



**Sektion Natürliche Fertilität**

Geschäftsführung

Abt. Gynäkologische Endokrinologie und  
Fertilitätsstörungen

Universitäts-Frauenklinik Heidelberg

Voss-Straße 9

69115 Heidelberg, 07.06.11

Telefon: 06221 / 56 38 222

Telefax: 06221 / 56 57 13

E-mail: [petra.frank-herrmann@med.uni-heidelberg.de](mailto:petra.frank-herrmann@med.uni-heidelberg.de)

**Stellungnahme der Sektion Natürliche Fertilität der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) zur Beurteilung der Methoden- und Gebrauchssicherheit von Familienplanungsmethoden, inkl. Software-Entwicklungen in der Familienplanung (Stand: 07.06.2011)**

Baur S, ehem. Universität München

Frank-Herrmann P, Universität Heidelberg

Freundl G, Universität Düsseldorf

Gnoth C, Universität Köln

Jenetzki E, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Rabe T, Universität Heidelberg

Strowitzki T, Universität Heidelberg

**1. Effektivitätsstudien – Efficacy Studies (ES) (entsprechend Phase III-Studien)**

Um zu erheben, mit welcher Sicherheit eine Schwangerschaft vermieden werden kann bzw. in welche Sicherheitskategorie eine Familienplanungsmethode eingeordnet werden kann, sind prospektive Kohortenstudien notwendig, in denen reale Schwangerschaftsraten für definierte Kollektive erhoben werden (Raith-Paula *et al.*, 2008). Ohne Daten aus derartigen wissenschaftlichen Studien sind Empfehlungen und Kategorisierungen entsprechend den Anforderungen der WHO nicht möglich, wie z.B. die Einordnung des Diaphragma in die sichere Verhütungskategorie durch die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) und die Empfehlung von

Diaphragma und Verhütungskappe für Jugendliche (BZgA, 2010 und 2011, WHO 2004).

Die Berechnung der Gebrauchssicherheit (Gesamtrate der ungeplanten Schwangerschaften pro Jahr, inklusive der Benutzerfehler) soll heute als survival-Analyse nach Kaplan Meier (Kaplan und Meier, 1958, Tietze, 1959; Tietze und Lewitt, 1993.) durchgeführt werden. Die Berechnung der Methodensicherheit sollte richtigerweise immer nach der „perfect use“-Methode von Trussel et al. (Medical Committee of Planned Parenthood Federation) erfolgen, was längst nicht der Fall ist (Trussel *et al*, 1990 und 1991).

Die Sektion Natürliche Fertilität kann nur aufgrund von prospektiven Effektivitätsstudien endgültige und verbindliche Aussagen über die Sicherheit einer Familienplanungsmethode treffen. Derartige Studien müssen von wissenschaftlichen Gruppen durchgeführt werden und sind bei lokalen Ethikkommissionen und ggfs. als MPG-Studien zu invasiven Medizinprodukten (Zykluscomputer, Diaphragma, etc.) über DIMDI zur Genehmigung einzureichen. Es kann u.U. erhebliche rechtliche Konsequenzen nach sich ziehen, wenn Empfehlungen und Bewertungen ohne adäquate zugrundeliegende Daten vorgenommen werden.

## **2. Orientierende Studien – Efficacy Finding Studies (EFS) (entsprechend Phase I und II-Studien)**

Die folgenden Untersuchungen sind auch für neu entwickelte Familienplanungsmethoden geeignet, die den Spontanzklus nicht beeinflussen wie beispielsweise für NFP-Methoden, Zykluscomputer, Software zur Bestimmung des fertilen Fensters und für Barrieremethoden.

Sie dienen Entwicklern dazu, abschätzen zu können, ob das Produkt Erfolg versprechen könnte und in welche Richtung Modifikationen notwendig sind (s.a. Freundl *et al.*, 2010). Sie sind nicht dazu geeignet, festzustellen, mit welcher Sicherheit ein Kollektiv an Frauen eine Schwangerschaft vermeiden kann bzw. in welche Sicherheitskategorie die Methode eingeordnet werden kann.

- 2.1. Korrelationsstudien („direct EFS“):  
Hierbei wird die Neuentwicklung (NE) mit dem durch klinische Parameter (tägl. Follikulometrie, Hormonmessungen im Urin und/oder Serum) bestimmten fertilen Fenster verglichen. Die Studienteilnehmerinnen benutzen für 1-2 Zyklen die NE und unterziehen sich ab einem bestimmten Zykluszeitpunkt täglichen Ultraschall- und z.B. Blutuntersuchungen zur Bestimmung des Ovulationszeitpunktes.
- 2.2. Vergleichende Analyse der Zyklusauswertung („indirect EFS“):  
NE vs Sensiplan  
Wenn einer Neuentwicklung die symptothermale Methode zugrunde liegt, können vorhandene Zyklusaufzeichnungen (nach der wissenschaftlich abgesicherten Sensiplan-Methode) herangezogen werden und die bereits aufgezeichneten Parameter nach der NE ausgewertet und mit der Sensiplan-Auswertung verglichen werden.

- 2.3. Studien zur Empfängniswahrscheinlichkeit (Probability of conception studies):  
Es werden Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten für verschiedenen Zykluszeitpunkte berechnet (Freundl *et al.*, 2003). Es werden dazu parametrische Modelle verwendet, denen viele Annahmen zugrunde liegen (s.a. Diskussion der Problematik bei Raith-Paula *et al.* 2008). Die Abschätzung der Schwangerschaftsrate funktioniert im hochfertilen Bereich besser, weniger am Beginn und Ende des fertilen Fensters. Damit ist keine sichere Einschätzung der kontrazeptiven Sicherheit möglich, obwohl dies in der Literatur gelegentlich so dargestellt wird.

### 3. Bewertung von alternativen Methoden der Familienplanung

Unter den Natürlichen Methoden sind nur die symptothermale Methode Sensiplan mit und ohne zusätzlicher Kondomanwendung und die Billings-Ovulationsmethode im Rahmen der internationale WHO-Studie nach dem Trussel-Vorschlag untersucht worden (Frank-Herrmann *et al.*, 2007; WHO 1981; Trussel *et al.*, 1990 und 1991): Sensiplan kann demnach in die sehr sichere Verhütungskategorie eingeordnet werden, die Billings-Methode hat sich als deutlich unsicherer erwiesen. Leider werden immer noch die verschiedenen NFP-Methoden hinsichtlich der Aussagen zu Sicherheit und Akzeptanz überhaupt nicht unterschieden.

Bei den Zykluscomputern existiert nur für Persona eine prospektive Kohortenstudie (3-Länderstudie) in der eine Life table-Analyse durchgeführt wurde (Bonnar *et al.*, 1999).

App's für Handys mit Auswertung des fertilen Fensters und andere Zykluscomputer bedürfen zur Feststellung der kontrazeptiven Sicherheit ebenfalls prospektiver Effektivitätsstudien.

Zu anderen nicht-hormonalen Familienplanungsmethoden wie Diaphragma in Kombination mit chemischen Mitteln und chemische Mittel allein existiert inzwischen eine zusammenfassende und die Literatur der letzten Jahrzehnte berücksichtigende Publikation, für die eine Expertengruppe der European Society of Contraception and Reproductive Health verantwortlich zeichnet (Batar *et al.*, 2010). Allerdings sind die Daten früherer Studien heute großenteils nicht mehr zu verwenden, da die Anwendung von Diaphragma oder Portiokappe häufig mit spermiziden Gels erfolgte, die Nonoxinol enthielten. Wegen der inzwischen bekannten negativen Auswirkung dieser Gels auf HIV/AIDS-Übertragung werden heute andere Gels getestet. Für diese fehlen verständlicherweise aber noch Effektivitätsstudien.

#### Literatur

Batar I, Sivin I, Freundl G, Beerthuisen R, and Michielsen D (2010) Non hormonal methods of contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 15, 65-151.

Bonnar J, Flynn A, Freundl G, Kirkman R, Royston R, and Snowden R (1999) Personal hormone monitoring for contraception. *Br J Fam Plann*, 24, 128-134.

- BZgA (2010) Sichergehen. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Köln
- BZgA (2011) Sex 'n' tips - Verhütung. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Köln
- Frank-Herrmann P, Heil J, Gnoth C, Toledo E, Baur S, Pyper C, Jenetzky E, Strowitzki T, and Freundl G (2007) 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*, 22, 1310-1319.
- Freundl G, Frank-Herrmann P, and Gnoth Ch (2010) Cycle Monitors and Devices in Natural Family Planning. *J Reproductive Medicine and Endocrinology*, 7 (1), 90-96.
- Freundl G, Godehardt E, Kern PA, Frank-Herrmann P, Koubenec HJ, and Gnoth C (2003) Estimated maximum failure rates of cycle monitors using daily conception probabilities in the menstrual cycle. *Hum Reprod*, 18, 2628-2633.
- Freundl G, Sivin I, and Batar I (2009) State-of-the-art of non-hormonal methods of contraception: IV. Natural family planning. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 15, 113-123.
- Freundl G (2010) Efficacy of natural family planning methods. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 15, 380-381.
- Kaplan E and Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observation. *Journal of the American Statisticians Association*, 53, 457-481.
- Raith-Paula E, Frank-Herrmann P, Freundl G, and Strowitzki T (2008) *Natürliche Familienplanung heute*. Springer Verlag, Heidelberg.
- Royston P (1991) Identifying the fertile phase of the human menstrual cycle. *Statistics in Medicine*, 10, 221-240.
- Tietze C (1959) The clinical effectiveness of contraceptive methods. *Am J Obstet Gynecol*, 78, 650-656.
- Tietze C and Lewitt S (1993) Recommended procedures for the study of use-effectiveness of contraceptive methods. In *IFFLP Medical Handbook Part I*.
- Trussell J and Grummer-Strawn L (1990) Contraceptive failure of the ovulation method of periodic abstinence [see comments]. *Fam Plann Perspect*, 22, 65-75.
- Trussell J and Gummer Strawn L (1991) Further analysis of contraceptive failure of the ovulation method. *Am J Obstet Gynecol*, 165, 205-245.
- World Health Organization (1981) A prospective multicentre trial of the ovulation method of natural family planning. II. The effectiveness phase. *Fertil Steril*, 36, 591-598.
- World Health Organization (2004) *Selected practice recommendations for contraceptive use*. 2<sup>nd</sup> ed, WHO Geneva.