe, stellte bereits 1921 fest, dass Kaninchen und Meerschweinchen nach der Transplantation von Eierstöcken von trächtigen Tieren vorübergehend unfruchtbar wurden. Diese Experimente ebneten den Weg für pharmakologische Studien zur anovulatorischen Wirkung von Progesteron auf den Eisprung (3).

Einer der wichtigsten Namen in der Entwicklung der Pille ist jedoch der des Biologen Gregory Pincus, der als Agrarwissenschaftler begann, sich aber später auf das Gebiet der Reproduktions- und Hormonbiologie konzentrierte (3). Weitere Untersuchungen auf dem Gebiet der anovulatorischen Wirkung von Progesteron auf Sexualsteroiden, sowie der Einfluss der beiden Frauenrechtlerinnen Margaret Sanger und Katharine McCormick, die Pincus 1951 eine Spende von zwei Millionen Dollar für die Forschung zu hormonellen Verhütungsmitteln zur Verfügung stellte, gaben den Anstoß die Erkenntnisse aus Tierversuchen für die hormonelle Empfängnisverhütung beim Menschen umzusetzen (3,5,7). Katharina McCormick finanzierte auch die ersten klinischen Studien mit der Pille, die von Doktor John Rock, einem Gynäkologen und Experten für die Behandlung von Unfruchtbarkeit, durchgeführt wurden (7). Rock behandelte seine Patienten zunächst in seiner Privatpraxis und versuchte durch die orale Verabreichung hoher Dosen Östrogen (Diethylstilboestrol) und Progesteron bei unfruchtbaren Frauen eine Scheinschwangerschaft herbeizuführen (3). Seine Experimente auf diesem Gebiet ergaben, dass hohe Dosen von Sexualsteroiden das Wachstum der Gebärmutter und der Eileiter förderten und so die Fruchtbarkeit wiederherstellten und den Eisprung unterdrückten (3). Pincus und Rock teilten ihre Erkenntnisse und kamen

zum Entschluss ein orales Kontrazeptivum zu entwickeln (3). Rock konnte schließlich zusätzlich zur Unterdrückung des Eisprungs nachweisen, dass eine tägliche Dosis von zehn Milligramm Norethynodrel auch eine Durchbruchblutung hemmte. Dies bereitete den Weg für die ersten Versuche zur Empfängnisverhütung bei Frauen, bei denen Norethynodrel der einzige Wirkstoff der Pille war (3). Die erste groß angelegte Studie mit der Antibabypille wurde 1956 in Puerto Rico mit 200 Frauen unter der Aufsicht von Doktor Edris Rice-Wray durchgeführt (7). Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel und Kopfschmerzen, die von den Frauen beschrieben wurden, wurden allerdings als unzuverlässig deklariert und nicht in die Studienergebnisse miteinbezogen (2). Mit der Entdeckung, dass Mestranol, ein synthetisches Östrogen, Durchbruchblutungen reduzieren konnte, wurden Mestranol und anschließend sein aktiver Metabolit Ethinylestradiol (EE) zum gereinigten Norethynodrel in den Verhütungspillen hinzugefügt, dies führte zur Geburt der ersten Verhütungspille, Enovid (3). Enovid wurde bereits 1957 von der Federal Drug Administration (FDA) zur Behandlung von Menstruationsstörungen zugelassen, ehe sie schließlich im Mai 1960 auch als Verhütungsmittel zugelassen wurde (3). Sie enthielt ursprünglich 150 mg Mestranol und 9,85 mg vom Gestagen Norethynodrel (7).

Um die oralen Kontrazeptiva (OC) für Frauen, Ärzte und Kirchen akzeptabel zu machen, kamen Princus und weitere andere Wissenschaftler*innen zum Schluss, dass der OC-Zyklus den natürlichen Menstruationszyklus nachahmen sollte, mit einem OC-Zyklus von 21 Tagen Medikamenteneinnahme, gefolgt von einer siebentägigen Pause (8).

Die Pille als Verhütungsmittel wurde schnell angenommen, wenn gleich die Bereitstellung von Verhütungsmitteln anfangs noch gesetzlich strafbar war (3). Im Jahr 1962 nahmen schätzungsweise 1,7 Millionen amerikanische Frauen Enovid ein (5). Es dauerte jedoch weitere zehn Jahre bis unverheiratete Frauen in den Vereinigten Staaten der Zugang zu OCs gestattet wurde, in Japan wurde die Pille erst 1999 zur Anwendung zugelassen (3). Die Verfügbarkeit der Pille trug maßgeblich, neben vielen anderen Ereignissen, zur Gleichberechtigungsbewegung für Frauen in den 1960er und 1970er Jahren bei (6).

Bald nach der Einführung der ersten Pille traten jedoch auch Nebenwirkungen auf, die auf die hohen Dosen von Sexualsteroiden zurückzuführen waren (5). Als erste alarmierende Nebenwirkungen wurden vor allem die thromboembolischen

Erkrankungen genannt, dazu zählen das Blutgerinnsel und die Lungenembolie (5). Der erste gemeldete Fall einer thromboembolischen Erkrankung im Jahr 1961 ereignete sich bei einer Frau, die Enovid wegen einer Menstruationsstörung und nicht zur Empfängnisverhütung einnahm (5). In den Vereinigten Staaten wurden 1962 132 Berichte über Frauen mit einer Thromboembolie gemeldet, darunter elf Todesfälle (6). Ein großes Problem, das von den Medien aber auch von Ärzt*innen schwer kritisiert wurde, war die mangelhafte Aufklärung über die möglichen Folgen und Risiken der Pille (5). Aus diesem Grund wurden auch diverse Risikofaktoren in Kombination mit der Antibabypille untersucht, wodurch Vorerkrankungen wie Bluthochdruck und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sowie Nikotinabusus als Risikofaktoren identifiziert wurden und eine selektivere Patientenauswahl ermöglichten (3,6). In Großbritannien hatte die Warnung des Ausschusses für Arzneimittelsicherheit aus dem Jahr 1969 vor Pillen mit höherem Östrogendosen offenbar zu einer konsequenten Pillenangst geführt, mit einem Anstieg der Geburtszahlen um 3,7%, dem ersten Anstieg seit fünf Jahren (5). Die PPFA befürchtete eine ähnliche Reaktion in den Vereinigten Staaten und startete eine konzentrierte Aufklärungskampagne in den Medien (5). Die Pillenangst führte auch dazu, dass die Pharmakonzerne ihr Hauptaugenmerk auf das Verhältnis der Steroidmenge legten, sodass es in den 1960er und 1970er Jahren zu einer schrittweisen Reduktion der Ethinylestradiol-Dosis von fünfzig auf dreißig, danach auf zwanzig und fünfzehn Mikrogramm kam (5,6). Diese Formulierungsveränderungen und Dosisreduktionen wurden mit der Einführung einer reinen Gestagenpille im Jahr 1973 und der Einführung von Kombinationspillen mit nur 20 Mikrogramm Östrogen im Jahr 1974 fortgesetzt (6). Auf die ursprüngliche sequenzielle oder einphasige Pille folgten sogenannte zweiphasige und dreiphasige Formulierungen, die die Gesamtdosis von Steroiden in jedem Zyklus reduzieren und den Menstruationszyklus besser nachahmen sollten (9). Langzeitpillen und Dauerpillen wurden erstmals in den 1960er und 1970er Jahren untersucht und von Gynäkologen in Off-Label-Form zur Behandlung von Menstruationsstörungen wie Menorrhagie und Dysmenorrhoe sowie gynäkologischen Erkrankungen wie Endometriose verschrieben (10). Ende der 1990er Jahre wurde das erste kombinierte orale Kontrazeptivum (KOK) mit verkürztem hormonfreiem Intervall eingeführt. Anschließend wurden Regime mit 24 Tagen Östrogenen und Gestagenen gefolgt von vier Tagen Placebo eingeführt (9). Diese

Verabreichungsschemata ermöglichten außerdem die Senkung der pro Zyklus eingenommenen Gesamtdosis an Gestagenen und waren mit weniger Nebenwirkungen verbunden, wie zum Beispiel Übelkeit, Blähungen und Brustspannen, auch die prothrombotische Wirkung und die Negativschlagzeilen wurden weniger (3,5,9). Der Fokus lag fortan auf anderen möglichen Folgen der Pille, sowohl positive als auch negative, dazu gehörten insbesondere das Krebsrisiko und die Krebsprävention (3). Weiters wurde der Nutzen der Pille bei der Vorbeugung von Endometrium- und Eierstockkrebs nachgewiesen (3,5).

Die Suche nach Gestagenen mit minimaler androgener und metabolischer Wirkung läutete die bedeutendste Änderung in der Formulierung der Pille im Jahr 1989 und 1992 seit der Reduktion der Östrogendosis ein (3,5). Es kam zur Einführung von Pillen mit Gestagenen der dritten Generation, wie Gestoden und Desogestrel (3). Erste Studien zu Pillen mit Gestagenen der dritten Generation zeigten jedoch ein erhöhtes Risiko einer venösen Thromboembolie im Vergleich zur Verwendung von Gestagenen der zweiten Generation (3,5).

Die Debatte über die Sicherheit der Pille und die anhaltende Debatte über die Interpretation epidemiologischer Daten zum Thromboembolierisiko der Pille ist bis dato nicht zum Erliegen gekommen (5). Trotz dieser Bedenken überwiegen jedoch die gesundheitlichen Vorteile der Pille den Risiken, einschließlich des Schutzes vor Krebs und anderen gynäkologischen Erkrankungen (2,3). Die Skepsis gegenüber der OCs durch Erkenntnisse aus dem vergangenen Jahrhundert, wie etwa der Tatsache, dass ein Großteil der Forschung von Pillenherstellern selbst unterstützt oder sogar durchgeführt wurden, war groß und schürte große Kritik und Angst (2). Um Frauen mehr Wahlmöglichkeiten zu bieten, wurden um die Jahrtausendwende viele neue Verhütungstechnologien eingeführt, wie das transdermale Pflaster und der Vaginalring (2,5). Die Forschung konzentrierte sich immer mehr auf die Reduktion der Dosen und der Entwicklung neuer Gestagenformulierungen, um Nebenwirkungen zu reduzieren (6). Die parenterale Verabreichung von Sexualsteroiden, vor allem Östrogen, hatte zu diesem Zeitpunkt in der Hormonersatztherapie bereits eine lange Tradition. Der vermeintliche Vorteil dieses Weges ist die Vermeidung des First-Pass-Effekts durch die Leber (3). Es wurden weiters völlig andere chemische Gestagenformulierungen synthetisiert, beispielsweise Dienogest, welches weder androgene, noch östrogene und mineralokortikoide Eigenschaften aufweist oder Drospirenon, ein Spironolacton-

Analogon mit einer antimineralkortikosteroiden, einer mäßigen antiandrogenen und einer antialdosteronistischen Wirkung, welches speziell für die orale Empfängnisverhütung bei Frauen geeignet ist, die bei der Einnahme der klassischen Antibabypillen über Flüssigkeitsansammlungen und Gewichtszunahme klagen (3). Forschungen bei denen Ethinylestradiol durch das natürliche Östrogen Östradiol ersetzt wurden und werden bis heute noch durchgeführt, um mögliche zusätzliche Vorteile durch die Einbeziehung des natürlichen Östrogens anstelle des synthetischen Ethinylestradiol in der klassischen Antibabypille aufzuzeigen und Nebenwirkungen zu reduzieren, ohne die Wirksamkeit zu beeinträchtigen. (3,5)

Als weitere Folge der epidemiologischen Kontroversen der 1990er Jahre verlangten neue Vorschriften der FDA und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) von den Pillenherstellern die Erstellung großer prospektiver Kohortenstudien als Voraussetzung für die Markteinführung neuer Verhütungsmittel (5). Trotz Bemühungen, die Sicherheit zu bestätigen und zu belegen, blieb das Thromboserisiko bei einigen Pillen bestehen, was zu einer erneuten Verwirrung und Kontroversen führte (5). Medien spielten eine wichtige Rolle bei der Verbreitung von Informationen über die Antibabypille, jedoch wurden diese lückenhaft und nicht ausführlich dargestellt. (5)

Die zahlreichen gesundheitlichen Vorteile von OCs überwiegen bis heute den Risiken. Unter anderem ist die Schutzwirkung der kombinierten OCs gegen Eierstock- und Endometriumkarzinome, sowie in geringerem Maße auch gegen Darmkrebs unangefochten (3). Die Pille reduziert auch das Auftreten von gutartigen Brustkrankungen, funktionellen Eierstockzysten, entzündlichen Erkrankungen des Beckens, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern, Eileiterschwangerschaften und Eisenmangelanämie (3). Weiters kann sie auch zur Behandlung anderer gynäkologischer Erkrankungen wie Dysmenorrhoe, unregelmäßiger oder übermäßiger Blutungen, Akne, Hirsutismus und Endometriose-bedingter Schmerzen verschrieben werden (3). Die Häufigkeit von Hysterektomien aufgrund unkontrollierbarer Blutungen ist erheblich gesunken (2). Es besteht kein Zweifel, dass Östrogene das Risiko einer Thromboembolie um das Zwei- bis Vierfache erhöhen (3). Obwohl epidemiologische Studien darauf hindeuten, dass die thrombogene Wirkung von Östrogenen durch die Art des assoziierten Gestagens beeinflusst wird, wird immer noch diskutiert, ob auch ein

Erstbenutzereffekt und/ oder eine bevorzugte Art der Verschreibung einen Einfluss auf die Wirkung haben (3).

Verbesserte Beratungsrichtlinien und Aufklärungsrichtlinien sowie individuelle Entscheidungsfindungen zwischen Ärzt*innen und Patient*innen tragen dazu bei, dass Frauen die Pille heute besser akzeptieren und nutzen können (2,9,11).

1.2 Epidemiologie und Demographismus

Heutzutage werden laut einem Bericht der Vereinten Nationen aus dem Jahr 2019 kombinierte orale Kontrazeptiva von mehr als 151 Millionen Frauen weltweit verwendet, dies entspricht einem Anstieg von 55,7% gegenüber dem Jahr 1994 (12). Die Anzahl der Frauen, die orale Kontrazeptiva als Verhütungsmethode verwendeten, stieg von 97 Millionen auf 151 Millionen innerhalb eines Zeitraumes von 1994 bis 2019 mit einer steigenden Prävalenz weltweit (12). Sie gelten als die häufigste Verhütungsmethode in den Industrieländern und die dritthäufigste in Entwicklungsländern (7,9). Die höchste Prävalenz von Konsumenten weisen europäische Länder auf (12). Vom Großteil der Frauen wird die kombinierte orale Verhütungspille als Mittel der Wahl zur Kontrazeption eingenommen, rund 14% aller Frauen verwenden sie jedoch aus nicht empfängnisverhütenden Gründen (4). Im Jahr 2009 betrug der durchschnittliche weltweite Prozentsatz der verheirateten oder in einer Partnerschaft lebenden Frauen, die Verhütungsmittel anwenden, 62,7% (7). In stärker entwickelten Regionen lag sie bei bis zu 72,4% und in weniger entwickelten Ländern bei nur 31,4% (7). Der weltweite Durchschnittsanteil von 62,7% setzt sich wie folgt zusammen: 56,1% verwenden moderne Methoden und 6,6% verwenden herkömmliche Methoden (7). Zu den modernen Verhütungsmethoden zählen die Sterilisation der Frau (18,9%), die Empfängnisverhütung durch den Mann (2,4%), die kombinierten oralen Kontrazeptiva oder die Pille (8,8%), die Injektion (3,5%), das Hormonimplantat (0,3%), die Spirale (14,3%), das Kondom (7,6%) und die vaginalen Barrieremethoden (0,2%) (7).

In den Industriestaaten war die Nutzung moderner Verhütungsmittel von Anfang an höher als in Entwicklungsländern (13). Eine aktuelle Umfrage zur Verbreitung von Verhütungsmethoden in fünf europäischen Ländern (Frankreich, Deutschland,

Italien, Spanien und das Vereinigte Königreich) ergab, dass 77% aller Frauen im gebärfähigen Alter regelmäßig eine Verhütungsmethode anwendeten (13). Im Hinblick auf die Wahl des Verhütungsmittels verwendeten 30% ein orales Kontrazeptivum (OC), 20% der Frauen verhüteten mittels Kondom durch den Partner, 11% verließen sich auf eine reversible Langzeitverhütung, bei weiteren 11% wurde einer der Partner sterilisiert und rund 6% der Frauen verhüteten mittels „traditionellen, natürlichen Methoden“ (13). Bei der Wahl des Verhütungsmittels fällt ein länderspezifischer Unterschied auf, demnach ist der Anteil der Verwendung von OCs in Deutschland, Frankreich und dem Vereinigten Königreich höher als in Italien und Spanien (13). In Deutschland betrug der Anteil der Frauen, die OCs aktuell nutzen oder zu irgendeinem Zeitpunkt in ihrem Leben schon einmal genutzt haben 89%, in Frankreich und Großbritannien 85%, in Spanien 55% und in Italien lag die Rate bei nur mehr 50% (13). In den USA gaben 25% aller befragten Frauen im Alter von 15 bis 44 Jahren an zum derzeitigen Zeitpunkt mit der Pille als Mittel der Wahl zu verhüten (4). In den Entwicklungsländern variiert der Einsatz von Verhütungsmitteln erheblich, sowie auch die Anwendungshäufigkeit und die Fruchtbarkeitsraten (7). So betrug die Prävalenz von Verhütungsmitteln im Jahr 2009 in Asien 60% und im lateinamerikanischen und karibischen Raum rund 67%, während die Prävalenz von Verhütungsmitteln in Afrika bei insgesamt 22% liegt und südlich der Sahara bei 16% (7). Darüber hinaus haben in mindestens 46 Ländern 20% der verheirateten oder in einer Partnerschaft lebenden Frauen im gebärfähigen Alter keinen Zugang zu Verhütungsmitteln (7). Auch ein deutlicher Unterschied der Geburtenrate ist zu erkennen, diese reicht von 2,3 Kindern pro Frau in Vietnam bis zu 7,2 Kindern in Niger (13). Global betrachtet kann man einen Rückgang der Geburtenrate verzeichnen, diese ist von 4,7 Geburten in den frühen 1970er Jahren auf 2,6 Geburten gegen Ende der 2000er Jahre gesunken, hauptsächlich durch den Gebrauch von Verhütungsmitteln (14,15).

Trotz der Vielzahl der verfügbaren Methoden zur Empfängnisverhütung konnte man nachweisen, dass vier Verhütungsmittel fast dreiviertel aller verwendeten Verhütungsmittel ausmachen: (i) die Sterilisation der Frau, (ii) orale Kontrazeptiva, (iii) Injektionspräparate und (iv) Intrauterinpressare (IUPs) (13).

1.3 Die hormonelle Empfängnisverhütung und die Definition der klassischen Antibabypille als Kombinationspräparat der hormonellen Kontrazeption

Weltweit sind kombinierte orale Kontrazeptiva die am zweithäufigsten verwendete Form der reversiblen Empfängnisverhütung und weisen von allen modernen Methoden die größte geografische Verbreitung auf (1). Die kombinierte orale Empfängnisverhütung bietet den Anwenderinnen eine Reihe erheblicher Vorteile (1). KOK bieten nicht nur einen sicheren, wirksamen und reversiblen Schutz vor einer Schwangerschaft, sondern Anwenderinnen profitieren auch von zusätzlichen, nicht-verhütungsbedingten, gesundheitlichen Vorteilen aus ihrer Anwendung (1). Die korrekte, konsequente Anwendung von KOK unterbricht die normale Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse, indem die Sekretion des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) unterdrückt wird, um in erster Linie den Eisprung zu verhindern (10,16). Zu den weiteren empfängnisverhütenden Wirkungen, die auf die Gestagenexposition zurückzuführen sind, gehören Endometriumatrophie, Verdickung des Zervixschleims und verminderte Eileitermotilität (16). Obwohl Gestagene den größten empfängnisverhütenden Nutzen bieten, stabilisiert Östrogen das Endometrium, um Durchbruchblutungen zu minimieren, und verstärkt die Wirkung von Gestagenen, was niedrigere Dosen für den Verhütungsschutz ermöglicht (16). Die Östrogenkomponente von oralen Kontrazeptiva hemmt weiters direkt die Sekretion des follikelstimulierenden Hormons und begrenzt so die Entwicklung des dominanten Ovulationsfollikels (10). Die Gestagenkomponente der kombinierten oralen Kontrazeptiva unterdrückt die Sekretion des luteinisierenden Hormons stark und verhindert so den LH-Anstieg, der den Eisprung auslöst (10).

1.3.1 Präparatklassen und Wirkmechanismen

Gestagene/ Progesteron

Der größte Teil der empfängnisverhütenden Wirkung bei systemisch wirkenden hormonellen Methoden ist auf Gestagenverbindungen zurückzuführen (17). Gestagene wirken durch negative Rückkopplung auf den Hypothalamus und hemmen die Freisetzung des Gonadotropin-Releasing-Hormons, was wiederum

die Sekretion des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und die des luteinisierenden Hormons (LH) im Hypophysenvorderlappen verringert (8,15,18). Die Hemmung der Produktion des luteinisierenden Hormons führt zu einer Unterdrückung des Peaks des LH-Spiegels in der Mitte des weiblichen Zyklus, wodurch der Eisprung nicht ausgelöst wird (8,15). Durch die negative Rückkopplung von Gestagenen und das Fehlen einer positiven Rückkopplung von Östrogen (der Follikel produziert Östradiol) wird die Wirkung von Östrogen auf das Endometrium gehemmt, wodurch eine Endometriumatrophie induziert wird (8,15).

Pharmakologische Gestagene wurden durch die Entfernung des neunzehnten Kohlenstoffatoms aus Ethisteron, einem Derivat von Testosteron, hergestellt (10). Bei den in oralen Kontrazeptiva verwendeten 19-Nortestosteron-Gestagenen gibt es zwei Haupttypen: Estrane und Gonane. Gonane haben eine höhere Gestagenaktivität pro Gewichtseinheit als Estrane, sodass für die Wirksamkeit in OC-Formulierungen eine geringere Gonan-Dosierung erforderlich ist (10). Estrane entsprechen den Gestagenen der ersten Generation und umfassen Norethisteron, Norethindron, Ethynodioldiacetat, Lynestrenol und Norethinodrel (15). Gonan-Gestagene werden in zwei Kategorien unterteilt: die Gestagene der zweiten Generation, Levonorgestrel und Norgestrel, und die Gestagene der dritten Generation, Desogestrel, sein aktiver Metabolit Etonogestrel, Gestoden und Norgestimant (7,10,).

Levonorgestrel (LNG) ist ein Gestagen der zweiten Generation und bindet mit hoher Affinität an den Progesteronrezeptor (PR), jedoch nicht an Östrogenrezeptoren und weist keine intrinsische Östrogenaktivitäten auf (19). Es hemmt die Gonadotropinsekretion stark und bindet an Androgenrezeptoren. Außerdem hat es eine vernachlässigbare androgen-anabole Aktivität, aber eine starke Antiöstrogenaktivität (19). Es hat keine glukokortikoide, mineralokortikoide oder antimineralokortikoide Wirkung und da es vom hepatischen First-Pass-Effekt relativ unbeeinflusst ist, bietet es eine hundertprozentige Bioverfügbarkeit der verabreichten Dosis (19). Es wird von der Leber hydrolysiert und nach Konjugation mit Glucuronsäure ausgeschieden (19).

Gestoden (GSD), ein Gestagen der dritten Generation, weist keine nennenswerten androgenen Wirkungen auf, jedoch eine leichte mineralokortikoide Aktivität und eine ausgezeichnete Antiöstrogenaktivität. Da es nahezu keinen hepatischen First-Pass-Effekt aufweist, hat auch GSD eine Bioverfügbarkeit von 100 % (20).

Desogestrel (DSG) ist ein hochwirksames Gestagen mit geringer androgener Aktivität und hoher antigonadotropen Aktivität. Um zu wirken, muss es zunächst in 3-Keto-Desogestrel umgewandelt werden (21).

Drosperinon (DRSP), ein Derivat von 17- α -Spironolacton, hat eine ganz andere Molekülstruktur als andere Gestagene. Es zeichnet sich im Wesentlichen durch eine starke Affinität zu PR (wie natürliches Progesteron) aus (22). Es ist ein Aldosteronantagonist und hat eine natriuretische Wirkung, die der natriumspeichernden Wirkung von EE entgegenwirkt (23). Aus diesem Grund kann DRSP dazu beitragen, Wassereinlagerungen, Gewichtszunahme und erhöhten Blutdruck zu verhindern, die manchmal mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva einhergehen (24). Es hat keine androgenen, östrogenen, glukokortikoiden oder antiglukokortikoiden Wirkungen (25). DRSP ist ein Gestagen mit starker antimineralkortikoider Wirkung (26). Seine Affinität zu Mineralkortikoidrezeptoren ist fünfmal größer als die Affinität zu Aldosteron selbst (26). Dieses Progestin behält die antiandrogenen Eigenschaften von Progesteron bei, ohne androgene, östrogene, glukokortikoide oder antiglukokortikoide Aktivität (26). Es wird in der hormonellen Empfängnisverhütung in monophasischen Formulierungen mit 30 μ g oder 20 μ g EE eingesetzt (26). Hormonelle Verhütungsmittel mit monophasischen Formulierungen (Synonym: einphasisch) enthalten dieselbe Hormonmenge für die gesamte Dauer der dreiwöchigen Kontrazeption gefolgt von einer vier bis sieben Tage dauernden hormonfreien Phase (27).

Wirkmechanismus der Gestagene (7,15):

- Hemmung des Eisprungs durch Unterdrückung des luteinisierenden Hormons (LH);
- Verdickung des Zervixschleims, wodurch der Transport von Spermien behindert wird sowie mögliche Hemmung der Spermienkapazität;
- Behinderung der Implantation durch die Produktion von dezidualisiertem Endometrium mit erschöpften und atrophischen Drüsen;
- Unterdrückung von LH- und FSH-Spitzen in der Mitte des Zyklus;
- Hemmung der Progesteronrezeptorsynthese;
- Verringerung der Ziliaraktivität im Eileiter und der vorzeitigen Luteolyse.

Zu den reinen Gestagenmethoden zählen das subdermale Implantat, die Intrauterinpressare (IUP), die Depot-/3-Monats-Spritze und reine Gestagenpillen (Minipille) (17). Zu den Vorteilen der reinen Gestagenpräparate gehören neben der Verbesserung von Menstruationsbeschwerden, die Wirksamkeit und die Sicherheit der Gestagene, da durch die fehlende Östrogenkomponente Komplikationen, wie die venöse Thromboembolie (VTE) und Herz-Kreislaufkrankungen, verringert werden können (15).

Spezifische nicht-verhütende Vorteile der Progestinpräparate (15,28):

- Verbesserung der Menorrhagie;
- Verbesserung der Dysmenorrhoe;
- Verbesserung prämenstrueller Symptome;
- Abnahme von Endometriumkrebs, Eierstockkrebs und entzündlichen Erkrankungen des Beckens
- Verbesserung der mit Endometriose verbundenen Schmerzen.

Die nicht-orale Verabreichung von Gestagen, in Form von Implantaten und IUPs, bietet eine langfristige, wirksame Empfängnisverhütung (15). Sie ist unabhängig vom täglichen Handeln, nicht koital abhängig und verringert das Risiko einer Eileiterschwangerschaft (28,29).

Östrogene

Östradiol ist das am meisten vom Eierstock produzierte Östrogen, seine Verwendung ist jedoch aufgrund der schlechten Absorption in nicht mikronisierter Form limitiert (10). Durch Hinzufügung einer Ethinylgruppe an Position 17 entsteht eine oral aktive Form des Östradiols und somit ist Ethinylestradiol, neben dem natürlichen Östrogen, das am häufigsten in modernen oralen Kontrazeptiva verfügbare Östrogen (10). Mestranol, ein weiteres oral aktives Östrogen, das in OC verfügbar ist, wird im Körper in Ethinylestradiol umgewandelt (10).

Östradiol wird schnell resorbiert und durchläuft einen intensiven hepatischen First-Pass-Effekt in der Leber, der durch CYP3A4 katalysiert wird (9). Dadurch entstehen die Metaboliten Östron, Östronsulfat und Östronglucuronid (16). Der größte Teil der

Destabilisierung findet in der Darmschleimhaut statt (16). Ungefähr 95% der oralen Dosis werden metabolisiert, bevor sie in den systemischen Kreislauf gelangen (16). Die Halbwertszeit von Östradiol im Plasma beträgt etwa zweieinhalb Stunden, während die terminale Halbwertszeit etwa dreizehn bis zwanzig Stunden beträgt und vom enterohepatischen Kreislauf und den zirkulierenden Spiegeln von Sulfat- und Glucuronid-Metaboliten abhängt (16). Nach Absetzen der Behandlung kehren die Östrogenkonzentrationen innerhalb von zwei bis drei Tagen auf das Grundniveau zurück. Östradiol wird hauptsächlich im Urin ausgeschieden, etwa zehn Prozent werden im Kot ausgeschieden (16). Östrogene dienen in erster Linie der Regulierung der Blutung, hemmen aber auch FSH und verhindern die Bildung des dominanten Follikels. Die meisten Kontrazeptiva, die derzeit auf dem Markt sind, enthalten 35 Mikrogramm Östrogen oder weniger (15).

Wirkmechanismus der Östrogene (15,18):

- Partielle Hemmung des Eisprungs durch die dosisabhängige Unterdrückung des follikelstimulierenden Hormons und des luteinisierenden Hormons;
- Veränderung der Sekrete und zellulären Strukturen des Endometriums innerhalb der Gebärmutter.

1.3.2 Kontrazeptive und nicht-kontrazeptive Wirkungen

Der Pearl-Index (PI) ist ein Maß, das die Wirksamkeit von Verhütungsmitteln beschreibt. Er ist definiert als die Anzahl der Schwangerschaften von sexuell aktiven Frauen, die innerhalb eines Jahres trotz Anwendung eines Verhütungsmittels oder einer Verhütungsmethode auftreten (30). Berechnet wird er mit folgender Formel (30):

$$PI = \frac{\text{Anzahl der Schwangerschaften} \times 1300}{\text{Anzahl der Frauen} \times \text{Anzahl der Menstruationszyklen}}$$

Darüber hinaus ist es üblich, die Wirksamkeit der Empfängnisverhütung bei „typischer“ Anwendung und bei „perfekter“ Anwendung zu unterscheiden (3,30). Diese Wirksamkeit beider Anwendungsarten wird in Prozent angegeben und bezieht sich auf den Prozentsatz der Frauen, die im ersten Jahr trotz individueller Verhütungsmethode ungewollt schwanger werden (31).

Es besteht eine große Lücke zwischen der theoretischen, perfekten Wirksamkeit (Methodenwirksamkeit), die sich der 100%-Marke annähert, und der klinischen Wirksamkeit (typische Anwendungswirksamkeit), die von der Compliance der Patientinnen abhängt (3). Die typische Wirksamkeit bei Verwendung der Pille liegt im ersten Jahr je nach untersuchter Population zwischen 2% und 8%, während die Schwangerschaftsrate bei perfekter Anwendung 0,3% beträgt (3). Die meisten Schätzungen zur Wirksamkeit einer Verhütungsmethode beziehen sich auf das erste Jahr seiner Anwendung, denn je länger eine Frau eine Verhütungsmethode anwendet, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass sie versagt (15). Somit ist die Ausfallrate im zweiten Jahr niedriger als im ersten und die Ausfallrate im fünften Jahr niedriger als im zweiten Jahr (15).

Mehrere Faktoren sind für patientenbedingte Pillenausfälle verantwortlich: Das Auslassen einer oder mehrerer Pillen, der Beginn der Pilleneinnahme zu spät im Zyklus, die Unkenntnis der Vorsichtsmaßnahmen für den Fall eines unbeabsichtigten Abbruchs der Pilleneinnahme, die bewusste Nichtbeachtung der Anweisungen oder die Häufigkeit des Koitus können dafür verantwortlich sein (3,32). In seltenen Fällen wird die Wirksamkeit der Empfängnisverhütung durch eine Malabsorption im Darm aufgrund von Erbrechen oder Durchfall oder durch Wechselwirkungen mit Arzneimitteln beeinträchtigt, die den Östrogen- und/ oder Gestagenspiegel des Verhütungsmittels senken (3).

Da es unmöglich ist, vorherzusagen, ob Frauen eine Methode perfekt anwenden werden, ist es unerlässlich, die typischen Faktoren für Pillenausfälle in der klinischen Beratung zu nennen (15). Methoden die lang wirken und einen Besuch bei einem*einer Arzt*Ärztin erfordern, wie zum Beispiel ein IUP oder ein Implantat, haben sehr wenig Unterschied zwischen perfekter Anwendung und typischer Anwendung und sind daher die effektivsten Methoden der Empfängnisverhütung (15). Die Ausfallrate sowohl bei perfekter Anwendung als auch bei typischer Anwendung für IUP liegt etwa bei 0,2%, beim Implantat sogar bei etwa 0,05% (15). Im Vergleich dazu liegt die Ausfallrate bei reiner Beachtung der fruchtbaren Tage bei perfekter Anwendung bei 0,4-5% und bei typischer Anwendung bei 24% (15). Bei Verwendung keiner Methode liegen beide Formen der Ausfallrate bei etwa 85% (15). Einen größeren Unterschied weist die Verwendung männlicher Kondome als Verhütungsmittel auf, diese Ausfallrate beträgt bei typischer Anwendung 18% und kann jedoch bei perfekter Anwendung auf 2% sinken (15).

1.3.3 Kombinierte orale Kontrazeptiva – die „klassische“ Antibabypille

Die kombinierte orale Empfängnisverhütung (KOK) ist eine wirksame und reversible Verhütungsmethode, die mit einer breiten Verabreichungsmodalität und einer großen Auswahl an Verabreichungsdosen, Formulierungen und Behandlungsschemata einhergeht (33). Die derzeit verfügbare hormonelle orale Empfängnisverhütung ermöglicht die Wahl zwischen Formulierungen, die auf Östrogenen und Gestagenen basieren, die sogenannten Kombinationspillen und solchen, die nur ein Gestagen enthalten (9). Kombinationspillen variieren in der Dosis und Art des Östrogens, der Dosis und Art des Gestagens, dem Verabreichungsregime (einphasig, zweiphasig, dreiphasig oder vierphasig) und dem Verabreichungsweg (Pille, Pflaster, Vaginalring, subkutanen Implantat oder IUPs) (9). Neben den aktuell am Markt verfügbaren vielen Gestagenen, kommen in den kombinierten oralen Kontrazeptiva lediglich zwei Östrogene zum Einsatz, das Östradiol und das Ethinylestradiol (EE) (9). Abhängig von den unterschiedlichen Hormonspiegeln, die in jeder Pille pro Zyklus enthalten sind, werden sie als einphasig oder mehrphasig kategorisiert (7). Die mehrphasigen Pillen wurden ursprünglich entwickelt, um mögliche Nebenwirkungen wie Übelkeit und Kopfschmerzen zu verringern (7). Ein Cochrane-Review ergab, dass die Verträglichkeit zwischen einphasigen und mehrphasigen Pillen identisch ist (27,34). Ein weiteres Ziel der Kombinationspillen bestand darin, den natürlichen weiblichen Zyklus nachzuahmen (7). Die meisten herkömmlichen, monophasischen, kombinierten oralen Kontrazeptiva haben einen 28-Tage-Zyklus und werden standardmäßig 21 Tage lang täglich verabreicht, gefolgt von einem hormonfreien Intervall von sieben Tagen, indem die sogenannte Entzugsblutung auftritt (7,8). Auch eine tägliche Einnahme der OCs an 24 Tagen, gefolgt von einem hormonfreien Intervall von vier Tagen pro Monat ist möglich (9,15). Eine andere Möglichkeit des Einnahmeintervalls ist die Langzeitzyklus-Einnahme der kombinierten oralen Kontrazeptiva, sie werden im Allgemeinen als langwirksame reversible Kontrazeptiva (LARC) bezeichnet (35). Wie der Name schon sagt, wird die Pille kontinuierlich täglich über einen langen Zeitraum angewendet, zum Beispiel für 84 aufeinanderfolgende Tage, und nach diesem definierten Zeitraum abgesetzt

(9). In diesen Tagen erfolgt entweder eine siebentägigen Pillenpause oder die Einnahme von nur niedrig dosierten Östrogenen (9). Bei diesem Verabreichungsschemata tritt die Menstruationsblutung oder Entzugsblutung lediglich alle drei Monate auf oder nur vier Mal pro Jahr (9,15). Der Grundgedanke der verlängerten, kontinuierlichen Therapie besteht darin, die Blutungstage zu reduzieren und menstruationsbedingte Nebenwirkungen wie das prämenstruelle Syndrom, Dysmenorrhoe oder Migräne zu vermeiden (7,8). Hee et al. (8) bestätigt in einer Zusammenfassung mehrerer Studien bezüglich der Langzeitanwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva die Wirksamkeit bei Menstruationszyklusbedingten Symptomen, wie der Dysmenorrhoe (8). Auch Endometriose bedingte Schmerzen und das Risiko eines erneuten Auftretens einer Endometriose nach einer chirurgisch durchgeführten Behandlung, sowie die Entwicklung von Uterusmyomen und wiederkehrende Ovarialzysten werden durch die kontinuierliche Einnahme oraler Kontrazeptiva minimiert (8,36). Es gibt keine Hinweise dafür, dass die Langzeiteinnahme der kombinierten oralen Kontrazeptiva zu einer Endometriumhyperplasie führt (37–39). Mehrere randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zeigten unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Effizienz kontinuierlich verabreichter oraler Kontrazeptiva (8). Drei RCTs zeigten keinen Unterschied in der Schwangerschaftsrate beim Vergleich der kontinuierlichen Anwendung mit der zyklischen (38–40). Zwei weitere RCTs wiesen auf die deutlich geringere Anzahl und Größe der Follikel der Frauen hin, die eine kontinuierliche Therapie mit oralen Kontrazeptiva erhielten im Gegensatz zur zyklischen Anwendung (41,42). Der Pearl-Index in einer anderen RCT betrug 0,6 für die kontinuierliche Therapie im Vergleich zu 1,78 für die zyklische Anwendung, was auf eine bessere Wirksamkeit der kontinuierlichen Einnahme hindeutet (43). Um die Zahl ungewollter Schwangerschaften zu reduzieren, wurde die Sofortstartstrategie oder „Quickstart“-Strategie entwickelt (7). Dies bedeutet, dass mit der Einnahme der kombinierten oralen Kontrazeptiva sofort nach der Verschreibung begonnen werden soll, anstatt auf die nächste Menstruation zu warten. In den ersten sieben Tagen sollte jedoch eine zusätzliche Empfängnisverhütung verwendet werden (7). Die Anzahl der kombinierten oralen Verhütungsmittelpräparate auf dem Markt hat in den letzten Jahren stark zugenommen, auch neue Formulierungen mit geringeren Östrogendosen von nur 35 Mikrogramm oder weniger wurden auf den Markt gebracht (44). Solche Reduzierungen wurden durch die Verfügbarkeit von

Gestagenen mit hoher antigonadotroper Aktivität und teilweise dank neuer Verabreichungsregime ermöglicht (9). Selbst niedrige Dosen von Ethinylestradiol (EE) wie 20 Mikrogramm können eine hervorragende Unterdrückung der Eierstockaktivität gewährleisten, wenn sie mit Progestinen hoher antigonadotroper Aktivität kombiniert werden (9). Fünfzehn Mikrogramm EE sind die niedrigste Östrogendosis, die derzeit zur oralen Empfängnisverhütung verwendet wird (9). Im Allgemeinen sind die Wirksamkeit, die Nebenwirkungen und die Zykluskontrolle dieser neuen Präparate ähnlich denen mit 35 Mikrogramm Östrogen, sie unterscheiden sich lediglich in der verminderten Quantität der Östrogen-Nebenwirkungen und der medizinischen Komplikationen (8). Die empfängnisverhütende Wirksamkeit von KOK mit 15 und 20 Mikrogramm EE, gemessen anhand des Pearl Index, liegt im Bereich von 0,07-0,88 und ist daher ähnlich der von KOK mit 30 Mikrogramm EE (0,06-0,88) (9,45).

Ein weiterer Versuch, die Sicherheit und Verträglichkeit von KOK zu verbessern, bestand darin, natürliches Östradiol als gültige Alternative von Ethinylestradiol zu verwenden, dieses natürliche Östrogen ermöglicht eine gute Kontrolle des Zyklus mit begrenzten Stoffwechseleffekten (9). Bei den Gestagenen hat sich die Dosis im Laufe der Zeit ebenfalls verändert, ebenso wie die endokrinen und metabolischen Eigenschaften (9). Diese sind die Ergebnisse umfangreicher Forschungen zur Verbesserung alter Produkte, nämlich 19-Norprogesteron abgeleitete Gestagene, mit androgener Wirkung und der Erprobung neuer Moleküle mit verbesserter Stoffwechselneutralität im Hinblick auf die Insulinsensitivität und Lipidparameter (9). Neue Gestagene stellen einen echten Wendepunkt dar, da sie schwerwiegende Nebenwirkungen wie Wassereinlagerungen deutlich reduzieren und aufgrund ihrer antiandrogenen Eigenschaften bei allen Formen von Hyperandrogenismus im Zusammenhang mit Akne und leichtem Hirsutismus indiziert sind (9).

Eine aktuell große Auswahl an Wirkstoffen mit jeweils eigenen Eigenschaften ermöglicht die Auswahl aus einer Vielzahl von Pillen und die individuelle Anpassung der Behandlung an die Bedürfnisse der Patientinnen (9). Die Kombination Östradiol/Dienogest und Östradiol/Nomegestrolacetat sind die zum Beispiel am besten geeigneten Kontrazeptiva für Frauen mit starken Menstruationsblutungen und können durch ihre besonderen Eigenschaften die Zahl potenzieller Anwenderinnen hormoneller Kontrazeptiva erhöhen (9). Die Ausfallrate der

kombinierten oralen Kontrazeptiva beträgt bei typischer Verwendung 5% und bei perfekter Verwendung 0,1% (15).

1.3.4 Weitere hormonelle Kontrazeptionspräparate und Applikationsformen

1.3.4.1 Gestagen-Implantate

Das hormonelle Verhütungsimplantat ist ein langwirksames, reversibles Verhütungsmittel und zählt wie die kombinierten oralen Kontrazeptiva und die Intrauterinpressare (IUP) zu den LARCs (30,35). Bei den hormonellen Verhütungsimplantaten kommen langsam freisetzende Hormone, wie Levonorgestrel oder Etonogestrel zum Einsatz (30). Das Etonogestrel-Implantat besteht aus einem vier Zentimeter mal zwei Millimeter großen, flexiblen Stäbchen und die Verwendungsdauer liegt bei drei bis fünf Jahren (15,30). Das Levonorgestrelimplantat besteht aus zwei Stäbchen und die Verwendungsdauer liegt bei vier bis fünf Jahren (30). Beide Stäbchen werden subdermal, in der Regel in die obere Extremität, unter örtlicher Betäubung, platziert (7). Der Eisprung setzt bei 90 % der Frauen innerhalb von drei Wochen nach der Entfernung wieder ein (29). Die Wirkmechanismen des subdermalen Implantats sind die Anovulation, die Verdickung des Zervixschleims sowie die Endometriumsuppression und in weiterer Folge auch die Endometriumatrophie (17). Es weist eine sehr niedrige Misserfolgsrate (Schwangerschaftsrate) mit einem Pearl-Index von 0,1 Schwangerschaften pro 100 Frauen auf (35). Flores et al. (46) untersuchten in einer Studie bis zu drei Jahre lang subdermale Etonogestrel-Verhütungsimplantate (46). Während des Studienzeitraums wurden keine Schwangerschaften gemeldet und die Implantate zeigten eine hohe Wirksamkeit und Akzeptanz (46). Eine Abnahme der Wirksamkeit wird bei kombinierter Einnahme mit Medikamenten beobachtet, die den Leberstoffwechsel erhöhen (15). In einer anderen Studie untersuchten die Autoren die Sicherheit, Wirksamkeit, Akzeptanz und Wiederherstellung der Fruchtbarkeit unter der Verwendung von „Implanon“, einem subdermalen Verhütungsimplantat mit Etonogestrel (ENG) (47). Während der Studie wurde keine Schwangerschaft gemeldet und bei 40% der Frauen kam es innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung erneut zum Eisprung und 95,8% der Frauen wurden schwanger (47). In der Laufzeit der Studie wurde von keinen

nennenswerten Nebenwirkungen berichtet, sodass es sich um eine wirksame, sichere und gut akzeptierte Verhütungsmethode handelte (47). Im Gegensatz dazu untersuchten Pongsatha et al. (48) zwei Jahre lang den Einfluss von „Implanon“ auf die Knochenmineraldichte (BMD) bei Frauen. Implanon-Benutzer hatten eine signifikant niedrigere BMD im distalen Ulnabereich als die Kontrollgruppe (48). Die Langzeitanwendung von Implanon hatte einen negativen Einfluss auf die BMD der Ulna- und Radiusregion (48). Die häufigste beobachtete Nebenwirkung und der am häufigsten berichtete Grund für die Entfernung des Implantats ist ein unregelmäßiges oder unvorhersehbares Blutungsmuster (49). Die nicht-empfangnisverhütenden Vorteile von etonogestrelhaltigen Implantaten umfassen eine Verbesserung der Endometriose-Symptome, eine Verbesserung der Dysmenorrhoe, und bei einigen Frauen auch eine Verringerung der Menstruationsstärke (50–52). Eine Reihe von Fallstudien zeigte, dass das Implantat Beckenschmerzen bei Frauen mit schwerer Beckenendometriose linderte (52). Eine Überprüfung von Daten aus 11 klinischen Studien, an denen über 900 Frauen teilnahmen, ergab, dass das Blutungsmuster sich bei 75% der Frauen durch die Anwendung des Implantats verbesserte und dass bei 77% der Frauen, die zu Studienbeginn an Dysmenorrhoe litten, diese Symptome vollständig verschwanden (50). Eine weitere Beobachtungsstudie mit 315 Frauen zeigte, dass von den 187 Frauen, die zu Studienbeginn eine Dysmenorrhoe aufwiesen, 151 (81%) eine Verbesserung ihrer Dysmenorrhoe bemerkten, während 26 (14%) keine Veränderung beobachten konnten. Außerdem wurde eine leicht erhöhte Inzidenz von klinisch unauffälligen Eierstockzysten bei der Anwendung von Gestagen-Implantaten beobachtet (51).

1.3.4.2 Intrauterinpressare (IUP; Synonym „Spirale“)

Die IUPs und Implantate sind weltweit die am weitesten verbreiteten Formen der Empfängnisverhütung und zählen zu den effektivsten Methoden dieser (etwa 20-mal so effektiv wie die hormonellen Methoden der Pille, des Pflasters und des Rings). Sie haben eine hohe Benutzerakzeptanz, mit wenig medizinischen Kontraindikationen (53). Intrauterinpressare sind entweder als mit Kupfer imprägnierte IUPs oder als mit Gestagen imprägnierte IUPs erhältlich und werden dementsprechend als Kupfer- oder Hormonspiralen bezeichnet (15,54). Die Kupferspirale ist weltweit das am häufigsten verwendete IUP und wird für Frauen

empfohlen, die eine nicht-hormonelle Verhütungsmethode bevorzugen oder sich in der Stillzeit befinden (30). Der Verwendungszeitraum liegt bei Hormonspiralen zwischen vier bis fünf Jahren und bei Kupferspiralen bei bis zu zehn Jahren (15,55). Beide Formen können die Gebärmutterschleimhaut verändern, sodass sie für die Implantation ungünstig wird. (54) Sowohl die Kupfer- als auch die Hormon-Spirale erhöhen durch die jeweilige Freisetzung von Kupferionen oder Hormonen die Zähflüssigkeit des Gebärmutterschleims, was die Lebensfähigkeit der Spermien, aber auch die Beweglichkeit und Integrität beeinflusst und damit die Befruchtung hemmt (15,54). Zu den Wirkmechanismen der Hormonspirale zählen die Produktion eines atrophischen und inaktiven Endometriums, der gestörte beziehungsweise gehemmte Eisprung und die Verdickung des Zervixschleims (56). Intrauterinpressare können zu jedem Zeitpunkt des Zyklus eingeführt werden, auch sofort nach der Geburt oder nach einer Abtreibung, vorausgesetzt es liegt keine Schwangerschaft vor. Nach der Entfernung eines IUPs kommt es im Allgemeinen zu keiner Verzögerung bei der Rückkehr zur Fruchtbarkeit (30). Die Misserfolgsrate ist niedrig und liegt bei etwa null bis 0,2 pro 100 Frauenjahren (17). Eine nicht-empfangnisverhütende Verwendung finden die IUPs bei folgenden Beschwerden: zur Behandlung von Menorrhagie bei Frauen mit Uterusmyomen und Adenomyose, oder auch als Alternative zur Hysterektomie; zur Behandlung von Schmerzen bei Frauen mit Endometriose; zur Prävention von Endometriumhyperplasie bei Frauen in der Menopause unter Verwendung einer Östrogentherapie; zur Prävention einer Endometriumproliferation und von Endometriumpolypen bei Brustkrebspatienten, die Tamoxifen einnehmen (57–60). Lethaby et al. (61) zeigten, dass die Menstruationsblutung bei Verwendung von Mirena (Hormonspirale) in drei Monaten um 86% und in zwölf Monaten um 97% zurückging (61). Bei thrombogenen Mutationen, Bluthochdruck oder tiefer Venenthrombose überwiegen auch die Vorteile der Hormonspirale gegenüber den Risiken (54). Es gibt nur wenige medizinische Kontraindikationen für die Verwendung von Spiralen, insbesondere für kupferhaltige Spiralen. Zu den Kontraindikationen, die für alle Spiralen gelten, gehören Anomalien der Gebärmutterhöhle, maligne Erkrankungen und eine Schwangerschaft (54). In sehr wenigen Fällen kann es unter der Verwendung der Intrauterinpressare zu einer Eileiterschwangerschaft kommen (54). Ungefähr sechs bis neun Prozent der Schwangerschaften mit einer Kupferspirale sind extrauterin

und etwa 50% der Schwangerschaften mit einer Hormonspirale sind Eileiterschwangerschaften (62,63).

In Österreich ist auch der sogenannte Kupferperlenball (IUB, Intrauterinball) erhältlich (54). Der IUB besteht aus einem Draht, der mit einem dünnen weißen Polymer beschichtet ist und der mit 17 Kugeln aus reinem Kupfer bespannt ist. Sobald dieser in die Gebärmutter eingeführt wird, nimmt er die Form einer Kugel an (54). Eine Formgedächtnislegierung (Nitinol) ermöglicht die Biegsamkeit des Drahts und gleichzeitig die Fähigkeit wieder in die ursprüngliche Form zurückzukehren (54). Der Ball ist in drei Größen von zwölf bis achtzehn Millimeter erhältlich und hat eine Verwendungsdauer von fünf Jahren (54). In einer kanadischen Studie wurden 51 Frauen mit einem zehn Millimeter IUB bis zu einem Jahr lang begleitet und untersucht (64). Bei vierzehn Frauen (27%) kam es zu einer Abstoßungsreaktion innerhalb des ersten Jahres, während es bei neun Frauen (18%) innerhalb von acht Wochen nach der Einbringung des IUB zu einer Abstoßungsreaktion kam (64). Bei weiteren acht Frauen (16%) wurde der IUB wegen Beckenbeschwerden entfernt (64). Zwischen dem sechsten und neunten Anwendungsmonat kam es zu einer Schwangerschaft und von den restlichen 21 Frauen, die den IUB ein ganzes Jahr lang in Verwendung hatten, waren sechs Frauen (29%) unzufrieden und klagten über Blutungen und Schmerzen (64). Die relative Unverträglichkeit des getesteten IUB gibt jedoch Anlass zur Sorge, dass größere IUBs aufgrund ihrer Größe möglicherweise nicht besser vertragen werden (64).

1.3.4.3 Injektionspräparate/Depot-Spritze

Es gibt zwei allgemeine Arten von Injektionspräparaten, jene mit Progestin allein oder Progestin mit Östrogen kombiniert (17). Das reine Gestagen-Injektionspräparat enthält Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA) und wird durch eine tiefe intramuskuläre Injektion von 150 mg Medroxyprogesteronacetat alle zwölf Wochen verabreicht (17). Die Hauptwirkungsmechanismen von DMPA sind die Hemmung der Sekretion von Gonadotropin, die Verhinderung der Follikelreifung und des Eisprungs und die Verdünnung des Endometriums (17). Bei idealer Anwendung beträgt die Ausfallrate etwa 0,2%. Bei typischer Anwendung beträgt die Ausfallrate 6% (65). Die am häufigsten zitierten Nebenwirkungen von DMPA sind Veränderungen des Menstruationsmusters, des Gewichts und der Stimmung (66). Nach drei Monaten der Anwendung meldet fast die Hälfte der Nutzer Amenorrhoe,

wobei die Mehrheit der verbliebenden Frauen über unregelmäßige Blutungen klagten. Eine Überprüfung der subdermalen DMPA- und Levonorgestrel-Implantate ergab, dass etwa 50% der Frauen nach einem Jahr Amenorrhoe entwickelten (66). Nach einer DMPA-Injektion kam es bei 10% der Frauen zu einer verminderten oder fehlenden Menstruation, was besonders bei Frauen mit einer starken Menstruation nützlich sein kann (67). Im Gegensatz zu den OCs geht die Drei-Monats-Spritze nicht mit einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck und einem Anstieg der Gerinnungsfaktoren einher (15). Eine weitere Nebenwirkung der 3-Monats-Spritze ist die reversible Abnahme der Knochenmineraldichte (15). Zu den Nicht-Empfängnisverhütenden Vorteilen zählen das verminderte Risiko eines Endometriumkarzinoms, einer Eisenmangelanämie, entzündlichen Erkrankungen des Beckens, Eileiterschwangerschaften und uterinen Leiomyomen (15,68). Weiteres verbessert die Drei-Monats-Spritze die Menorrhagie oder Dysmenorrhoe, Symptome des prämenstruellen Syndroms, Schmerzen bei Endometriose, Krampfanfälle, die gegen herkömmliche Antikonvulsiva resistent sind, Hämoglobinopathien, Endometriumhyperplasien, vasomotorische Symptome bei Frauen in der Menopause sowie die Metastasierung von Brust- und Endometriumkarzinomen (69).

1.3.4.4 Minipille/Gestagenpille

Die Minipille oder Gestagenpille enthält im Gegensatz zur „klassischen“ Antibabypille nur das Gelbkörperhormon Gestagen (7,15). In Österreich sind Minipillen mit dem Wirkstoff Desogestrel aktuell zugelassen, dessen Dosis sehr nahe an der Schwelle der empfängnisverhütenden Wirksamkeit liegt, daher müssen diese Pillen kontinuierlich täglich zur gleichen Zeit und ohne ein pillenfreies Intervall eingenommen werden (15). Die Verwendung von reinen Gestagenpillen kann Menstruationsbeschwerden verbessern und sie werden traditionell am häufigsten für stillende Frauen empfohlen, da sie keine nachteiligen Auswirkungen auf die Laktation haben, aber auch für Frauen mit Kontraindikationen für Östrogen stellen sie eine gute Option dar (7,15,71). Die Gestagendosis der Minipille ist geringer als jene in den kombinierten oralen Kontrazeptiva (7). Die Wirkung beruht hauptsächlich auf ihrer progestogenen Wirkung, die den Zervixschleim verdickt, wodurch die Lebensfähigkeit und Penetration der Spermien verringert wird (7). Daher ist die Ovulationshemmung geringer als bei KOK (7). Die Ausfallraten der

Minipille bei typischer Verwendung ähneln, der der kombinierten oralen Kontrazeptiva und werden auf etwa 8-9% pro Jahr geschätzt, mit einer Fehlerquote bei perfekter Nutzung von 0,3% pro Jahr (65,72). Die Wirksamkeit hält für 27 Stunden an, weshalb eine konsistente Verabreichung erforderlich ist. Der Serumspiegel des Gestagens erreicht nach 2 Stunden seinen Spitzenwert und kehrt innerhalb von 24 Stunden wieder zurück zum Ausgangswert (28). Eine Abweichung in der Einnahme von nur wenigen Stunden kann den empfängnisverhütenden Schutz gefährden, weshalb Frauen bei einer Abweichung der Einnahme oder bei komplettem Auslassen einer Pille auch immer an eine alternative, zusätzliche Verhütungsmethode denken sollten (15). Darüber hinaus gibt es Untersuchungen, die darauf hindeuten, dass die Wirksamkeit von reinen Gestagenpillen bei gleichzeitiger Einnahme von bestimmten Antikonvulsivern herabgesetzt sein kann (15). Die wichtigsten Nebenwirkungen, die mit reinen Gestagenpillen verbunden sind, sind die Unregelmäßigkeit des Menstruationszyklus, Amenorrhoe und Schmierblutungen, sowie Akne und Eierstockzysten (7,74). Andere weniger häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Druckempfindlichkeit der Brüste (15). Zum jetzigen Zeitpunkt der Forschungslage gibt es keinen beziehungsweise nur einen geringen Hinweis darauf, dass reine Gestagenpillen eine Auswirkung auf den Lipid- oder den Kohlenhydratstoffwechsel, sowie den Blutdruck und die Gerinnung haben (28).

1.3.4.5 Transdermales Pflaster

Eine weitere wirksame und sichere Empfängnisverhütung wird durch eine Kombination aus Östrogen und Gestagen über ein empfängnisverhütendes Hautpflaster oder einen Vaginalring erreicht (15). Beide Methoden sind seit Mitte der 2000er Jahre zugelassen (7). Der allgemeine Wirkmechanismus beider Methoden ähnelt dem von kombinierten oralen Kontrazeptiva. Die Methoden bieten den Vorteil einer nicht täglichen und relativ einfachen Applikation und erfreuen sich aufgrund dessen einer potenziell größeren Compliance (15).

Das Verhütungspflaster oder transdermale Pflaster enthält Norelgestromin und Ethinylestradiol und ist eine hochwirksame Methode zur Empfängnisverhütung (75). Transdermale Verhütungspflaster sorgen für eine verlängerte Arzneimittelfreisetzung, um den Arzneimittelspiegel im Plasma aufrechtzuerhalten und systemische Nebenwirkungen zu reduzieren (76). Es umgeht den First-Pass-

Metabolismus und den enzymatischen Abbau im Magen-Darm-Trakt und kann im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva eine therapeutische Wirkung bei einer geringeren Dosis entfalten (75). Das Verhütungspflaster wird einmal wöchentlich für drei aufeinanderfolgende Wochen mit Beginn am ersten Tag des Menstruationszyklus auf saubere, trockene und intakte Hautstellen des Oberarms, Gesäßes, Bauchs oder Oberschenkels geklebt (77). Auf diese drei Wochen folgt anschließend eine pflasterfreie und somit wirkstofffreie Woche (15,75). Die Wirksamkeit basiert auf der Unterdrückung des Eisprungs (7). Die Verwendung des Pflasters schließt normale körperliche Aktivitäten nicht aus, einschließlich Schwimmen, Baden oder starke Bewegung, allerdings sollte auf die Verwendung von Ölen, Cremes oder sonstigen Kosmetika an der Klebestelle verzichtet werden, da diese die Haftung des Pflasters beeinträchtigen können (75). Bei typischer Anwendung beträgt die Ausfallrate 9%, im Gegensatz dazu beträgt die Ausfallrate bei idealer Anwendung bei über 13 Zyklen 0,4% (15,75). Creasy et al. (75) konnten außerdem eine perfekte Compliance (21 Tage aufeinanderfolgende Dosierung, gefolgt von 7 Tagen ohne Medikamente) bei 90% der Patienten nachweisen (75). Eine fallkontrollierte Studie verglich das Risiko einer nicht tödlich verlaufenden venösen Thromboembolie (VTE) bei Frauen, die das transdermale Pflaster verwendeten, mit Frauen, die KOK mit 35 µg Ethinylestradiol verwendeten (78). Die Studie ergab ein Odds Ratio (OR) für VTE bei Anwenderinnen von transdermalen Pflastern von 0,9. Dieses Ergebnis stellte kein erhöhtes VTE-Risiko dar und ähnelte dem Risiko von Neuanwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva (78). Eine weitere Studie ergab ein zweifach erhöhtes VTE-Risiko mit dem Verhütungspflaster (79). Aufgrund dieser negativen Ergebnisse warnte die amerikanische FDA vor einem möglichen erhöhten Risiko von VTE bei Patch-Nutzung (80). Nach der Analyse der Ergebnisse einer dritten Studie zu dieser Problemstellung, kamen die Forscher zum Schluss, dass das idiopathische Risiko einer VTE bei Frauen unter 40 Jahren, die das Verhütungspflaster nutzten, sich nicht von dem Risiko von Anwenderinnen von levonorgestrelhaltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva unterscheidet (80).

1.3.4.6 Vaginalring

Der Vaginalring kann in jeder Position in der Vagina platziert werden, die für die Anwenderin bequem ist (7). Er ist ein flexibler, transparenter Ring mit einem Durchmesser von vierundfünfzig Millimeter und einer Dicke von vier Millimeter (7).

Der Ring besteht aus einem Ethylvinylacetat-Polymer und enthält ein Hormonreservoir, das jeden Tag über einen Zeitraum von drei Wochen kontinuierlich Etonogestrel und Ethinylestradiol freisetzt, gefolgt von einer einwöchigen ringfreien Phase (81). Die Einleitung der Ringnutzung erfolgt während der ersten fünf Tage eines normalen Zyklus, nur dadurch wird die Unterdrückung des Eisprungs sichergestellt (15). Eine ringfreie Zeit von nicht mehr als sieben Tagen pro Monat, sowie die richtige Positionierung des Rings sollte unbedingt eingehalten werden (15). Bei der Entfernung des Vaginalrings für den Geschlechtsverkehr soll der Ring nach einer Reinigung mit Wasser innerhalb von drei Stunden wieder eingesetzt werden (15). Die Pharmakokinetik des Rings zeigt, dass die empfängnisverhütenden Konzentrationen von Etonogestrel und Ethinylestradiol im Vaginalring für bis 35 Anwendungstage erhalten bleiben, was darauf hindeutet, dass Frauen die Anwendung verlängern können und möglicherweise eine leichtere oder ausbleibende Entzugsblutung während der normalerweise ringfreien Woche haben (15,81). Zwei bis fünf Prozent der Frauen gaben neben den Östrogentypischen Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Brustspannen und Übelkeit auch Nebenwirkungen mit dem Vaginalring selbst an, einschließlich vaginaler Beschwerden oder Probleme beim Geschlechtsverkehr, sowie vaginaler Ausfluss oder Vaginitis (82,83). Sabatini et al. (84) verglichen die Zykluskontrolle, Nebenwirkungen und sexuelle Zufriedenheit bei der Verwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) (20 µg EE/100 µg LNG und 15 µg EE/60 µg Gestoden) mit denen des Vaginalrings (15 µg EE/120 µg ENG) (84). Die Studie ergab, dass Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Depressionen und Übelkeit bei KOK-Anwenderinnen (20 µg EE/100 µg LNG) häufiger auftraten als in den beiden anderen Verhütungsgruppen (84). Bei KOK-Anwendern mit 15 µg EE/60 µg Gestoden waren frühe Entzugsblutungen oder verspätete Entzugsblutungen und unregelmäßige Blutungen häufiger als in anderen KOK-Gruppen (84). Schlussfolgernd wurde die Aussage getroffen, dass der Vaginalring eine angemessene Zykluskontrolle ermöglichte, hormonelle Schwankungen vermied und eine höhere Akzeptanz aufwies als in den KOK-Gruppen. (84) Der Pearl-Index bei typischer Anwendung beträgt neun Prozent und bei idealer Anwendung 0,3 Prozent (15). Die allgemeine Akzeptanz und Verträglichkeit des Rings waren dennoch in den bisher durchgeführten klinischen Studien sehr hoch (15).

Wirksamkeit, Zykluskontrolle und Akzeptanz des Vaginalrings wurden in einer Population von 2.322 Frauen untersucht und für einen Zeitraum von mehr als 23.000 Zyklen beobachtet (85). Die Wirksamkeit, die anhand des Pearl Index gemessen wurde, betrug 0,77 in der nach Protokoll vorgehenden Population und 1,18 in der Intent-to-Treat-Gruppe (85). Die Studie von Dieben et al. (85) ergab, dass die Mehrheit der Absolventinnen (96 %) mit dem Ring sehr zufrieden waren und 90 % von ihnen gaben an den Ring weiterzuempfehlen (85). Die Akzeptanz und Kontinuität der Anwendung von Verhütungsmitteln wird von vielen Faktoren beeinflusst, darunter vor allem die Zykluskontrolle (85). Die Studienteilnehmerinnen dieser Studie berichteten von einer guten Zykluskontrolle unter der Ringnutzung und bei fast allen Frauen kam es zu einer Entzugsblutung (85).

1.3.4.7 Notfallverhütung

Die Notfallverhütung verhindert eine ungewollte Schwangerschaft nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr, schützt jedoch nicht vor sexuell übertragbaren Infektionskrankheiten (15). Als Notfallverhütung sind in Europa und im Speziellen in Österreich zwei Präparate zugelassen, Levonorgestrel und Ulipristalacetat (86).

Levonorgestrel (LNG) bindet mit einer hohen Affinität an Progesteronrezeptoren, jedoch nicht an Östrogenrezeptoren und weist keine intrinsische Östrogenaktivität auf (9). Weiters hemmt LNG stark die Gonadotropinsekretion und bindet an Androgenrezeptoren mit einer vernachlässigbaren androgen-anabolen Aktivität, jedoch aber mit einer starken Antiöstrogenaktivität (9). Es hat keine glukokortikoide, mineralkortikoide oder antimineralkortikoide Wirkung und wird nicht durch den hepatischen First-Pass-Effekt beeinflusst, wodurch eine 100%ige Bioverfügbarkeit der verabreichten Dosis garantiert ist (9). Bei korrekter Einnahme innerhalb der zeitlich gesetzten Frist von 72 Stunden bei Levonorgestrel und 120 Stunden bei Ulipristalacetat nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr kann eine ungewollte Schwangerschaft verhindert werden, wobei die Wirksamkeit innerhalb der ersten 24 Stunden am höchsten ist (7,86). Eine weitere Form der Notfallverhütung ist das Kupfer-IUP, das bis zu sieben Tage nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr eingesetzt werden kann und eine Wirksamkeit von 99% aufweist (15).

Der Hauptwirkmechanismus von Levonorgestrel und Ulipristalacetat ist die Verzögerung oder Hemmung des Eisprungs, während bei der Notfallverhütung mit

Kupfer-IUP die Spermienfunktionen durch die Kupferionen beeinflusst werden oder bei bereits stattgefundenener Befruchtung die Einnistung der befruchteten Eizelle im Uterusendometrium durch die Kupferionen verhindert wird (87). Die einzige absolute Kontraindikation für die Verwendung von Notfallverhütungsmethoden ist eine bestätigte Schwangerschaft (15).

2 Material und Methoden

Zur Erstellung dieser Diplomarbeit wurde eine ausführliche Literaturrecherche von deutsch- und englischsprachigen Arbeiten durchgeführt. Um einen Überblick über den aktuellen Wissensstand zum Thema der „Empfängnisverhütung im Wandel“ vermitteln zu können, wurde in Onlinedatenbanken wie PubMed, UptoDate, ClinicalTrials.gov, ScienceDirect, GoogleScholar und Univadis nach aktuellen wissenschaftlichen Artikeln gesucht.

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die unterschiedlichen Verhütungsmethoden zu schaffen und diese gegenüberzustellen, sowie Vor- und Nachteile zu erörtern und infolgedessen eine Aussage über die zukünftige Entwicklung bzw. den zukünftigen Trend im Bereich der Empfängnisverhütung treffen zu können.

Um die jeweiligen Sachverhalte ausführlich darzustellen, wurde auch auf Studien und Fachliteratur zurückgegriffen, die älter als fünf Jahre sind. Diese wissenschaftlichen Arbeiten wurden dann in die Arbeit aufgenommen, wenn die Inhalte immer noch der aktuellen Lehrmeinung entsprechen und einen essenziellen Erkenntnisstand zu diesem Thema beinhalten.

Die Literaturrecherche wurde anhand der nachfolgenden Suchbegriffe (Search terms) für den Zeitraum vom Jänner 2022 bis Oktober 2023 durchgeführt:

Combined oral contraceptives, conception rate, continuation rate, continuous use, contraceptives, contraception, fertility regain, infertility, noncontraceptive benefits, noncyclic oral contraceptive, oral contraceptive pill, oral contraceptives, oral contraception, pregnancy, pregnancy rate, return to fertility, side effect, venous thromboembolism, long acting reversible contraception, long term contraception, birth control, hormonal birth control, birth control side effects, pill scare, thrombembolic disease, hormonal contraceptives, contraceptive side effects, menstrual cycle control, breast cancer risk, breast cancer, hormonal contraception, oral contraceptive birth control pill, mood, oestrogen, depression, mood disorders, mental health, anxiety, psychological stress, male contraception, acne vulgaris, sexual behavior, sexual arousal and desire.

3 Ergebnisse und Resultate

3.1 Allgemeines

Es gibt eine ständig wachsende Vielfalt an Verhütungsmitteln, die Paaren zur Verfügung stehen. Jede Methode hat ihre eigenen Vor- und Nachteile (15). Das ideale Verhütungsmittel wäre wirksam, reversibel, einfach zu bedienen, nicht koitus-abhängig, sicher, frei von Nebenwirkungen und kostengünstig (15). Da es jedoch noch keine objektiv perfekte Methode gibt, sollte die Wahl der Verhütungsmethode für jede Frau im reproduktiven Alter individuell und flexibel änderbar sein (15). Die aktuell verfügbaren Methoden können nicht-hormonell und hormonell (progesteronhaltig oder östrogenhaltig und progesteronhaltig) sein (15).

3.2 Vorteile kombinierter oraler Kontrazeptiva

Kombinierte OCs haben in den letzten 40 Jahren Millionen von Frauen mit dem Vorteil hoher Wirksamkeit, schneller Reversibilität im Bereich der Empfängnisverhütung und zusätzlicher nicht empfängnisverhütender Vorteile unterstützt (44). Sie werden zur Behandlung von vielen anderen gynäkologischen und nicht-gynäkologischen Krankheitsbildern eingesetzt, bei denen die Kontrazeption nur eine irrelevante bzw. keine Rolle spielt (15,88).

Nicht-kontrazeptive Vorteile der kombinierten OCs (15,88–90):

- Verringerung des Risikos von Eierstock- und Endometriumkarzinomen
- Verminderte gutartige Brustveränderungen
- Reversibilität und schnelle Rückkehr zur Fruchtbarkeit
- Reduziertes Risiko für gutartige Eierstocktumore und Eierstockzysten
- Reduziertes Risiko für Darmkrebs
- Reduzierte dysfunktionale Uterusblutungen
- Abnahme des Menstruationsflusses und der Menorrhagie
- Abnahme der primären Dysmenorrhoe
- Verringerter Risiko einer Eisenmangelanämie
- Verbesserung von Hirsutismus und Akne

- Verminderte vasomotorische perimenopausale Symptome (Nachtschweiß, Hitzewallungen, ...)
- Vermindertes Risiko für prämenstruelles Syndrom (PMS)/ prämenstruelle dysphorische Störung (PMDD)

3.2.1 Prävention von Eierstockkrebs und Endometriumkrebs

Es gibt zahlreiche epidemiologische Belege dafür, dass die Einnahme von KOK das lebenslange Risiko einer Frau für Eierstockkrebs, Endometriumkrebs und Darmkrebs senkt (91). Das Eierstockkrebsrisiko ist abhängig von der Menge der eingenommen oralen Kontrazeptiva und sinkt mit einer gesteigerten Einnahme (92). Je länger Frauen orale Kontrazeptiva einnahmen, desto stärker sank das Risiko für Eierstockkrebs ($p < 0,0001$) (92). Diese Risikoreduktion blieb mehr als 30 Jahre nach Beendigung der oralen Kontrazeptiva bestehen, schwächte sich jedoch mit der Zeit etwas ab (92). Im Vergleich zu den Frauen, die keine kombinierten OC verwendeten, hatten Frauen, bei einer bis zu 4-jährigen OC-Einnahme ein um 30% geringeres Risiko für epithelialen als auch nicht epithelialen Eierstockkrebs (1–4 Jahre: relatives Risiko (RR) 0,78 (95%-KI: 0,73–0,83)) (15). Bei einem Einnahmezeitraum von fünf bis elf Jahren wurde eine Risikoreduktion von etwa 50% beobachtet und bei einer Einnahme von KOK von mehr als 12 Jahren beträgt die Risikoreduktion etwa 80% mit einer präventiv schützenden Wirkung von mindestens 15 Jahren nach dem Absetzen der KOK (15 Jahre oder mehr: 95%-KI: 0,36–0,49) (15). Diese Erkenntnis gilt im Speziellen auch für Frauen mit einem genetisch erhöhten Brustkrebsrisiko, weshalb die Verwendung von KOK für Frauen mit BRCA1 und BRCA2 unter Beachtung der Kontraindikationen von der Society of Gynecologic Oncology empfohlen ist (15).

Auch beim Endometriumkarzinom konnte eine Risikoreduktion bei OC-Nutzerinnen von etwa 50% durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva nachgewiesen werden (93). Dieses reduzierte Risiko korreliert abermals mit einem langen Einnahmezeitraum, das heißt, je länger der Einnahmezeitraum, desto niedriger das Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms (94). Die präventive Wirkung soll bis zu 15 Jahre nach dem Absetzen anhalten (95). Daten, die diese Behauptung ebenso stützen, stammen aus reliablen großen, bevölkerungsbasierten Kohortenstudien (96–98). Eine systematische

Übersichtsarbeit von Gierisch et al. (99) zeigte, dass Endometriumkrebs durch die Verwendung hormoneller Kontrazeption reduziert wird (OR 0,57; 95%-KI: 0,43–0,77), selbst wenn die Heterogenität signifikant war ($Q = 26,11$, 6 DF, $P < 0,001$) (99). Nur eine Studie, die mit Patientinnen aus den Vereinigten Staaten durchgeführt wurde, berichtete über eine etwas größere Schutzwirkung als die zusammenfassenden Schätzungen für alle Studien zusammen (OR: 0,34; KI: 0,25–0,47) (99). Auf Basis der Punktschätzungen der Metaanalysen beträgt der ungefähre Rückgang des absoluten Endometriumkarzinomrisikos 1,77% (NNT 60) (99). Die Reduktion von Endometriumkarzinomen ist signifikant und in der gesamten Literatur anerkannt (95). LNG-IUP reduziert insbesondere das Risiko für Endometriumkrebs so stark, dass es zur Behandlung von atypischer Endometriumhyperplasie und Krebs im Frühstadium bei Frauen, die ihre Gebärmutter erhalten möchten, eingesetzt wird (95).

Eine systematische Überprüfung und Metaanalyse zur Bewertung des Zusammenhangs von Darmkrebs und kombinierter oraler Empfängnisverhütung ergab eine fast 20-prozentige Verringerung des Risikos bei jemals angewendetem versus nie angewendetem Gebrauch von KOK (100). Je nach Anwendungsdauer konnte kein offensichtlicher Unterschied in der Wirkung nachgewiesen werden, obwohl es Hinweise darauf gab, dass der Schutz bei einer weniger als 10 Jahre zurückliegenden Anwendung (< 10 Jahre seit der letzten Verwendung: OR 0,51, 95%-KI: 0,35–0,74) stärker war als bei einer mehr als 10 Jahre zurückliegenden Verwendung (> 10 Jahre seit der letzten Verwendung: OR 0,77, 95%-KI: 0,60–0,99) (100).

3.2.2 Benigne Brustveränderungen

Die Verwendung von KOK reduziert signifikant fibrozystische Brustveränderung und die Entwicklung von Fibroadenomen (101,102). Die Risikoreduktion korreliert mit der zunehmenden Nutzungsdauer (103), wobei die fibrozystischen Veränderungen nach ein bis zwei Jahren Gebrauch signifikant verringert sind (104).

3.2.3 Linderung von Menstruationsstörungen

Während der Einnahme der Pille ist der Menstruationszyklus im Allgemeinen kürzer und die Blutungen geringer (105). In manchen Fällen kann es vorkommen, dass die

Menstruationsblutung ausbleibt oder in der Mitte des Zyklus Schmierblutungen auftreten (105,106). Eine Rückkehr zum spontanen Zyklus nach Absetzen der Pille erfolgt nicht immer nach 25 bis 50 Tagen (9). Eine randomisierte klinische Studie mit Patienten mit dysfunktionalen Uterusblutungen zeigte eine Verbesserung der Blutung durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva in 81-87% der Fälle innerhalb von drei Monaten, im Vergleich dazu kam es zu einer Verbesserung der Blutung bei 36-45% der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (107). Die Kombination von Estradiolvalerat mit Dienogest ist das einzige Verhütungsmittel, das zur Behandlung von starkem Menstruationsfluss indiziert ist (108). Durch das neuartige Dosierungsschema als „Vierphasen-Pille“, wobei sich die Konzentration beider Hormone viermal innerhalb eines Zyklus verändert und die starke uterotrope Wirkung von Dienogest kann eine optimale Zykluskontrolle und kürzere Entzugsblutungen bei verbesserten Hämoglobinwerten gewährleistet werden (108). Die Wahrscheinlichkeit einer Eisenmangelanämie scheint sowohl bei aktuellen als auch bei früheren OC-Kombinationen verringert zu sein (15,36).

Im Allgemeinen ist zu sagen, dass orale Kontrazeptiva die Häufigkeit und Schwere von Symptomen im Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus verringern (109).

3.3 Nebenwirkungen und Kontraindikation der hormonellen Kontrazeption im speziellen der klassischen Antibabypille

Das Absetzen der Pille und der Umstieg auf andere Methoden ist keine Seltenheit und beruht häufig auf den Nebenwirkungen der Pille (9). Das jährliche Sterberisiko einer nicht rauchenden jungen Frau im Alter von 15 bis 34 Jahren, die die Pille einnimmt, beträgt 1:1.667.000 (2).

Die häufigste Nebenwirkung kombinierter oraler Kontrazeptiva, vor allem bei kontinuierlicher oder verlängerter Einnahme, sind Durchbruchblutungen (4,10). Frauen klagen außerdem über Übelkeit, Kopfschmerzen, Bauchkrämpfe, Brustspannen und vermehrten Vaginalausfluss oder verminderter Libido (4). Nylander und Clausen haben in vier Studien einen geringfügig negativen Effekt von kombinierten oralen Kontrazeptiva auf die Knochenmineraldichte bei Frauen im Teenageralter festgestellt (110).

Während eine Reduktion der Ethinylestradiol-Dosis (EE) auf 20 µg einen geringen Einfluss auf die Kontrolle des Zyklus hat, so weist die Reduktion der Dosis auf 15 µg größere Auswirkungen auf (111). In einer Kontrollstudie wurde eine Formulierung mit 20 µg EE und Desogestrel (DSG) mit einer anderen Formulierung mit 15 µg EE und DSG verglichen, bei der Formulierung mit 20 µg EE und DSG kam es in vierzehn Prozent der Fälle zu einer Schmierblutung innerhalb eines Zyklus und bei der Formulierung mit 15 µg EE und DSG in elf Prozent der Fälle (45). Das Auftreten einer Amenorrhoe konnte jedoch häufiger bei Verwendung der niedrigeren Dosierung beobachtet werden (45,112). Eine Verringerung der EE-Dosis geht demnach auch mit einer Reduktion der Nebenwirkungen einher, wie Brustspannen, Kopfschmerzen und Übelkeit (9). Während in einigen Studien keine Gewichtszunahme während der Einnahme von KOK festgestellt wurde, berichten andere Studien über eine Gewichtszunahme bei 20-30% der Frauen während der Einnahme von KOK (7,113). Diese Studien hatten jedoch Einschränkungen, wie zum Beispiel die Verwendung verschiedener KOK und die Beurteilung von Frauen in verschiedenen Altersgruppen (114,115). Eine durch Gallo et al. (116) durchgeführte Überprüfung der Cochrane-Datenbank ergab keine wesentlichen Gewichtsunterschiede innerhalb der verschiedenen Kombinationen verwendeter Verhütungsmittel (116). Auch der Abbruch der Pilleneinnahme aufgrund einer Gewichtszunahme unterschied sich in den verschiedenen Gruppen nicht signifikant (116). Daher reichen die verfügbaren Beweise nicht aus, um eine Aussage darüber zu treffen, ob hormonelle Kontrazeptiva mit einer Gewichtszunahme verbunden sind, obwohl ein spezifischer Einfluss auf dieses Symptom unwahrscheinlich erscheint (117).

Kontraindikationen für die Anwendung reiner Gestagenpräparate (15):

- Bekannte oder vermutete Schwangerschaft
- unklare vaginale Blutungen
- Brustkrebs
- bei Progestin-IUPs:
 - Verdacht auf eine Gebärmutterinfektion
 - Gebärmutterhalskrebs

- eine relative Kontraindikation besteht bei der gleichzeitigen Einnahme folgender Medikamente: Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Primidon, Phenylbutazon, Ozcarbazin, Lamotrigin), Antibiotika (Rifampicin), Ritonavir

Kontraindikationen für die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva nach den Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (2015) (118):

- bekanntes Vorhandensein oder Vorgeschichte einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie;
- Vorgeschichte eines Schlaganfalls oder einer koronaren Herzkrankheit;
- Vorgeschichte eines Endometriumkarzinoms;
- Diabetes mit mikrovaskulären Komplikationen (Neuropathie, Retinopathie);
- Anamnestisch erhobener Östrogenabhängiger Tumor aktuell oder in der Vorgeschichte, sowie aktuelles oder vergangenes Vorhandensein eines Mammakarzinoms;
- Aktuell, bestehende Schwangerschaft;
- Migräne mit Aura, fokalen neurologischen Symptomen, vaskulären Risikofaktoren, Gefäßerkrankungen oder Alter über 35 Jahre;
- Raucher, vor allem bei Alter über 35 Jahre;
- Bluthochdruck;
- Lebererkrankungen (gutartiges Leberadenom, Leber-Ca, aktive Virushepatitis oder schwere Leberzirrhose);
- Größere Operationen mit längerer Immobilisierung oder Operation der Beine.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat folgende drei Empfehlungen für die Verwendung oraler Kontrazeptiva veröffentlicht (118):

1. „Kombinierte orale Kontrazeptiva können sicher von Frauen jeden Alters verwendet werden, die Nichtraucher, normotensiv und Nicht-Diabetiker sind.“
2. „Für Frauen, die rauchen und 35 Jahre oder jünger sind, werden orale Kontrazeptiva mit 35 Mikrogramm oder weniger empfohlen.“
3. „Für Frauen, die rauchen und 35 Jahre oder älter sind, ist die orale Verhütungsmethode kontraindiziert.“ Obwohl die Verwendung von oralen Kontrazeptiva bei Raucherinnen über 35 Jahren kontraindiziert ist, insbesondere bei Frauen, die trotz des hohen kardiovaskulären Risikos 15

oder mehr Zigaretten pro Tag rauchen, ist der Einsatz von oralen Kontrazeptiva bei Raucherinnen weit verbreitet (119). Daten aus der Behavioral Risk Factor Surveillance System-Umfrage von 2002–2004 deuteten darauf hin, dass etwa eine von drei prämenopausalen Frauen, die rauchen, irgendeine Form von hormonellen Verhütungsmitteln verwendet, wobei 27% speziell orale Kontrazeptiva verwenden (120). Neuere Schätzungen, basierend auf einer Online-Umfrage mit einer Gelegenheitsstichprobe, weisen darauf hin, dass die Prävalenz der Verwendung hormoneller Verhütungsmittel bei prämenopausalen Raucherinnen sogar bei 49% liegt, wobei die Prävalenz der Verwendung oraler Kontrazeptiva ähnlich hoch bleibt (29%) (119).

3.3.1 Thromboserisiko

Die venöse Thromboembolie gilt mit einer Inzidenz von acht bis zehn Frauen pro 10.000 Frauenjahre als die häufigste schwerwiegende Komplikation der kombinierten oralen Kontrazeptiva (1,9,121). Diese Zahl steht im Gegensatz zum Risiko einer venösen Thromboembolie in der Schwangerschaft, es wird geschätzt, dass etwa 20 schwangere Frauen pro 100.000 Schwangere pro Jahr eine Thromboembolie im Laufe ihrer Schwangerschaft erleiden (3,15). Das Risiko einer VTE scheint im ersten Jahr der Anwendung höher zu sein und verschwindet schnell, sobald die orale Empfängnisverhütung beendet wird (74,122–124). Es besteht des Weiteren eine starke Wechselwirkung zwischen der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva, erblich bedingten Gerinnungsstörungen und venösen Thromboembolien (125). Zu den weiteren klinischen Risikofaktoren für venöse Thromboembolien gehören eine Vorgeschichte von Venenthrombosen, höheres Lebensalter, Fettleibigkeit, Schwangerschaft und Wochenbett, Krampfadern, kürzliche Operationen, Flugreisen, längere Immobilisierung, Traumata, Infektionen, angeborene Defekte im Gerinnungssystem und bestimmte chronische Krankheiten, wie Herzinsuffizienz und maligne Erkrankungen (74,126).

Der Zusammenhang zwischen dem Östrogenkonsum und einer venösen Thromboembolie ist seit den 1960er Jahren bekannt, doch viele Jahre lang gab es Kontroversen über die Realität dieses Zusammenhangs, das Ausmaß des Risikos, die Rolle der Hormonart und des Dosierungsalters sowie die Auswirkungen der

damit verbundenen prothrombotischen Risikofaktoren (15,127). Seitdem wurde eine Vielzahl an Literatur publiziert, die dieses Risiko beschreibt und versucht darüber aufzuklären (127). Heutzutage besteht kein Zweifel an der Realität dieses Zusammenhangs: In allen berichteten Fällen einer zerebralen Venenthrombose (CVT) wird der Einsatz oraler Kontrazeptiva als der häufigste Risikofaktor bei Frauen beschrieben (127,128).

Andere Fallkontrollstudien und Metaanalysen haben bestätigt, dass Östrogene das Risiko einer CVT erhöhen können (OR 5,59, 95%-KI 3,95 bis 7,91; $p < 0,001$) (129,130). Der Grund für das erhöhte VTE-Risiko ist der durch die kombinierten hormonellen Kontrazeptiva ausgelöste Anstieg von Prokoagulanzen wie Faktor VIII und Fibrinogen sowie ein Rückgang von Antikoagulanzen, wie Protein S (131,132). Dieser prokoagulatorische Effekt ist noch ausgeprägter bei übergewichtigen Frauen mit einem Body-Mass-Index (BMI) von über 25,9 (133). Das Risiko einer venösen Thromboembolie steigt bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, mit zunehmendem Alter und hohem Östrogengehalt und tritt vor allem ab einer Östrogendosis von 20 Mikrogramm auf (9,127,134). Eine dänische Fall-Kontroll-Studie von Lidegaard et al. (74), sowie zwei weitere Studien (121,123) ergaben, dass es unter Berücksichtigung von Unterschieden in der Anwendungsdauer und dem Gestagentyp einen signifikanten Trend zu einem Rückgang des venösen thromboembolischen Risikos mit abnehmender Östrogendosis gibt (74,122,123).

Weiters wird die Rolle bestimmter Gestagene in Bezug auf das Risiko für die Entstehung einer venösen Thromboembolie (VTE) diskutiert (15). In der Mitte der 1990er Jahre berichteten pharmakoepidemiologische Studien, dass Frauen, die orale Kontrazeptiva der „dritten Generation“ verwendeten, ein höheres Risiko für VTE hatten, als Frauen, die orale Kontrazeptiva der „zweiten Generation“ nutzten (15,135,136). Dieser Zusammenhang wurde über die Jahre in unzähligen Studien weiter analysiert (137–139). In zwei separat durchgeführten Metaanalysen wurden zwölf Beobachtungsstudien aufgenommen, die das relative Risiko von VTE bei Verwendung von oralen Kontrazeptiva, die entweder Desogestrel, Gestoden oder Drospirenon („dritte Generation“ der Gestagene) oder Levonorgestrel („zweite Generation“ der Gestagene) enthielten, analysiert (138,139). Das relative Risiko von VTE bei der Verwendung von oralen Kontrazeptiva mit Desogestrel und Gestoden im Vergleich zur Verwendung von oralen Kontrazeptiva mit Levonorgestrel betrug 1,7 (95%-KI: 1,3-2,1), dies bedeutete einen Anstieg von etwa

11 weiteren Fällen mit VTE pro 100.000 Frauen pro Jahr (138) und ein 50 bis 80%ig höheres VTE-Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel (139). Auch unter der Berücksichtigung der Nutzungsdauer und bei Frauen, die diese Verhütungsmethode seit weniger als einem Jahr nutzten, blieb dieses erhöhte Risiko bestehen (138). Diese Risikoschätzungen stützen sich stark auf große retrospektive Kohortenstudien, die dafür kritisiert werden, dass sie sich auf Datenbanken beziehen, um Expositionen und Ergebnisse zu verknüpfen, ohne mögliche Störfaktoren oder Wirkungsmodifikationen durch bereits bekannte Risikofaktoren von VTE wie Rauchen, BMI oder die Vorgeschichte der Betroffenen angemessen zu bewerten (140). Die Ergebnisse einer weiteren Metaanalyse von sieben Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien zeigten durch die Bearbeitung derselben Problematik die Fehleranfälligkeit dieser Studien auf (141). Die korrigierte Odds Ratio für orale Kontrazeptiva der dritten Generation im Vergleich zur Zweiten betrug 1,7 (95%-KI: 1,4-2,0) (141). Bei den Anwenderinnen, die kombinierte orale Kontrazeptiva erst seit unter einem Jahr verwendeten, schien das Risiko einer VTE höher zu sein (141). Die Odds Ratio betrug für orale Kontrazeptiva der „dritten Generation“ im Vergleich zu denen der „zweiten Generation“ 3,1 (95%-KI: 2,0-4,6), bei längerfristiger Anwendung (\geq ein Jahr) sank die Odds Ratio auf 2,0 (95%-KI: 1,4-2,7) (141). In einer Reihe neuerer Studien wurde das Risiko einer Venenthrombose im Zusammenhang mit der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva untersucht, die das Gestagen Drospirenon enthalten (72,123,142–144). Die Studien fanden ein ähnliches Risiko einer venösen Thromboembolie bei Anwenderinnen von Drospirenonhaltigen Pillen wie bei jenen, die Levonorgestrelhaltige Kontrazeptiva anwendeten (72,143,144). Lidegard et al. (122) beschäftigten sich in einer Fall-Kontroll-Studie retrospektiv mit dem Einfluss der oralen Kontrazeptiva auf das Risiko der Entstehung einer VTE bei Frauen zwischen dem fünfzehnten und vierundvierzigsten Lebensjahr (122). Unter Berücksichtigung von Alter, BMI, Dauer der Nutzung der OC und der Familienanamnese von Koagulopathien betrug die Wahrscheinlichkeit einer Entwicklung einer VTE bei Anwendern von oralen Kontrazeptiva der zweiten Generation im Vergleich zu denjenigen, die keine oralen Kontrazeptiva verwendeten, 2,9 (95%-KI: 2,2,-3,8) (122), während die Wahrscheinlichkeit einer VTE bei Anwendern von oralen Kontrazeptiva der dritten Generation im Vergleich zu denjenigen, die keine OC verwendeten, 4,0 (95%-KI: 3,2-4,9) betrug (122). Nach

einer Adaptierung der Nutzungsdauer und der unterschiedlichen Östrogendosis betrug das relative Risiko der dritten/zweiten Generation 1,3 (95%-KI: 1,0-1,8; $p < 0,05$) (15,122). Bei einem erhöhten Risiko für eine VTE durch orale Kontrazeptiva der dritten Generation wird dieses Risiko dennoch durch das Östrogen getragen (15). Es ist jedoch wahrscheinlich, dass das östrogenabhängige VTE-Risiko der oralen Kontrazeptiva der dritten Generation durch die unterschiedlichen Fähigkeiten der verschiedenen Gestagene ausgeglichen werden kann (145) und das VTE-Risiko nicht auf die Wirkung der Gestagene selbst zurückzuführen ist (9,144,145). Die Food and Drug Administration (FDA) und die European Medicines Agency (EMA) haben schlussendlich entschieden, dass alle kombinierten oralen Kontrazeptiva, die den Wirkstoff Drospirenon enthalten, das erhöhte Risiko einer VTE am Beipackzettel vermerkt haben sollen (9). Die FDA und die EMA betonen jedoch, dass dieses Risiko viel geringer ist als das mit einer Schwangerschaft verbundene Risiko einer VTE nach einer Geburt (146). Im Jahr 2010 untersuchte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) das Risiko einer Venenthrombose nach der Schwangerschaft und das theoretische zusätzliche Risiko, das durch die Anwendung kombinierter hormoneller Empfängnisverhütung in der Zeit nach der Geburt entsteht (147). Es liegen keine veröffentlichten Studien vor, die speziell das Risiko einer venösen Thromboembolie bei Frauen untersucht haben, die unmittelbar nach der Geburt kombinierte hormonelle Kontrazeptiva anwenden (148). Dennoch deuten mehrere epidemiologische Studien auf ein wesentlich höheres Risiko für eine VTE bei allen Frauen in den ersten sechs Wochen nach der Geburt hin, wobei das Risiko in den ersten drei Wochen am höchsten ist (148). Ab sechs Wochen nach der Geburt können kombinierte hormonelle Kontrazeptiva von nicht stillenden Frauen unter Beachtung von thrombogenen Risikofaktoren uneingeschränkt angewendet werden (148). Obwohl das Risiko einer Venenthrombose bei stillenden Frauen das gleiche ist wie bei nicht stillenden Frauen, wird eine kombinierte hormonelle Empfängnisverhütung bei stillenden Frauen in den ersten sechs Monaten nach der Entbindung grundsätzlich nicht empfohlen (148).

Es besteht kein Zweifel daran, dass das Risiko für eine venöse Thromboembolie durch angeborene Thrombophilie wie Faktor-V-Leiden mit einer Odds Ratio von 30 und Prothrombin-G20210A-Mutation mit einem Odds Ratio von 79,3 fatal erhöht ist (127). Drei bis fünf Prozent der Kaukasier weisen eine Faktor-V-Mutation auf und

haben somit ein erhöhtes Risiko für eine venöse Thrombose (15). Vandenbrouke und Kolleg*innen (149) deuteten in ihrer Studie auf das um das 30- bis 50-fach erhöhte Risiko einer TVT bei gleichzeitiger Einnahme von oralen Kontrazeptiva der dritten Generation und bei Vorhandensein einer Faktor-V-Leiden-Mutation hin (149).

Auch andere vererbte Thrombophilien, wie der Prothrombin-G20210A-Defekt und Protein S- oder Protein-C-Mangel, wurden mit einem erhöhten Risiko für VTE in Verbindung gebracht (123). In einer retrospektiven Kohortenstudie an Patientinnen mit einer dokumentierten VTE wurde festgestellt, dass das Risiko einer Thrombose bei Trägern von Antithrombin-, Protein-C- und Protein-S-Defekten unter der Verwendung von OC im Vergleich zu Nicht-Nutzern um das Sechsfache erhöht ist (123). Bei Patientinnen mit Faktor-V-Leiden hingegen war das Risiko für eine VTE nicht erhöht (123). Emmerich et al. (150) fanden in einer weiteren Studie heraus, dass Frauen mit Protein-C- oder Protein-S-Mangel, Antithrombin-Mangel, Faktor-V-Leiden oder Prothrombin-20210A-Mutation im ersten Jahr der OC-Verwendung ein elffach erhöhtes Risiko (95%-KI: 2,1-5,3) für die Entwicklung einer VTE hatten (150). In einer anderen Studie wurde retrospektiv die Einnahme von oralen Kontrazeptiva und die Inzidenz von VTE bei dreizehn Frauen mit dem Prothrombin-G20210A-Defekt analysiert, 12 davon waren heterozygot für den Defekt und eine Person homozygot (151). Alle 13 Frauen nahmen OCs für durchschnittlich 10 Jahre ohne thrombotische Komplikationen (151). Die Frau mit dem homozygot vererbten Defekt nahm für sechs Jahre OCs der „dritten Generation“ ebenfalls ohne thrombotisches Ereignis ein (151). Trotz des erhöhten Risikos einer VTE bei Vorhandensein einer Gerinnungsstörung ist ein routinemäßiges Screening von Frauen vor der Anwendung einer kombinierten oralen Kontrazeption nicht empfohlen (97,152).

Schlussfolgernd gibt es sowohl erbliche als auch erworbene Risikofaktoren für eine VTE, die einzeln oder in Kombination das Risiko zusätzlich zu den kombinierten oralen Kontrazeptiva erhöhen können und bei der Verhütungsberatung berücksichtigt werden sollten (9). Bergendal et al. (134) empfiehlt die KOK-Gabe bei gesunden Frauen mit normalem Gewicht auch in einem Alter von 40 bis 49 Jahren unter der Voraussetzung der genauen und regelmäßigen Evaluierung der potentiellen Risikofaktoren (134). Bei Frauen mit einer venösen Thromboembolie in ihrer Vorgeschichte oder Frauen, die an Fettleibigkeit leiden, rät die Arbeitsgruppe

hingegen von einer Verschreibung ab (134). Zum Thema der cerebral venösen Thromboembolie (CVT) liegen nicht genügend Daten vor, um diese mit allen Arten der hormonellen Empfängnisverhütung verbundenen Risiken zu vergleichen (127). Es wurden jedoch Fälle mit transdermalen Pflastern und Vaginalringen in Übereinstimmung mit VTE-Daten gemeldet (127). Auch bei jungen Frauen mit CVT im Zusammenhang mit oralen Kontrazeptiva oder Schwangerschaft/Wochenbett besteht unabhängig vom Verabreichungsweg eine dauerhafte Kontraindikation für eine östrogenbasierte Empfängnisverhütung. Zu den möglichen Verhütungsoptionen gehören die reine Gestagen-Verhütung und Intrauterinpressare (153). Eine Behandlung mit In-vitro-Fertilisation und Embryotransfer bei Unfruchtbarkeit ist ebenfalls kontraindiziert, da das Risiko einer Herz-Kreislauf-Erkrankung aufgrund des ovariellen Überstimulationssyndroms besteht (154).

3.3.2 Brustkrebsrisiko

Sowohl Östrogen als auch Progesteron haben eine stimulierende Wirkung auf die Zellproliferation in der Brust, diese Wirkung beruht möglicherweise auf der Aktivität der Brusttumorstammzellen (155). Der Zusammenhang zwischen der KOK-Nutzung und Brustkrebs bleibt dennoch umstritten, obwohl die meisten Studien ergeben haben, dass orale Kontrazeptiva das Brustkrebsrisiko erhöhen (15,156). Eine Arbeitsgruppe der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) zur Bewertung krebserregender Risiken für den Menschen kam 2007 zu dem Schluss, dass ausreichend Beweise vorliegen, um die Karzinogenität kombinierter oraler Kontrazeptiva zu belegen, wobei ein erhöhtes Brustkrebsrisiko auf jene Frauen beschränkt ist, die diese aktuell noch anwenden oder kürzlich angewendet haben (157). Cauchi et al. (158) fanden in einer Fall-Kontroll-Studie mit 200 Fällen und 403 Kontrollen, die auf Malta durchgeführt wurde, eine Korrelation zwischen oralen Kontrazeptiva und Brustkrebs, so hatten Frauen, die orale Kontrazeptiva jemals in ihrem Leben eingenommen hatten, ein signifikant erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken als Nichtanwenderinnen (OR 0,454; 95%-KI: 0,234-0,879) (158). Zwei weitere Fall-Kontroll-Studien, die in Norwegen (159) und Saudi-Arabien (160) durchgeführt wurden, wiesen beide auf das erhöhte Brustkrebsrisiko bei mindestens zehnjähriger Anwendung der oralen Kontrazeptiva hin (159,160). In einer dritten Studie beschrieben die Autoren ein erhöhtes jährliches Risiko für eine

Brustkrebsdiagnose bei einer von 7.690 Frauen pro Jahr, die eine hormonelle Empfängnisverhütung verwendeten (161). Die Daten aus dieser Studie unterliegen jedoch bestimmten Einschränkungen, da die Datenerhebung über mehrere dänischen Register durchgeführt wurde, dies ist zwar eine Form der Datenerhebung, aber kein Studiendesign, daher fällt diese Studie nicht direkt in die epidemiologische Standardklassifikationen und unterliegt den Verzerrungen retrospektiver Kohortenstudien (15). So wurde zur Erkennung des Studienergebnisses (Diagnose Brustkrebs) die Methode nicht angegeben und auch das Stadium der Brustkrebserkrankung fehlte (15). Auch ob ein Unterschied in der Sterblichkeitsrate aufgrund von Brustkrebs bei OC-Nutzerinnen und OC-Nicht-Nutzerinnen bestand, wurde nicht angegeben (15).

Zwei in den letzten Jahren veröffentlichte skandinavische Studien (161,162) fanden einen signifikanten Anstieg der Brustkrebsinzidenz bei Frauen, die orale Kontrazeptiva verwendeten (161,162). Beide Studien waren ausreichend groß, reliabel durchgeführt und analysiert, und beide Studien unterschieden sich von früheren Analysen, da sie überwiegend Frauen einschlossen, die mit „modernen“ Verhütungsmitteln mit relativ niedrigen Hormondosen behandelt wurden (161,162). Morch und Kolleg*innen (161) sammelten Daten von allen Frauen in Dänemark, die zwischen 15 und 49 Jahre alt waren, die weder Krebs noch venöse Thromboembolien hatten und keine Behandlung gegen Unfruchtbarkeit erhalten hatten (insgesamt 1,8 Millionen Frauen) (161). Diese Frauen wurden durchschnittlich 10,9 Jahre lang (insgesamt 19,6 Millionen Personenjahre) beobachtet, um mögliche Zusammenhänge zwischen der Verwendung von hormonellen Kontrazeptiva und dem Risiko eines invasiven Mammakarzinoms (Mamma-Ca) zu untersuchen (161). Das relative Mamma-Ca-Risiko bei allen aktuellen und jüngsten OC-Anwendern betrug 1,20 (95%-Konfidenzintervall: 1,14–1,26). Dieses Risiko war zeitabhängig und stieg von 1,09 (95%-KI: 0,96–1,23), wie es in weniger als einem Jahr Anwendung gemessen wurde, auf 1,38 (95%-KI: 1,26–1,51) in mehr als zehnjähriger Anwendung ($P = 0,002$) (161). Nach Absetzen der hormonellen Empfängnisverhütung blieb das Mamma-Ca-Risiko bei Frauen, die fünf Jahre oder länger hormonelle Kontrazeptiva eingenommen hatten, höher als bei Frauen, die noch nie hormonelle Kontrazeptiva eingenommen hatten (161). Die Risikoschätzungen im Zusammenhang mit der aktuellen oder kürzlich erfolgten Anwendung verschiedener oraler Kombinationskontrazeptiva (Östrogen-Gestagen)

schwankten zwischen 1,0 und 1,6 (161). Frauen, die derzeit oder kürzlich ein intrauterines System nur mit Gestagen anwendeten, hatten auch ein höheres Brustkrebsrisiko als Frauen, die noch nie hormonelle Kontrazeptiva angewendet hatten (relatives Risiko 1,21; 95%-KI 1,11–1,33) (161). Ein weiterer wichtiger Befund der Studie war, dass es auch bei modernen OC-Formulierungen einen Anstieg des Brustkrebsrisikos gab, und der Anstieg dem ähnelt, was für ältere Formulierungen bereits beschrieben wurde (161). Diese Daten scheinen auf eine wichtige oder möglicherweise sogar vorherrschende Rolle der Gestagenkomponente von KOK für das Brustkrebsrisiko hinzuweisen (163). In der zweiten skandinavischen Studie, eine norwegische Frauen- und Krebsstudie (NOWAC) (162), führte die Arbeitsgruppe von Busund eine prospektive bevölkerungsbasierte Kohortenstudie durch, die zum ersten Mal einen signifikanten Zusammenhang zwischen reinen Progestin-Kontrazeptiva (POC) und einem Östrogenrezeptor-positiven (ER⁺) Mamma-Ca (Hazard Ratio (HR) = 1,59, 95%-KI 1,09–2,32, p-Wert = 0,03) oder ER⁺/Progesteronrezeptor-positiven (PR⁺) Mamma-Ca (HR = 1,63, 95%-KI 1,07–2,48, p-Wert = 0,05) aufdeckte (162). In dieser prospektiven bevölkerungsbasierten Kohortenstudie wurde das Mamma-Ca-Risiko bei 74.862 Frauen vor der Menopause bewertet, die nur Gestagen (POC) oder kombinierte orale Kontrazeptiva verwendeten (162). Die Verwendung von POC über fünf Jahre hinweg war mit ER⁺ (HR = 1,59, 95%-KI 1,09–2,32, p-Wert = 0,03) und ER⁺/PR⁺-Mamma-Ca (HR = 1,63, 95%-KI 1,07–2,48, p-Wert = 0,05) verbunden, jedoch nicht mit einem ER⁻ (p Heterogenität = 0,36) oder ER⁻/PR⁻ (p Heterogenität = 0,49) Mamma-Ca assoziiert (162). Die Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva war mit einem ER⁻ und ER⁻/PR⁻ Mamma-Ca assoziiert, das Risiko für ein ER⁺- und ER⁺/PR⁺-Mamma-Ca erhöhte sich jedoch durch die Einnahme von KOK nicht. Die aktuelle KOK-Anwendung ergab unterschiedliche Schätzungen für ER/PR-definierte Subtypen (p-Heterogenität = 0,04) (162). Eine Studie zur oralen Empfängnisverhütung des britischen Royal College of General Practitioners untersuchte 46.022 Frauen, die 1968 und 1969 rekrutiert wurden, und beobachtete diese bis zu 44 Jahre lang (164). Die Verwendung einer hormonellen Kontrazeption zu irgendeinem Zeitpunkt im Leben der Probandinnen war mit einer Verringerung des kolorektalen Ca (Inzidenzrate 0,81; 99%-Konfidenzintervall 0,66–0,99), des Endometriums-Ca (Inzidenzrate 0,66; 99%-Konfidenzintervall 0,48–0,89), des Ovar-Ca (Inzidenzrate 0,67; 99%-Konfidenzintervall 0,50–0,89) und der

lymphatischen und hämatopoetischen Malignome (Inzidenzratenverhältnis 0,74; 99%- Konfidenzintervall 0,58–0,94) verbunden (164). Das erhöhte Risiko für Brust- und Gebärmutterhalskrebs, das bei aktuellen und neuen Anwenderinnen beobachtet wurde, schien innerhalb von etwa fünf Jahren nach Absetzen der oralen Empfängnisverhütung verschwunden zu sein, und es gab keine Hinweise darauf, dass einer der beiden Krebsarten mit der Zeit bei allen Anwenderinnen mit erhöhtem Risiko erneut auftrat (164). Es gab außerdem keine Hinweise darauf, dass bei Frauen, die eine hormonelle Kontrazeption eingenommen hatten, im späteren Leben neue Krebsrisiken auftraten (164). Somit war die Gesamtbilanz des Krebsrisikos bei früheren OC-Anwendern neutral, wobei die erhöhten Risiken durch die Vorteile bei Endometrium-, Eierstock- und Darmkrebs ausgeglichen wurden, die über mehr als 30 Jahre anhalten (164).

Ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die hormonelle OCs erhielten, wurde bereits in älteren Studien beschrieben: Die Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (92) berichtete von einem relativen Risiko von 1,24 (95%-Konfidenzintervall, 1,15–1,33) und ein ähnliches Risiko wurde in den Nurses' Health Studies von Romieu et al. (165) und von Hunter et al. (166) beschrieben (92,165,166).

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden Daten von 2527 Frauen (4,5% BRCA-Mutationsträgerinnen, 72,2% hohes Risiko und 23,3% mittleres Risiko) anhand der Modena-Kriterien und des Tyrer-Cuzick-Modells überprüft (167). Die Verwendung von KOK war nicht mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden (kumulatives Risiko: nie verwendet, 0,17; KOK-Benutzer, 0,20; $P = 0,998$), unabhängig von der Dauer der Verwendung (kumulatives Risiko: nie verwendet, 0,17, < 5 Jahre verwendet, 0,20; 5–10 Jahre verwendet, 0,14; > 10 Jahre verwendet, 0,25; $P = .414$) (167). Dies wurde für die verschiedenen Risikogruppen bestätigt, als sie in einem Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell in Beziehung gestellt wurden (167). Die Ethinylestradiol (EE)-Dosis hatte keinen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko (kumulatives Risiko: 2,37; 95%-Konfidenzintervall: 0,53–10,1; nie verwendet: 0,18; EE < 20 µg verwendet: 0,04; EE ≥ 20 µg verwendet: 0,16; $P = 0,259$) (167). Die Art der verwendeten Gestagene könnte das Risiko beeinflussen, wobei einige, wie Gestoden ($P = 0,028$) und Cyproteronacetat ($P = 0,031$), mit einem noch stärker reduzierenden Risiko verbunden sind (167).

Im Gegensatz zu den zuvor genannten Studien und Aussagen zeigte Marchbanks et al. (168) 2002 in einer Studie mit über 8000 Frauen im Alter zwischen 35 und 64 Jahren, von denen die Hälfte an Brustkrebs litt, dass 77% der Betroffenen und 79% der Kontrollprobanden irgendwann in ihrem Leben orale Kontrazeptiva verwendeten (168). Es wurde festgestellt, dass sowohl vergangene KOK-Nutzer als auch aktuelle KOK-Nutzer (OR 0,9; 95%-KI: 0,8-1,0) im Vergleich zu Frauen, die noch nie orale Kontrazeptiva genutzt hatten (OR 1,0; 95%-KI: 0,8-1,0) kein signifikant erhöhtes Risiko für Brustkrebs hatten (168). Das relative Risiko stieg nicht mit der zunehmenden Dauer der OC-Nutzung oder einer höheren Östrogendosis. Darüber hinaus hatte eine positive Familienanamnese keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko (168).

3.3.3 Depression

Depression ist eine häufige psychische Störung, die die psychosoziale Funktionsfähigkeit stark einschränkt und die Lebensqualität verringert (169). Weltweit sind laut WHO mehr als 280 Millionen Menschen betroffen (170). Die Prävalenz schwerer Depressionen ist bei Frauen höher als bei Männern (171), was teilweise auf der möglichen zentralen Rolle der beiden weiblichen Sexualhormone Östrogen und Progesteron zurückzuführen sein könnte (172). Es gibt Hinweise darauf, dass Östrogen im Hypothalamus, im Hippocampus, in der Amygdala und im Hirnstamm neuroprotektiv wirkt und das Gehirn vor neurodegenerativen Erkrankungen, kognitivem Verfall und affektiven Störungen schützt (173,174). Untersuchungen zur funktionellen Bildgebung des Gehirns haben gezeigt, dass Östrogen jene Hirnregionen aktiviert, die für die emotionale und kognitive Verarbeitung zuständig sind, wie die Amygdala und der dorsolaterale präfrontaler Kortex (175). Bei Tieren wurde gezeigt, dass Östrogen Neurotransmitter moduliert einschließlich Serotonin, Dopamin und Noradrenalin sowie adrenocorticotropes Hormon (176,177). Im Gegensatz zu Östrogen hat Progesteron keine neuroprotektive Wirkung (178). Progesteron kann Stimmungssymptome verschlimmern (172). Zu den plausiblen Zusammenhängen gehören die Verstärkung der GABA-induzierten Hemmung der Glutamatübertragung durch Progesteron (179) und die Erhöhung der Konzentrationen von Monoaminoxidase (MAO) durch Progesteron, was zu verringerten Serotoninkonzentrationen führt

(180). Die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen Sexualhormonen und depressiven Symptomen wird auch durch die Manifestation dieser Symptome in bestimmten Zeitfenstern, wie dem Übergang in die Wechseljahre und der prämenstruellen Phase, bestätigt (181). Weitere klinische Studien wiesen darauf hin, dass Veränderungen des Östrogenspiegels bei Frauen mit Depressionsrisiko depressive Episoden auslösen können und dass Frauen mit schwerer Depression im Allgemeinen einen niedrigeren Östradiolspiegel haben als Kontrollpersonen (182,183). Im Jahr 2018 untersuchten Gregory und Mitarbeiter*innen (184) den Zusammenhang zwischen der hormonellen Kontrazeption und Depressionen bei Frauen, die in den Vereinigten Staaten ein College besuchten (184). Die Analytestichprobe umfasste 145.938 Frauen, die vom Konsum hormoneller Kontrazeptiva berichteten, und 202.759 Nichtkonsumentinnen mit einem Durchschnittsalter von 21,26 Jahren. Die häufigste hormonelle Verhütungsmethode war oral (82%), gefolgt von einem Intrauterinpessar (7%) und einem Vaginalring (5%) (184). Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva erhöhte die Wahrscheinlichkeit, jemals an einer Depression zu erkranken, in allen Altersgruppen deutlich. Insbesondere Frauen in der Altersgruppe von 18 bis 19 Jahren wiesen die höchste OR (1,558) auf. Für alle Altersgruppen zusammen war die Einnahme von OC mit einem Anstieg der Wahrscheinlichkeit einer Depression um 3,83% ($p < 0,001$) verbunden (184).

Skovlund et al. (172) untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie in Dänemark den Zusammenhang zwischen hormoneller Empfängnisverhütung und Depression (172). In der Studie wurden innerhalb von dreizehn Jahren 1.061.997 Frauen mit einem mittleren Durchschnittsalter von 24,4 Jahren in einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6,4 Jahren beobachtet (172). Im Vergleich zu Nichtanwendern hatten Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva ein relatives Risiko (RR) bei der ersten Anwendung eines Antidepressivums von 1,23 (95%-KI: 1,22–1,25) (172). Benutzer eines Pflasters (Norgestrolmin) wiesen eine RR von 2,0 (95%-KI: 1,76–2,18) auf, Benutzer eines Vaginalrings (Etonogestrel) eine RR von 1,6 (95%-KI: 1,55–1,69) und Anwenderinnen eines Levonorgestrel-Intrauterinsystems hatten eine RR von 1,4 (95%-KI: 1,31–1,42) (172). Für Depressionsdiagnosen wurden ähnliche oder leicht niedrigere Schätzungen gefunden. Die relativen Risiken nahmen im Allgemeinen mit zunehmendem Alter ab (172). Jugendliche (Altersbereich 15 bis 19 Jahre), die kombinierte orale

Kontrazeptiva verwendeten, hatten ein 1,8-fach höheres Risiko (95%-KI: 1,75–1,84) für die Diagnosestellung einer Depression und die Erstanwendung eines Antidepressivums im adoleszenten Lebensalters, im Gegensatz dazu hatten diejenigen, die reine Gestagenpillen einnahmen ein 2,2-fach erhöhtes Risiko (95%-KI: 1,99–2,52) (172). Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Anwendungsdauer von KOK und dem Risiko der Erstdiagnose einer Depression zeigte, dass die relativen Risiken mit der Dauer der Anwendung zunahmen (172). Bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva über einen Zeitraum von weniger als einem Monat betragen die relativen Risiken 1,1 (95%-KI: 0,951,15) für die Notwendigkeit der Erstanwendung von Antidepressiva und 1,2 (95%-KI: 1,001,44) für die Erstdiagnose einer Depression (172). Bei einer Einnahme von KOK für einen Zeitraum zwischen ein bis weniger als zwei Monate betrug das RR 1,1 (95%-KI: 1,00–1,20) bzw. 1,3 (95%-KI: 1,07–1,54) und für zwei bis weniger als drei Monate 1,4 (95%-KI: 1,27–1,50) bzw. 1,4 (95%-KI: 1,14–1,62) (172). Die relativen Risiken erreichten ihren Höhepunkt nach sechsmonatiger Anwendung von KOK und der Notwendigkeit der Erstanwendung von Antidepressiva mit einem RR von 1,4 (95%-KI: 1,34–1,46), während in derselben Zeitspanne von einer sechsmonatigen Anwendung die Erstdiagnose einer Depression mit einem RR von 1,5 (95%-KI: 1,36–1,64) gestellt wurde (172). Danach verringerte sich das relative Risiko auf 1,4 (95%-KI: 1,30–1,50) bei einem Einnahmezeitraum von weniger als einem Jahr und sank nach einem Einnahmezeitraum von mindestens vier Jahren auf 1,1 (95%-KI: 1,08–1,13) und 0,9 (95%-KI: 0,87–0,97) für einen Einnahmezeitraum der KOK für weniger als sieben Jahre (172). Als die Referenzgruppe auf diejenigen stratifiziert wurde, die nie hormonelle Kontrazeptiva verwendeten, stiegen die RR-Schätzungen für Benutzerinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva auf 1,7 (95%-KI: 1,66–1,71) (172). In dieser Studie wurden alle Arten hormoneller Kontrazeptiva eingesetzt und positiv mit einer anschließenden Einnahme von Antidepressiva und der Diagnose einer Depression in Verbindung gebracht (172). Die Ergebnisse aus dieser Studie stehen auch im Einklang mit der Theorie einer Beteiligung von Progesteron an der Ätiologie von Depressionen, da Progestin die kombinierten und reinen Progestin-Kontrazeptiva dominiert (172). Externe Gestagene erhöhen, wahrscheinlich mehr als natürliches Progesteron, den Monoaminoxidasespiegel, der die Serotoninkonzentration senkt und somit möglicherweise Depressionen und Reizbarkeit hervorruft (180). Viele andere Studien beschäftigen sich mit der Rolle

des Gestagens als Beitrag zur dysphorischen Stimmung. Akerlund (185) und Graham et al. (186) fanden in zwei Studien eine Verschlechterung der Stimmung bei Verwendung von Präparaten mit einem höheren Gestagengehalt als Östrogengehalt (185,186). Auch Skovlund et al. (172) untermauerte diese Annahme (172). In ihrer prospektiven Kohortenstudie lag die relative Wahrscheinlichkeit bei Anwenderinnen von reinen Gestagenpillen für die erste Einnahme eines Antidepressivums bei 1,34 (95%-KI: 1,27–1,40) (172).

Horvath und Kolleg*innen (15) hingegen untersuchten Daten aus randomisierten kontrollierten Studien und widerlegten die Behauptung, dass kombinierte orale Kontrazeptiva nachteilige psychologische Symptome verursachen (15). In einer systematischen Überprüfung von Studien, die die pharmakologischen Eigenschaften von KOK und der Stimmung untersuchten, fanden Robinson et al. (187) keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem intrinsischen biochemischen Wirkungsmechanismus von KOKs und den stimmungsbedingten Nebenwirkungen, die von KOK-Anwendern gemeldet wurden (187). Sie führten weiter an, dass niedrig dosierte moderne Verhütungsmittel keinen klinisch relevanten physiologischen Einfluss auf die Stimmung von Frauen oder die stimmungsbezogene neuroendokrine Funktion haben (187). Eine randomisierte Doppelblindstudie mit 462 Frauen untersuchte den Prozentsatz der traditionell hormonbedingten Nebenwirkungen in einem sechsmonatigen Vergleich von Nutzern der kombinierten oralen Kontrazeptiva zu Placebo-Pillen-Konsumenten (188). Untersucht wurden Symptome der emotionalen Labilität und körperliche Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Brustschmerzen, Gastrointestinale Beschwerden, Rückenschmerzen, Gewichtszunahme und verminderter Libido (188). Die Studie ergab, dass es keine Unterschiede in der Inzidenz dieser Symptome im Vergleich beider Gruppen gab (188). In einer Überprüfung von prospektiven, kontrollierten Studien über die Wirkung von kombinierten oralen Kontrazeptiva auf die Stimmung ergaben vier Studien keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Gruppen in Bezug auf nachteilige psychologische Symptome über den gesamten Menstruationszyklus hinweg (109). Eine Studie beschrieb weniger negative Auswirkungen auf die Stimmung über den gesamten Zyklus bei Nutzern von kombinierten oralen Kontrazeptiva, eine andere Studie wiederum ergab eine gesteigerte negative Auswirkung während des gesamten Zyklus bei Verwendung eines monophasischen, aber nicht bei Verwendung eines

triphasischen KOK, und zwei weitere Studien fanden heraus, dass KOK-Benutzer einen gesteigerten positiven Effekt hatten (109).

3.3.4 Libidoverlust

Orale Kontrazeptiva haben seit den 1970er Jahren immer wieder Aufmerksamkeit erregt, unter anderem weil sie bereits kurz nach ihrer Einführung mit einer verminderten Libido in Verbindung gebracht wurden (189,190). Die vorhandene Literatur ist widersprüchlich und basiert hauptsächlich auf Beobachtungsstudien (191) und einigen randomisierten klinischen Studien (192,193), die sich auf die Frage der Kausalität, Vergleiche zwischen verschiedenen oralen Kontrazeptiva und Veränderungen des Reproduktionshormonspiegels konzentrieren (191–193). Negative Erfahrungen in Bezug auf Stimmung und sexuelle Funktion in Verbindung mit der hormonellen Empfängnisverhütung stellen dennoch einen wichtigen Grund für die Unterbrechung der Einnahme von KOK dar (193–196).

Die biologischen Grundlagen des Zusammenhangs zwischen hormoneller Empfängnisverhütung und sexuellen Funktionsstörungen hängen mit der Rolle von Östrogen und Gestagenen zusammen, da die hormonelle Empfängnisverhütung LH hemmt und somit auch den Androgenspiegel senkt, indem sie die Testosteronproduktion in den Eierstöcken reduziert, die offenbar eine wesentliche Rolle bei der weiblichen Sexualität spielt (197). Gleichzeitig senkt die hormonelle Empfängnisverhütung auch die Androgenproduktion in den Nebennieren, indem die Fünf-Alpha-Reduktase gehemmt und die Verstoffwechslung in der Leber beeinflusst wird, wodurch es zu einer erhöhten Produktion des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) kommt, beide Mechanismen führen zu einer Senkung des freien Testosteronspiegels (197). Dennoch ist die Rolle, die Testosteron in der weiblichen Sexualität spielt, weniger klar als in der männlichen Sexualität, obwohl in der Literatur die zentrale Rolle von Androgenen für die weibliche Sexualfunktion hervorgehoben wird (198). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein Androgenmangel mit den sexuellen Nebenwirkungen von KOK verbunden sein kann, insbesondere hinsichtlich eines verminderten Sexualtriebs und Sexualinteresses (198). Es gibt jedoch keinen Grenzwert für den Serum-Androgenspiegel bei Frauen unterhalb dessen ein Androgenmangel bei Frauen eingestuft werden kann (198). Die negativen Auswirkungen eines niedrigen

Testosteronspiegels auf die weibliche Sexualität werden großteils aus Studien abgeleitet, an denen Frauen in den Wechseljahren mit sexuellen Funktionsstörungen beteiligt waren (198). Es wurde festgestellt, dass das sexuelle Verlangen bei Pillen mit 15 µg EE abnimmt, nicht jedoch bei Frauen, die KOK mit 20 oder 35 µg EE verwendeten, was auf unterschiedliche Modalitäten schließen lässt, durch die östrogenabhängige zentrale und periphere Wege die weibliche Libido beeinflussen (191,199). Physiologisch gesehen, steigt bei Frauen, die keine hormonellen Verhütungsmittel verwenden, das sexuelle Verlangen während der periovulatorischen Phase des Menstruationszyklus an (33). Weiters kann eine verringerte Konzentration von Sexualsteroiden zu einer vulvovaginalen Atrophie führen (189), die wiederum mit Schmerzen beim Geschlechtsverkehr verbunden ist (200) oder die Einnahme von KOK durch ihre spezifische Wirkung auf verschiedene Gehirnregionen, einschließlich des mediobasalen Hypothalamus und des Nucleus arcuatus (201), das Verlangen, die Erregung, die Gleitfähigkeit und den Orgasmus negativ beeinflussen (189). Malmborg et al. (194) führten in einer qualitativen Studie ausführliche Interviews mit 24 Frauen durch, bei denen zuvor negative Auswirkungen auf die sexuelle Funktion durch die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva aufgetreten waren (194). Als wesentliche negative Einflussfaktoren auf das Sexualverhalten wurde eine verminderte Bereitschaft zur sexuellen Aktivität aufgrund geringer oder völliger Abwesenheit sexueller Gedanken oder sexuellen Interesses beschrieben, oft verbunden mit Stimmungssymptomen wie Niedergeschlagenheit und mangelnder Initiative (194). Als zweiter Punkt wurde eine verminderte Fähigkeit, genitale Erregung zu verspüren angegeben, und eine mangelnde Reaktionsfähigkeit auf körperliche oder geistige sexuelle Stimulation (194). Im Jahr 2019 äußerte sich in einer Stellungnahme die European Society of Sexual Medicine (ESSM) (202) und betonte, dass die Auswirkungen hormoneller Kontrazeptiva auf die Sexualfunktion weiterhin umstritten sind (202). Die verfügbaren Beweise zeigten, dass die überwiegende Mehrheit der Frauen, die KOK einnahmen, keine Veränderung der Sexualfunktion feststellten. Eine Minderheit der Frauen berichtet von einer besseren oder schlechteren sexuellen Funktion (202).

Eine systematische Überprüfung von 36 Studien mit mehr als 13.000 Frauen zeigte, dass 21,7% der Frauen, die KOK einnahmen, einen Anstieg des sexuellen Verlangens meldeten, bei 63,6% gab es keine Veränderungen und bei 14,7% eine

Abnahme des sexuellen Verlangens (191). In 18 Studien wurde der Einfluss von KOK auf den Hormonspiegel beschrieben. Fünfzehn von diesen bestätigten einen erhöhten SHBG-Wert und einen verringerten freien Testosteronspiegel-Wert (191). Allerdings ergab eine Analyse der Gruppe der Frauen mit reduziertem freien Testosteronspiegel, dass in 80% der Fälle das sexuelle Verlangen unverändert blieb oder sogar zunahm, was darauf hindeutet, dass einige Frauen möglicherweise empfindlicher auf Veränderungen des Testosteronspiegels reagierten als andere (191). In einer anderen Studie mit 3.740 Frauen stellten Casado-Espada und Mitarbeiter*innen fest, dass 43% eine Verringerung des sexuellen Verlangens erlebten, die auf die Verwendung hormoneller Verhütungsmittel zurückzuführen war, verglichen mit 12% der Frauen, die hormonfreie Verhütungsmittel verwendeten (189). Eine in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführte Online-Umfrage mit 2.612 Medizinstudenten ergab, dass die Verwendung einer hormonellen Verhütungsmethode mit einer höheren Frequenz sexueller Dysfunktionen einherging als bei Frauen, die nicht-hormonelle Verhütungsmethoden verwendeten (203). Smith et al. (200) berichteten, dass Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwendeten, weniger sexuelle Aktivitäten und eine geringere Erregung, Lust und Orgasmuszufriedenheit zeigten (200). Die sexuelle Funktion bei Frauen im gebärfähigen Alter kann vom Einfluss von Sexualhormonen sowie von physiologischen, psychologischen, soziokulturellen und zwischenmenschlichen Faktoren abhängen, was bei einer Überprüfung des Zusammenhangs zwischen KOK und der sexuellen Dysfunktion bei Frauen stets ein wesentlicher Bestandteil der Untersuchung sein sollte (204).

Die Art und Weise, wie LARCs die weibliche Libido beeinflussen, wurde von Forscher*innen vor allem in den letzten Jahren vermehrt untersucht (205). Es gibt demnach nur sehr wenige Studien, die den Einfluss von LARCS auf die sexuelle Funktion bewerten (205). Daher sind weitere Studien erforderlich, um den Einfluss dieser Methoden auf die weibliche Sexualfunktion zu bestimmen (205). Moreira et al. (205) legt in ihrer prospektiven Kohortenstudie mit 80 Probandinnen nahe, dass Etonogestrelimplantate im Zusammenhang mit der sexuellen Funktion in allen nach dem Female Sexual Function Index (FSFI)- und dem Female Sexual Quotient (QS-F)-Fragebögen bewerteten Bereichen eine Verschlechterung der Ergebnisse erzielten (205). In allen Gruppen wurde eine Abnahme des SHBG im Beobachtungszeitraum (erste Messung des SHBG vor der LARC-Implantation und

zweite Messung drei Monate danach) gemessen (205). In Bezug auf nicht-hormonelle Verhütungsmittel wurde eine Verbesserung der sexuellen Funktion im Vergleich zu hormonellen Methoden festgestellt (205). Auch die Studie von Boozalis et al. (206) zeigte, dass Benutzerinnen des Etonogestrel-Implantats im Vergleich zu Kupfer-IUD-Benutzerinnen häufiger über den Verlust des sexuellen Interesses berichteten (206). Zwei Studien zur Untersuchung der Nebenwirkungen des Etonogestrelimplantats bei Frauen, die etwa zwei Jahre lang beobachtet wurden, zeigten eine verminderte Libido in 2,5% (207) bzw. 1,6% (208) der Fälle (207,208).

3.3.5 Akne vulgaris

Hyperandrogenismus kann sich in Hirsutismus, Akne vulgaris und Alopezie äußern (9). Akne vulgaris betrifft etwa neun Prozent der Bevölkerung weltweit (209) und tritt bei zwölf bis vierzehn Prozent der PCOS-Patienten auf, wobei die Prävalenz kulturellen Schwankungen unterliegt (9). Akne ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Talgdrüsen der Haut, die hauptsächlich das Gesicht und den Rumpfbereich betrifft (209). Das Krankheitsbild ist durch die Bildung von Komedonen gekennzeichnet, die aus Ansammlungen von Talg und abgestoßenen Epithelzellen bestehen, diese werden von Bakterien besiedelt, welche zu einer Entzündung und zur Bildung von Papeln, Pusteln und Knötchen führen können (9). Bei schweren Erkrankungsverläufen werden Kombinationen topischer Wirkstoffe mit systemischen Wirkstoffen empfohlen, zu denen unter anderem die kombinierten oralen Kontrazeptiva zählen (209). In einer Metaanalyse von 32 randomisierten klinischen Studien führten KOK bei der Nachuntersuchung nach sechs Monaten zu einer Reduktion entzündlicher Läsionen um 62%, bei einer Behandlung mit Placebo war eine Reduzierung um 26% ersichtlich und orale Antibiotika reduzierten die Läsionen um 58% (209). Durch die Verabreichung von Östrogenen und Gestagenen in Form oraler Kontrazeptiva kann eine Hemmung der ovariellen Steroidproduktion und eine Verringerung der zirkulierenden freien Steroide erreicht werden (210). Außerdem wird durch die Verabreichung kombinierter oraler Kontrazeptiva die Androgenproduktion der Nebennieren reduziert und das Sexualhormon-bindende Globulin erhöht (36). Borgia et al. (211) und Borzyszkowska et al. (212) untersuchten in ihren Studien die endokrinologischen Zusammenhänge bei Akne vulgaris von erwachsenen Frauen (211,212). Sie fanden

unter anderem heraus, dass Hirsutismus und die Schwere der Akne negativ mit den Serumspiegeln des Sexualhormon-bindenden Globulins korrelierten (211,212). Zusammenfassend wiesen die Autoren darauf hin, dass der Schweregrad der Akne bei postpubertären Frauen offenbar vom peripheren Hyperandrogenismus abhängt, wobei eine negative Korrelation zwischen dem Schweregrad der Akne und den SHBG-Spiegeln im Serum besteht (211,212). Bei Aknepatienten waren die SHBG-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erniedrigt (211,212). Die Ergebnisse der Studie von Borzyszkowska et al. (212) liefern auch eine Erklärung dafür, dass die therapeutische Wirkung oraler Kontrazeptiva bei Akne unter anderem dadurch realisiert wird, dass die SHBG-Produktion in der Leber erhöht und dadurch die Bioverfügbarkeit von aktivem Testosteron verringert wird (212). Dieser Effekt kann nützlich sein, um unerwünschte Auswirkungen einer übermäßigen Androgenexposition wie Akne und Hirsutismus zu reduzieren oder gar zu verhindern (213). Mehrere KOK, die Norgestimat/Ethinylestradiol, Norethindronacetat/Ethinylestradiol sowie Drospirenon/Ethinylestradiol enthalten, sind von der FDA für die Behandlung von Akne zugelassen (209). Aufgrund des thromboembolischen Risikos von KOK sollte der potenzielle Nutzen von KOK gegenüber den potenziellen Risiken abgewogen werden (209). Ein systematischer Review der Cochrane Library (214) filterte Ergebnisse aus 31 randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt über 12.000 Teilnehmern (214). Die erhobenen Daten ergaben, dass alle untersuchten KOK-Formulierungen das Auftreten sowohl entzündlicher als auch nicht entzündlicher Akneläsionen im Gesicht im Vergleich zu Placebo signifikant reduzierten (214). Auch das androgenempfindliche Haarwachstum wird durch die Anwendung von KOK verringert (214). Obwohl die Cochrane-Analyse nur wenige Unterschiede zwischen den unterschiedlichen KOK ergab, ergab eine retrospektive Studie mit 2.147 Patienten, dass KOK mit Drospirenon am wirksamsten zur Verbesserung von Akne sind (215). Wenn die Verschreibung kombinierter oraler Kontrazeptiva zur Behandlung des Hyperandrogenismus nicht ausreicht, können diese mit Antiandrogenen kombiniert werden, um deren Wirkung zu verstärken (9). Zwei randomisierte, placebokontrollierte Studien zeigten, dass fast 50% der Frauen, die mit einem triphasischen KOK behandelt wurden, das Norgestimat enthielt, eine Verbesserung der Akne hatte, verglichen mit 30% der Frauen, die ein Placebo erhielten (15). Generell gilt, dass alle kombinierten oralen Kontrazeptiva Akne, durch die Erhöhung

der Produktion des Sexualhormon-bindenden-Globulins in der Leber und der daraus folgenden anschließenden Abnahme des Serumtestosterons, reduzieren können (15).

Im Gegensatz dazu können Verhütungsmethoden, die nur Progesteron enthalten, auch androgene Wirkungen haben und die Akne vulgaris womöglich sogar verschlechtern (216–218). Die Ergebnisse einiger Studien zur Empfängnisverhütung mit Progesteronmonopräparaten verdeutlichen die Zunahme androgenbedingter Nebenwirkungen (218–220). Bei der Überprüfung zur Wirksamkeit von reinen Progesteron-Verhütungsmethoden wie die Depot-Medroxyprogesteronacetat-Injektion (220), das Etonogestrelimplantat und das Levonorgestrel-IUP (218) wurden Nebenwirkungen wie Akne, Hirsutismus und Haarausfall der androgenen Wirkung von Gestagenen zugeschrieben (218). In zwei weiteren Studien zum Drei-Jahres-Etonogestrel-Implantat berichteten 14,5% (51) beziehungsweise 18,5% (218) der Patientinnen über Akne, wobei Haarausfall und Hirsutismus nicht zu den gemeldeten Nebenwirkungen gehörten (51,218).

3.3.6 Unfruchtbarkeit nach jahrelanger hormoneller Kontrazeption

Ungefähr 15% aller Paare leiden an Unfruchtbarkeit (per definitionem Unfähigkeit innerhalb eines Jahres schwanger zu werden), das ist auch der Grund weshalb einige Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, erhebliche Bedenken hinsichtlich einer verzögerten oder beeinträchtigten Fruchtbarkeit nach dem Absetzen der hormonellen Verhütungsmittel haben (221). Zahlreiche Studien haben eine gewisse Verzögerung bis zur Empfängnis bei früheren Anwenderinnen von OCs gezeigt, die die Einnahme aus Gründen der Konzeption abgebrochen hatten (222–224). Diese Beeinträchtigung scheint jedoch nicht von Dauer und typischerweise auf die ersten Monate nach Beendigung der OC-Einnahme beschränkt zu sein (224). In einigen Studien wurde gezeigt, dass die Konzeption lediglich in den ersten Monaten nach dem Absetzen der Verhütungsmethode verzögert war (225–227). In anderen Studien hingegen bestand kein Zusammenhang zwischen der Verwendung von Verhütungsmitteln und einer sekundären Amenorrhoe (228,229). Eine Ausnahme bildete eine erhöhte Östrogendosis (230). Die berichteten 12-Monats-Empfängnisraten bei ehemaligen zyklischen OC-Anwenderinnen liegen zwischen 72% und 94% und ähneln denen,

die bei Frauen beobachtet wurden, die Intrauterinpressare (71%–92%), reine Gestagen-Kontrazeptiva (70%–95%) und Kondome abgesetzt hatten (91%), aber auch jenen der natürlichen Familienplanung (92%) (224). Es gibt nur eine begrenzte Menge an Daten über die Zeit bis zur Empfängnis bei Frauen, die orale Kontrazeptiva mit verlängertem Zyklus und kontinuierlicher Anwendung absetzten (224). Davis et al. (226) beurteilten in einer Beobachtungsstudie, die bei 198 Probandinnen im Alter von 18 bis 49 Jahren durchgeführt wurde, die Zeit bis zur Rückkehr der spontanen Menstruation oder einer Schwangerschaft nach einer einjährigen täglichen kontinuierlichen Einnahme von Levonorgestrel (LNG) 90 µg/ Ethinylestradiol (EE) 20 µg (226). Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war ein regelmäßiger Menstruationszyklus in der Vorgeschichte und ein durchschnittlicher Einnahmezeitraum von LNG/EE für 349,41 Tagen (226). Von den 187 Probanden (94%), die die Studie abgeschlossen hatten, kehrten alle bis auf eine Probandin zu einer spontanen Menstruationsblutung innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Einnahme von LNG/EE zurück und vier von ihnen wurden in dieser Zeit schwanger (226). Die mittlere Zeit bis zur Rückkehr der Menstruation in der Gesamtpopulation betrug 32 Tage und die Inzidenz einer spontanen Menstruationsblutung oder Schwangerschaft am 90. Tag betrug 98,9% (226). Die erhobenen Daten deuten darauf hin, dass die anschließende Rückkehr zur Fruchtbarkeit im Allgemeinen mit der von zyklischen, oralen Kontrazeptiva vergleichbar ist (224). Weiters stand die Dauer der Amenorrhoe bei kontinuierlicher LNG/EE-Anwendung vor Beendigung der Behandlung in keinem Zusammenhang mit der Zeit bis zur Rückkehr der Menstruation (226). Diese Ergebnisse unterstreichen frühere Beobachtungen aus Phase-2-Studien, wonach nach dreimonatiger kontinuierlicher Anwendung von LNG/EE eine schnelle Rückkehr zum Eisprung zu verzeichnen war (231). In dieser Phase-2-Studie wurde der Eisprung während der OC-Anwendung bei allen 37 Probanden vollständig unterdrückt, dennoch traten innerhalb von 31 Tagen nach Beendigung der Behandlung Anzeichen eines Eisprungs auf (232). In einer Teilstudie einer Phase-3-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von einer kontinuierlichen Anwendung von LNG/EE wurden Endometriumbiopsien vor der Behandlung und bei Einnahme der dreizehnten Pillenpackung oder bei Beendigung der Behandlung, falls dies früher erfolgte, entnommen (231). Die Ergebnisse der Endometriumbiopsie bei Frauen, die ein Jahr lang beziehungsweise für mindestens 168 Tage diese kontinuierliche

Therapie erhielten, zeigten, dass die meisten Frauen ein als inaktiv oder gutartig eingestuftes Endometrium hatten, unter zehn Prozent von ihnen wiesen eine Atrophie des Drüsenepithels auf (231). Davis et al. (226) führt aus, dass diese Ergebnisse aus der Phase-3-Studie mit großer Wahrscheinlichkeit mit der Östrogendosis von 20 µg zusammenhängen, da dies eine Endometriumatrophie verhindert (226). Weiters kann anhand dieser Biopsiebefunde eine relativ schnelle Rückkehr zur spontanen Menstruationsblutung erklärt werden (226).

Eine Literaturübersicht aus dem Jahr 2011 von der ESHRE Capri Working Group (233) ergab, dass die Fruchtbarkeit nach der Anwendung von KOK im Großen und Ganzen der Fruchtbarkeit ähnelt, die nach dem Absetzen von Barrieremethoden oder der Verwendung keiner Verhütungsmethode beobachtet wurde (233). Das Wissen über die Fertilität nach dem Absetzen von kontinuierlich eingenommenen oralen Kontrazeptiva scheint dennoch begrenzt zu sein (221). In einer Nachuntersuchung von 34 Frauen, die die kontinuierliche Einnahme von oralen hormonellen Kontrazeptiva abgebrochen hatten, weil sie schwanger werden wollten, betrug die Schwangerschaftsrate nach drei Monaten 57% (12 von 21; 95%-KI: 34-78%) und nach zwölf Monaten 81% (17 von 21; 95%-KI: 58-78%) nach Absetzen. Die Dauer der kontinuierlichen Anwendung betrug $197 \pm 120,2$ Tage (Bereich 27-364 Tage) (221). Auch Girum et al. (222) fanden in ihrer Übersichtssarbeit heraus, dass rund 83% (95%-KI: 78,2–88%) der teilnehmenden Frauen, die die Kontrazeption abgesetzt hatten, innerhalb von zwölf Monaten schwanger wurden (222). Bei der Rückkehr der Fruchtbarkeit spielte es keine signifikante Rolle, ob die Frauen davor hormonell oder mittels IUP verhüteten, auch die Art des im Verhütungsmittel verwendeten Progesterons und die Dauer der Anwendung oraler Kontrazeptiva hatten keinen wesentlichen Einfluss auf die anschließende Rückkehr der Fruchtbarkeit nach dem Absetzen (222).

In einer prospektiven Beobachtungsstudie in Deutschland, die die Empfängnisrate nach Absetzen einer Kombination aus 30 µg Ethinylestradiol und 2 mg Dienogest (EE/DNG) untersuchte, konnten Wiegratz et al. (234) nach Analyse der 652 Probandinnen mit vollständigen Datensatz nur eine leichte Verzögerung bei der Wiederherstellung der Fruchtbarkeit während der ersten drei Zyklen nach Beendigung der EE/DNG-Einnahme nachweisen (234). Nach diesen drei Zyklen unterschied sich die kumulative Empfängnisrate nicht von der bei fruchtbaren Frauen, die versuchten, ohne vorherige Empfängnisverhütung schwanger zu

werden (234). Mansoura et al. (219) erstellten eine sehr umfassende und objektive Literaturrecherche für prospektive Studien zum Thema „Fruchtbarkeit nach Absetzen der reversiblen Empfängnisverhütung“ (219). In den insgesamt 17 Studien, die die vorgegebenen Kriterien erfüllten, betrug die typische Ein-Jahres-Schwangerschaftsrate nach Absetzen der oralen Kontrazeption oder des Levonorgestrel-freisetzenden Intrauterinensystems (LNG-IUS) zwischen 79% und 96%, die für Kupfer-Intrauterin pessare lag zwischen 71% und 91% (219). Die Ein-Jahres-Schwangerschaftsraten nach Absetzen von Verhütungsimplantaten lagen zwischen 77% und 86%, wobei eine Studie eine Rate von weniger als 50% zeigte (219). Für injizierbare Kontrazeptiva konnten nur zwei Studien herangezogen werden, die die Kriterien erfüllten, in diesen wurde von einer Ein-Jahres-Schwangerschaftsrate nach Absetzen der Empfängnisverhütung von 73% bzw. 83% berichtet (219). Es gab keine Hinweise auf erhöhte Schwangerschaftskomplikationen oder ungünstige Folgen für den Fötus nach Absetzen einer der berichteten reversiblen Methoden (219).

Insgesamt ähneln die Ein-Jahres-Schwangerschaftsraten nach Absetzen von oralen Kontrazeptiva, empfängnisverhütenden Implantaten, monatlichen Injektionen, Kupferspiralen und LNG-IUS im Großen und Ganzen denen, die nach Absetzen von Barrieremethoden oder der Anwendung keiner Verhütungsmethode gemeldet wurden (219,222).

3.4 Alternative non-hormonelle kontrazeptive Methoden

3.4.1 Fruchtbarkeitsbewusstsein basierende Methoden der Familienplanung (FABM) und die natürliche Familienplanung (NFP)

Unter Fertility Awareness Based Methods (FABM) versteht man alle Familienplanungsmethoden, die auf der Ermittlung der fruchtbaren Zeit basieren (235). Sie basieren auf der Beobachtung der physiologischen Anzeichen der fruchtbaren und unfruchtbaren Phase des Menstruationszyklus einer Frau (235). Dazu zählen die Messung der basalen Körpertemperatur und die Überwachung des zervikalen Schleims, sowie die Länge des Menstruationszyklus und Hormonmessungen im Urin (236). Diese können einzeln oder in Kombination

angewendet werden (236). Die Billings-Ovulationsmethode, das Creighton-Modell und die symptothermische Methode sind die am weitesten verbreiteten FABMs (237). Die ersten beiden Methoden basieren auf der Untersuchung von Zervixsekret zur Beurteilung der Fruchtbarkeit (237). Darüber hinaus ermöglichen die jüngsten Fortschritte bei den hormonellen Erkennungstools für zuhause die Registrierung des Eisprungs und geben einen Zeitintervall für die Abstinenz wieder (238). Studien hierzu, die die Wirksamkeit des Hormonkits Persona oder die der Computer-Thermometer untersucht haben, haben ergeben, dass die Wirksamkeit nicht so hoch ist, wie die Doppelkontrollvariante der symptothermalen Methode (STM) (238). In Bezug auf die sexuelle Aktivität während der fruchtbaren Zeit werden die Fruchtbarkeitsbewusstsein basierenden Methoden vom Begriff der „Natürlichen Familienplanung“ unterschieden (239). Während FABMs in Verbindung mit anderen Methoden (normalerweise Barrieremethoden) verwendet werden können, sind NFP-Benutzer während der fruchtbaren Zeit abstinent und verlassen sich nicht auf physische oder hormonelle Barrieren, um eine Schwangerschaft zu verhindern (239). Fruchtbarkeitszeichen spiegeln sowohl physiologische Veränderungen während des Menstruationszyklus als auch die funktionelle Lebensdauer der Eizelle und des Spermias wider (236). Frauen lernen, diese Zeichen gemäß den Anweisungen ihrer gewählten FABM zu beobachten beziehungsweise zu messen und zu interpretieren und an fruchtbaren Tagen ungeschützten Geschlechtsverkehr zu vermeiden (236). Aktuelle FABMs erfüllen die Kriterien moderner Verhütungsmethoden, die von der Weltgesundheitsorganisation entwickelt wurden (240). Diese klassifiziert moderne Methoden als solche mit einer soliden Grundlage in der Reproduktionsbiologie, einem präzisen Protokoll für die korrekte Anwendung und dem Nachweis der Wirksamkeit unter verschiedenen Bedingungen auf der Grundlage entsprechender Konzeptionsstudien (240). Als moderne Methode weist jedes FABM unterschiedliche Wirksamkeitsraten bei perfekter und typischer Anwendung auf, obwohl Studien zur Wirksamkeit dieser Methoden begrenzter waren als bei anderen Verhütungsmethoden (241). Eine kürzlich durchgeführte Überprüfung bestehender Wirksamkeitsstudien zu verschiedenen FABMs ergab je nach Methode einen Bereich der Schwangerschaftsraten bei perfekter Anwendung von 0,4 bis 12,1 und einen Bereich der Schwangerschaftsraten bei typischer Anwendung von 1,8 bis 33,6 (241).

3.4.1.1 Physiologische Grundlagen der FABM und der NFP

Innerhalb eines bestimmten Menstruationszyklus gibt es ein begrenztes Zeitfenster, in dem eine Person schwanger werden kann (242). Der Eisprung findet innerhalb eines Zyklus an einem einzigen Tag statt und die Eizelle bleibt für die Befruchtung etwa zwölf bis vierundzwanzig Stunden lang befruchtungsfähig (242). Vor dem Eisprung in den Vaginalkanal freigesetzte Spermien können bis zu fünf Tage im weiblichen Fortpflanzungstrakt überleben (243). Zusammengefasst ergibt dies ein geschätztes Sechs-Tages-Fenster für die Empfängnis, wobei die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft in den zwei Tagen vor dem Eisprung am höchsten ist (etwa 30%), am Tag des Eisprungs auf 8-10% abfällt und die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft an den folgenden Tagen bei null liegt (243). Dieser Zeitraum wird allgemein als „fruchtbares Fenster“ bezeichnet (236). FABMs und NFPs nutzen die Beobachtung physiologischer Anzeichen und Symptome, um das fruchtbare Fenster zu identifizieren, das anschließend bei der Entscheidungsfindung über sexuelle Aktivitäten während des fruchtbaren Fensters verwendet werden kann, um eine Schwangerschaft entweder zu vermeiden oder herbeizuführen (236). Da der Eisprung nicht immer am selben Tag jedes Zyklus stattfindet, sind die zur Schwangerschaftsprävention ermittelten fruchtbaren Zeitfenster im Allgemeinen konservativ und betragen in der Regel mehr als 6 Tage, um sicherzustellen, dass die Schwankungen im Zeitfenster angemessen erfasst werden (236).

3.4.1.2 Kalendermethode

Die Rhythmus-Methode (RM) wurde 1920 vor der Verfügbarkeit hormoneller Verhütungsmethoden eingeführt und war die erste FABM (244). Die Länge des Menstruationszyklus oder die Zeit zwischen dem Beginn eines Menstruationszyklus und dem nächsten kann ebenfalls zur Identifizierung des fruchtbaren Fensters herangezogen werden (245). Während die Zykluslänge von Mensch zu Mensch unterschiedlich ist und sich individuell von einem Zyklus zum anderen ändern kann, ist es am wahrscheinlichsten, dass der Eisprung zwischen dem neunten und sechzehnten Tag vor dem Ende des Zyklus stattfindet (236). Bei der Kalendermethode werden zusammengesetzte Daten zu Zykluslängen und Eisprung verwendet, um Regeln für geschätzte fruchtbare Zeitfenster für Frauen mit bestimmten Zykluslängen zu entwickeln, wie zum Beispiel die Modellierung

nach der Standard Days Method (SDM), die ein wahrscheinliches fruchtbares Fenster vom achten Tag bis zum neunzehnten Tag bei Frauen mit einer Zykluslänge zwischen 26 und 32 Tagen annimmt (246). Die Berechnung beruht auf der Schätzung der fruchtbaren Tage basierend auf den wissenschaftlichen Erkenntnissen des weiblichen Zyklus (15). Für die Berechnung wird demnach der Eisprung am vierzehnten Tag (\pm zwei Tage) vor Beginn der nächsten Menstruationsblutung miteinbezogen, die Kenntnis über die Überlebenszeit der Eizelle für 24 Stunden und die der Spermien für fünf Tage (15). Auch vergangene Zykluslängen werden in der Berechnung berücksichtigt und geben einen Hinweis auf die Länge der fruchtbaren Tage innerhalb eines bestimmten Zyklus (15). Die Vermeidung einer Schwangerschaft wird auch bei dieser Methode durch die Abstinenz erreicht, die etwa fünf Tage vor dem Eisprung beginnt und circa fünf Tage nach dem Eisprung endet (15). Darüber hinaus haben neue Modellierungsansätze individuelle Zyklusdaten, einschließlich individueller Variabilität innerhalb des Zyklus, in groß angelegten Datensystemen integriert, um personalisierte Schätzungen des fruchtbaren Fensters zu ermöglichen (247).

3.4.1.3 Basalkörpertemperatur

Die Basaltemperatur (BBT) beziehungsweise die Temperatur des Körpers im Ruhezustand ist biphasisch, während der Follikelphase, in der ersten Hälfte des Zyklus, ist die BBT niedriger und während der Lutealphase, beginnend ab dem Zeitpunkt des Eisprungs und anhaltend bis zum Ende des Zyklus, um etwa 0,3 Grad höher (15). Nach dem Eisprung bildet sich das Corpus luteum, um die endometriale Vaskularität zu verbessern und die erhöhte Progesteronkonzentration im Serum zu fördern, was beides zur Unterstützung einer möglichen Schwangerschaft notwendig ist (248). Diese Funktionen führen zu einem Anstieg der BBT und dauern bis etwa ein bis zwei Tage vor Beginn der Menstruation (249). Während die Identifizierung der Temperaturverschiebung nicht den Beginn des fruchtbaren Fensters identifiziert, kann eine kontinuierliche Beobachtung einer erhöhten BBT verwendet werden, um das Auftreten eines Eisprungs zu bestätigen und das Ende des fruchtbaren Fensters anzuzeigen (236). Darüber hinaus kann die BBT mithilfe von Algorithmen aus früheren Zyklen erhoben werden, um die Parameter des voraussichtlichen fruchtbaren Fensters zu bestimmen (236). Um die BBT korrekt zu erfassen, müssen Personen ihre Temperatur jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit

unmittelbar nach dem Aufwachen messen (236). Viele weitere Faktoren können den Einsatz von BBT begrenzen (250). Manche Frauen erleben ihren Eisprung ohne deutlichen Anstieg der BBT. Alkoholkonsum, Schlafstörungen, Reisen, Zeitverschiebungen, Schichtarbeit, Stress, Krankheiten, gynäkologische Erkrankungen und Medikamente können zu Ungenauigkeiten der Basaltemperaturmessung führen (250). Aufgrund der ungenauen Vorhersage des Eisprungs empfiehlt Horvath et al. (15) in seiner umfangreichen Zusammenfassung zum Thema „Kontrazeption“ vor allem in der ersten Hälfte des Menstruationszyklus eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung bis mindestens zwei Tage nach einem Temperaturanstieg zu verwenden (15).

3.4.1.4 Zervixschleim

Studien zu den Eigenschaften des Zervixschleims haben eine hohe Vorhersagekraft für den Eisprung festgestellt, weshalb dieser zur Vermeidung einer Schwangerschaft eingesetzt wird (251,252). Zervixflüssigkeit, auch als Zervixschleim oder Zervixsekret bezeichnet, ist ein wässriges Sekret, das im endozervikalen Kanal produziert wird und hauptsächlich aus Wasser, Fettsäuren, Kohlenhydraten, Cholesterinen, Proteinen und anorganischen Ionen besteht (253). Die Zervixflüssigkeit fungiert als „Moderator“ im Fortpflanzungstrakt und fördert oder verhindert den Durchgang von Spermien durch Änderung ihrer Zusammensetzung, diese wird von Östradiol und Progesteron beeinflusst (253). Veränderungen des Zervixschleims können auf die fruchtbaren Tage innerhalb des Menstruationszyklus einer Frau hinweisen. Zervixflüssigkeit wird zunächst nach Beginn der Menstruation produziert und ist einige Tage nach der Menstruationsperiode dickflüssig, trüb und zähflüssig (251). Mit fortschreitendem Zyklus und kurz vor der Ovulation verändert sich die Zusammensetzung des Zervixschleims und er wird dünnflüssiger, dehnbarer (Spinnbarkeit des Zervixschleims), klar und wässriger, was mit dem Beginn und Ende des fruchtbaren Fensters übereinstimmt (236). Nach dem Eisprung wird die Zervixflüssigkeit wieder zähflüssig und nimmt für den Rest der Lutealphase ab oder verschwindet ganz (236).

3.4.1.5 Symptothermale Methode - Fruchtbarkeitsbewusstsein

Bei der Symptothermalen Methode werden durch eine Kombination bestehend aus der Messung der Basaltemperatur, die Beobachtung des Zervixschleims und der zusätzlichen Anwendung der Kalendermethode die fruchtbaren Tage ermittelt und der Geschlechtsverkehr in diesen fruchtbaren Intervallen vermieden (15). Die Ausfallrate bei typischer Anwendung dieser Verhütungsmethode beträgt 24% und bei idealer Anwendung 0,4% bis 5% (15). Frank-Hermann et al. (235) haben in einer groß angelegten fortlaufenden prospektiven Kohortenstudie, die von 1985 bis 2006 in Deutschland durchgeführt wurde, 900 Frauen begleitet und beobachtet, die die natürliche Familienplanung der hormonellen Verhütung vorzog, indem sie anhand des Wissens um die fruchtbaren und nicht fruchtbaren Tage in ihrem Zyklus verhüteten (235). Die Analyse der Ergebnisse über die Wirksamkeit der symptothermalen Methode hat ergeben, dass diese bei Berücksichtigung des genauen Zeitpunkts der fruchtbaren Phase und der unfruchtbaren Phase eine wirksame und akzeptable Methode für die Familienplanung oder Empfängnisverhütung darstellt (235). Wichtig für die Bestimmung der Fruchtbarkeit ist die Berücksichtigung der Basaltemperatur und die Veränderung des Zervixschleim zur Berechnung des Beginns der fruchtbaren Tage, sowie zur Bestimmung des Endes der fruchtbaren Tage (235). Die Gesamtrate ungewollter Schwangerschaften betrug 1,8% und die Quote der Frauen, die die Studie aufgrund von Unzufriedenheit mit der besagten Methode abbrachen, betrug nach 13 Zyklen 9,2 Frauen pro 100 Frauen. Die Schwangerschaftsrate bei konsequenter und perfekter Anwendung lag bei dieser Studie bei 0,4% pro Jahr (235). In einer italienischen Studie wurden 460 Studienteilnehmerinnen in zwei Gruppen unterteilt (235). Eine Gruppe nutzte zwei Parameter zur Bestimmung der fruchtbaren Tage, während die andere Gruppe lediglich die Veränderung des Zervixschleims beobachtete, um danach die fruchtbaren Tage zu bestimmen (235). Die Studie ergab, dass die zwölf methodenbedingten ungewollten Schwangerschaften in der Gruppe auftraten, die zur Bestimmung des Beginns der fruchtbaren Zeit nur die Regeln für die Beobachtung der Veränderung der Zervixsekretion einhielten (235).

3.4.1.6 Laktations-Amenorrhoe-Methode (LAM) - Stillzeit

Das Stillen bietet in den ersten sechs Monaten nach der Geburt mehr als 98% Schutz vor einer erneuten Schwangerschaft (254). Diese Verhütungsmethode

erfordert jedoch eine ausschließliche oder fast ausschließliche Ernährung des Säuglings mit Muttermilch innerhalb der ersten sechs Monate, da durch das häufige Stillen von sechs- bis zehnmal pro Tag der Eisprung verhindert wird (255). Auch die Dauer jeder Fütterung, Nachfütterungen und kurze Pausen zwischen den Stillphasen verzögern die Rückkehr des Eisprungs (255). Die Schwangerschaftsrate steigt bei berufstätigen Frauen auf 5% an, auch wenn sie ihre Milch alle vier Stunden abpumpen, was darauf hindeutet, dass das Stillen des Säuglings wesentlich zur empfängnisverhütenden Wirkung beiträgt (256). Horvath et al. (15) empfiehlt eine zusätzliche Verhütungsmethode ab dem sechsten Monat postpartum, da der Schutz vor einer erneuten Schwangerschaft ab dem sechsten Monat postpartum sinkt (15).

3.4.1.7 Coitus interruptus (lat. unterbrochener Geschlechtsverkehr)

Beim Coitus interruptus wird der Penis unmittelbar vor der Ejakulation aus der Vagina herausgezogen (15). Die Wirksamkeit dieser Verhütungsmethode hängt weitgehend von der Fähigkeit des Mannes ab, sich vor der Ejakulation zurückzuziehen (15). Horvath et al. (15) beschreibt die Ausfallrate dieser Methode bei perfekter Anwendung mit 4%, während die Ausfallrate bei typischer Anwendung bei 22% liegt (15).

3.4.2 Barrieremethoden oder mechanische Verhütungsmittel

Derzeit werden mehrere Formen der Barrieremethoden genutzt, wie das männliche und weibliche Kondom (Femidom), die Portiokappe, das Diaphragma und der Verhütungsschwamm (257). Vaginalbarrieren sind einfach zu bedienen und nicht-invasiv, außerdem können sie mit wenig Vorausplanung verwendet werden und weisen keine systemischen Nebenwirkungen auf (257). Für die Wirksamkeit ist jedoch eine konsequente und korrekte Verwendung der jeweiligen Barrieremethode unerlässlich, da die meisten Ausfälle durch inkonsequente und unsachgemäße Verwendung auftreten (257). Horvath et al. (15) gibt jedoch als mögliche weitere Nachteile der Barrieremethoden Beschwerden bei der Platzierung und Verwendung an, Allergien auf Latex, bei der Verwendung von Kondomen, eine erhöhte Inzidenz von Harnwegsinfektionen und bakterielle Vaginosen (15).

3.4.2.1 Männliches und weibliches Kondom

Sowohl die männlichen als auch die weiblichen Kondome bieten eine physische Barriere, die die Interaktion von Spermien und Eizellen verhindert (15). Kondome sind rezeptfrei erhältlich. Diejenigen aus Polyurethan oder Latex verhindern die Übertragung sexuell übertragbarer Krankheiten, einschließlich HIV-Infektionen (257). Sie sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt (258). Die Ausfallrate des männlichen Kondoms liegt bei typischer Anwendung bei 13% und die des weiblichen Kondoms bei 21%, im Gegensatz dazu beträgt die Ausfallrate bei perfekter Anwendung beim männlichen Kondom 2% und beim weiblichen 5% (258). Eine weitere Variante des Kondoms ist das sogenannte „unsichtbare Kondom“. Dieses entspricht einem thermoreversiblen Gel, welches ein Eindringen der Spermien oder Infektionen verhindert, indem es nach dem Einführen in die Vagina oder das Rektum eine Schutzbarriere bildet. Es ist bei Raumtemperatur flüssig und verwandelt sich im Rektal- oder Vaginalkanal schnell in ein undurchlässiges Gel (15).

3.4.2.2 Diaphragma und Portiokappe

Die Funktionen des Diaphragmas und der Portiokappe beruhen auf zwei Mechanismen, die einer physischen Barriere sowie jener eines chemischen Verhütungsmechanismus durch die Applikation einer spermiziden Chemikalie auf die jeweiligen Präparate (15). Diaphragmen werden in den Vaginalkanal eingeführt, so dass sie den Gebärmutterhals blockieren und bis zu einer Stunde vor dem Geschlechtsverkehr platziert werden können (259). Sie erfordern ein Rezept und sind traditionell in mehreren Größen erhältlich, so dass die Anpassung durch einen Arzt erforderlich ist. Membranen werden zusammen mit einem Spermizid verwendet, um ihre Wirksamkeit zu erhöhen (259). Auch die Portiokappe ist rezeptpflichtig und benötigt eine adäquate Anpassung an die anatomischen Gegebenheiten durch den Gynäkologen (15). Der Verhütungsschutz bei Verwendung des Diaphragmas hält bis zu sechs Stunden nach dem Einsetzen an, während die Portiokappe bis zu 48 Stunden Verhütungsschutz bietet (15). Die Ausfallrate des Diaphragmas bei typischer Anwendung beträgt 17% und bei perfekter Anwendung 16% (258).

3.4.2.3 Verhütungsschwamm

Der Verhütungsschwamm ist ein scheibenförmiger, runder Polyurethanschaum, durchtränkt mit einem Spermizid (15). Er wird ebenso wie das Diaphragma und die Portiokappe in die Scheide eingeführt und wirkt zum einen als Barrieremethode und zum anderen als chemisches Verhütungsmittel durch die spermizide Wirkung des Schwamms (15). Der Verhütungsschwamm ist nicht rezeptpflichtig und bietet Schutz für bis zu 24 Stunden nach dem Einsetzen. Die Ausfallrate bei typischer Anwendung beträgt 10-40% (15).

3.4.2.4 Spermizide

Spermizide können allein oder aber auch in Verbindung mit einer vaginalen Barrieremethode, Membran, Schwamm oder Kappe, verwendet werden (260). Nonoxynol-9 ist das am häufigsten verwendete Spermizid und wirkt indem es die Spermienmembran zerstört und dadurch Spermien immobilisiert (260). Studien haben gezeigt, dass Nonoxynol-9 jedoch nicht vor sexuell übertragbaren Erkrankungen und HIV schützt (260). Spermizide Formulierungen umfassen Gele, Cremes und Zäpfchen kommen auf männlichen Kondomen vor (15).

3.4.2.5 Mikrobizide

Jede Substanz, die die Übertragung von HIV und sexuell übertragbaren Erkrankungen (STI) reduzieren kann, wenn sie auf die Vagina aufgetragen wird, gilt als Mikrobizid. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde Tenofovir-Vaginalgel bei 889 Frauen in Südafrika untersucht (261). Das antiretrovirale Tenofovir-Gel wird innerhalb von 12 Stunden vor dem Geschlechtsverkehr und innerhalb von zwölf Stunden nach dem Geschlechtsverkehr auf die Vagina aufgetragen (261). Diese Studie zeigte, dass dadurch die HIV-Übertragung um etwa 39% reduziert wurde (261). Die HIV-Inzidenz bei der Probandengruppe die Tenofovir verwendeten betrug 5,6 pro 100 Frauenjahre gegenüber der Placebogruppe, in der die Inzidenz 9,1 pro 100 Frauenjahre betrug (261). Derzeit befinden sich bis zu 60 potenzielle Mikrobizide Verbindungen in der Entwicklung. Diese Formulierungen können als Ergänzung zu Barrieremethoden verwendet werden, aber auch als primärer Verhütungsschutz (262). Mikrobizide wirken, indem sie Krankheitserreger entweder abtöten oder

immobilisieren und verhindern dadurch das Eindringen der Krankheitserreger in Zielzellen (262). Außerdem hemmen sie eine Vermehrung der Krankheitserreger, indem sie den sauren pH-Wert der Vagina aufrechterhalten und damit das körpereigene Abwehrsystem der Vagina unterstützen (262).

3.4.3 Postkoitale Kontrazeption – Verhütung beim Mann

Die Auswahl an Verhütungsmitteln für Männer ist sehr begrenzt (263). Tatsächlich wurde seit dem Kondom im 18. Jahrhundert und der anschließenden Entwicklung der Vasektomie im späten 19. Jahrhundert kein weiteres für Männer geeignetes Mittel eingeführt (263). Bei typischer Verwendung weisen männliche Kondome eine hohe Ausfallrate (13%) auf und Vasektomien sind invasiv, kostspielig und nicht zuverlässig reversibel (263).

Aufgrund der Physiologie der Spermienproduktion kann ein Verhütungsmittel für den Mann auf verschiedene Arten wirken (264):

1. Indem verhindert wird, dass Spermien durch physikalische Barrieren (Kondome, Vasektomie und experimentelle Gefäßverschlussmethoden) die Eizelle erreichen.
2. Durch Verhinderung der Spermienproduktion (experimentelle hormonelle und nichthormonelle Methoden).
3. Durch Abtöten oder Hemmung der Funktion von Spermien oder der Fähigkeit der Spermien, die Eizelle nach der Ejakulation zu binden (Spermizide, experimentelle Antimotilitätsmittel).

3.4.3.1 Vasektomie

Die Vasektomie ist eine einfache ambulante Operation, die unter örtlicher Betäubung durchgeführt wird und bei der der Samenleiter beidseitig durch einen kleinen Schnitt im Hodensack chirurgisch unterbrochen wird (264). Weltweit werden jährlich mehr als 50 Millionen Vasektomien durchgeführt, obwohl es erhebliche kulturelle Unterschiede in der Akzeptanz dieses Verfahrens in verschiedenen Situationen gibt (264). Vasektomien sind hochwirksam, mit einer Misserfolgsrate von unter 1% und einer geringen Komplikationsrate (264). Die „no-scalpell-technique“, die in China entwickelt wurde, basiert auf einer einzigen Mittellinienpunktion mit Hilfe einer Schere in der Skrotalraphe und wurde weit

verbreitet adaptiert (264). Zu den Nachteilen der Vasektomie gehören eine dreimonatige bis viermonatige Verzögerung des Beginns der Azoospermie, postoperative Schmerzen und selten Infektionen (265). Obwohl die meisten postoperativen Schmerzen rasch verschwinden, leiden 10-15% der Männer nach dem Verfahren an chronischen Hodenbeschwerden (264). In einer Studie gaben 27 von 33 Männern eine Linderung ihrer Beschwerden nach der Aufhebung der Vasektomie an (264). Durch eine Umkehrung oder Vasovasostomie wird in den meisten Fällen die Fruchtbarkeit wiederhergestellt (266).

3.4.3.2 Kondome

Kondome, welche ursprünglich aus Tierdärmen hergestellt wurden, werden seit mehreren hundert Jahren zur Empfängnisverhütung und zum Schutz vor sexuell übertragbaren Infektionen eingesetzt (264). Seit 1920 bestehen die meisten Kondome aus Latex (264). Latexkondome gehören zu den einzigen Verhütungsmitteln, die vor vielen sexuell übertragbaren Krankheiten, einschließlich dem humanen Immundefizienz-Virus, schützen und relativ nebenwirkungsfrei sind (267). Der Hauptnachteil von Kondomen ist ihre geringe kontrazeptive Wirksamkeit, die meist aus unsachgemäßem oder inkonsistentem Gebrauch resultiert oder aufgrund eines Risses des Kondoms, der in bis zu 4% der Fälle auftritt (267). Die Schwangerschaftsraten für Paare, die Kondome als einziges Verhütungsmittel verwenden betragen 15-20% pro Jahr, obwohl die Versagensraten bei jungen Paaren mit hoher spontaner Fruchtbarkeit wahrscheinlich höher sind (264). Darüber hinaus geben manche Männer an, dass Kondome entweder das sexuelle Vergnügen verringern oder schwierig zu verwenden sind (268). Als eine der wenigen Nebenwirkungen des Latexkondoms sind allergische Reaktionen zu nennen, die sowohl Männer als auch Frauen betreffen können (264). Das aus Gummibäumen gewonnene Latex kann demnach Hautreizungen und selten auch zur Anaphylaxie führen (269). Für betroffene Paare sind alternative Kondome aus Polyurethan erhältlich (270). Diese Kondome sind jedoch aufgrund ihrer lockeren Passform etwas weniger wirksam als Latexkondome (271).

3.4.4 operative Methoden

Die weibliche Sterilisation ist eine der wirksamsten Methoden der Schwangerschaftsprävention und kann außerhalb der Schwangerschaft, Intervallsterilisation, oder etwa zum Zeitpunkt der Entbindung durchgeführt werden (272,273). Als eine der führenden Verhütungsmethoden wird sie unter anderem in den Vereinigten Staaten von 25% der Frauen angewendet (274). Von allen durchgeführten Sterilisationsverfahren bei Frauen weisen postpartale Sterilisationen durch partielle Salpingektomien die niedrigsten kumulativen Schwangerschaftsraten auf, die mit 7,5/1.000 angegeben werden (275), mit einer Eileiterschwangerschaftsrate von 1,2/1.000 (276). Mehr als die Hälfte der Sterilisationsverfahren werden postpartal im Zuge von Kaiserschnittoperationen oder kurz nach einer vaginalen Entbindung durchgeführt (277). Die Häufigkeit beträgt 8-9% aller Entbindungen (277). Zu den chirurgischen Optionen zählen der laparoskopische Tubenverschluss oder Tubenligatur, die teilweise oder vollständige laparoskopische Salpingektomie und die transzervikale Sterilisation (278). Die Intervallsterilisationen haben den Vorteil, dass es sich meist um einen ambulanten chirurgischen Eingriff handelt (279).

Die laparoskopische Tubenunterbrechung zählt zu den gebräuchlichsten Methoden zur Unterbrechung des Eileiters und wird zum Erreichen des Eileiters bei Intervall- und Postabtreibungseingriffen verwendet (280). Als Okklusionsmethoden kommen eine bipolare Elektrokoagulation, eine Filshie-Clipversorgung oder eine Okklusion mit einem Silikonband zum Einsatz (280). Postpartal wird die partielle Salpingektomie üblicherweise mittels Minilaparotomie durchgeführt, oft auf Höhe des Bauchnabels, oder im Falle eines Kaiserschnitts mit einer modifizierten Pomeroy- oder Parkland-Technik (277). Hierbei wird ein drei bis fünf Zentimeter langer suprapubischer Bauchschnitt vorgenommen, um die Eileiter freizulegen (273). Nachdem die Eileiter freigelegt wurden, kann ihr Verschluss durch verschiedene Techniken wie eine Ligatur oder Exzision durchgeführt werden, wobei die modifizierte Pomeroyvariante und die Parkland-Variante, die am häufigsten verwendeten sind (273). Das Pomeroyverfahren und das Parklandverfahren sind auch die gebräuchlichsten Techniken zur Tubensterilisation im Rahmen von Kaiserschnittoperationen oder bei partiellen Salpingektomien (281).

Transzervikale Zugänge sind minimalinvasive chirurgische Techniken, um die Eileiter zum Verschließen zu erreichen, wobei keine Öffnung der Bauchdecke erforderlich ist (277). Die Tuben können blind oder mit einem Hysteroskop erreicht werden und werden mit chemischen oder mechanischen Mitteln blockiert (277). Hysteroskopisch transzervikale Ansätze erfordern ein hohes Maß an geschultem Personal, spezielle Ausrüstung für den Zugang zu den Eileitern und spezielle Geräte zum Anbringen der Eileiter-Mikroeinsätze (277). Darüber hinaus ist eine zusätzliche Empfängnisverhütung für drei Monate erforderlich (277). Nach dieser Zeit ist eine Überprüfung mittels Hysterosalpingographie des Tubenverschlusses notwendig, um den Verschluss zu bestätigen (277). Hysteroskopisch transzervikale Ansätze sind in Ländern mit geringen Ressourcen aufgrund der Kosten, der Durchführbarkeit und des Mangels an komparativen Vorteilen nicht verfügbar (282). Neue Erkenntnisse darüber, dass der häufigste Eierstockkrebs, das seröse Adenokarzinom, häufig im Eileiter entsteht, haben die Forschungen um den klinischen Einsatz der Salpingektomie als bevorzugte Sterilisationsmethode verstärkt (283). Jüngste Studien aus dem vergangenen Jahrzehnt haben sich vor allem auf die Salpingektomie zur dauerhaften Empfängnisverhütung konzentriert, da diese auf eine Verringerung des Risikos eines serösen Adenokarzinoms der Eierstöcke hinwies (284). Cibula et al. (285) und Sieh et al. (286) schätzten, dass das Verfahren zur dauerhaften Tubenligatur bei Frauen das lebenslange Risiko für Eierstockkrebs um 24 bis 34% senken kann (285,286). Bei Frauen, die sich einer Salpingektomie unterziehen, ist das Risiko für ein seröses, epitheliales Ovarialkarzinom und primäres Peritonealkarzinom jedoch um 64% geringer als bei Frauen, die einen Tubenverschluss haben oder kein dauerhaftes Verhütungsmittel anwenden (287). Darüber hinaus haben neuere Studien keine erhöhten chirurgischen Risiken bei der Salpingektomie im Vergleich zu okklusiven Eingriffen während der Laparoskopie gezeigt, mit Ausnahme einer minimalen Verlängerung der Operationszeit oder während der Kaiserschnitt-Entbindung (288–290). Der Einsatz der Salpingektomie zur dauerhaften Empfängnisverhütung nimmt bei laparoskopischer Sterilisation und Kaiserschnittentbindung zu (291,292). Piazza und Kolleg*innen (278) führten eine Umfrage zur Wahl der bevorzugten dauerhaften, operativen Verhütungsmethode durch. Zur Auswahl standen die Salpingektomie und die Tubenligatur (278). Von den insgesamt 138 Studienteilnehmerinnen bevorzugten 87 Frauen eine Salpingektomie (63%) und 49

Frauen eine Tubenligatur (35,5%) (278). Die Frauen, die eine Salpingektomie bevorzugten, gaben als wichtigsten Einzelgrund am häufigsten eine bessere Schwangerschaftsprävention (n=53, 60,9%) an, gefolgt von der Reduktion des Eierstockkrebsrisikos (n=29, 33,3%) (278). Bei den 49 Frauen, die einen Tubenverschluss wählten, war der Hauptgrund eine Mischung aus Reaktionen, darunter weniger Operationsinzisionen (n=13, 26,5%), kürzere Eingriffe (n=13, 26,5%) und die Annahme der Reversibilität (n=11, 22,4%). (278) Alle derzeit weit verbreiteten Methoden der weiblichen Tubensterilisation sind bei richtiger, fachgemäßer Durchführung sehr effektiv und weisen bei idealer und typischer Anwendung eine Schwangerschaftsrate von 0,5 pro 100 Frauen im ersten Jahr auf (35). Die beschriebenen Ausfälle nach einer partiellen Salpingektomie, Elektrokoagulation und Clip- oder Bandversorgung zum Tubenverschluss lassen sich meist durch die Bildung von Tuboperitonealfisteln erklären (293).

Die Wahrscheinlichkeit einer Eileiterschwangerschaft ist im Gegensatz zu den anderen Kontrazeptiva nach einer Tubensterilisation allerdings deutlich erhöht (293).

Dass Schwangerschaften auch noch viele Jahre nach einer Sterilisation auftreten können, wurde im „United States Collaborative Review of Sterilization“ (275) dokumentiert. Peterson et al. (294) beschreiben in dieser Arbeit das Auftreten von Schwangerschaften nach dem zehnten Jahr nach der Anwendung von unterschiedlichen laparoskopischen Sterilisationsmethoden (unipolare Koagulation, bipolare Koagulation, Anwendung von Silikonkautschukbändern und Anwendung von Clips) (294). Weiters entdeckten sie eine Korrelation des erhöhten Risikos einer Schwangerschaft mit dem Alter der Frauen zum Zeitpunkt der Sterilisation und zur gewählten Methode des Tubenverschlusses (275). Trotzdem sind die auf eine Tubensterilisation zurückzuführenden chirurgischen Komplikationen und Todesfälle selten (293). Das Risiko von Komplikationen bei 9.475 Frauen, die sich einer laparoskopischen Intervallsterilisation unterzogen haben, war bei Frauen mit Diabetes mellitus, Fettleibigkeit, bei früheren Bauch- oder Beckenoperationen und bei Verwendung einer Vollnarkose deutlich erhöht (294). Insgesamt betrug die Rate aller Frauen der Studie mit unvorhersehbaren größeren Operationen 0,9 pro 100 Eingriffe und die Rehospitalisierungsrate 0,6 pro 100 Eingriffe (294). Eine Frau aus der Studie wurde anaphylaktisch, was jedoch nachweislich der Anästhesie verschuldet war (294). Eine andere Komplikation ist das Post-Ablations-

Tubensterilisationssyndrom (295). Bei diesem Syndrom handelt es sich um eine klinische Diagnose, die vermutet wird, wenn Frauen im Anschluss an ein Tubensterilisationsverfahren und einer Endometriumablation zyklische Schmerzen mit oder ohne vaginalen Blutungen entwickeln (295). Erstmals wurde dieses Syndrom von Townsend und Mitarbeiter*innen im Jahr 1993 beschrieben (296). Es wird durch zyklische Blutungen aus nicht entfernten Endometrium in den Gebärmutterhörnern verursacht (297). Durch die fehlenden normalen antegraden und retrograden Austrittswege, aufgrund der Narbenbildung durch die Ablation und des Tubenverschlusses, kann das Blut nicht abfließen und es kommt zu einer Stauung des Blutes in der Gebärmutterhöhle, was zu einer Dehnung der Gebärmutter und des proximalen Eileiters führen kann (295). Chaves et al. (298) untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie 188 Frauen, die sich zwischen 2005 und 2017 erfolgreich sowohl einer Endometriumablation als auch einer dauerhaften Empfängnisverhütung unterzogen hatten (298). 41 Frauen unterzogen sich einer hysteroskopischen dauerhaften Empfängnisverhütung und 147 einer abdominalen (peripartalen oder laparoskopischen) dauerhaften Empfängnisverhütung (298). Die Gesamtprävalenz des Syndroms betrug 19,1% (34 von 178 Frauen, die nachuntersucht wurden), wobei kein Unterschied zwischen den Frauen bestand, die sich einer Hysteroskopie unterzogen hatten (6 von 38, 15,8%) und denen, die eine dauerhafte abdominelle Sterilisation erhielten (28 von 140, 20,0%, $p = 0,55$) (298). Von den 28 Patienten mit klinischem Tubensterilisationssyndrom nach der Ablation, die sich zur Behandlung ihrer Schmerzen einer Hysterektomie und/oder Salpingektomie unterzogen hatten, zeigte keiner zum Zeitpunkt der Operation oder bei der endgültigen Pathologie Anzeichen eines Hämatosalpinx oder Hämatometra (298).

3.4.5 Aktuelle Forschungslage zur weiblichen und männlichen Empfängnisverhütung

Die medizinische Fachwelt sucht nach neuen Ansätzen, um der Nachfrage nach neuen, moderneren Verhütungsmethoden gerecht zu werden. Es gibt einige Berichte über innovative Ansätze zur dauerhaften Empfängnisverhütung in unterschiedlichen Entwicklungsstadien (273).

3.4.5.1 Weibliche Ansätze

Mehrere nicht hysteroskopisch transzervikale chemische Produkte wurden getestet, um die Eileiter durch einen Eingriff über den Gebärmutterhals zu verschließen, aber nur die sogenannte Quinacrine-Sterilisation (QS) hat den Punkt einer breiten Anwendung erreicht (299). Diese Chemikalie führt zu einer Sklerose des intramuralen Teils des Eileiters (299). Die negativen internationalen Gesundheitsfolgen der Ergebnisse einer zweijährigen Rattenstudie aus dem Jahr 2010 von Cancel et al. (300) in *Regulatory Toxicology and Pharmacology (RTP)* waren unkalkulierbar (300). Die sogenannte „Dose Selection for Carcinogenicity studies of pharmaceuticals (S1C(R2))-Guideline“ wurde in dieser Studie ignoriert, einschließlich des grundlegenden Konzepts der maximal tolerierten Dosis (MTD), was zur Verwendung massiver Dosen führte (bis zum 35-fachen der MTD), die viele der Ratten tötete und die Gebärmutter der Überlebenden zerstörte (300). Das Design dieser Rattenstudie basierte auf der falschen Behauptung, dass diese Studie das nachahme, was bei Frauen geschieht (300). Cancel und Kolleg*innen (2010) kamen zum Schluss, dass es „höchstwahrscheinlich“ ist, dass Genotoxizität ein wesentlicher Faktor für die beobachtete Karzinogenität war, was die FDA dazu veranlasste, die weitere Forschung zu QS einzustellen (300). McConnell et al. (2010) (301) und Haseman et al. (2015) (302) stellten danach anhand der Daten von Cancel et al. eindeutig fest, dass die Karzinogenität sekundär zur Nekrose und der chronischen Entzündung stand (301,302). Mumford (303) kritisiert in einem kritischen Kommentar aus dem Jahr 2021 zur leichtfertigen Einstellung der Forschung von Quinacrine die FDA stark, er beruft sich in seiner Kritik auf die Studienergebnisse von McConnel et al. und Haseman et al. und auf die Fehler und falschen Schlüsse der Tierstudie von Cancel et al. (303).

Bei der Suche nach anderen neuen Technologien für die dauerhafte Empfängnisverhütung bei Frauen besteht großes Interesse an der Entwicklung von Methoden, die einen einfacheren Zugang zu den Eileitern und eine einfache Technologie zu deren Verschluss ermöglichen (273). Jeder neue Ansatz müsste sicher, kostengünstig, effektiv und ambulant durchführbar sein, vorzugsweise ohne Bauchoperation oder Anästhesie (273). Im Jahr 2014 stellte ein chinesisches Forscherteam ihre Hypothese vor, ein herausnehmbares Gerät herzustellen, das nach dem Einsetzen die Tuben vollständig blockieren würde (304). Das „Memory-Legierungsgerät“ würde aus Nickel-Titan bestehen und mit zwei Schichten einer

wasserdichten Membran überzogen sein, um die Freisetzung von toxischem Nickel und ein Gewebewachstum zu verhindern (304). Je nach Temperatur nimmt das Gerät eine andere Form an. Vor der Platzierung bleibt es bei kühlen Temperaturen kollabiert (304). Sobald es jedoch im interstitiellen Tubenlumen platziert ist, öffnet es sich aufgrund der warmen Körpertemperatur wie ein Regenschirm und blockiert die Röhre vollständig (304). Wenn die Frau es entfernen lassen möchte, kann dies erreicht werden, indem eine Flüssigkeit mit niedriger Temperatur in die Gebärmutterhöhle geleitet wird, wodurch das Gerät kollabiert und hysteroskopische Entnahme erleichtert wird (304). Bis 2014 wurden jedoch keine klinischen Studien zur Validierung dieser Hypothese durchgeführt (304). Eine weitere mögliche hysteroskopisch eingebrachte Methode ist „Tissue Scaffold“, ein Gerät aus einem Biopolymer, das von einer Forschergruppe anhand eines In-vivo-Uterusmodells einer Ratte getestet wurde (305). Die biologisch abbaubaren Kollagengerüste wurden durch Längsgefriergänge hergestellt, was die individuelle Gestaltung implantierbarer Strukturen zur Förderung der Zellintegration im Tubengewebe ermöglichte (305). Vor dem Platzieren des Gerüsts wurde die Eileiterstelle durch sanfte mechanische Deepithelisierung des Uterushorns mit einer Mikrobürste aus rostfreiem Stahl vorbereitet (305). Das Gerüst wurde dann in Richtung des Eierstocks platziert (305). Ein erfolgreicher Tubenverschluss wurde 30 Tage nach der Platzierung des Gewebegerüsts nachgewiesen. Forscher schlagen diese Technik als sichere, biologisch abbaubare, nicht-invasive, kostengünstige und risikoärmere Option vor, die keine Vollnarkose erfordert (305). Eine nicht-hysteroskopische Variante des Tubenverschlusses ist „Polidocanol Schaum“, ein synthetischer langkettiger Fettalkohol, der als sklerosierende Schaumtherapie zur Behandlung unkomplizierter Krampfaden zugelassen ist (306). Untersuchungen mit Makaken im Jahr 2014 führten zu einem bilateralen Tubenverschluss, nachdem mehrere Behandlungen mit fünf prozentigem Polidocanol-Schaum transzervikal verabreicht wurden (306). In späteren Untersuchungen mit Pavianen, die einen geraderen Gebärmutterhalskanal haben, ähnlich wie beim Menschen, führte eine einzelne Behandlung mit fünfprozentigem Polidocanol-Schaum zu einem vollständigen Tubenverschluss (307). Bei einer histologischen Untersuchung der im Rahmen dieser Studien entnommenen Gewebeproben, sowohl von Makaken als auch von Pavianen, fand man Kollagenansammlungen, die zur Bildung einer dauerhaften Blockade in den Tuben führte (307).

3.4.5.2 Männliche Ansätze - Hormonelle Verhütungsmittel für den Mann

Aufgrund des Bedarfs an verbesserten Methoden zur Empfängnisverhütung für Männer wurden Anstrengungen unternommen, eine hormonell abgeleitete Methode zu entwickeln, die analog zur kombinierten oralen Kontrazeptionspille der Frau funktioniert (308). Testosteron fungiert als männliches Verhütungsmittel, indem es die Sekretion von LH und FSH aus der Hypophyse über negative Rückkopplung unterdrückt. Niedrige Konzentrationen von LH und FSH entziehen dem Hoden die Signale, die für die Spermatogenese benötigt werden (308). Dies führt zu einer deutlichen Verringerung der Spermienzahl beim Mann. Bei den meisten Männern kehrt die Spermienzahl drei bis sechs Monate nach dem Absetzen der Hormonverabreichung wieder auf das Niveau vor der Behandlung zurück (308). Umfragen zufolge, die in mehreren Ländern durchgeführt wurden, würde ein hormonelles Verhütungsmittel für den Mann von einem großen Prozentsatz der Männer begrüßt werden (309,310). Bei gesunden Männern sind die Spermienkonzentrationen im Ejakulat hoch und reichen von 15 bis 150 Millionen Spermien pro Milliliter Ejakulat (311). Das Fehlen von Spermien im Ejakulat, ein Zustand der Azoospermie genannt wird, macht eine Befruchtung unmöglich und ist auch das Ziel der männlichen hormonellen Kontrazeption (311). Die Verabreichung von unverestertem Testosteron oral oder parenteral ist unwirksam, da es schnell in der Leber abgebaut wird (311). Daher wurden bei den meisten hormonellen Verhütungsschemata länger wirkende injizierbare Testosteronester verwendet, wie zum Beispiel Testosteronenanthat (TE), die wöchentlich mittels intramuskuläre Injektion verabreicht wurden (311). Zwei Multicenter-Studien mit wöchentlichen TE-Injektionen als Verhütungsmittel für Männer wurden von der WHO durchgeführt (311). An der ersten Studie nahmen 271 Probanden teil, denen 200 mg TE wöchentlich intramuskulär verabreicht wurden (311). Sechzig Prozent der Männer wurden azoospermisch und weitere 30% entwickelten sich stark oligospermisch (311). Einhundertneunzehn der Männer, die Azoospermien entwickelten, brachen andere Verhütungsmethoden ab und setzten die TE-Injektionen als einzige Verhütungsmethode für ein Jahr fort (311). In diesem Zeitraum kam es nur zu einer Schwangerschaft, was auf die hochgradige Wirksamkeit der testosteroneinduzierten Azoospermie als Verhütungsmittel hinweist (311). Die zweite WHO-Studie untersuchte die Wirksamkeit von TE-Injektionen als Verhütungsmittel bei 399

Männern, die azoospermisch oder oligospermisch wurden mit unter drei Millionen Spermien pro Milliliter Ejakulat (312). 391 der Männer (98%) entwickelten eine Oligospermie oder Azoospermie. Es wurden keine Schwangerschaften durch die Männer gemeldet, die durch die Therapie azoospermisch wurden, wohingegen durch die Männer, die oligospermisch wurden, wurden acht Schwangerschaften pro 100 Personenjahre registriert (312). In beiden Gruppen normalisierte sich die Spermienanzahl nach Absetzen der Testosteroninjektionen wieder und es traten keine größeren Nebenwirkungen auf (312). Diese Studien zeigten, dass Testosteron-Injektionen bis auf einen geringen Teil der Probanden, bei denen keine deutliche Reduktion der Spermienzahl erreicht werden konnte, bei den meisten Männern als Verhütungsmittel wirksam waren (313). Beobachtete kurzfristige Nebenwirkungen waren gering und betrafen vor allem das Serum-High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin, das durch die hochdosierte TE-Gabe gesenkt wurde (313). Diese Senkung könnte Auswirkungen auf die Entwicklung einer Arteriosklerose haben (313). Langfristige Auswirkungen auf die Prostata und Leber sowie auf Stimmung und Verhalten sind noch zu unerforscht (311). In der Hoffnung, höhere Azoospermieraten zu erreichen, wurde in mehreren Verhütungsstudien für Männer die Verabreichung von Testosteron mit der Verabreichung von Gestagenen kombiniert, was zusätzlich die Freisetzung von FSH und LH aus der Hypophyse unterdrückt und damit eine direkte antispermiale Wirkung auf die Hoden hat (314). Kombinationen von Testosteron und Depotinjektionen von Medroxyprogesteronacetat (DMPA) induzierten eine Azoospermie bei der Hälfte der Probanden und bei den übrigen eine Oligozoospermie (314). Die empfängnisverhütende Wirksamkeit dieser Kombinationen war jedoch gering, da mehrere Paare trotz gleichzeitiger Anwendung anderer Verhütungsmittel während der Therapie schwanger wurden (315). Weiters wurden mehrere Studien zur Empfängnisverhütung bei Männern mit dem oral wirksamen Progestin Levonorgestrel (LNG) durchgeführt (316). In einer Studie wurde LNG (500 mg oral täglich) mit TE (100 mg intramuskulär pro Woche) für sechs Monate kombiniert (316). Die LNG-TE-Kombination war in Bezug auf die Azoospermie (67% vs. 33%) der alleinigen Gabe von TE überlegen und 94% der Männer hatten Spermienkonzentrationen von unter einer Million pro Milliliter im Vergleich zu den 61% in der TE-Monogruppe (316). Als Nebenwirkungen der Behandlung mit der LNG-TE-Therapie im Vergleich zur TE-Monogruppe beschrieben Wu et al. (317)

eine stärkere Gewichtszunahme und einen Rückgang des HDL-Cholesterins (317). Andere Gestagene wie Desogestrel wurden bei Männern mit ähnlichen Ergebnissen getestet, jedoch ohne eine Gewichtszunahme oder einer starken Senkung des HDL-Cholesterins (317). Eine große Studie von Brady et al. (43) mit Testosterondecanoat-Injektionen in Verbindung mit Etonogestrel-Implantaten führte dazu, dass 80-90% der Männer eine Spermienkonzentration von unter einer Million pro Milliliter in über einem Jahr erreichten (43). In einer Folgestudie, eine der wenigen placebokontrollierten Studien auf diesem Gebiet, wurde Etonogestrel mit Testosteronundecanoat kombiniert und erzielte ähnliche Ergebnisse bei der Unterdrückung der Spermatogenese (318). Nestoron ist ein von 19-Norprogesteron abgeleitetes Gestagen das als transdermales Gel aufgetragen werden kann (319). Eine Kombination von Nestoron-Gel und transdermalen Testosteron-Gelen wurden in einer sechsmonatigen Studie, die an zwei medizinischen Institutionen durchgeführt wurde, bei Männern auf Gonadotropinsuppression untersucht (320,321). In der Studie von Ilani und Mitarbeiter*innen (320) erreichten 88.5% der Männer eine Unterdrückung ihrer Spermienkonzentration (320). Weitere, zukünftige Studien arbeiten an einer Vereinfachung der Verabreichung der beiden Gele als ein einziges Kombinationsgel, was bereits in Phase-II-Studien seit 2017 an sechs internationalen Standorten untersucht wird (264). Dimethandrolonundecanoat (DMAU) ist ein wirksames synthetisches 19-Norandrogen, das als Ligand an Androgenrezeptoren und Progesteronrezeptoren fungiert und sowohl oral als auch als intramuskuläre Injektion verabreicht werden kann, was DMAU zu einem potenziellen „Einzelwirkstoff“- Kontrazeptivum für den Mann macht (264). Phase I-Studien am Menschen haben kurzfristige Sicherheit und Verträglichkeit mit reversibler Unterdrückung von Gonadotropinen gezeigt (322).

3.4.5.3 Nicht-hormonelle Verhütungsmittel für den Mann

Ein Beispiel für ein nichthormonelles Verhütungsmittel ist Adjudin (264). Adjudin ist eine Antispermienverbindung, die die Adhäsion von Spermatozoen an Sertoli-Zellen unterbricht und dadurch eine vorzeitige Spermiation und Unfruchtbarkeit verursacht (323). Eine Verabreichung von zwei wöchentlichen Dosen von 50 mg/kg Adjudin führten bei erwachsenen Ratten nach fünfwöchiger Behandlung zu einer hundertprozentigen Unfruchtbarkeit ohne Veränderungen in Serumtestosteron-, FSH- oder LH-Konzentrationen (323). Eine weitere Studie zeigte, dass nachdem

sieben von neun männlichen Affen gegen das Samenprotein Eppin immunisiert wurden, diese hohe Titer gegen Eppin entwickelten, was dazu führte, dass alle jene Affen mit hohen Titerwerten unfruchtbar wurden (324). Fünf von sieben Männchen mit hohen Anti-Eppin-Titerwerten erlangten ihre Fruchtbarkeit innerhalb von 450 bis 451 Tagen zurück, nachdem die Immunisierung beendet wurde (324).

Seit 1925 ist bekannt, dass Vitamin A (Retinol) für eine normale Spermatogenese erforderlich ist (325). Vitamin A und sein aktiver Metabolit Retinsäure werden in der Pubertät für die Einleitung der Spermatogenese und für die Aufrechterhaltung der Spermatogenese bei Erwachsenen benötigt (264). Eine Blockierung der Retinsäurerezeptoren führt aufgrund verschiedener Probleme bei der Spermatogenese zu einer Unfruchtbarkeit, weshalb die Blockierung der Retinsäurefunktion oder Retinsäurebiosynthese ein attraktiver Ansatz für die Entwicklung nichthormoneller Kontrazeptiva bei Männern darstellt (264).

Die tägliche orale Gabe von 15, 60 oder 240 mg/kg eines Retinsäurerezeptorantagonisten über einen Monat führte bei Ratten zu einer deutlichen Hodendegeneration, aber auch zu einem Anstieg der Leukozytenzahl und der alkalischen Phosphatase- und Alaninaminotransferase-Werte. (326)

3.4.5.4 Reversible Gefäßverschlussmethoden

Seit Anfang der 1990er Jahre gibt es in Indien und China Bestrebungen, einen temporären Verschluss für den Samenleiter zu entwickeln, der theoretisch zu einem späteren Zeitpunkt durch eine Injektion entfernt oder aufgelöst werden könnte, um eine Reversibilität zu gewährleisten (327,328). Die indische Gefäßverschlussmethode heißt RISUG und steht für „reversible Hemmung der Spermien unter Führung“ (329). Mithilfe von Ultraschall wird steriles Styrol-Maleinsäureanhydrid in die Samenleiter eingeträufelt, wodurch es beidseitig verschlossen und der Durchgang von Spermien verhindert wird (328). Mit dieser Technik wurden bereits mehrere kleine klinische Studien an Männern durchgeführt, die eine hervorragende empfängnisverhütende Wirksamkeit über Zeiträume von bis zu einem Jahr zeigten (327,328). Es wurde außerdem eine Reversibilität des Verfahrens an Ratten demonstriert (330). Daten zur Wirksamkeit und Reversibilität aus groß angelegten klinischen Studien liegen jedoch nicht vor (329). Eine ähnliche Verschlussmethode der Samenleiter stellt das sogenannte „Vasalgel“ dar, dieses ist ein in Dimethylsulfoxid gelöstes hochmolekulares Polymer

(Styrolmaleinsäureanhydrid oder SMA), das in den USA hergestellt wird (330). Es wird an erwachsenen männlichen Kaninchen untersucht, um seine Wirksamkeit als langwirksame mechanische Verhütungsmethode für Männer zu bewerten (330). Im Jahr 2016 zeigte eine Studie von Waller et al. (330), dass sich das SMA nach der Injektion in den Samenleiter in ein Gel verwandelt, das am inneren Gewebe des Samenleiters haftet und das Lumen und den Spermienfluss blockiert (330). Azoospermie wurde bereits 29 bis 36 Tage nach der Implantation festgestellt und bis zu 12 Monate lang beobachtet, was die Wirksamkeit im Kaninchenmodell bewies (330). Eine spätere Studie von Waller et al. (331) aus dem Jahr 2017 zur Reversibilität des Vasalgels, die ebenfalls an erwachsenen männlichen Kaninchen durchgeführt wurde, ergab, dass das Vasalgel durch eine Natriumbicarbonat-Injektion aus den Samenleitern ausgespült werden konnte (331). Sechs Monate später waren die Spermienkonzentration und die Spermienmotilität wiederhergestellt, jedoch mit einer verringerten Vorwärtsprogression und dem Verlust normaler Akrosomen (331).

Weitere Gefäßverschlussmethoden mit medizinischen Silikon- und Polyurethanplugs wurden in China untersucht (264). Das Intravasal-Gerät (IVD) wurde im Jahr 2003 in China patentiert (332). Es handelt sich um ein Gerät, das Spermien blockiert und abtötet, aber den Durchgang der Gefäßflüssigkeit ermöglicht (332). Da der Samenleiter nicht vollständig blockiert ist, ist die Komplikationsrate sowohl kurzfristig als auch langfristig geringer (332). Klinische Studien am Menschen haben gezeigt, dass das Gerät kostengünstig, einfach einzuführen, biokompatibel und genauso wirksam ist wie eine Vasektomie ohne Skalpell (332,333). Im Jahr 2014 wurde das Design auf eine Schale aus Polyurethan und Bariumsulfat umgestellt, deren Innenraum mit 2,5 mg medizinischem Nylonfaden gefüllt ist (333). Das IVD ist so konzipiert, dass es mithilfe der No-Skalpel-Vasektomie (NSV) in das Gefäßlumen eingeführt werden kann, ohne das Gefäß übermäßig aufzublähen (332). Es kann leicht entfernt werden, wodurch die luminale Durchgängigkeit des Gefäßes wiederhergestellt werden kann, ohne dass eine komplexe chirurgische Anastomose erforderlich ist, um eine Vasektomie rückgängig zu machen (333). In einer multizentrischen prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie aus dem Jahr 2014, die in China durchgeführt wurde, wurden männliche Freiwillige, die eine Vasektomie anstrebten, nach dem Zufallsprinzip einem der beiden unterschiedlichen Designs, dem IVD oder

der NSV, zugeordnet (333). Die Wirksamkeitsraten bei der Nachuntersuchung im zwölften Monat nach der Operation werden durch die folgenden Schwangerschaftsraten beschrieben: 0-0,65% bei der Verwendung von IVD und 0,21% für NSV ($P > 0,05$). Die Langzeitkomplikationsraten betragen zwischen 0-0,9% für IVD und 1,7% für NSV ($P > 0,05$) (333).

4 Diskussion

Kombinierte orale Kontrazeptiva sind weltweit die häufigste und bevorzugte Form der Empfängnisverhütung, insbesondere bei jungen Frauen (334). Heutzutage werden laut einem Bericht der Vereinten Nationen aus dem Jahr 2019 kombinierte orale Kontrazeptiva von mehr als 151 Millionen Frauen weltweit verwendet, dies entspricht einem Anstieg von 55,7% gegenüber dem Jahr 1994 (12). Sie gelten als die häufigste Verhütungsmethode in den Industrieländern und die Dritthäufigste in Entwicklungsländern (7,9). Mit einem Pearl Index von etwa 0,3 haben alle KOK-Präparate eine vergleichbare Wirksamkeit und sind daher hochwirksam zur Verhinderung einer (ungewollten) Schwangerschaft (335). Seit ihrer Einführung vor fast sechzig Jahren hat die Antibabypille die Notwendigkeit des Rechts auf Information hervorgehoben und die Risiken und den Nutzen in den Fokus gestellt. Bereits in ihren Anfangszeiten, in den 1960er Jahren, herrschte Verwirrung über ihre Risiken, wobei die Medien eine große Rolle spielten (5). Nichtsdestotrotz stellten diese eine wichtige Informationsquelle für Verbraucherinnen mit begrenztem Zugang zu Gesundheitsinformationen dar (5). Kritik wurde vor allem an behördlichen Meldeverfahren ausgeübt, die zu negativen Folgen wie erhöhten ungeplanten Schwangerschaftsraten durch das Absetzen der neu eingeführten Antibabypille geführt haben (5). Die Pillenkrise in Großbritannien 1995 verdeutlichte die Bedeutung des Informationsaustausches und löste eine Debatte über das Thromboembolierisiko der Pille aus (5). Das Absetzen der Pille und der Umstieg auf andere Methoden ist auch heute keine Seltenheit und beruht häufig auf den Nebenwirkungen der Pille und dem mangelhaften oder fehlenden Informationsaustausch zwischen dem*der verschreibenden Arzt*Ärztin und der Patientin (9). Es ist daher in Zukunft von grundlegender Bedeutung die Wahl des passenden Verhütungsmittels so weit wie möglich zu personalisieren und auf die individuellen Bedürfnisse, aber auch Risikofaktoren (BMI, Nikotinabusus) und vorliegende Pathologien (Polyzystisches Ovarialkarzinom, Endometriose) jeder Frau abzustimmen, um die Compliance zu verbessern und die Ängste vor der Einnahme hormoneller Verhütungsmittel zu verringern (9). Bei der Verschreibung hormoneller Kontrazeptiva für Jugendliche ist es außerdem wichtig, bestimmte typische Aspekte dieser Altersgruppe zu berücksichtigen, wie die Unreife der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse, die Entwicklung sekundärer

Geschlechtsmerkmale und die Knochenentwicklung (336). Was die Knochenentwicklung in der Pubertät betrifft, wissen wir, dass ein angemessenes Östrogenmilieu in den ersten fünf bis sieben Jahren nach der Menarche entscheidend für eine gute maximale Knochenmasse ist und dass die Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva mit stabilen zirkulierenden Östrogenkonzentrationen verbunden ist, die unterhalb der typischen physiologischen zyklischen Variabilität liegen (336). Verhütungsmittel mit einem Östrogengehalt von 30 µg sind daher bei einer Empfängnisverhütung, die über einen längeren Zeitraum angewendet wird, bei Jugendlichen vorzuziehen (337). Eine weitere Herausforderung von nicht geringerer Bedeutung ist die Verbesserung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses durch Erhöhung des Nutzens und Verringerung der Risiken, insbesondere onkologischer und kardiovaskulärer Art (9). So reduzieren kombinierte orale Kontrazeptiva nachweislich das Risiko für Eierstockkrebs und Endometriumkrebs, sowie Darmkrebs (9,99,338). Eine schrittweise Reduktion der Östrogendosierungen und Gestagendosierungen haben die Häufigkeit von Herz-Kreislauf-Komplikationen bereits deutlich verringert, jedoch nicht völlig behoben (339). Die vorliegende Literatur legt nahe, dass KOK das Risiko für VTE erhöhen, wobei verschiedene Faktoren wie Östrogendosis, die verwendete Art des Gestagens und das individuelle Thrombophilie-Risiko eine Rolle spielen. Die Inzidenz von VTE bei KOK-Anwenderinnen ist im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung erhöht, aber das Risiko bleibt insgesamt niedrig. Es wurde festgestellt, dass das Risiko für VTE im ersten Jahr der Anwendung von KOK am höchsten ist und mit steigendem Alter sowie höherer Östrogendosis zunimmt (74,122–124). Besondere Aufmerksamkeit wurde den verschiedenen Generationen von Gestagenen gewidmet, wobei einige Studien ein höheres Risiko bei Verwendung von Gestagenen der dritten Generation im Vergleich zu Gestagenen der zweiten Generation zeigen (141–144). Allerdings ist die Evidenz hierzu nicht einheitlich, und weitere Forschung ist erforderlich, um diese Zusammenhänge zu klären. Die überarbeitete Version der S3-Leitlinie zum Thema „Hormonelle Empfängnisverhütung“, die 2019 erschienen ist, rät grundsätzlich dazu, das individuelle VTE-Risiko vor der Verordnung einer hormonellen Verhütung, insbesondere bei Erstanwenderinnen, sorgfältig abzuschätzen (340). KOK mit dem Gestagen Levonorgestrel oder Norethisteron sollten als Mittel der ersten Wahl verordnet werden, sofern keine anderen wichtigen Gründe für die Verordnung

neuerer KOK vorliegen (340). Wenn die Patientin neuere KOK erhält, sollte sie über das höhere VTE-Risiko dieses Verhütungsmittels informiert werden (340). Die Leitlinie rät von der Anwendung von KOK bei Frauen mit erhöhtem VTE-Risiko ab und empfiehlt für jene Frauen die Verordnung von reinen oralen Gestagenkontrazeptiva (mit Desogestrel oder Levonorgestrel), die intrauterine Kontrazeption oder Etonogestrel Implantate (340). Die Diskussion über den Zusammenhang zwischen der Verwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva und dem Brustkrebsrisiko ist komplex und kontrovers zugleich. Mehrere Studien haben versucht, diesen Zusammenhang zu klären, aber die Ergebnisse sind uneinheitlich (15,56). Die IARC-Arbeitsgruppe der Internationalen Agentur für Krebsforschung (157) fand heraus, dass genügend Beweise für die Karzinogenität der KOK vorliegen, insbesondere für Frauen, die sie derzeit verwenden oder kürzlich verwendet haben (157). Andere Studien, wie die von Cauchi et al. (158) und Morch et al. (161), haben ebenfalls eine Korrelation zwischen der Verwendung von KOK und einem erhöhten Brustkrebsrisiko gezeigt, insbesondere bei langfristiger Anwendung (158,161). Unterschiede in den Studienergebnissen gibt es hinsichtlich der Dauer der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva und der Östrogendosis (159–163). Einige Studien haben gezeigt, dass das Brustkrebsrisiko mit der Dauer der KOK-Nutzung zunimmt, während andere keinen solchen Zusammenhang festgestellt haben (159–162,167,168). Ebenso haben einige Studien gezeigt, dass höhere Östrogendosen mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs verbunden sind, während andere keine signifikante Assoziation gefunden haben (161,163). Die Rolle der Gestagenkomponente von KOK für das Brustkrebsrisiko wird ebenfalls diskutiert. Einige Studien haben darauf hingewiesen, dass die Art der verwendeten Gestagene das Risiko beeinflussen könnte (163,167). Zusammenfassend bleibt der Zusammenhang zwischen der Verwendung von KOK und dem Brustkrebsrisiko umstritten und bedarf mit Sicherheit weiterer Forschung, um zu klären, welche Faktoren dazu beitragen könnten und wie sie sich gegenseitig beeinflussen. Weitere viel diskutierte, von Anwenderinnen angegebene, Nebenwirkungen der KOK, jedoch mit einer aktuell geringen und kontroversen Studienlage, stellen die Depression, der Libidoverlust und die Akne vulgaris dar. Jene Nebenwirkungen werden unter anderem auch als Beweggründe für einen Wechsel zu anderen Verhütungsmethoden genannt. In der Depressionsforschung deuten einige Studien, wie die von Gregory et al. (184) und Skovlund et al. (172),

darauf hin, dass die Verwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva mit einem erhöhten Risiko für Depressionen verbunden sein könnte (172,184). Dieses erhöhte Risiko könnte auf die Wirkung von Östrogen und Progesteron auf das Gehirn zurückzuführen sein (171,172). Östrogen wird als neuroprotektiv betrachtet und kann die emotionale Verarbeitung und die Funktionen bestimmter Hirnregionen beeinflussen (173–175,342). Im Gegensatz dazu kann Progesteron die Stimmung negativ beeinflussen und depressive Symptome verstärken (172,343). Andere Studien wiederum, die von Robinson und Mitarbeiter*innen in einer systematischen Überprüfung von Studien untersucht wurden, haben jedoch keinen Zusammenhang zwischen hormoneller Kontrazeption und depressiven Symptomen gefunden (187). Sie legen in ihren Studien nahe, dass moderne Verhütungsmittel mit niedriger Dosierung keinen klinisch relevanten physiologischen Einfluss auf die Stimmung haben (187). Die Literatur zur Auswirkung der KOK auf die sexuelle Funktion ist ebenso widersprüchlich. In einigen Studien wurde die androgensenkende Wirkung von Östrogenen und Gestagenen als Ursache für die negativen Auswirkungen auf die sexuelle Funktion und die Libido im Zusammenhang mit der Verwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva gefunden (189,194,200,203). Auch die Förderung einer Vulvovaginalatrophie, welche unter anderem zu Schmerzen beim Geschlechtsverkehr führen kann, und die Beeinflussung verschiedener Gehirnregionen, welche das sexuelle Verlangen, Erregung und den Orgasmus steuern, durch kombinierte orale Kontrazeptiva wurde bereits in einer geringen Anzahl an Studien untersucht (189,200,201,344). Im Gegensatz dazu steht die wirksame Behandlung der Akne vulgaris mit unterschiedlichen Formulierungen von kombinierten oralen Kontrazeptiva (209). In randomisierten klinischen Studien wurde gezeigt, dass kombinierte orale Kontrazeptiva die Anzahl entzündlicher Läsionen im Gesicht signifikant reduzieren können, indem sie die ovarielle Steroidproduktion hemmen und die Androgenproduktion in den Nebennieren verringern (209). Studien haben außerdem gezeigt, dass der Schweregrad der Akne bei postpubertären Frauen negativ mit den Serumspiegeln von SHBG korreliert (211,212). Die therapeutische Wirkung von KOK bei Akne wird rückschließend durch die Erhöhung der SHBG-Produktion in der Leber und die Verringerung der Bioverfügbarkeit von aktivem Testosteron erklärt (212). Anders verhält es sich mit Verhütungsmethoden, die nur Progesteron enthalten, diese können zu vermehrten androgenbedingten Nebenwirkungen wie Akne vulgaris,

Hirsutismus und Haarausfall führen oder eine bestehende Akne vulgaris verschlimmern (216–218). Es ist wichtig anzumerken, dass die Studienergebnisse der genannten Nebenwirkungen, wie die der Depression, des Libidoverlustes und die der Akne vulgaris signifikant variieren und von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden können, darunter das Studiendesign, die untersuchte Population und die individuelle Reaktion auf hormonelle Kontrazeptiva. Weitere Forschung ist erforderlich, um die Auswirkungen von KOK auf die Stimmung, das Sexualverhalten und die Haut besser zu verstehen.

Ein weiterer Beweggrund, der zum Absetzen der klassischen Antibabypille führt, ist die Unfruchtbarkeit, die einige Frauen nach einem langen Einnahmezyklus beklagen. Studien haben gezeigt, dass es bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva aufgrund von Konzeptionsgründen abgesetzt haben, zu einer gewissen Verzögerung der Zeit bis zur Konzeption kommen kann (222–224). Einige Studien zeigten, dass die Konzeption lediglich in den ersten Monaten nach dem Absetzen der KOK verzögert war, während andere keinen Zusammenhang zwischen der Verwendung von KOK und einer sekundären Amenorrhoe feststellten (225–229). Die berichteten zwölf-Monats-Empfängnisraten bei ehemaligen zyklischen KOK-Anwendern ähneln jener von Frauen, die andere Verhütungsmethoden angewendet hatten oder keine Verhütungsmethode nutzten (224). Es gibt nur eine begrenzte Anzahl an Daten über den Zeitraum bis zur Konzeption bei Frauen, die orale Kontrazeptiva mit verlängertem Zyklus und kontinuierlicher Anwendung absetzten (224). Eine Beobachtungsstudie von Davis et al. (226) zeigte, dass die Zeit bis zur Rückkehr der spontanen Menstruation oder einer Konzeption nach einer einjährigen täglichen kontinuierlichen Einnahme von Levonorgestrel 90 µg/ Ethinylestradiol 20 µg vergleichbar mit der von Frauen war, die zyklische KOK verwendet hatten (226). Die Rückkehr zur Fruchtbarkeit nach dem Absetzen kontinuierlicher oraler Kontrazeptiva scheint demnach der Rückkehr der Fruchtbarkeit nach dem Absetzen zyklischer oraler Kontrazeptiva ähnlich zu sein (224). Auch eine Literaturübersicht von der ESHRE Capri Working Group (233) ergab, dass die Fruchtbarkeit nach dem Absetzen von KOK im Allgemeinen der Fruchtbarkeit ähnelt, die nach dem Absetzen von Barrieremethoden oder bei keiner Anwendung einer Verhütungsmethode beobachtet wurde (233). Die umfassende Literaturrecherche zeigt anhand der gesammelten Daten von Ein-Jahres-Schwangerschaftsraten, dass die Rückkehr

der Fruchtbarkeit nach dem Absetzen diverser hormoneller Verhütungsmethoden, sowohl zyklische als auch verlängerte bzw. kontinuierliche Anwendungen, sich mit jener nach dem Absetzen von Barrieremethoden oder bei Verwendung keiner Verhütungsmethode ähnelt und der Großteil der teilnehmenden Frauen innerhalb von zwölf Monaten nach Absetzen der Kontrazeption schwanger wurde (219,222). Trotz großer Fortschritte auf dem Gebiet der Empfängnisverhütung gibt es immer noch Herausforderungen für die Forschung zu überwinden (345,346). Die nahe Zukunft wird verbesserte Modifikationen der aktuellen Methoden mit sich bringen, einschließlich Barrieremethoden, hormonelle Verhütungsmethoden und intrauterine Geräte (345,346). Phase-II-Studien mit einer Kombination aus Estetrol und Drospirenon oder Levonorgestrel in einem 24/4-tägigen Schema (24 Tage Studienmedikation und 4 Placebotage) zeigen ein günstiges Blutungsprofil und haben eine hohe Benutzerzufriedenheit (345–347). In der Literaturrecherche von Horvath et al. (15) und De Leo et al. (9) gehen die Autoren davon aus, dass sich die nächste Generation von Kontrazeptiva wahrscheinlich auf neue Wirkmechanismen konzentrieren wird (9,15). Das Ziel dieser neuen Methoden wird die Unterbrechung der Schlüsselkomponenten des Fortpflanzungssystems sein, die eine sichere, wirksame Empfängnisverhütung mit einem Minimum an Nebenwirkungen ermöglichen (15). Die Herausforderung bei der Entwicklung dieser neuen Methoden besteht darin, eine Änderung oder Unterbrechung des Fortpflanzungssystems mit möglichst geringen Auswirkungen auf andere Körpersysteme zu ermöglichen und die Verhütungsmittel hinsichtlich Wirksamkeit und Schutz der reproduktiven Gesundheit auf die individuellen Bedürfnisse abzustimmen (9,15). Aktuelle Fortschritte bei der Bereitstellung neuer oraler Kontrazeptiva haben bereits das Risiko-Nutzen-Verhältnis verbessert, indem der Nutzen erhöht und die Risiken verringert wurden (9). Im Bereich der männlichen Empfängnisverhütung kann in ferner Zukunft die Identifizierung von Genen in verschiedenen Aspekten der Spermatogenese und der Spermienreifung neue Ziele für die Fruchtbarkeitsregulation liefern (15). Bereits erforscht ist die Wirkung der Progestine auf die hypothalamische Hypophysenachse, wo sie die Spermatogenese und die Produktion des Hormons Testosteron unterdrücken (318,348). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Gestagenimplantate mit lang wirkenden Add-Back-Testosteron-Injektionen, orale Gestagene mit Testosteron-Injektionen oder orales Desogestrel mit Testosteron-Implantaten Azoospermie

erzeugen können, ohne die anderen physiologischen und biologischen Wirkungen von Testosteron zu beeinträchtigen (43,318). Die weitere Forschung auf diesem Gebiet wird zeigen, ob die bisherigen Erkenntnisse nützlich für die Entwicklung neuartiger Strategien im Bereich der männlichen Empfängnisverhütung sein können.

5 Literaturverzeichnis

1. Dragoman MV. The combined oral contraceptive pill- recent developments, risks and benefits. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. August 2014;28(6):825–34.
2. Liao PV, Dollin J. Half a century of the oral contraceptive pill: historical review and view to the future. *Can Fam Physician*. 2012 Dec;58(12):e757-60.
3. Dhont M. History of oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1. Dezember 2010;15(sup2):S12–8.
4. Cooper DB, Patel P, Mahdy H. Oral Contraceptive Pills. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 16. Oktober 2023].
5. Lackie E, Fairchild A. The birth control pill, thromboembolic disease, science and the media: a historical review of the relationship. *Contraception*. 1. Oktober 2016;94(4):295–302.
6. Tyrer L. Introduction of the pill and its impact. *Contraception*. Januar 1999;59(1):11S-16S.
7. Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Februar 2013 [zitiert 27. Dezember 2023];27(1).
8. Hee L, Kettner LO, Vejtorp M. Continuous use of oral contraceptives: an overview of effects and side-effects: Continuous use of oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Februar 2013;92(2):125–36.
9. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Piomboni P, Morgante G. Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. *Hum Reprod Update*. September 2016;22(5):634–46.
10. Wright KP, Johnson JV. Evaluation of extended and continuous use oral contraceptives. *Ther Clin Risk Manag*. 30. Oktober 2008;4(5):905–11.
11. Lopez LM, Steiner M, Grimes DA, Hilgenberg D, Schulz KF. Strategies for communicating contraceptive effectiveness. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [zitiert 20. Dezember 2023];(4).
12. United Nations. *Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet* [Internet]. UN; 2019 [zitiert 25. Januar 2024].
13. Benagiano G, Bastianelli C, Farris M. Contraception Today. *Ann N Y Acad Sci*. Dezember 2006;1092(1):1–32.
14. Ahmed S, Li Q, Liu L, Tsui AO. Maternal deaths averted by contraceptive use: an analysis of 172 countries. *Lancet*. 2012 Jul 14;380(9837):111-25. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60478-4.
15. Horvath S, Schreiber CA, Sonalkar S. Contraception. In: *Endotext* [Internet] [Internet]. MDText.com, Inc.; 2018 [zitiert 17. November 2023].
16. Hoy SM, Scott LJ. Estradiol valerate/dienogest: in oral contraception. *Drugs* [Internet]. 20. August 2009 [zitiert 8. Februar 2024];69(12).
17. Burke AE. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: progestin-only contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. Oktober 2011;205(4):S14–7.
18. Baird DT, Glasier AF. Hormonal contraception. *N Engl J Med* [Internet]. 27. Mai 1993 [zitiert 2. Januar 2024];328(21).
19. Fotherby K. Levonorgestrel. *Clinical pharmacokinetics*. *Clin Pharmacokinet*

- [Internet]. März 1995 [zitiert 8. Februar 2024];28(3).
20. Grandi G, Cagnacci A, Volpe A. Pharmacokinetic evaluation of desogestrel as a female contraceptive. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. Januar 2014 [zitiert 8. Februar 2024];10(1).
 21. Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. u. a. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 3. März 2014 [zitiert 8. Februar 2024];2014(3).
 22. Huber J, Foidart JM, Wuttke W, Merki-Feld GS, The HS, Gerlinger C, Schellschmidt I, Heithecker R. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept* [Internet]. März 2000 [zitiert 8. Februar 2024];5(1).
 23. Yding Andersen C. Effect of FSH and its different isoforms on maturation of oocytes from pre-ovulatory follicles. *Reprod Biomed Online* [Internet]. Dezember 2002 [zitiert 8. Februar 2024];5(3).
 24. Oelkers W. Drospirenone--a new progestogen with antimineralecorticoid activity, resembling natural progesterone. *Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept* [Internet]. Dezember 2000 [zitiert 8. Februar 2024];5 Suppl 3.
 25. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* [Internet]. 2003 [zitiert 8. Februar 2024];63(5).
 26. Massimiliano Caprio, Antonella Antelmi, Gérard Chetrite, Adeline Muscat, Caterina Mammi, Vincenzo Marzolla, et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology* [Internet]. Januar 2011 [zitiert 8. Februar 2024];152(1).
 27. Vliet HAV, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Helmerhorst FM. Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. November 2011 [zitiert 28. Dezember 2023];2011(11).
 28. McCann MF, Potter LS. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception* [Internet]. Dezember 1994 [zitiert 3. Februar 2024];50(6 Suppl 1).
 29. Roy G. Injectable contraception. *Semin Reprod Med* [Internet]. März 2010 [zitiert 3. Februar 2024];28(2).
 30. Bahamondes L, Fernandes A, Monteiro I, Bahamondes MV. Long-acting reversible contraceptive (LARCs) methods. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Juli 2020;66:28–40.
 31. Ornstein RM, Fisher MM. Hormonal Contraception in Adolescents: Special Considerations. *Pediatr Drugs*. 2006;8(1):25–45.
 32. Grimes DA. Forgettable contraception. *Contraception*. 1. Dezember 2009;80(6):497–9.
 33. Caruso S, Agnello C, Malandrino C, Lo Presti L, Cicero C, Cianci S. Do hormones influence women's sex? Sexual activity over the menstrual cycle. *J Sex Med* [Internet]. Januar 2014 [zitiert 26. Januar 2024];11(1).
 34. Vliet HAV, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF, Lopez LM. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. Juli 2006 [zitiert 28. Dezember 2023];2006(3).
 35. Festin MPR. Overview of modern contraception. *Best Pract Res Clin Obstet*

- Gynaecol [Internet]. Juli 2020 [zitiert 4. Februar 2024];66.
36. Mouton A. Non-contraceptive effects and uses of hormonal contraception. *South Afr Fam Pract*. August 2007;49(7):32–3.
 37. Klipping C, Duijkers I, Fortier MP, Marr J, Trummer D, Elliesen J. Long-term tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: results from a randomised, controlled, multicentre study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 4. April 2012;38(2):84.
 38. Kwiecien M, Edelman A, Nichols MD, Jensen JT.. Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial. *Contraception* [Internet]. Januar 2003 [zitiert 1. Januar 2024];67(1).
 39. Miller L, Hughes JP. Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: a randomized trial. *Obstet Gynecol* [Internet]. April 2003 [zitiert 1. Januar 2024];101(4).
 40. Miller L, Notter KM. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* [Internet]. November 2001 [zitiert 1. Januar 2024];98(5 Pt 1).
 41. Birtch RL, Olatunbosun OA, Pierson RA. Ovarian follicular dynamics during conventional vs. continuous oral contraceptive use. *Contraception* [Internet]. März 2006 [zitiert 1. Januar 2024];73(3).
 42. Schlaff WD, Lynch AM, Hughes HD, et al. Manipulation of the pill-free interval in oral contraceptive pill users: the effect on follicular suppression. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. April 2004 [zitiert 1. Januar 2024];190(4).
 43. Brady BM, Amory JK, Perheentupa A, Zitzmann M, Hay CJ, Apter D, u. a. A multicentre study investigating subcutaneous etonogestrel implants with injectable testosterone decanoate as a potential long-acting male contraceptive. *Hum Reprod*. 1. Januar 2006;21(1):285–94.
 44. Kubba A, Guillebaud J, Anderson RA, MacGregor EA. *Contraception*. *The Lancet*. 2. Dezember 2000;356(9245):1913–9.
 45. Poindexter A. The emerging use of the 20-µg oral contraceptive. *Fertil Steril*. 1. März 2001;75(3):457–65.
 46. Flores JB, Balderas ML, Bonilla MC, Vázquez-Estrada L. Clinical experience and acceptability of the etonogestrel subdermal contraceptive implant. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet* [Internet]. September 2005 [zitiert 6. Februar 2024];90(3).
 47. Bhatia P, et al. Implanon: subdermal single rod contraceptive implant. *J Obstet Gynaecol India* [Internet]. August 2011 [zitiert 6. Februar 2024];61(4).
 48. Pongsatha S, Ekmahachai M, Suntornlimsiri N, et al. Bone mineral density in women using the subdermal contraceptive implant Implanon for at least 2 years. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet* [Internet]. Juni 2010 [zitiert 6. Februar 2024];109(3).
 49. Croxatto HB, Urbancsek J, Massai R, et al. A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon. Implanon Study Group. *Hum Reprod Oxf Engl* [Internet]. April 1999 [zitiert 3. Februar 2024];14(4).
 50. Mansour D, et al. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept* [Internet]. Juni 2008 [zitiert 3. Februar 2024];13 Suppl 1.
 51. Funk S, Miller MM, Mishell Jr DR, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J,

- Zampaglione E. Safety and efficacy of Implanon™, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception* [Internet]. Mai 2005 [zitiert 24. Januar 2024];71(5).
52. Yisa SB, et al. Treatment of pelvic endometriosis with etonogestrel subdermal implant (Implanon). *J Fam Plann Reprod Health Care* [Internet]. Januar 2005 [zitiert 3. Februar 2024];31(1).
 53. Winner B, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med* [Internet]. 24. Mai 2012 [zitiert 3. Februar 2024];366(21).
 54. Hsia J, Creinin M. Intrauterine Contraception. *Semin Reprod Med*. 4. März 2016;34(03):175–82.
 55. Bahamondes L, Faundes A, Sobreira-Lima B, Lui-Filho JF, Pecci P, Matera S. TCu 380A IUD: a reversible permanent contraceptive method in women over 35 years of age. *Contraception*. 1. November 2005;72(5):337–41.
 56. Lähteenmäki P, Rauramo I, Backman T. The levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Steroids* [Internet]. November 2000 [zitiert 3. Februar 2024];65(10–11).
 57. Grigorieva V, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* [Internet]. Mai 2003 [zitiert 3. Februar 2024];79(5).
 58. Hubacher D, Grimes DA. Noncontraceptive health benefits of intrauterine devices: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. Februar 2002 [zitiert 3. Februar 2024];57(2).
 59. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivelä A, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA* [Internet]. 24. März 2004 [zitiert 3. Februar 2024];291(12).
 60. Raudaskoski T, et al. Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. Februar 2002 [zitiert 3. Februar 2024];109(2).
 61. Lethaby et al. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 19. Oktober 2005 [zitiert 30. Dezember 2023];(4).
 62. Backman T. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Januar 2004 [zitiert 30. Dezember 2023];190(1).
 63. Ganacharya S, et al. Ectopic pregnancy among non-medicated and copper-containing intrauterine device users: a 10-year follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 11. Oktober 2003 [zitiert 30. Dezember 2023];111(1).
 64. Wiebe E, Trussel J. Discontinuation rates and acceptability during 1 year of using the intrauterine ball (the SCu380A). *Contraception* [Internet]. April 2016 [zitiert 30. Dezember 2023];93(4).
 65. Sundaram A, Vaughan B, Kost K, Bankole A, Finer L, Singh S, Trussell J. Contraceptive Failure in the United States: Estimates from the 2006-2010 National Survey of Family Growth. *Perspect Sex Reprod Health* [Internet]. März 2017 [zitiert 1. Februar 2024];49(1).
 66. Hubacher D, Lopez L, et al. Menstrual pattern changes from levonorgestrel subdermal implants and DMPA: systematic review and evidence-based

- comparisons. *Contraception* [Internet]. August 2009 [zitiert 3. Februar 2024];80(2).
67. De Ceulaer K, Gruber C, Hayes R, Serjeant GR. Medroxyprogesterone acetate and homozygous sickle-cell disease. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 31. Juli 1982 [zitiert 3. Februar 2024];2(8292).
 68. Am K. Current options for injectable contraception in the United States. *Semin Reprod Med* [Internet]. Dezember 2001 [zitiert 3. Februar 2024];19(4).
 69. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* [Internet]. Februar 2006 [zitiert 3. Februar 2024];85(2).
 70. Mattson RH, Cramer JA. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology* [Internet]. September 1984 [zitiert 3. Februar 2024];34(9).
 71. Kapp N, Curtis K, Nanda K. Progestogen-only contraceptive use among breastfeeding women: a systematic review. *Contraception* [Internet]. Juli 2010 [zitiert 3. Februar 2024];82(1).
 72. Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* [Internet]. Mai 2007 [zitiert 23. Januar 2024];75(5).
 73. Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA, Raymond EG.. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 20. Januar 2010 [zitiert 3. Februar 2024];(1).
 74. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study☆. *Contraception*. 1. März 2002;65(3):187–96.
 75. Creasy GW, Abrams LS, Fisher AC. Transdermal Contraception. *Semin Reprod Med*. 2001;19(4):373–80.
 76. Samsioe G. Transdermal hormone therapy: gels and patches. *Climacteric J Int Menopause Soc* [Internet]. Dezember 2004 [zitiert 6. Februar 2024];7(4).
 77. Stewart FH, Kaunitz AM, Laguardia KD, Karvois DL, Fisher AC, Friedman AJ. Extended use of transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol: a randomized trial. *Obstet Gynecol* [Internet]. Juni 2005 [zitiert 6. Februar 2024];105(6).
 78. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* [Internet]. März 2006 [zitiert 6. Februar 2024];73(3).
 79. Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol* [Internet]. Februar 2007 [zitiert 6. Februar 2024];109(2 Pt 1).
 80. Jick SS, et al. Postmarketing study of ORTHO EVRA and levonorgestrel oral contraceptives containing hormonal contraceptives with 30 mcg of ethinyl estradiol in relation to nonfatal venous thromboembolism. *Contraception* [Internet]. Januar 2010 [zitiert 6. Februar 2024];81(1).
 81. Timmer CJ, Mulders TM. Pharmacokinetics of etonogestrel and

- ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. September 2000 [zitiert 6. Februar 2024];39(3).
82. Roumen FJME, Apter D, Mulders TMT, Dieben TOM. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod*. 1. März 2001;16(3):469–75.
 83. Bjarnadóttir R, et al. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. März 2002 [zitiert 6. Februar 2024];186(3).
 84. Sabatini R, Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception* [Internet]. September 2006 [zitiert 6. Februar 2024];74(3).
 85. Dieben TOM, Roumen FJME, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* [Internet]. September 2002 [zitiert 6. Februar 2024];100(3).
 86. Italia S, Brand H. Status of Emergency Contraceptives in Europe One Year after the European Medicines Agency's Recommendation to Switch Ulipristal Acetate to Non-Prescription Status. *Public Health Genomics*. 30. März 2016;19(4):203–10.
 87. Gemzell-Danielsson K, Berger C, P.g.l. L. Emergency contraception — mechanisms of action. *Contraception*. 1. März 2013;87(3):300–8.
 88. Blumenthal PD, Edelman A. Hormonal contraception. *Obstet Gynecol* [Internet]. September 2008 [zitiert 6. Februar 2024];112(3).
 89. Jensen JT. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. Mai 2010 [zitiert 6. Februar 2024];11(7).
 90. Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Reprod Med* [Internet]. September 2008 [zitiert 6. Februar 2024];53(9 Suppl).
 91. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* [Internet]. Juli 2013 [zitiert 23. Januar 2024];122(1).
 92. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 26. Januar 2008 [zitiert 23. Januar 2024];371(9609).
 93. Prentice RL, et al. On the epidemiology of oral contraceptives and disease. *Adv Cancer Res* [Internet]. 1987 [zitiert 10. Februar 2024];49.
 94. Schlesselman JJ. Oral contraceptives and neoplasia of the uterine corpus. *Contraception* [Internet]. Juni 1991 [zitiert 10. Februar 2024];43(6).
 95. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 23. September 2010 [zitiert 31. Januar 2024];17(4).
 96. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception* [Internet]. Dezember 2013 [zitiert 23. Januar 2024];88(6).
 97. Hannaford PC. Epidemiology of the contraceptive pill and venous thromboembolism. *Thromb Res*. Februar 2011;127:S30–4.

98. Dossus L, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* [Internet]. 15. Juli 2010 [zitiert 23. Januar 2024];127(2).
99. Gierisch JM, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* [Internet]. November 2013 [zitiert 31. Januar 2024];22(11).
100. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. Oktober 2009 [zitiert 23. Januar 2024];15(5).
101. Mishell DR Jr. Noncontraceptive benefits of oral contraceptives. *J Reprod Med* [Internet]. Dezember 1993 [zitiert 3. Februar 2024];38(12 Suppl).
102. Peterson HB, Lee NC. The health effects of oral contraceptives: misperceptions, controversies, and continuing good news. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. Juni 1989 [zitiert 3. Februar 2024];32(2).
103. Brinton LA, Vessey MP, Flavel R, Yeates D. Risk factors for benign breast disease. *Am J Epidemiol* [Internet]. März 1981 [zitiert 3. Februar 2024];113(3).
104. Mishell DR Jr. Noncontraceptive health benefits of oral steroidal contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 15. März 1982 [zitiert 3. Februar 2024];142(6 Pt 2).
105. Sulak PJ, Kuehl TJ, Ortiz M, Shull BI. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Juni 2002 [zitiert 21. Dezember 2023];186(6).
106. Rosenberg MJ, Meyers A, Roy V. Efficacy, cycle control, and side effects of low- and lower-dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 micrograms and 35 micrograms estrogen preparations. *Contraception* [Internet]. Dezember 1999 [zitiert 21. Dezember 2023];60(6).
107. Davis A, Godwin A, Lippman J, Olson W, Kafrissen M. Triphasic norgestimate-ethinyl estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol*. 1. Dezember 2000;96(6):913–20.
108. Micks E, Jensen JT. Estradiol valerate and dienogest: a novel four-phasic oral contraceptive pill effective for pregnancy prevention and treatment of heavy menstrual bleeding. *Womens Health Lond Engl* [Internet]. September 2011 [zitiert 21. Dezember 2023];7(5).
109. Oinonen KA, Mazmanian D. To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? *J Affect Disord* [Internet]. August 2002 [zitiert 27. Dezember 2023];70(3).
110. Nylander MC, Clausen HV. Serious adverse effect of combined oral contraceptive pills among teenagers. *Ugeskr Laeger* [Internet]. 23. Juni 2014 [zitiert 2. Januar 2024];176(26).
111. Gallo MF, et al. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 8. Januar 2013 [zitiert 27. Dezember 2023];2013(8).
112. Fruzzetti F, Genazzani AR, Ricci C, De Negri F, Bersi C, Carmassi F. A 12-month clinical investigation with a 24-day regimen containing 15 microg ethinylestradiol plus 60 microg gestodene with respect to hemostasis and cycle control. *Contraception* [Internet]. Juni 2001 [zitiert 27. Dezember 2023];63(6).

113. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 29. Januar 2014 [zitiert 27. Dezember 2023];2014(1).
114. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination estrogen-progestin contraceptives and body weight: systematic review of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* [Internet]. Februar 2004 [zitiert 27. Dezember 2023];103(2).
115. Flegal KM, Troiano RP. Changes in the distribution of body mass index of adults and children in the US population. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes* [Internet]. Juli 2000 [zitiert 27. Dezember 2023];24(7).
116. Gallo MF et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 9. Juli 2011 [zitiert 27. Dezember 2023];(9).
117. The ESHRE Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update*. 1. Juni 2006;12(3):193–207.
118. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015 [zitiert 23. Januar 2024]. 276 S.
119. Allen AM, Weinberger AH, Wetherill RR, Howe CL, McKee SA. Oral Contraceptives and Cigarette Smoking: A Review of the Literature and Future Directions. *Nicotine Tob Res*. 17. April 2019;21(5):592–601.
120. McClave AK, Hogue CJ, Brunner Huber LR, Ehrlich AC. Cigarette smoking women of reproductive age who use oral contraceptives: results from the 2002 and 2004 behavioral risk factor surveillance systems. *Womens Health Issues Off Publ Jacobs Inst Womens Health*. 2010;20(6):380–5.
121. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception* [Internet]. April 2014 [zitiert 23. Januar 2024];89(4).
122. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ*. 25. Oktober 2011;343:d6423.
123. Vlieg A van H, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 13. August 2009;339:b2921.
124. Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* [Internet]. 11. November 2000 [zitiert 23. Januar 2024];321(7270).
125. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* [Internet]. 17. Mai 2001 [zitiert 23. Januar 2024];344(20).
126. WHO Scientific Group on Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception: Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* [Internet]. 1998 [zitiert 23. Januar 2024];877.

127. Bousser MG, Crassard I. Cerebral venous thrombosis, pregnancy and oral contraceptives. *Thromb Res.* Oktober 2012;130:S19–22.
128. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* [Internet]. 18. Juni 1998 [zitiert 22. Januar 2024];338(25).
129. De Brujin SF, Stam J, Koopman MM, Jp Vandenbrouke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in [correction of who are] carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *BMJ* [Internet]. 21. Februar 1998 [zitiert 22. Januar 2024];316(7131).
130. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* [Internet]. 4. Januar 2006 [zitiert 22. Januar 2024];107(7).
131. Stocco B, et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. Januar 2015 [zitiert 23. Januar 2024];94(4).
132. Westhoff CL, et al. Clotting factor changes during the first cycle of oral contraceptive use. *Contraception* [Internet]. Januar 2016 [zitiert 23. Januar 2024];93(1).
133. Abdollahi M, et al. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* [Internet]. März 2003 [zitiert 23. Januar 2024];89(3).
134. Bergendal A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in pre- and postmenopausal women. *Thromb Res* [Internet]. Oktober 2012 [zitiert 18. Dezember 2023];130(4).
135. Jick H, Jick SS, Myers MW, Vasilakis C, Gurewich V. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *The Lancet.* 16. Dezember 1995;346(8990):1589–93.
136. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, Thorogood M. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ.* 13. Januar 1996;312(7023):83–8.
137. Martínez F, et al. Combined hormonal contraception and venous thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept* [Internet]. Juni 2007 [zitiert 23. Januar 2024];12(2).
138. Hennessy S, Berlin JA, Kinman JL, Margolis DJ, Marcus SM, Strom BL. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception.* 1. August 2001;64(2):125–33.
139. Stegeman BH, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 9. Dezember 2013 [zitiert 23. Januar 2024];347.
140. Jensen JT, Trussell J. Communicating risk: Does scientific debate compromise safety? *Contraception* [Internet]. Oktober 2012 [zitiert 23. Januar 2024];86(4).
141. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ.* 21. Juli 2001;323(7305):131.
142. Lidegaard Ø, et al. Hormonal contraception and risk of venous

- thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* [Internet]. 13. August 2009 [zitiert 23. Januar 2024];339.
143. Seeger JD, et al. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* [Internet]. September 2007 [zitiert 23. Januar 2024];110(3).
 144. Dinger J, Assmann A, Möhner S, Minh TD. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *BMJ Sex Reprod Health*. 1. Juli 2010;36(3):123–9.
 145. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Saf*. 1. Oktober 2014;5(5):201–13.
 146. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 13. Dezember 2011;183(18):E1319-1325.
 147. Organization WH. Combined hormonal contraceptive use during the postpartum period: 26 January 2010, Geneva, Switzerland: statement [Internet]. World Health Organization; 2010 [zitiert 3. Juli 2024].
 148. Altshuler AL, Gaffield ME, Kiarie JN. The WHO's medical eligibility criteria for contraceptive use: 20 years of global guidance. *Curr Opin Obstet Gynecol*. Dezember 2015;27(6):451–9.
 149. Vandenbroucke JP, Koster T, Rosendaal FR, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *The Lancet*. 26. November 1994;344(8935):1453–7.
 150. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, Stefano VD, Cumming T, u. a. Combined Effect of Factor V Leiden and Prothrombin 20210A on the Risk of Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2001;86(9):809–16.
 151. Girolami A, Tormene D, Simioni P, Zanon E. Long-Term Use of Oral Contraceptive Therapy in Women With the Prothrombin 20210 G-A Polymorphism Without Thrombotic Complications: A Study of 13 Women (12 Heterozygotes and 1 Homozygote). *Thromb Res*. 1. Mai 2001;102(3):205–10.
 152. Vandenbroucke JP, van der Meer FJ, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* [Internet]. 11. Februar 1996 [zitiert 23. Januar 2024];313(7065).
 153. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* [Internet]. April 2009 [zitiert 22. Januar 2024];40(4).
 154. Man BL, Hui AC. Cerebral venous thrombosis secondary to ovarian hyperstimulation syndrome. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi* [Internet]. April 2011 [zitiert 22. Januar 2024];17(2).
 155. Finlay-Schultz J, et al. Steroid hormones, steroid receptors, and breast cancer stem cells. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* [Internet]. Juni 2015 [zitiert 31. Januar 2024];20(1–2).
 156. Yuan X, Yi F, Hou C, Lee H, Zhong X, Tao P, u. a. Induced Abortion, Birth Control Methods, and Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in China.

- J Epidemiol. 5. Mai 2019;29(5):173–9.
157. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, World Health Organization, & International Agency for Research on Cancer. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum [Internet]. 2007 [zitiert 31. Januar 2024];91.
 158. Cauchi JP, Camilleri L, Scerri C. Environmental and lifestyle risk factors of breast cancer in Malta-a retrospective case-control study. EPMA J [Internet]. 20. September 2016 [zitiert 29. Dezember 2023];7(1).
 159. Ellingjord-Dale M, et al. Parity, hormones and breast cancer subtypes - results from a large nested case-control study in a national screening program. Breast Cancer Res BCR [Internet]. 23. Januar 2017 [zitiert 29. Dezember 2023];19(1).
 160. Karim S, Baeshen W, Neamatullah S, Bin Sadiq B. Oral Contraceptives, Abortion and Breast Cancer Risk: a Case Control Study in Saudi Arabia. Asian Pac J Cancer Prev APJCP. 19. Mai 2015;16:3957–60.
 161. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. N Engl J Med. 7. Dezember 2017;377(23):2228–39.
 162. Busund M, et al. Progestin-only and combined oral contraceptives and receptor-defined premenopausal breast cancer risk: The Norwegian Women and Cancer Study. Int J Cancer [Internet]. 6. Januar 2018 [zitiert 31. Januar 2024];142(11).
 163. Lovett JL, et al. Oral contraceptives cause evolutionarily novel increases in hormone exposure: A risk factor for breast cancer. Evol Med Public Health [Internet]. 6. Mai 2017 [zitiert 31. Januar 2024];2017(1).
 164. Iversen L, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Am J Obstet Gynecol [Internet]. Juni 2017 [zitiert 31. Januar 2024];216(6).
 165. Romieu I, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE. Prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer in women. J Natl Cancer Inst [Internet]. 9. Juni 1989 [zitiert 31. Januar 2024];81(17).
 166. Hunter DJ, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol [Internet]. Oktober 2010 [zitiert 31. Januar 2024];19(10).
 167. Grandi G, Toss A, Cagnacci A, Marcheselli L, Pavesi S, et al. Combined Hormonal Contraceptive Use and Risk of Breast Cancer in a Population of Women With a Family History. Clin Breast Cancer [Internet]. Februar 2018 [zitiert 31. Januar 2024];18(1).
 168. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, u. a. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer. N Engl J Med. 27. Juni 2002;346(26):2025–32.
 169. Malhi GS, Mann JJ. Depression. The Lancet. Lancet Lond Engl [Internet]. 24. November 2018 [zitiert 29. Januar 2024];392(10161).
 170. Depressive disorder (depression) [Internet]. [zitiert 29. Januar 2024]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
 171. Albert PR. Why is depression more prevalent in women? J Psychiatry

- Neurosci JPN [Internet]. Juli 2015 [zitiert 29. Januar 2024];40(4).
172. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*. 1. November 2016;73(11):1154–62.
 173. Behl C, et al. Neuroprotective activities of estrogen: an update. *J Neurocytol* [Internet]. Juni 2000 [zitiert 29. Januar 2024];29(5–6).
 174. Garcia-Segura LM, Azcoitia I, DonCarlos LL. Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol*. 2001 Jan;63(1):29-60.
 175. Toffoletto S, Lanzenberger R, Gingnell M, Sundström-Poromaa I, Comasco E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Dec;50:28-52.
 176. Chavez C, Hollaus M, Scarr E, Pavey G, Gogos A, van den Buuse M. The effect of estrogen on dopamine and serotonin receptor and transporter levels in the brain: an autoradiography study. *Brain Res*. 2010 Mar 19;1321:51-9.
 177. Biegon A, et al. Modulation by estradiol of serotonin receptors in brain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* [Internet]. Februar 1982 [zitiert 29. Januar 2024];2(2).
 178. Mu E, Kulkarni J. Hormonal contraception and mood disorders. *Aust Prescr*. Juni 2022;45(3):75–9.
 179. Smith SS, Waterhouse BD, Chapin JK, Woodward DJ. Progesterone alters GABA and glutamate responsiveness: a possible mechanism for its anxiolytic action. *Brain Res*. 1987 Jan 6;400(2):353-9. doi: 10.1016/0006-8993(87)90634-2.
 180. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, Peterson LG, Snyder MB. Individual differences in changes in mood and platelet monoamine oxidase (MAO) activity during hormonal replacement therapy in menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. Oktober 1996;21(7):575–92.
 181. Fruzzetti F, Fidecicchi T. Hormonal Contraception and Depression: Updated Evidence and Implications in Clinical Practice. *Clin Drug Investig*. 2020 Dec;40(12):1097-1106.
 182. Young EA, Midgley AR, Carlson NE, Brown MB. Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Dec;57(12):1157-62.
 183. Payne JL. The role of estrogen in mood disorders in women. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. August 2003;15(3):280–90.
 184. Gregory ST, Hall K, Quast T, Gatto A, Bleck J, Storch EA, DeBate R. Hormonal Contraception, depression, and Academic Performance among females attending college in the United States. *Psychiatry Res*. 2018 Dec;270:111-116.
 185. ÅKerlund M, Rødez A, Westergaard J. Comparative profiles of reliability, cycle control and side effects of two oral contraceptive formulations containing 150 µg desogestrel and either 30 µg or 20 µg ethinyl oestradiol. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1993;100(9):832–8.
 186. Graham CA, Ramos R, Bancroft J, Maglaya C, Farley TMM. The effects of steroidal contraceptives on the well-being and sexuality of women: A double-blind, placebo-controlled, two-centre study of combined and progestogen-only methods. *Contraception*. 1. Dezember 1995;52(6):363–9.
 187. Robinson SA, Dowell M, Pedulla D, McCauley L. Do the emotional side-

- effects of hormonal contraceptives come from pharmacologic or psychological mechanisms? *Med Hypotheses*. 2004;63(2):268-73.
188. Redmond G, Godwin AJ, Olson W, Lippman JS. Use of placebo controls in an oral contraceptive trial: methodological issues and adverse event incidence. *Contraception*. 1. August 1999;60(2):81–5.
 189. Casado-Espada NM, de Alarcón R, de la Iglesia-Larrad JI, Bote-Bonaecha B, Montejo ÁL. Hormonal Contraceptives, Female Sexual Dysfunction, and Managing Strategies: A Review. *J Clin Med*. 2019 Jun 25;8(6):908.
 190. Lee JJML, Low LL, Ang SB. Oral Contraception and Female Sexual Dysfunction in Reproductive Women. *Sex Med Rev*. 1. Januar 2017;5(1):31–44.
 191. Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013 Feb;18(1):27-43.
 192. Zethraeus N, Dreber A, Ranehill E, Blomberg L, Labrie F, von Schoultz B, Johannesson M, Hirschberg AL. A first-choice combined oral contraceptive influences general well-being in healthy women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2017 May;107(5):1238-1245.
 193. Lundin C, Malmborg A, Slezak J, et al. Sexual function and combined oral contraceptives - a randomised, placebo-controlled trial. *Endocr Connect*. 2018 Sep 1;7(11):1208–16.
 194. Malmborg A, Brynte L, Falk G, Brynhildsen J, Hammar M, Berterö C. Sexual function changes attributed to hormonal contraception use - a qualitative study of women experiencing negative effects. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020 Jun;25(3):169-175.
 195. Malmborg A, Persson E, Brynhildsen J, Hammar M. Hormonal contraception and sexual desire: A questionnaire-based study of young Swedish women. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016;21(2):158-67.
 196. Higgins JA, Hoffman S, Graham CA, Sanders SA. Relationships between condoms, hormonal methods, and sexual pleasure and satisfaction: an exploratory analysis from the Women's Well-Being and Sexuality Study. *Sex Health*. 2008 Dec;5(4):321-30.
 197. Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The Effects of Hormonal Contraceptives on Female Sexuality: A Review. *J Sex Med*. September 2012;9(9):2213–23.
 198. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, Waldbaum A, Bouchard C, Derzko C, Buch A, Rodenberg C, Lucas J, Davis S. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Sep;90(9):5226-33.
 199. Nappi RE, Tiranini L. "50 Shades of sex" under hormonal contraception. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Sep;36(9):753-754.
 200. Smith NK, Jozkowski KN, Sanders SA. Hormonal contraception and female pain, orgasm and sexual pleasure. *J Sex Med*. 2014 Feb;11(2):462-70. doi: 10.1111/jsm.12409.
 201. Stomati M, Genazzani AD, Petraglia F, Genazzani AR. Contraception as prevention and therapy: sex steroids and the brain. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1998 Mar;3(1):21-8.
 202. Both S, Lew-Starowicz M, Luria M, Sartorius G, et al. Hormonal

- Contraception and Female Sexuality: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med.* 2019 Nov;16(11):1681-1695.
203. Wallwiener CW, Wallwiener LM, Seeger H, Schönfisch B, et al. Are hormonal components of oral contraceptives associated with impaired female sexual function? A questionnaire-based online survey of medical students in Germany, Austria, and Switzerland. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Oct;292(4):883-90.
 204. Stuckey BG. Female sexual function and dysfunction in the reproductive years: the influence of endogenous and exogenous sex hormones. *J Sex Med.* 2008 Oct;5(10):2282-90.
 205. Moreira IFA, Bianchini MP, Moreira GRC, Almeida AM, Rezende BA. Sexual function and metabolic/hormonal changes in women using long-term hormonal and non-hormonal contraceptives: a pilot study. *BMC Womens Health.* 2020 Oct 27;20(1):240.
 206. Boozalis A, Tutlam NT, Chrisman Robbins C, Peipert JF. Sexual Desire and Hormonal Contraception. *Obstet Gynecol.* 2016 Mar;127(3):563-572.
 207. Gezginc K, Balci O, Karatayli R, Colakoglu MC. Contraceptive efficacy and side effects of Implanon. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2007 Dec;12(4):362-5.
 208. Duvan Cİ, Gözdemir E, Kaygusuz I, Kamalak Z, Turhan NÖ. Etonogestrel contraceptive implant (Implanon): analysis of patient compliance and adverse effects in the breastfeeding period. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2010 Sep 1;11(3):141-4.
 209. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA.* 2021 Nov 23;326(20):2055-2067.
 210. De Leo V, Morgante G, et al. Evaluation of effects of an oral contraceptive containing ethinylestradiol combined with drospirenone on adrenal steroidogenesis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2007 Jul;88(1):113-7.
 211. Borgia F, Cannavò S, Guarneri F, Cannavò SP, Vaccaro M, Guarneri B. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Derm Venereol.* 2004;84(3):201-4.
 212. Borzyszkowska D, Niedzielska M, Kozłowski M, et al. Evaluation of Hormonal Factors in Acne Vulgaris and the Course of Acne Vulgaris Treatment with Contraceptive-Based Therapies in Young Adult Women. *Cells.* 2022 Dec 16;11(24):4078.
 213. van der Vange N, Blankenstein MA, Kloosterboer HJ, Haspels AA, Thijssen JHH. Effects of seven low-dose combined oral contraceptives on sex hormone binding globulin, corticosteroid binding globulin, total and free testosterone. *Contraception.* 1. April 1990;41(4):345-52.
 214. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2012 [zitiert 23. Januar 2024];(7).
 215. Lortscher D, Admani S, Satur N, Eichenfield LF. Hormonal Contraceptives and Acne: A Retrospective Analysis of 2147 Patients. *J Drugs Dermatol.* 2016 Jun 1;15(6):670-4.
 216. Tyler KH, Zirwas MJ. Contraception and the dermatologist. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Jun;68(6):1022-9.
 217. Williams NM, Randolph M, Rajabi-Estarabadi A, Keri J, Tosti A. Hormonal

- Contraceptives and Dermatology. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Jan;22(1):69-80.
218. Brache V, Faundes A, Alvarez F, Cochon L. Nonmenstrual adverse events during use of implantable contraceptives for women: data from clinical trials. *Contraception*. 2002 Jan;65(1):63-74.
 219. Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, Jensen JT. Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. *Contraception*. 1. November 2011;84(5):465–77.
 220. Wanyonyi SZ, Stones WR, Sequeira E. Health-related quality of life changes among users of depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Contraception*. 2011 Nov;84(5):e17-22.
 221. Barnhart K, Mirkin S, Grubb G, Constantine G. Return to fertility after cessation of a continuous oral contraceptive. *Fertil Steril*. 1. Mai 2009;91(5):1654–6.
 222. Gorum T, Wasie A. Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med*. 23. Juli 2018;3(1):9.
 223. Curtis S, Evens E, Sambisa W. Contraceptive Discontinuation and Unintended Pregnancy: An Imperfect Relationship. *Int Perspect Sex Reprod Health*. Juni 2011;37(2):58–66.
 224. Barnhart KT, Schreiber CA. Return to fertility following discontinuation of oral contraceptives. *Fertil Steril*. 1. März 2009;91(3):659–63.
 225. Archer DF, Jensen JT, Johnson JV, Borisute H, et al. Evaluation of a continuous regimen of levonorgestrel/ethinyl estradiol: phase 3 study results. *Contraception*. 2006 Dec;74(6):439-45.
 226. Davis AR, Kroll R, Soltes B, Zhang N, Grubb GS, Constantine GD. Occurrence of menses or pregnancy after cessation of a continuous oral contraceptive. *Fertil Steril*. 1. Mai 2008;89(5):1059–63.
 227. Hassan MA, Killick SR. Is previous use of hormonal contraception associated with a detrimental effect on subsequent fecundity? *Hum Reprod*. 2004 Feb;19(2):344-51.
 228. Tolis G, et al. Prolonged amenorrhea and oral contraceptives. *Fertil Steril*. 1979 Sep;32(3):265-8.
 229. Archer DF, Thomas RL. The fallacy of the postpill amenorrhea syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 1981 Sep;24(3):943-50.
 230. Vessey MP, Wright NH, McPherson K, Wiggins P. Fertility after stopping different methods of contraception. *Br Med J*. 1978 Feb 4;1(6108):265-7.
 231. Johnson JV, Grubb GS, Constantine GD. Endometrial histology following 1 year of a continuous daily regimen of levonorgestrel 90 micro g/ethinyl estradiol 20 micro g. *Contraception*. 2007 Jan;75(1):23-6.
 232. Archer DF, Kovalevsky G, Ballagh SA, Grubb GS. Ovarian activity and safety of a novel levonorgestrel/ethinyl estradiol continuous oral contraceptive regimen. *Contraception*. 2009 Sep;80(3):245-53.
 233. The ESHRE Capri Workshop Group. Family planning 2011: better use of existing methods, new strategies and more informed choices for female contraception. *Hum Reprod Update*. 1. November 2012;18(6):670–81.
 234. Wiegatz I, Mittmann K, Dietrich H, Zimmermann T, Kuhl H. Fertility after discontinuation of treatment with an oral contraceptive containing 30 µg of ethinyl estradiol and 2 mg of dienogest. *Fertil Steril*. 1. Juni 2006;85(6):1812–9.

235. Frank-Herrmann P, Heil J, Gnoth C, Toledo E, Baur S, Pyper C, u. a. The effectiveness of a fertility awareness based method to avoid pregnancy in relation to a couple's sexual behaviour during the fertile time: a prospective longitudinal study. *Hum Reprod.* 1. Mai 2007;22(5):1310–9.
236. Simmons RG, Jennings V. Fertility awareness-based methods of family planning. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 Jul;66:68-82.
237. Pallone SR, Bergus GR. Fertility awareness-based methods: another option for family planning. *J Am Board Fam Med.* 2009 Mar-Apr;22(2):147-57. doi: 10.3122/jabfm.2009.02.080038. Erratum in: *J Am Board Fam Med.* 2009 Sep-Oct;22(5):596. Erratum in: *J Am Board Fam Med.* 2013 Jul-Aug;26(4):480.
238. Freundl G, et al. Estimated maximum failure rates of cycle monitors using daily conception probabilities in the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2003 Dec;18(12):2628-33.
239. Organization WH. Natural family planning : a guide to provision of services [Internet]. World Health Organization; 1988 [zitiert 6. Februar 2024]. Verfügbar unter: <https://iris.who.int/handle/10665/39322>
240. Festin MP, et al. Moving towards the goals of FP2020 - classifying contraceptives. *Contraception.* 2016 Oct;94(4):289-94.
241. Peragallo Urrutia R, Polis CB, Jensen ET, et al. Effectiveness of Fertility Awareness-Based Methods for Pregnancy Prevention: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2018 Sep;132(3):591-604. doi: 10.1097/AOG.0000000000002784. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2019 Feb;133(2):382. doi: 10.1097/AOG.0000000000003142.
242. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med.* 1995 Dec 7;333(23):1517-21.
243. Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *BMJ.* 2000 Nov 18;321(7271):1259-62.
244. Kambic RT, Lamprecht V. Calendar rhythm efficacy: a review. *Adv Contracept.* 1996 Jun;12(2):123-8.
245. Sohda S, Suzuki K, Igari I. Relationship Between the Menstrual Cycle and Timing of Ovulation Revealed by New Protocols: Analysis of Data from a Self-Tracking Health App. *J Med Internet Res.* 2017 Nov 27;19(11):e391.
246. Arévalo M, Sinai I, Jennings V. A fixed formula to define the fertile window of the menstrual cycle as the basis of a simple method of natural family planning. *Contraception.* 1999 Dec;60(6):357-60.
247. Li D, Heyer L, Jennings VH, Smith CA, Dunson DB. Personalised estimation of a woman's most fertile days. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2016 Aug;21(4):323-8. doi: 10.1080/13625187.2016.1196485. Epub 2016 Jun 14. Erratum in: *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2017 Oct;22(5):400.
248. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Form and function of the corpus luteum during the human menstrual cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 May;25(5):498-507. doi: 10.1002/uog.1891.
249. Su HW, Yi YC, Wei TY, Chang TC, Cheng CM. Detection of ovulation, a review of currently available methods. *Bioeng Transl Med.* 2017 May 16;2(3):238-246.

250. Morris N, Underwood L, Easterling W Jr. Temporal relationship between basal body temperature nadir and luteinizing hormone surge in normal women. *Fertil Steril*. 1976 Jul;27(7):780-3.
251. Bigelow JL, et al. Mucus observations in the fertile window: a better predictor of conception than timing of intercourse. *Hum Reprod*. 2004 Apr;19(4):889-92.
252. Scarpa B, Dunson DB, Colombo B. Cervical mucus secretions on the day of intercourse: an accurate marker of highly fertile days. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Mar 1;125(1):72-8.
253. Han L, Taub R, Jensen JT. Cervical mucus and contraception: what we know and what we don't. *Contraception*. 2017 Nov;96(5):310-321.
254. Wijden CV der, Manion C. Lactational amenorrhoea method for family planning. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [zitiert 16. Dezember 2023];(10).
255. Labbok MH, Hight-Laukaran V, Peterson AE, Fletcher V, von Hertzen H, Van Look PFA. Multicenter study of the Lactational Amenorrhea Method (LAM): I. Efficacy, duration, and implications for clinical application. *Contraception*. 1. Juni 1997;55(6):327–36.
256. Valdés V, Labbok MH, Pugin E, Perez A. The efficacy of the lactational amenorrhea method (LAM) among working women. *Contraception*. 2000 Nov;62(5):217-9.
257. Britton LE, Alspaugh A, Greene MZ, McLemore MR. An Evidence-Based Update on Contraception: A detailed review of hormonal and nonhormonal methods. *Am J Nurs*. Februar 2020;120(2):22.
258. Hatcher R, Trussel J, Nelson A, et al. *Contraceptive Technology*. Contraceptive Technology Communications Inc. 2008. S.119
259. Curtis KM, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016 Jul 29;65(3):1-103.
260. Ramjee G, et al. Challenges in the conduct of vaginal microbicide effectiveness trials in the developing world. *AIDS*. 2000 Nov 10;14(16):2553-7.
261. Abdool Karim Q, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science*. 2010 Sep 3;329(5996):1168-74. doi: 10.1126/science.1193748. Epub 2010 Jul 19. Erratum in: *Science*. 2011 Jul 29;333(6042):524.
262. Smallwood GH, et al. Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. *Obstet Gynecol*. 2001 Nov;98(5 Pt 1):799-805. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01534-4.
263. Thirumalai A, Page ST. Recent Developments in Male Contraception. *Drugs*. Januar 2019;79(1):11–20.
264. Amory JK. Male contraception. *Fertil Steril*. 2016 Nov;106(6):1303-1309.
265. McMahon AJ, et al. Chronic testicular pain following vasectomy. *Br J Urol*. 1992 Feb;69(2):188-91. doi: 10.1111/j.1464-410x.1992.tb15494.x.
266. Belker AM, et al. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol*. 1991 Mar;145(3):505-11. doi: 10.1016/s0022-5347(17)38381-7.
267. D'Anna LH, et al. Factors associated with condom use problems during vaginal sex with main and non-main partners. *Sex Transm Dis*. 2012 Sep;39(9):687-93.
268. Newby KV, Brown KE, French DP, Wallace LM. Which outcome

- expectancies are important in determining young adults' intentions to use condoms with casual sexual partners?: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2013 Feb 13;13:133.
269. Levy DA, Khouader S, Leynadier F. Allergy to latex condoms. *Allergy*. 1998 Nov;53(11):1107-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03827.x.
 270. Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Non-latex versus latex male condoms for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;2006(1):CD003550.
 271. Walsh TL, et al. Evaluation of the efficacy of a nonlatex condom: results from a randomized, controlled clinical trial. *Perspect Sex Reprod Health*. 2003 Mar-Apr;35(2):79-86.
 272. Penfield AJ. The Filshie clip for female sterilization: a review of world experience. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Mar;182(3):485-9. doi: 10.1067/mob.2000.104620.
 273. Cordero-Franco C. Reviving permanent contraception: New medical procedures or new service delivery modalities? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 Jul;66:15-27.
 274. Daniels K, Daugherty J, Jones J, Mosher W. Current Contraceptive Use and Variation by Selected Characteristics Among Women Aged 15-44: United States, 2011-2013. *Natl Health Stat Report*. 2015 Nov 10;(86):1-14.
 275. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J. The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Apr;174(4):1161-8; discussion 1168-70.
 276. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J. The risk of ectopic pregnancy after tubal sterilization. U.S. Collaborative Review of Sterilization Working Group. *N Engl J Med*. 1997 Mar 13;336(11):762-7.
 277. Patil E, Jensen JT. Update on permanent contraception options for women. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015 Dec;27(6):465-70.
 278. Piazza A, et al. Women's preferences for permanent contraception method and willingness to be randomized for a hypothetical trial. *Contraception*. 2019 Jan;99(1):56-60.
 279. Patil E, Jensen JT. Permanent Contraception for Women. *Semin Reprod Med*. 2016 May;34(3):139-44.
 280. Kulier R, Boulvain M, Walker DM, Candolle GD, Campana A. Minilaparotomy and endoscopic techniques for tubal sterilisation. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. Juli 2004 [zitiert 4. Februar 2024];2004(3).
 281. Chan LM, Westhoff CL. Tubal sterilization trends in the United States. *Fertil Steril*. 2010 Jun;94(1):1-6.
 282. Jacobstein R. Long-acting and permanent contraception: an international development, service delivery perspective. *J Midwifery Womens Health*. 2007 Jul-Aug;52(4):361-7.
 283. Creinin MD, Zite N. Female tubal sterilization: the time has come to routinely consider removal. *Obstet Gynecol*. 2014 Sep;124(3):596-599.
 284. Erickson BK, et al. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Nov;209(5):409-14.
 285. Cibula D, et al. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011 Jan-Feb;17(1):55-67.
 286. Sieh W, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol*. 2013 Apr;42(2):579-89.

287. Lessard-Anderson CR, et al. Effect of tubal sterilization technique on risk of serous epithelial ovarian and primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2014 Dec;135(3):423-7.
288. McAlpine JN, et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 May;210(5):471.e1-11.
289. Westberg J, Scott F, Creinin MD. Safety outcomes of female sterilization by salpingectomy and tubal occlusion. *Contraception*. 2017 May;95(5):505-508.
290. Shinar S, et al. Total bilateral salpingectomy versus partial bilateral salpingectomy for permanent sterilization during cesarean delivery. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 May;295(5):1185-1189.
291. Lehn K, Gu L, Creinin MD, Chen MJ. Successful completion of total and partial salpingectomy at the time of cesarean delivery. *Contraception*. 2018 Sep;98(3):232-236.
292. Powell CB, et al. Salpingectomy for Sterilization: Change in Practice in a Large Integrated Health Care System, 2011-2016. *Obstet Gynecol*. 2017 Nov;130(5):961-967.
293. Peterson HB. Sterilization. *Obstet Gynecol*. 2008 Jan;111(1):189-203. doi: 10.1097/01.AOG.0000298621.98372.62. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2011 Apr;117(4):989.
294. Jamieson DJ, Hillis SD, Duerr A, Marchbanks PA, Costello C, Peterson HB. Complications of interval laparoscopic tubal sterilization: findings from the United States Collaborative Review of Sterilization. *Obstet Gynecol*. 2000 Dec;96(6):997-1002.
295. Butnor KJ, Bartlett JR. Histopathologic Features of Postablation Tubal Sterilization Syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2018 Jun;42(6):786-790.
296. Townsend DE, McCausland V, McCausland A, Fields G, Kauffman K. Post-ablation-tubal sterilization syndrome. *Obstet Gynecol*. 1993 Sep;82(3):422-4.
297. Sharp HT. Endometrial ablation: postoperative complications. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Oct;207(4):242-7.
298. Chaves KF, et al. Post-ablation tubal sterilization syndrome: Does route of sterilization matter? *Contraception*. 2022 Mar;107:17-22.
299. Grove RG, Luster MI, Fail PA, Lippes J. Quinacrine-induced occlusive fibrosis in the human fallopian tube is due to a unique inflammatory response and modification of repair mechanisms. *J Reprod Immunol*. 2013 Apr;97(2):159-66.
300. Cancel AM, et al. A lifetime cancer bioassay of quinacrine administered into the uterine horns of female rats. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2010 Mar;56(2):156-65.
301. McConnell EE, et al. An alternative interpretation of, "A lifetime cancer bioassay of quinacrine administered into the uterine horns of female rats". *Regul Toxicol Pharmacol*. 2010 Mar;56(2):166-73.
302. Haseman JK, et al. A critical examination of the mode of action of quinacrine in the reproductive tract in a 2-year rat cancer bioassay and its implications for human clinical use. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015 Apr;71(3):371-8.
303. Mumford SD. What happened to quinacrine non-surgical female sterilization? *Regul Toxicol Pharmacol RTP*. August 2021;124:104968.

304. Xu B, Zhu KA, Xu D, Aili A. Management of long-term and reversible hysteroscopic sterilization: a novel device with nickel-titanium shape memory alloy. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014 Jul 7;12:61.
305. Divakar P, Caruso I, Moodie KL, Theiler RN, Hoopes PJ, Wegst UGK. Design, Manufacture, and In vivo Testing of a Tissue Scaffold for Permanent Female Sterilization by Tubal Occlusion. *MRS Adv*. 2018;3(30):1685-1690.
306. Jensen JT, Hanna C, Yao S, Micks E, Edelman A, Holden L, Slayden OD. Blockade of tubal patency following transcervical administration of polidocanol foam: initial studies in rhesus macaques. *Contraception*. 2014 Jun;89(6):540-9.
307. Jensen JT, Hanna C, Yao S, Bauer C, Morgan TK, Slayden OD. Characterization of tubal occlusion after transcervical polidocanol foam (PF) infusion in baboons. *Contraception*. 2015 Aug;92(2):96-102.
308. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C; Hormonal Male Contraception Summit Group. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet*. 2006 Apr 29;367(9520):1412-20.
309. Martin CW, et al. Potential impact of hormonal male contraception: cross-cultural implications for development of novel preparations. *Hum Reprod*. 2000 Mar;15(3):637-45.
310. Glasier AF, et al. Would women trust their partners to use a male pill? *Hum Reprod*. 2000 Mar;15(3):646-9.
311. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril*. 1996 Apr;65(4):821-9. Erratum in: *Fertil Steril* 1996 Jun;65(6):1267.
312. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. World Health Organization Task Force on methods for the regulation of male fertility. *Lancet Lond Engl [Internet]*. 20. Oktober 1990 [zitiert 1. Februar 2024];336(8721). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5hi0f3d.han.medunigraz.at/1977002/>
313. Merigiola MC, Marcovina S, Paulsen CA, Bremner WJ. Testosterone enanthate at a dose of 200 mg/week decreases HDL-cholesterol levels in healthy men. *Int J Androl*. 1995 Oct;18(5):237-42.
314. Merigiola MC, Bremner WJ. Progestin-androgen combination regimens for male contraception. *J Androl*. 1997 May-Jun;18(3):240-4.
315. Barfield A, et al. Pregnancies associated with sperm concentrations below 10 million/ml in clinical studies of a potential male contraceptive method, monthly depot medroxyprogesterone acetate and testosterone esters. *Contraception*. 1979 Aug;20(2):121-7.
316. Bebb RA, et al. Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces more rapid and effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone: a promising male contraceptive approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Feb;81(2):757-62.
317. Wu FC, et al. Oral progestogen combined with testosterone as a potential male contraceptive: additive effects between desogestrel and testosterone enanthate in suppression of spermatogenesis, pituitary-testicular axis, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jan;84(1):112-22.
318. Mommers E, Kersemaekers WM, Elliesen J, Kepers M, Apter D, Behre HM, u. a. Male Hormonal Contraception: A Double-Blind, Placebo-Controlled

- Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. Juli 2008;93(7):2572–80.
319. Kumar N, Koide SS, Tsong Y, Sundaram K. Nestorone: a progestin with a unique pharmacological profile. *Steroids.* 2000 Oct-Nov;65(10-11):629-36.
 320. Ilani N, et al. A new combination of testosterone and nestorone transdermal gels for male hormonal contraception. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Oct;97(10):3476-86.
 321. Mahabadi V, et al. Combined transdermal testosterone gel and the progestin nestorone suppresses serum gonadotropins in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jul;94(7):2313-20.
 322. Surampudi P, et al. Single, escalating dose pharmacokinetics, safety and food effects of a new oral androgen dimethandrolone undecanoate in man: a prototype oral male hormonal contraceptive. *Andrology.* 2014 Jul;2(4):579-587.
 323. Mruk DD, Cheng CY. Testin and actin are key molecular targets of adjudin, an anti-spermatogenic agent, in the testis. *Spermatogenesis.* 2011 Apr;1(2):137-146.
 324. O'rand MG, et al. Reversible immunocontraception in male monkeys immunized with eppin. *Science.* 2004 Nov 12;306(5699):1189-90.
 325. Wolbach SB, Howe PR. TISSUE CHANGES FOLLOWING DEPRIVATION OF FAT-SOLUBLE A VITAMIN. *J Exp Med.* 1925 Nov 30;42(6):753-77.
 326. Schulze GE, et al. BMS-189453, a novel retinoid receptor antagonist, is a potent testicular toxin. *Toxicol Sci.* 2001 Feb;59(2):297-308.
 327. Guha SK, Singh G, Anand S, Ansari S, Kumar S, Koul V. Phase I clinical trial of an injectable contraceptive for the male. *Contraception.* 1993 Oct;48(4):367-75.
 328. Guha SK, et al. Phase II clinical trial of a vas deferens injectable contraceptive for the male. *Contraception.* 1997 Oct;56(4):245-50.
 329. Lohiya NK, Alam I, Hussain M, Khan SR, Ansari AS. RISUG: an intravasal injectable male contraceptive. *Indian J Med Res.* 2014 Nov;140 Suppl(Suppl 1):S63-72.
 330. Waller D, Bolick D, Lissner E, et al. Azoospermia in rabbits following an intravas injection of Vasalgel™. *Basic Clin Androl.* 2016 Mar 30;26:6.
 331. Waller D, Bolick D, Lissner E, Premanandan C, Gamerman G. Reversibility of Vasalgel™ male contraceptive in a rabbit model. *Basic Clin Androl.* 2017 Apr 5;27:8.
 332. Song L, Gu Y, Lu W, Liang X, Chen Z. A phase II randomized controlled trial of a novel male contraception, an intra-vas device. *Int J Androl.* 2006 Aug;29(4):489-95.
 333. Lu WH, Liang XW, et al. A randomized, controlled, multicenter contraceptive efficacy clinical trial of the intravas device, a nonocclusive surgical male sterilization. *Asian J Androl.* 2014 May-Jun;16(3):432-6.
 334. Oedingen C, Scholz S, Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res.* 1. Mai 2018;165:68–78.
 335. Wiegratz I, Thaler CJ. Hormonal Contraception—What Kind, When, and for Whom? *Dtsch Arztebl Int.* Juli 2011;108(28–29):495–506.
 336. Cibula D, Skrenkova J, Hill M, Stepan JJ. Low-dose estrogen combined oral contraceptives may negatively influence physiological bone mineral density acquisition during adolescence. *Eur J Endocrinol.* 2012 Jun;166(6):1003-11.

337. Agostino H, Di Meglio G. Low-dose oral contraceptives in adolescents: how low can you go? *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010 Aug;23(4):195-201.
338. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*. 2010 Nov-Dec;16(6):631-50.
339. Burkman RT. Oral Contraceptives: Current Status: *Clin Obstet Gynecol*. März 2001;44(1):62–72.
340. Rott H. Birth Control Pills and Thrombotic Risks: Differences of Contraception Methods with and without Estrogen. *Hämostaseologie*. Februar 2019;39(01):042–8.
341. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *The Lancet*. 22. Juni 1996;347(9017):1713–27.
342. Jayashri Kulkarni. Oestrogen and neuroprotection. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. Juli 2011 [zitiert 29. Januar 2024];45(7).
343. Lewis A, Hoghugh M. An evaluation of depression as a side effect of oral contraceptives. *Br J Psychiatry*. 1969 Jun;115(523):697-701.
344. Casey PM, MacLaughlin KL, Faubion SS. Impact of Contraception on Female Sexual Function. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017 Mar;26(3):207-213.
345. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, u. a. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 4. Juli 2017;22(4):260–7.
346. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, u. a. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception*. 1. Oktober 2016;94(4):366–73.
347. Lee A, Syed YY. Estetrol/Drospirenone: A Review in Oral Contraception. *Drugs*. 1. Juli 2022;82(10):1117–25.
348. Wang C, Festin MPR, Swerdloff RS. Male Hormonal Contraception: Where Are We Now? *Curr Obstet Gynecol Rep*. 1. März 2016;5(1):38–47.