

Aus dem städtischen Krankenhaus Benrath
Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. med. G. Freundl



Zyklusdynamiken nach Absetzen oraler Kontrazeptiva
im Rahmen der natürlichen Familienplanung
(Auswertung einer prospektiven Studie)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Alexander Schmoll

2002



Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Alfons Labisch, M.A.,
Dekan

Referent: Prof. Dr. Freundl

Korreferent: Prof. Dr. Godehardt

Vorwort und Danksagung

In Deutschland ist der Gebrauch von oralen Kontrazeptiva (OC) zur Schwangerschaftsverhütung weit verbreitet. Nahezu 60 % aller Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren nutzen die Pille. Die OC zählt sowohl zu der am besten und am längsten untersuchten als auch am häufigsten genutzten Medikation unserer Zeit. Die OC gehört daher, unter Ausschluss der Kontraindikationen, zu den zuverlässigsten und sichersten Medikamenten. Unter Betrachtung der vielen Studien seit Einführung der Pille in den 60er Jahren bis heute ist es erstaunlich, dass es kaum literarisch publizierte Daten zu Zyklusdynamiken nach Beendigung der oralen Kontrazeption gibt.

Die natürliche Familienplanung (NFP), eine Verhütungsmethode die mittels sympto-thermaler Methoden ohne hormonellen Einfluss zuverlässig ein Fruchtbarkeitsfenster bestimmen kann, wird, obwohl als sicher anerkannt, nicht so häufig genutzt wie die OC. Mittels einer doppelten Überprüfung von Körpertemperatur und Zervix-Schleim-Konsistenz, sowie der Anwendung von monatlichen Zyklusberechnungen kann sich die Frau ein sicheres Bild über ihre jeweilige Zyklussituation machen. Studien^{11,15} haben bewiesen, dass die Selbstbeobachtung unter Anwendung der NFP-Regeln eine zuverlässige Bestimmung des Ovulationszeitpunktes ermöglicht.

Von NFP-Projekt Teilnehmerinnen (TN), die monatlich bestens dokumentierte Zyklusblätter einsenden, wurde eine Gruppe zusammengestellt, welche eine hormonelle Kontrazeption in der Vergangenheit angewendet hatten, und einer vergleichbaren Gruppe gegenübergestellt, die noch niemals eine hormonelle Kontrazeption benutzt hatten. Innerhalb der Studie soll dem Gynäkologen eine Orientierung über ein allgemeines Hintergrundrisiko von Zykluspathologien, Information über Manifestationshäufigkeiten im weiteren Verlauf, sowie einen Anhalt über die Häufigkeit von suffizienten Zyklen nach Absetzen der OC gegeben werden.

Hiermit möchte ich mich für die Vergabe dieses interessanten Studienthemas bei Prof. Freundl bedanken. Unterstützung erhielt ich von meinen Betreuern Dr. Petra-Frank Herrmann, Dr. Christian Gnoth und Sylvia Heil aus dem Krankenhaus Benrath, sowie von Prof. Godehard und Herrn Kunert aus der Universität Düsseldorf. Jederzeit stand bei allen oben genannten Personen Tür, Telefon und Email - Postkasten offen, um mir Fragen zu beantworten und neue Inspirationen zu geben. Etliche Abende habe ich mit Christian Gnoth über unsere „statistischen Ergebnisse“ diskutiert und dabei auch hin und wieder einen Blick über den Rand der Doktorarbeit in die praktische Arbeit der Reproduktionsmedizin und der Gynäkologie werfen dürfen.

Vielen Dank



Inhaltsverzeichnis

Vorwort und Danksagung	3
Inhaltsverzeichnis	4
1. Historie und Einleitung	6
2. Teilnehmerkollektive, Methoden, Definitionen und Hilfsmittel	8
2.1 Teilnehmerkollektive	8
2.2 Erhebung des Zahlenmaterials	9
2.3 Einführung in das NFP - Regelwerk	11
Temperaturmessung	11
Zervixschleimsymptom	11
Die Doppelte Kontrolle	12
5-Tage-Regel	12
Minus-20-Tage	12
Minus-8-Regel	12
Priorität der Methode	13
Methodenempfehlung nach Absetzen oraler Kontrazeptiva	13
2.5 Demographische Beschreibung der Kollektive	15
2.6 Auswertbarkeit der Temperaturverlaufskurven	17
2.7 Aussagen zu den hormonellen Kontrazeptiva, die abgesetzt worden sind.	17
3. Ergebnisse zur Zyklussituation nach Beendigung der oralen Kontrazeption	19
3.1 Die Zykluslänge	19
3.1.1 Eckdaten der Zykluslänge	19
3.1.2 Betrachtung der Gesamtgruppe	19
3.1.3 Zusammenfassung	22
3.1.4 Tabellen zur Zykluslänge	23
3.1.5 Abbildungen zur Zykluslänge	25
3.2 Die Auswertung der Basaltemperatur, der ersten höheren Messung, der Follikelphasenlänge und Lutealphasenlänge	31
3.2.1 Auswertung der Follikelphasenlänge und der ersten höheren Messung	31
3.2.1.1 Eckdaten der Follikelphasenlänge sowie der ehM	31
3.2.1.2 Die Betrachtung der Gesamtgruppe	31
3.2.1.3 Zusammenfassung der Follikelphase und der ehM	35
3.2.1.4 Tabellen zur Follikelphasenlänge und ehM	36
3.2.1.5 Abbildungen zur Follikelphase und ehM	40
3.2.1.6 Tabelle und Abbildungen zu monophasischen Zyklen	43
3.2.2 Die Lutealphase	44
3.2.2.1 Eckdaten der Lutealphase	44
3.2.2.2 Die Gesamtbetrachtung der Lutealphase	44
3.2.2.3 Zusammenfassung der Lutealphase	45
3.2.2.4 Tabellen und Abbildungen zur Lutealphase	46
3.3 Das Schleimphänomen	52
3.3.1 Eckdaten des Schleimhöhepunktes	52
3.3.2 Die Betrachtung der Gesamtgruppe	52
3.3.3 Zusammenfassung Schleimphänomen	53
3.3.4 Tabellen und Grafiken zum Schleimphänomen	54
3.4 Schwer gestörte Zyklen	57
3.5 Aussagen zum „Start3“ Protokoll	60

3.6	<i>Ausscheidedenaten</i>	62
3.6.1	Lost of Follow up	62
3.6.2	Zu anderen Familienplanungsmethoden wechseln	62
3.6.3	NFP fortführen, aber keine Zyklusblätter mehr abgeben	63
3.6.4	Schwangerschaftswunsch	63
3.6.5	unbeabsichtigte Schwangerschaften und Pearl-Index	63
3.6.6	Unzufriedenheit mit der Methode	64
3.6.7	Schwierigkeiten mit der Temperaturmessung	64
3.6.8	Schwierigkeiten mit der Schleimbeobachtung	64
3.6.9	Sonstige Ausscheidegründe	64
4.	Diskussion	65
4.1	<i>Natürliche Schwankungen der Zykluslängen</i>	68
4.2	<i>Literaturdaten anderer Autoren zum post-pill Kollektiv</i>	69
4.3	<i>Literaturdaten anderer Autoren zum Referenzkollektiv</i>	70
4.4	<i>Alterseinfluss auf die Stabilität der Zyklen</i>	70
4.5	<i>Zusammensetzung oraler Kontrazeptiva und post-pill Zyklusstörungen</i>	70
4.6	<i>Fertilitätsrückkehr nach Absetzen der Pille</i>	71
4.7	<i>Das Krankheitsbild der post-pill Amenorrhoe</i>	72
4.8	<i>Empfehlung zur Definition der fruchtbaren Phase nach Absetzen der Pille</i>	72
4.9	<i>Schlussfolgerung</i>	73
5.	Definitionen	74
	<i>Der Zyklus</i>	74
	<i>Follikelphase</i>	74
	<i>Lutealphase</i>	74
	<i>Regelmäßige Zyklen</i>	74
6.	Veröffentlichungen, Abstrakte und Artikel	75
	<i>Freiburg 2001</i>	75
	<i>ESHRE 2001</i>	77
	<i>Cycle characteristics after discontinuation of oral contraceptives</i>	79
7.	Literatur- und Abbildungsverzeichnis	91
	<i>Literaturreferenzen</i>	91
	<i>Tabellenverzeichnis</i>	93
	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	95
8.	Appendix	97
	<i>Lebenslauf</i>	97
	<i>Abstrakt</i>	98

1. Historie und Einleitung

Mit den einfach messbaren Variablen der sympto-thermalen Methode der natürlichen Familienplanung (NFP) ist die Bestimmung des Fruchtbarkeitszeitpunkts heute sicher möglich. Unter Zuhilfenahme und Beobachtung der einfachen physiologischen Veränderungen im Zyklusgeschehen einer Frau (Temperaturanstieg, Zervixschleimveränderung) kann man mit Hilfe der NFP - Regeln eine Schwangerschaft nicht-hormonell verhüten, aber auch andererseits gezielt anstreben.

Die Entwicklung dieser Methodik geht ein Jahrhundert in die Geschichte zurück und begann mit der Beschreibung der biphasischen Temperaturkurve und der Messweise von Van de Velde²⁸. Mitte der 30er Jahre lehrte Pfarrer Wilhelm Hillebrand¹⁷ erstmalig die Basaltemperaturmessung zum Zweck der Empfängnisregelung im Rahmen der seelsorglichen Eheberatung.

Die Hypothese der Periodizität der weiblichen Fruchtbarkeit beschrieben von Knaus¹⁹ und Ogino²¹ fast zeitgleich um 1932/33 herum, stellte einen weiteren Meilenstein auf dem Gebiet der Familienplanung dar. Sie fanden unter anderem, dass im normalen Zyklusgeschehen die Lutealphasenlänge eine relative Konstanz aufweist. Die davon abgeleitete Kalendermethode zeigte sich aber als reine Berechnungsmethode für die Verhütung äußerst unzuverlässig.

1954 publizierte Döring¹⁰ einen Leitfaden zur Differenzierung zwischen einem präovulatorischen unfruchtbaren Zeitraum und einem potentiellen fruchtbaren Zeitraum. Durch Kombination von Temperaturmessungen und die Zuhilfenahme der durchschnittlichen Menstruationszyklen konnte die Zuverlässigkeit gesteigert werden.

Mit der Beobachtung der Veränderungen des Zervixschleims im Laufe des Zyklus durch J.Billings⁴ kam ein weiteres Standbein hinzu, welches die Praktikabilität der Methode erweiterte.

Die Synthese von Temperaturbeobachtung und Schleimbeobachtung kombiniert mit Zyklusberechnungen wurde erstmalig im Jahre 1965 von Rötzer²⁶ zur sympto-thermalen Methode der natürlichen Familienplanung zusammengefasst. Anfang der 80er Jahre hat die Arbeitsgruppe NFP die Regeln der sympto-thermalen Methode dem internationalen Stand entsprechend zusammengestellt und teilweise neu definiert. Eine Übersicht über die

Methoden der NFP werden im Kapitel 2.3 „Einführung in das NFP - Regelwerk“ kurz erwähnt.

Die nun folgende Arbeit hat zum Ziel, wesentliche Unterscheidungsmerkmale im Zyklus von Frauen darzustellen, die von der oralen hormonellen Kontrazeption zu den Methoden der NFP gewechselt haben.

Was für physiologische Änderungen der Zyklusperiodik stellen sich ein, wenn der Östrogen/Gestagen - Haushalt wieder seinem eigenen Rhythmus folgt? Sind Effekte nachweisbar, die auf ein Eingreifen der Pille mit ihrem strengen 28 Tage Rhythmus auf die Hypothalamus–Hypophysen–Ovar-Achse zurückführbar sind und wie lang halten diese an?

Ein besonderer Aspekt wird auf das Vorkommen von pathologischen Zyklusdynamiken geworfen. Die Verteilung und die Dauer dieser Störungen sind für die Sicherheit der Verhütungsmethode von Bedeutung. Die Frage, mit welcher Häufigkeit in aktuellen Zyklus aber auch in den Folgezyklen Störungen auftreten, soll eruiert werden. Diese Arbeit soll zur Klärung beitragen, welche Konsequenzen die Ergebnisse für die Anwendung der NFP haben, z.B. wie lange Frauen nach Absetzen der Pille nicht die „Minus-8-Tage“ Regel der NFP - Methode anwenden sollten.

Zunächst folgt neben der demographischen Vorstellung der Teilnehmer, eine kurze Einführung in die Methodik der NFP, um dem Leser die Abstinenzproblematik der Projekt-Teilnehmerinnen bei der Anwendung der 5-Tage-Regel, bzw. der Minus-8-Regel nahe zubringen. Es folgen die Ergebnisse der Studie und die Diskussion mit anderen Beiträgen aus der Literatur.

In der Literatur gibt es für verschiedene medizinische Ausdrücke keine eindeutigen Definitionen. Im Anhang sind einige Begriffe erläutert, die in der Arbeit häufig vorkommen und zwecks der Vergleichbarkeit ausführlicher dargestellt werden.

2. Teilnehmerkollektive, Methoden, Definitionen und Hilfsmittel

2.1 Teilnehmerkollektive

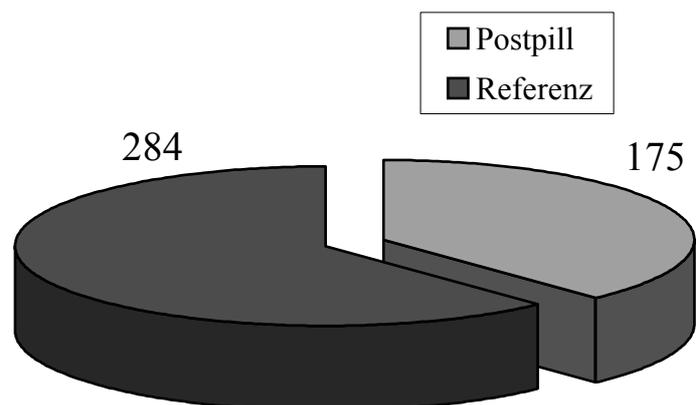
Im Rahmen einer *prospektiven Kohortenstudie* zur Anwendung der Natürlichen Familienplanung in Deutschland, die seit über 12 Jahren läuft, sind zum *Stichtag 1. Juli 1998* 28135 Zyklen von 1426 Frauen mit einem *standardisierten Fragebogen* erfasst worden. 22 % dieser Teilnehmerinnen haben zuvor hormonelle orale Kontrazeptiva genutzt. Alle partizipierenden Frauen haben in Einführungskursen die NFP - Methodik erlernt. Zyklusdaten der Teilnehmerinnen werden monatlich gesammelt und in die unten näher beschriebene Datenbank eingegeben.

Aus dieser Teilnehmermenge wurden zwei Gruppen gebildet, eine Studiengruppe „post-pill“ und ein Referenzkollektiv. Beide Gruppen mussten die folgenden Bedingungen erfüllen:

- Die Teilnehmerinnen haben das 40. Lebensjahr nicht überschritten.
- Die Teilnehmerinnen sind absolute Neueinsteiger in die NFP - Methode.
- Die Teilnehmerinnen dürfen keine Erfahrungen mit „anderen Methoden“ gemacht haben.
- Die Daten mussten vom ersten Zyklus an erfasst und in der NFP - Datenbank (NFP-DAT) eingegeben worden sein.
- Die Teilnehmerinnen durften nicht schwanger sein.
- Die Teilnehmerinnen durften nicht hormonell behandelt werden.
- Die Informationen der Zyklusbögen mussten auswertbar sein.

Die *Studiengruppe „post-pill“* besteht nur aus Teilnehmerinnen, welche bis maximal 4 Wochen nach Absetzen der Pille in die Studie eingetreten sind.

Die Studienteilnehmerinnen des *Referenzkollektivs* durften noch nie eine hormonelle Kontrazeption angewendet haben.



Unter Beachtung aller Voraussetzungen besteht das „post-pill“ Kollektiv aus 175 Personen und das Referenzkollektiv aus 284 Personen.

2.2 Erhebung des Zahlenmaterials

Seit mehr als 15 Jahren wird in Deutschland eine prospektive Langzeitstudie über die Anwendung und Gebrauchssicherheit der Natürlichen Familienplanung durchgeführt. Der Inhalt dieser beobachtenden Studie ist mit den Deklarationen von Helsinki abgestimmt. Zum ersten Juli 1998 gab es 28135 Zyklustabellen von 1426 Frauen. Zur Auswertung einer solch großen Anzahl an Teilnehmerinnen, von denen jede wiederum eine verschiedene Anzahl von Zyklen, ein medizinische Vorgeschichte, soziale und demographische Hintergrunddaten, etc. in die Erfassung mit hineinbringt, wurde ein Datenbanksystem zur Erfassung dieser Daten von professioneller Seite her programmiert (NFP-DAT)¹⁴. Diese Datenbank garantiert mit über 200 programmierten Fehlerkontrollen ein Maximum an Datenqualität und bietet außerdem ein automatisches „Follow-up“ der Teilnehmerinnen aus den letzten drei Monaten. Mit Hilfe von verschiedensten Bildschirmmasken werden alle relevanten Informationen der von den Teilnehmerinnen ausgefüllten Zyklusblätter erfasst.

Diese Datenbank kann über die „*Sequential Query Language*“ (kurz SQL) über verschiedene Programme abgefragt und die empfangenen Daten statistisch ausgewertet werden. So konnten die ersten 12, bzw. 15 und 18 Zyklen von beiden Kollektiven analysiert werden, nachdem die Teilnehmer mit der NFP-Methodik begonnen hatten. Nach C. Gnoth¹⁵ ist eine genaue Bestimmung des Ovulationszeitpunktes mit Hilfe der *ersten höheren Temperaturmessung, dem Schleimphänomen* und der *Autopalpation der Zervix* möglich. Durch diese selbst beobachteten Zyklussymptome können die Follikel-, die Lutealphasenlänge und des Ovulationszeitpunktes hergeleitet werden.

In jedem Zyklus wurden unter anderem folgende Attribute abgefragt:

- **Zyklusdauer** in Tagen
- Tag der *ersten höheren Messung (EHM)*
 - ⇒ Hiervon abgeleitet die **Follikelphasenlänge**. Nach Hilgers¹⁶ wird diese mit dem Auftreten der ersten höheren Messung der Basaltemperatur abzüglich eines Tages festgelegt (Follikelphase = + 1hM – 1)
 - ⇒ Auf der Temperaturkurve markiert der erste Tag der Temperaturhochlage den Beginn der **Lutealphase**²⁴. Die Lutealphasenlänge wird durch Subtraktion der ersten höheren Messung von der Gesamtzykluslänge festgelegt.
(Lutealphase = Zykluslänge – 1hM + 1)

- Tag des *Schleimphänomenhöhepunktes (SH+)*
- *Zyklusart* (Monophase, Biphasen, Mono - Biphasen, unklar)
- *Kinderwunsch*
- Auswertbarkeit der Temperaturkurve

In der Datenerfassung wird die Bestimmung der fruchtbaren Zeit von Seiten der Teilnehmerin und auch eine Bewertung des NFP - Studienbüros gespeichert. In dieser Studie wird nur die Bewertung des NFP-Büros genutzt, so dass eine sichere systematische Bewertung gewährleistet ist.

Ein weiteres Unterkollektiv mit Teilnehmerinnen im Alter zwischen 25 und 40 Jahren wurde gebildet. Diese Gruppe wird laut literarischen Angaben als stabile Gruppe bezeichnet. In der Studie nach Dennerstein⁹ zeigte sich bei den älteren Teilnehmerinnen eine wesentlich geringere SD bei Messungen der Menstruationslänge, Lutealphase, usw., so dass in dieser Hinsicht alle messbaren Attribute als beständiger zu bezeichnen sind.

2.3 Einführung in das NFP - Regelwerk

Mit folgenden Grundregeln sollten in der sympto-thermalen Methode der NFP Zyklusblätter geführt und bewertet werden:

Temperaturmessung

Die morgendliche Aufwachtemperatur soll möglichst immer auf dieselbe Weise gemessen und mit der Messzeit auf dem standardisierten Zyklusblatt eingetragen werden. Mit der sympto-thermalen Methode ist es nicht mehr erforderlich, zur gleichen Uhrzeit und täglich zu messen, wie früher bei der reinen Temperaturmethode. Bei dem Verlauf der Temperaturkurve wird nicht nach dem Tag des Temperaturanstieges, sondern nach der erreichten Temperaturhochlage gesucht. „Ein solcher **Temperaturanstieg** hat dann stattgefunden, wenn man drei aufeinander folgende Messwerte findet, die alle höher sind als die 6 vorangegangenen Messwerte (sog. „Drei über Sechs“ - Regel), wobei die 3. höhere Messung mindestens 0,2 °C über dem höchsten der vorangegangenen 6 niedrigeren Temperaturwerte liegen muss“¹.

Hierbei gibt es zwei **Ausnahmeregel**n, die nicht gleichzeitig angewendet werden dürfen:

1. Ist der 3. Temperaturwert nicht 0,2 °C höher, so muss ein 4. Temperaturwert abgewartet werden. Dieser muss allerdings nicht unbedingt 0,2 °C höher sein, jedoch höher als die 6 vorangegangenen niedrigeren Werte.
2. Zwischen den 3 erforderlichen Messungen kann eine unter oder auf die Hilfslinie¹ fallen, darf aber nicht mitgezählt werden. Der 3. höhere Temperaturwert muss mindestens 0,2 °C höher sein.

Zervixschleimsymptom

Das Zervixschleimsymptom mit der präovulatorischen Mengenzunahme und Qualitätsänderung sowie der Abnahme kann ebenfalls zu Bestimmung des Ovulationszeitpunktes herangezogen werden.¹⁸

Die maximale Schleimmenge ist bereits 1 bis 2 Tage von der Ovulation vorhanden und nimmt zur Ovulation hin wieder ab. Die Qualität wird nach den Gesichtspunkten des Durchsichtigkeitsgrades und der Spinnbarkeit bestimmt. Die Auswertung verläuft nach folgender Regel:

Die postovulatorische Phase beginnt am Abend des 3. Tages nach dem sogenannten Höhepunkt des Schleimsymptoms. Der Höhepunkt ist der Tag, an dem die Frau den am besten auszuwertenden Schleim beobachtet. Er kann daher immer nur retrospektiv einen Tag später bestimmt werden, wenn bereits die Schleimabnahme eingesetzt hat. Das Symptom wird in der Temperaturkurve bei Einsetzen mit einem H markiert, und die folgenden Tage mit 1-2-3 durchnummeriert.

Die Doppelte Kontrolle

Basaltemperatur und Zervixschleim werden getrennt voneinander ausgewertet und das Ende der fruchtbaren Zeit erst dann angenommen, wenn auch für das zuletzt kommende Symptom die Auswertung beendet ist. Die postovulatorisch unfruchtbare Zeit beginnt entweder am Abend des 3. Tages nach dem Höhepunkt des Schleimsymptoms oder am Abend der 3. höheren Messung.

Die präovulatorische unfruchtbare Zeit wird ebenfalls nach dem Prinzip der doppelten Kontrolle bestimmt. Das früher einsetzende Zeichen markiert das Ende der unfruchtbaren Zeit. Jedoch sind hier noch die 5-Tage-Regel, bzw. die Minus-8-Regel hinzuzuziehen.

5-Tage-Regel

Eine NFP - Anfängerin kann während der ersten 12 Anwendungszyklen die ersten 5 Tage als unfruchtbar annehmen. Die fruchtbare Phase beginnt mit dem 6. Zyklustag.

Minus-20-Tage

NFP - Anfänger, die bereits einen Menstruationskalender geführt haben, haben mit dieser Regel die Möglichkeit die Zeit am Zyklusanfang unter Umständen ein wenig zu verlängern, indem von Zyklusende 20 Tage abgezogen werden, und dieser Tag den Beginn der fruchtbaren Zeit darstellt.

Minus-8-Regel

Sobald 12 auswertbare Temperaturkurven vorliegen, wechselt die NFP - Anwenderin zur Minus-8-Regel. Die Minus-8-regel orientiert sich am frühesten Temperaturanstieg, an der sogenannten „frühesten 1. höheren Messung“. Dabei wird folgendermaßen vorgegangen: Von Anfang an wird auf jedem Zyklus der Tag der ersten höheren Messung festgehalten. Nach 12 Tagen kann daraus der Tag mit dem frühesten Temperaturanstieg ermittelt werden. Dieser gilt als Grundlage für die Berechnung der infertilen Zeit. Früheste erste höhere Messung minus 8 Tage = Anzahl der unfruchtbaren Tage am Zyklusanfang.

¹ Es wird eine Hilfslinie an dem höchsten der 6 niedrigeren Messungen eingezeichnet damit man eine Übersicht über die 6 Werte unter der Linie und die drei 0,2°C höheren Werte hat.

2.4 Altersverteilung der Kollektive

Unter Beachtung aller oben genannten Voraussetzungen besteht das „post-pill“ Kollektiv aus 175 und die Referenzgruppe aus 284 Personen. Die „post-pill“ Gruppe hat ein **Durchschnittsalter** von 26.25 Jahren [SD \pm 4.47]. Das Referenzkollektiv ist fast ein Jahr im Durchschnitt jünger und hat einen Mittelwert von 25.29 Jahren [SD \pm 4.13]. Der t-Test, sowie die Varianzanalyse geben hier einen signifikanten Unterschied [p < 0,025] im Alter an. Der Modus liegt in der „post-pill“ Gruppe bei 27 Jahren, bei dem Bezugskollektiv bei 25. Der Median beträgt bei dem „post-pill“ Kollektiv 26 Jahre vs. 25 Jahre. Die **Altersverteilung** ist graphisch im Anschluss zu sehen. Aus der Literatur⁹ geht hervor, dass die Zyklen einer Frau sich mit dem Alter stabilisieren, folglich sollte erwartet werden, dass die Zyklusauswertung der „post-pill“ Gruppe Vorteile bezüglich Stabilität, Dauer und Störungen zeigt.

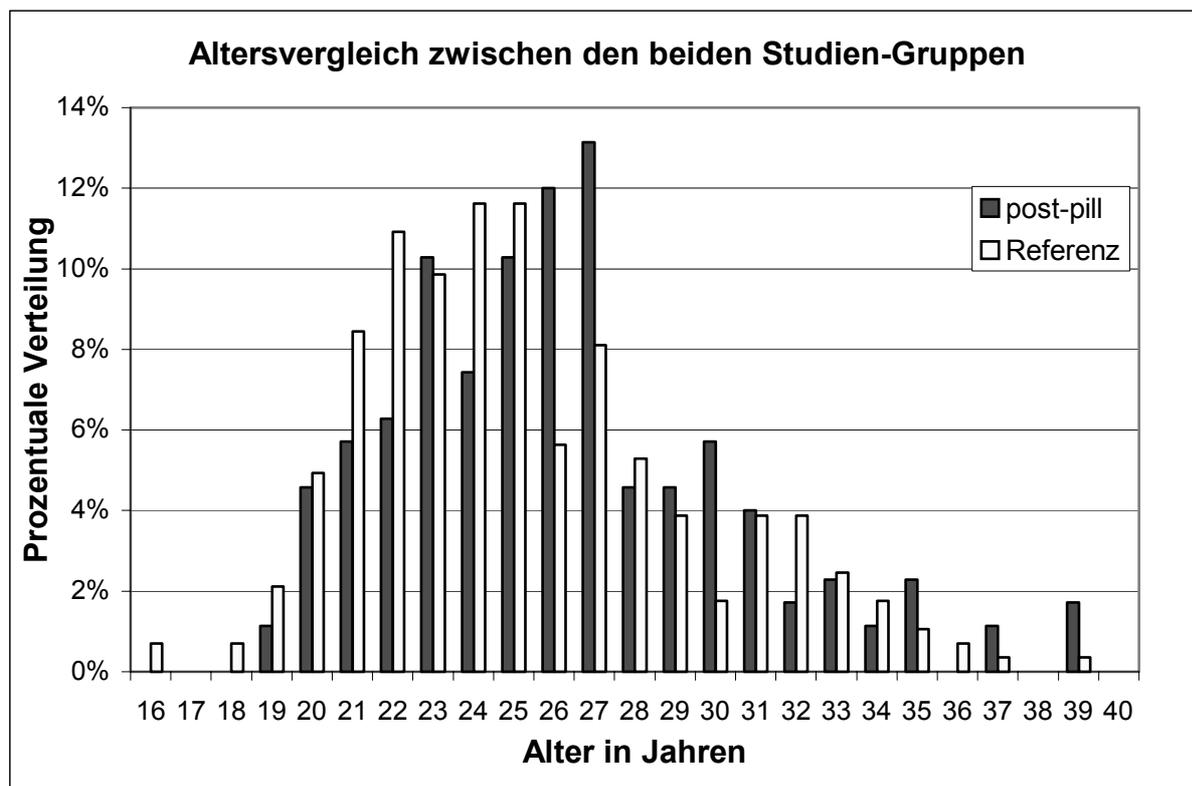


Abbildung 2 Altersverteilung zwischen der „post-pill“ Gruppe und dem Referenzkollektiv unter Beachtung der o.g. Eingangsbedingungen. Bei dem etwas älteren "post-pill" Kollektiv sollten stabilere Zyklusverhältnisse erwartet werden.

2.5 Demographische Beschreibung der Kollektive

Das „post-pill“ Kollektiv hat eine Gesamtstärke im ersten Zyklus von 175 Teilnehmern, das Referenzkollektiv hat 284 Teilnehmer. Beide Gruppen wurden vor Beginn der Schulung mit der NFP - Methode in einem Fragebogen zu folgenden Punkten befragt:

- **Ausbildung**

Beide Gruppen wurden nach abgeschlossener Schulbildung befragt, wobei hier zu bemerken ist, dass im Referenzkollektiv die Teilnehmerinnen mit Hauptschulabschluss nur halb so häufig vertreten sind.

	post-pill	Referenz
Hauptschule	12,07%	5,04%
Realschule	28,74%	32,37%
Gymnasium	37,36%	39,93%
Studium	21,84%	22,66%

Tabelle 1 Schulbildung

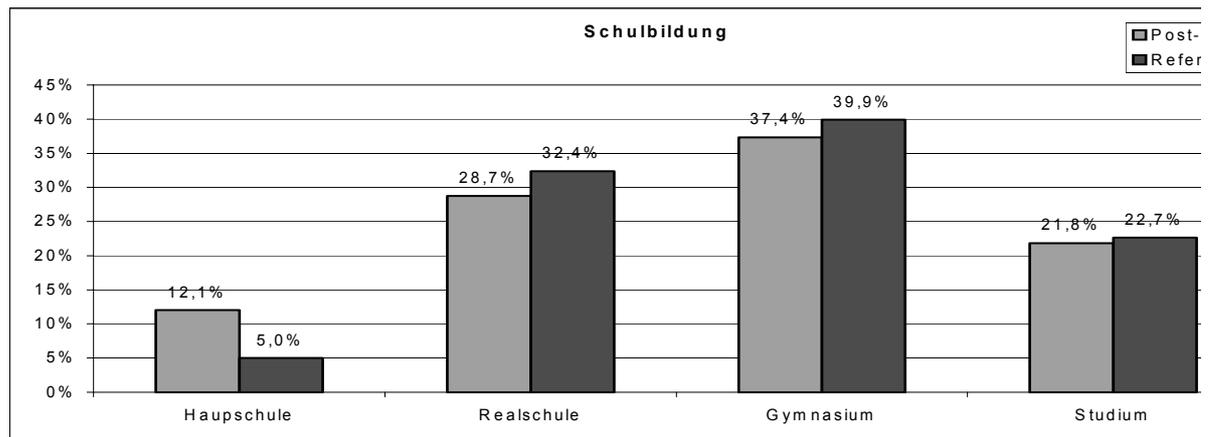


Abbildung 3 Graphische (nicht signifikante) Verteilung der Schulbildung zwischen den Studiengruppen

- **Familienstand**

In dem „post-pill“ Kollektiv sind etwa 7% mehr Teilnehmerinnen verheiratet als im Referenzkollektiv. Die Zahlen für von ihrem Partner getrennt Lebende und Geschiedene differieren nur unwesentlich.

	post-pill	Referenz
Ledig	51,15%	60,22%
Verheiratet	45,98%	39,43%
Getrennt	0,57%	0,00%
Geschieden	2,30%	0,36%

Tabelle 2 Familienstand

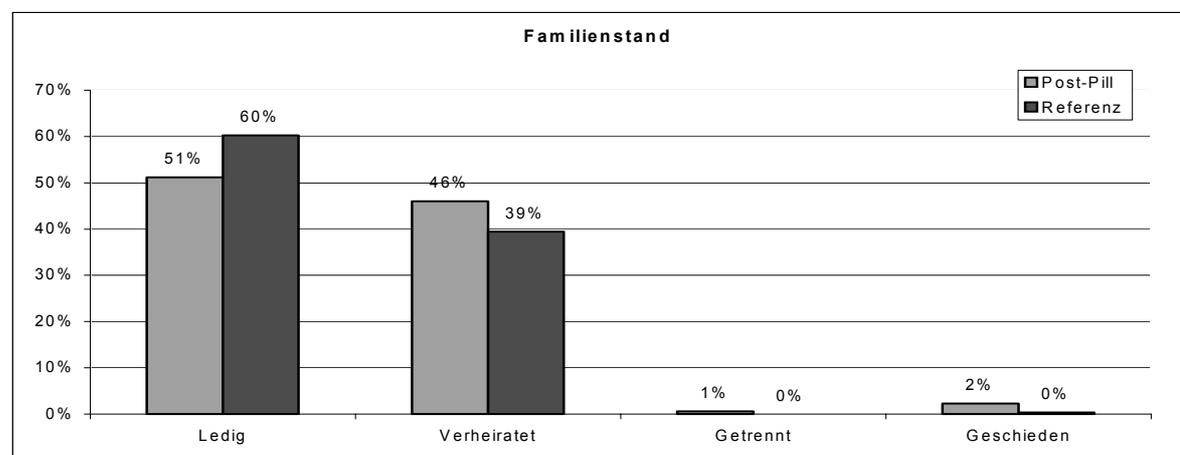


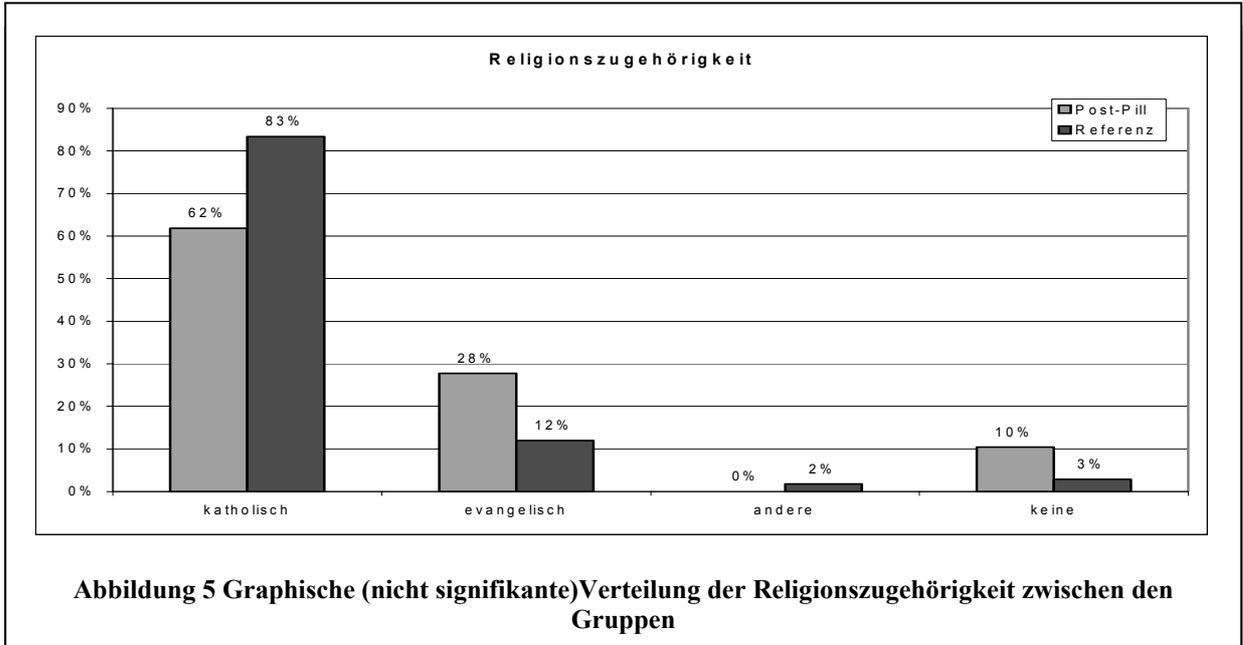
Abbildung 4 Graphische (nicht signifikante) Verteilung des Familienstandes zwischen den Gruppen

- **Religionszugehörigkeit**

Der überwiegende Teil der TN gehören dem katholischen Glauben an. Im post-pill Kollektiv sind ca. 62 % und im Referenzkollektiv sogar 83 %. Die Werte für andere Glaubensrichtungen und keine Religionszugehörigkeit können der Tab. 3 entnommen werden.

	post-pill	Referenz
katholisch	61,85%	83,33%
evangelisch	27,75%	11,96%
andere	0,00%	1,81%
keine	10,40%	2,90%

Tabelle 3 Religion

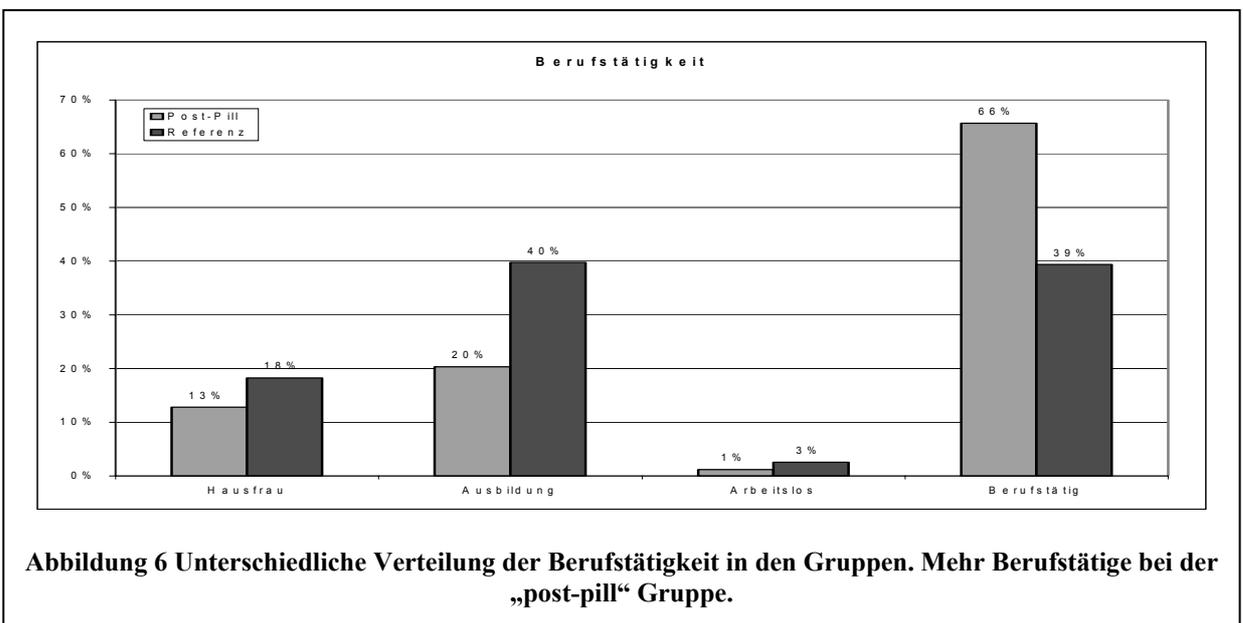


- **Tätigkeit**

In dieser Kategorie weist die post-pill Gruppe eine relative Gewichtung im Feld der Berufstätigen mit 65,7 % auf. Das Referenzkollektiv zeigt eine Gleichverteilung mit TN in der Ausbildung, sowie schon im Beruf stehenden Personen. Die Tätigkeit der Hausfrau ist etwas stärker bei der Referenzgruppe vertreten.

	post-pill	Referenz
Hausfrau	12,79%	18,25%
Ausbildung	20,35%	39,78%
Arbeitslos	1,16%	2,55%
Berufstätig	65,70%	39,42%

Tabelle 4 Berufstätigkeit



2.6 Auswertbarkeit der Temperaturverlaufskurven

Durchschnittlich 96 % der über 18 Zyklen angegebenen Zyklusdaten der „post-pill“ Gruppe waren für diese Studie auswertbar. Im Referenzkollektiv konnte jedes Datenblatt für diese Studie ausgewertet werden.

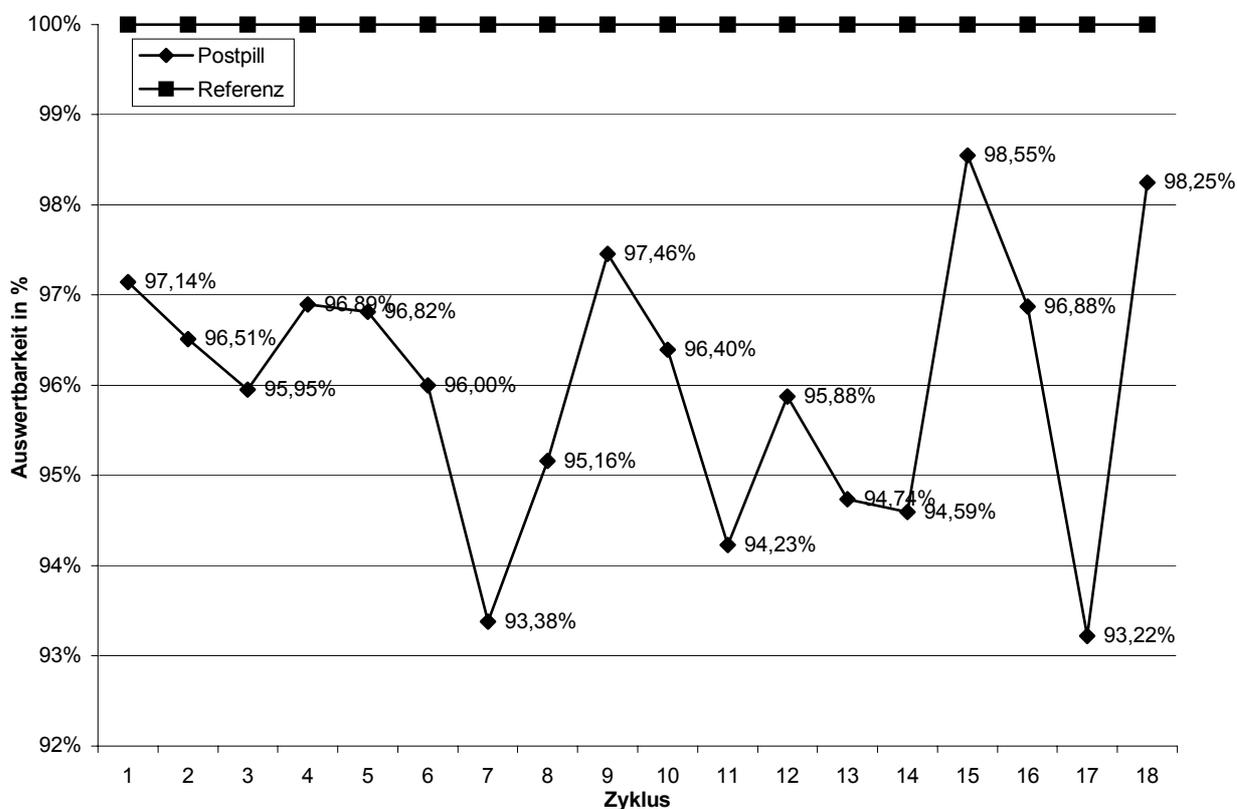


Abbildung 7 Graphische Darstellung der Auswertbarkeit der monatlich eingesandten Zyklusdaten des post-pill Kollektivs und der Referenzgruppe. Auswertbarkeit immer grösser 93%, im Durchschnitt 96%.

2.7 Aussagen zu den hormonellen Kontrazeptiva, die abgesetzt worden sind.

Jede Frau aus unserem „post-pill“ Kollektiv hat Angaben zu den hormonellen Kontrazeptiva gemacht, welche sie zuvor eingenommen hat. Die auf dem Markt verfügbaren Medikamente wurden der Übersicht halber in 5 Gruppen klassifiziert, wobei 68 % aller Teilnehmer zuvor ein reines Kombinationspräparat eingenommen haben, das einen Äthinylöstradiolanteil von 30 bis 37 µg enthält.

9 Frauen wechselten von einer Sequentialpille auf ein o.g. Kombinationspräparat. Zwei weitere Personen hatten zuvor ein höher dosiertes Kombinationspräparat mit 50 µg Äthinylöstradiol eingenommen und tauschten es gegen die o.g. Präparatgruppe aus. Insgesamt sind somit 130 (74,2 %) Teilnehmer mit einem Kombinationspräparat (30 bis 37 µg) behandelt worden. Bei 22 Frauen gab es leider keine Angaben zu dem eingenommenen Präparat, so dass dieses nicht klassifiziert werden konnte. Alle weiteren Angaben werden in der nun folgenden Tabelle aufgeführt.

Sequentialpille S	Kombination 50µg K1	Kombination 30–37µg K2	Kombination 20 µg K3	Minipille M
Biviol Lyn-ratiopharm Neo-Eunomin Ovanon Perikursal Sequilar 21/28	Gravistat Lyndiol Lyn ratiopharm Neogynon Neo-Stediril Non-Ovulon Ovovesta Stediril Stediril - d Yermonil	Cilest Conceplan Femigoa Femovan Femranette Marvelon Mikrogynon Minulet MonoStep Neorlest Ovovesta M Ovysmen 0,5 / 35 Pregnon Sinovula Stediril 30 Synphasec Triette Trigoa Trinordiol Trinovum Triquilar Trisiston TriStep Valette Diane Ediwal	Eve Leios Lovel Miranova	Exlutona Micronovum Mikro-30 Wyeth Mini Noristerat

Anzahl Frauen	Typ
22	keine Angaben
7	S
9	S nach K2
1	S nach M
3	K1
2	K1 nach K2
119	K2
5	K2 nach K3
5	K3
1	M
1	Depot Präparat

**Tabelle 5 Einteilung verschiedener Präparate oraler Kontrazeption nach Stärke und Wirkungsweise.
74.29 % der „post-pill“ Teilnehmer nutzten ein K2 Präparat.**

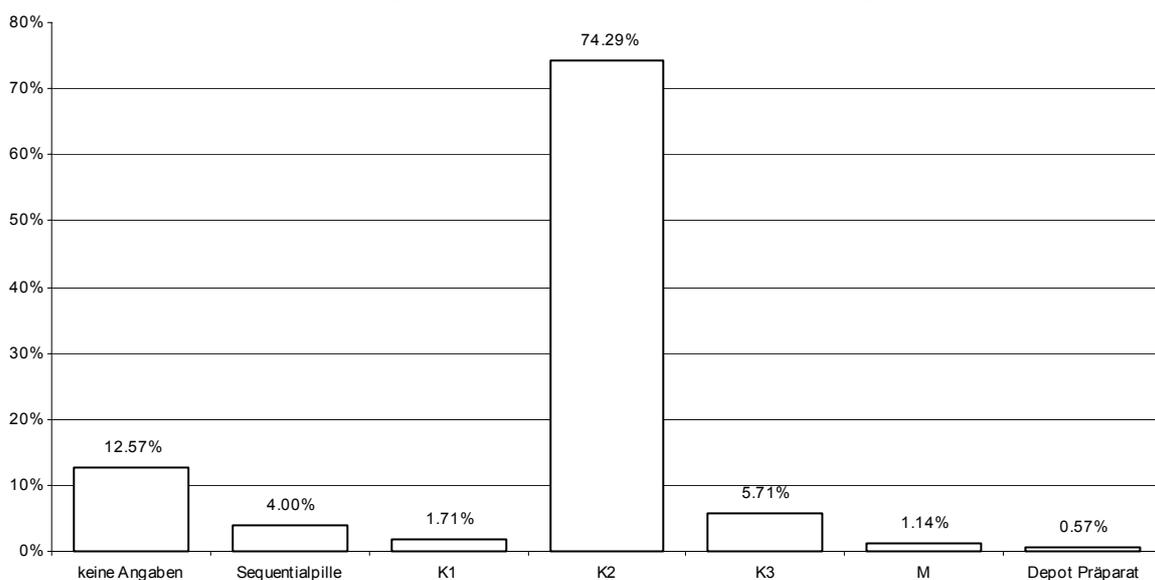


Abbildung 8 Verteilung von Kontrazeptionspräparate in der "post-pill" Gruppe. Vorwiegend sind kombinierte Präparate mit 30-37 µg Östradiolanteil genutzt worden.

3. Ergebnisse zur Zyklussituation nach Beendigung der oralen Kontrazeption

3.1 Die Zykluslänge

3.1.1 Eckdaten der Zykluslänge

Es stehen im ersten Zyklus Daten von 175 Teilnehmerinnen des „post-pill“ - Kollektivs vs. 284 Teilnehmerinnen des Referenzkollektivs im ersten Zyklus zur Verfügung. Daten von 12 Zyklen in Folge nach Einstieg zur Längsschnittanalyse liegen bei 85 Teilnehmern der "post-pill" - Gruppe und 158 Referenzgruppenmitgliedern vor. Die längste Beobachtungsdauer einer "post-pill" - Einsteigerin ist mit 120 Zyklen und bei dem Vergleichskollektiv mit 158 Zyklen beschrieben.

3.1.2 Betrachtung der Gesamtgruppe

Der Einstieg in die NFP Methodik nach Absetzen der Pille ist durch eine im Mittelwert von 34,6 Tagen vs. 30,1 Tagen verlängerte Zeitdauer charakterisiert. Hierbei ist die erhebliche Schwankungsbreite der "post-pill" - Gruppe mit einer Standardabweichung von $s = 16.01$ vs. 5.97 zu unterstreichen.

Der Modus (der am häufigsten auftretende Wert) ist mit 30 Tagen bei der "post-pill" - Gruppe gegenüber 28 Tagen bei dem Referenzkollektiv deutlich prolongiert. Er erreicht aber schon im zweiten Beobachtungszyklus den Wert des Referenzkollektivs von 28 Tagen. Im weiteren Verlauf unterscheidet sich dieser bei den beiden Studiengruppen nicht mehr.

Der Median ist in beiden Kollektiven mit 30 Tagen schon im ersten Zyklus gleich und zeigt im weiteren Verlauf zwischen den beiden Vergleichsgruppen keine Unterschiede.

Die Beobachtung der Mittelwerte zeigt mit zunehmender Beobachtungsdauer zunächst in der „post-pill“ Gruppe einen stetigen Abfall. Bei einem Ausgangswert von 34,6 Tagen im Einstiegszyklus zeigt sich ein stetiger Abfall bis zum 9.ten Zyklus, in welchem sich stabile Mittelwerte um die $30,5 [\pm 0.5]$ Tage einstellen. Ähnliches gilt auch für die Standardabweichung, die sich ab dem 9.ten Zyklus mit $s = 6.52$ (vs. $s = 16,1$ im Zyklus 1)

stabilisiert. In dem Referenzkollektiv findet sich ein undulierender Mittelwert von ca. 29 Tagen, bei ebenfalls stabilen Varianzen über einem Beobachtungszeitraum von 15 Zyklen.

Die statistische Analyse mit Hilfe des t-Tests unter der Hypothese H₀: „Die Zyklen der "post-pill" - Gruppe sind gleich oder verkürzt" und der Gegenhypothese H₁: „Die Zyklen der "post-pill" - Gruppe sind verlängert" bestätigt bis zum 8.ten Zyklus signifikant ($p < 0,05$) die Ausdehnung der Zyklusdauer. Der Ansatz des t-Testes wurde hier und auch in den folgenden Kapiteln gewählt um den Leser die natürliche Verteilung der untersuchten Gruppen darzustellen. Hierbei ist besonders die Abnahme der Teilnehmerzahlen zur Zeitachse von erheblicher Bedeutung. Die zu Beginn 175 vs. 284 Einsteigerinnen reduzieren sich nach 15 Zyklen auf 69 vs. 134 Teilnehmerinnen. Das Verhältnis sinkt im Verlauf gering von 0,61 zu 1 auf 0.51 zu 1, jedoch fallen im Laufe der Zeit verschiedenste Teilnehmerdaten weg. Diese fehlenden Daten müssen zur Interpretation der großen Unterschiede in den Standardabweichungen herangezogen werden.

Um gerade den Verlust solch wichtiger Daten auszuschließen wurde in dieser Studie parallel die Varianzanalyse herangezogen, welche nur einen über einen bestimmten Zeitraum fest vorhandenen Datensatz der einzelnen TN einbezieht. Wir wählten den Beobachtungszeitraum von 12 kontinuierlichen Zyklen. Die am Längsschnitt orientierte Varianzanalyse zeigt bei geringerer Teilnehmeranzahl eine Entscheidung zugunsten der o.g. Gegenhypothese, d.h. bis einschließlich des 9.ten Beobachtungszyklus ist die Zyklusdauer des post-pill Kollektivs verlängert. Erst ab dem 10. Zyklus kann von gleich langen oder kürzeren Zyklen im "post-pill" - Kollektiv ausgegangen werden. Dieses Testverfahren zeichnet sich im Gegensatz zum t-Test dadurch aus, dass keine Teilnehmer aus dem Beobachtungszeitraum von 12 Zyklen in Folge entfallen, andererseits aber weniger Teilnehmer in die Beobachtung mit einschließt. Genauere Angaben sind aus den folgenden Tabellen zu entnehmen.

Der Anteil von verlängerten Zyklen (> 35 Tage) im Referenzkollektiv beträgt ca. 10 % [± 2 %] in den ersten 12 Beobachtungszeiträumen. Die „post-pill“ - Gruppe hat im ersten Zyklus einen Anteil von 22,29 % an Oligomenorrhöen. Dieser Anteil nimmt in den Folgezyklen bis zum 6.ten Zyklus stetig ab und erreicht ab dem 7.ten Zyklus die Häufigkeiten des Referenzkollektivs. Unter Zuhilfenahme des Fischer-Tests wird bis in den 6. Zyklus die Gegenhypothese bestätigt, dass der hohe Anteil an langen Zyklen im "post-pill" - Kollektiv nicht zufällig ist. Eine Ausnahme bietet der Zyklus Nr. 4, in welchem diese Signifikanz nicht bestätigt wird. Die stetige Abnahme der oligomenorrhöischen Anteile lassen diesen Zyklus

jedoch als zufällige Abweichung interpretieren. Weitere Informationen sind aus der Tabelle 5 zu entnehmen.

Der Anteil der polymenorrhoeischen Zyklen, d.h. eine Zykluslänge von bis zu 25 Tagen, im "post-pill" - Kollektiv ist prozentual bis einschließlich des 6.ten Zyklus vermindert.

Die Subpopulation der 25 bis 40-jährigen Teilnehmer zeigt ebenfalls eine Verlängerung der Zyklusdauer bis in den 4.ten Beobachtungszyklus hinein, sowohl im querschnittsanalytischen t-Test, sowie in der Longitudinalanalyse. Die Auswertung der Querschnittsdaten mit dem t-Test zeigt bis in den 5. Zyklus die verlängerte Dauer der „post-pill“ Zyklen. Ab dem sechsten Zyklus gibt es keinen Anhalt mehr für unterschiedliche Zyklen.

Die Varianzanalyse offenbart ebenfalls eine Verzögerung bis in den 3. Zyklus. Der Folgezyklus stellt sich als nicht signifikant heraus, jedoch der Zyklus 5 wieder als signifikant unterschiedlich. Ab dem 6. Zyklus kann bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ davon ausgegangen werden, dass sich die Zyklusdauer der "post-pill" - Gruppe und die des Referenzkollektiv nicht mehr signifikant unterscheiden.

Der Anteil der amenorrhoeischen Zyklen, sprich Zyklusdauer über 90 Tage hinaus, ist bei der „post-pill“ Gruppe bis einschließlich des 5. Zyklus signifikant verschieden. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass keinerlei Zyklusanamnese vor Einnahme der hormonellen Kontrazeption vorliegt. Weiteres dazu in der Diskussion.

3.1.3 Zusammenfassung

- Zyklusverlängerungen der "post-pill" - Gruppe werden bis in den 9.ten Zyklus signifikant (Varianzanalyse), bis in den 12. Zyklus nicht signifikant beobachtet.
- Die Länge der einzelnen Zyklen nimmt bei der „post-pill“ Gruppe mit der Beobachtungsdauer stetig ab.
- Auch die Varianz, bzw. die Streuung der „post-pill“ Gruppe wird mit steigender Zykluszahl geringer und stabilisiert sich.
- Die ältere Population der „post-pill“ Gruppe stabilisiert ihre Längendynamik wesentlich früher als das Gesamtkollektiv.
- Die ersten 4 Zyklen sind signifikant bei allen Teilgruppen des „post-pill“ Kollektivs verglichen mit dem Referenzkollektiv prolongiert und mit erheblichen Schwankungen, ausgedrückt in der Standardabweichung, verbunden.
- Die Zyklen 5 bis 9 sind untergruppenspezifisch verlängert. Ab dem 10. Zyklus ist eine signifikante Verlängerung nicht mehr interpretierbar.
- 72.57 % der post-pill Einsteiger haben schon im ersten Zyklus eine nach Lehrbuch beschriebene normale Zyklusdauer von $25d < t < 35d$ vs. 81.34 % bei dem Referenzkollektiv.
- Der Anteil der kurzen Zyklen ist zu Gunsten der oligomenorrhoeischen bei dem post-pill Kollektiv verschoben. Bei Anteil von 9 ± 2 % an Oligomenorrhoeen in der Referenzgruppe finden sich 22.29 % in der „post-pill“ Gruppe.
- Der Anteil der amenorrhoeischen Zyklen ist in der „post-pill“ Gruppe bis in den 5. Zyklus signifikant erhöht.
- Die "post-pill" - Gruppe zeichnet sich durch einen signifikanten Anteil an langen Zyklen (>35 Tage) bis einschließlich des 6.ten Zyklus aus. Auch hier ist eine stetige Abnahme des Anteils mit fortlaufender Zykluszahl zu beobachten.

3.1.4 Tabellen zur Zykluslänge

Zyklus	Zyklus nach t-Test „post-pill“ – Grp.			Referenz			Signifikanz P < 0,05
	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	
1	175	34,58	16,1	284	30,31	5,97	ja
2	172	32,48	10,27	276	29,97	4,67	ja
3	173	33,51	16,89	268	30,24	6,38	ja
4	161	31,85	12,92	267	30,15	5,67	ja
5	157	31,91	7,82	260	30,48	9,06	nein
6	150	32,67	17,45	246	29,81	5,3	ja
7	136	32,55	17,11	237	29,96	6,57	ja
8	124	31,11	9,19	228	29,42	4,46	ja
9	118	30,40	6,52	218	30,22	5,66	nein
10	111	30,74	6,33	210	30,14	6,32	nein
11	104	30,03	4,4	197	29,32	4,67	nein
12	97	30,3	4,96	190	29,32	3,83	ja
13	76	29,89	4,69	162	28,72	4,2	nein
14	74	29,84	5,41	150	28,86	3,38	nein
15	69	29,14	3,55	134	29,98	3,61	nein

Tabelle 6 Zykluslänge aller Teilnehmer nach t-Test mit signifikant längeren Zyklen bis zum 8.ten Folgezyklus.

Zyklus	Zyklus nach t-Test „post-pill“ – Grp.			Referenz			Signifikanz
	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	
1	113	32,76	9,07	144	29,83	4,72	ja
2	110	32,00	10,8	139	29,86	4,02	ja
3	112	33,13	20,09	135	29,86	5,91	ja
4	102	30,55	6,79	132	29,61	4,47	nein
5	100	31,52	8,20	129	29,65	5,18	ja
6	94	32,98	21,27	124	30,10	6,24	nein
7	88	32,74	20,64	123	29,64	4,94	nein
8	83	30,25	9,43	118	29,65	4,80	nein
9	79	30,63	7,11	111	30,06	5,77	nein
10	74	30,50	6,61	105	30,33	5,98	nein
11	70	29,89	4,28	101	29,08	3,87	nein
12	65	30,35	4,73	95	29,39	3,95	nein
13	50	29,46	5,09	81	28,85	4,34	nein
14	48	30,29	6,10	77	28,46	3,59	ja
15	44	28,71	3,22	64	28,55	3,46	nein

Tabelle 7 Zykluslänge der Teilnehmer mit Einstiegsalter >= 25 Jahre nach T-Test mit signifikanten Unterschieden bis in den 5 Zyklus.

Zyklus	Varianzanalyse				Signifikanz (p<0,05)
	"post-pill" (n=85)		Referenz (n=158)		
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
1	34,95	14,82	29,32	3,76	ja
2	32,14	8,70	29,57	4,21	ja
3	32,93	12,58	29,89	6,12	ja
4	32,14	16,08	29,81	6,19	nein
5	32,62	8,38	29,8	8,22	ja
6	33,22	21,88	29,31	4,64	ja
7	33,86	20,93	29,72	7,02	Ja
8	31,50	10,04	29,35	4,41	Ja
9	31,48	7,16	29,84	5,38	Ja
10	31,34	6,78	30,07	5,63	Nein
11	30,15	4,32	29,38	4,92	Nein
12	30,14	5,00	29,33	4,04	Nein

Tabelle 8 Zykluslänge aller Teilnehmer nach Varianzanalyse mit signifikant längeren Zyklen bis in den 9.ten Folgezyklus bei der „post-pill“ Gruppe.

Zyklus	Varianzanalyse				Signifikanz (p<0,05)
	"post-pill" (n=54)		Referenz (n=81)		
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
1	33,04	9,03	29,05	3,59	Ja
2	31,39	7,87	29,90	4,20	Nein
3	32,57	14,89	29,4	4,34	Ja
4	30,69	7,08	29,17	4,42	Nein
5	31,87	8,18	29,33	4,21	Ja
6	33,76	27,04	29,49	5,09	Nein
7	34,46	25,74	29,02	4,04	Ja
8	31,07	11,33	29,65	5,022	Nein
9	31,13	8,15	29,88	5,75	Nein
10	31,15	7,20	29,93	5,88	Nein
11	29,80	4,12	28,96	4,12	Nein
12	30,09	4,711	29,44	4,17	Nein

Tabelle 9 Zykluslänge mit Einstiegsalter >= 25 Jahre nach Varianzanalyse mit signifikant längeren Zyklen bis in den 7. Folgezyklus bei der „post-pill“ Gruppe, jedoch nicht kontinuierlich.

3.1.5 Abbildungen zur Zykluslänge

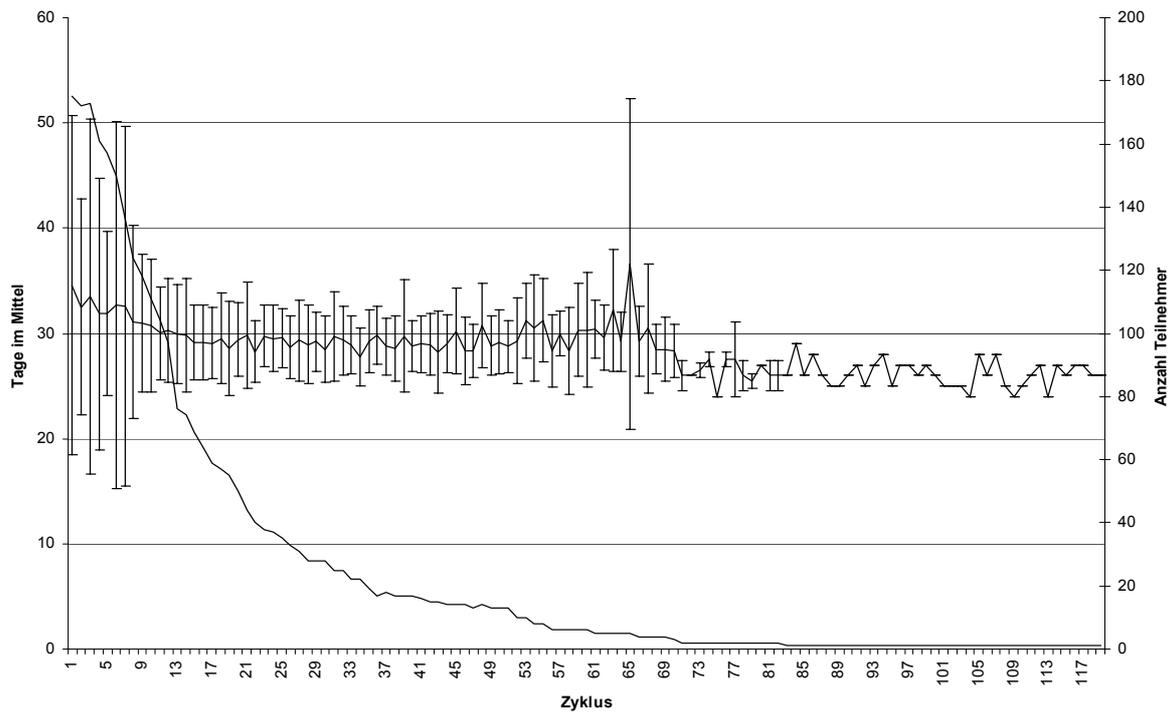


Abbildung 9 Zykluslänge der „post-pill“ Frauen (≤ 40 Jahre & Neueinstieg). Bemerkenswert die Stabilisierung der Standardabweichung, die Abnahme des Mittelwertes, aber auch die Abnahme der Teilnehmerzahl.

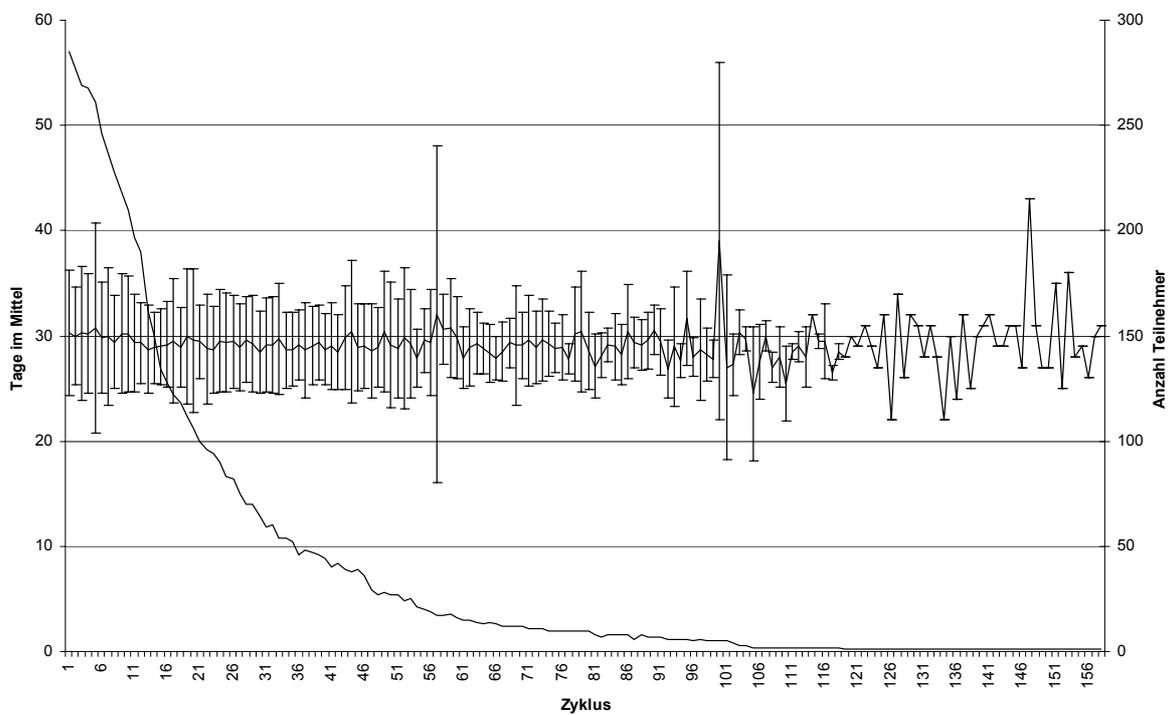


Abbildung 10 Zykluslänge der Referenz Frauen (≤ 40 Jahre & Neueinstieg). Die Konstanz der Standardabweichung zur abnehmenden Teilnehmerzahl.

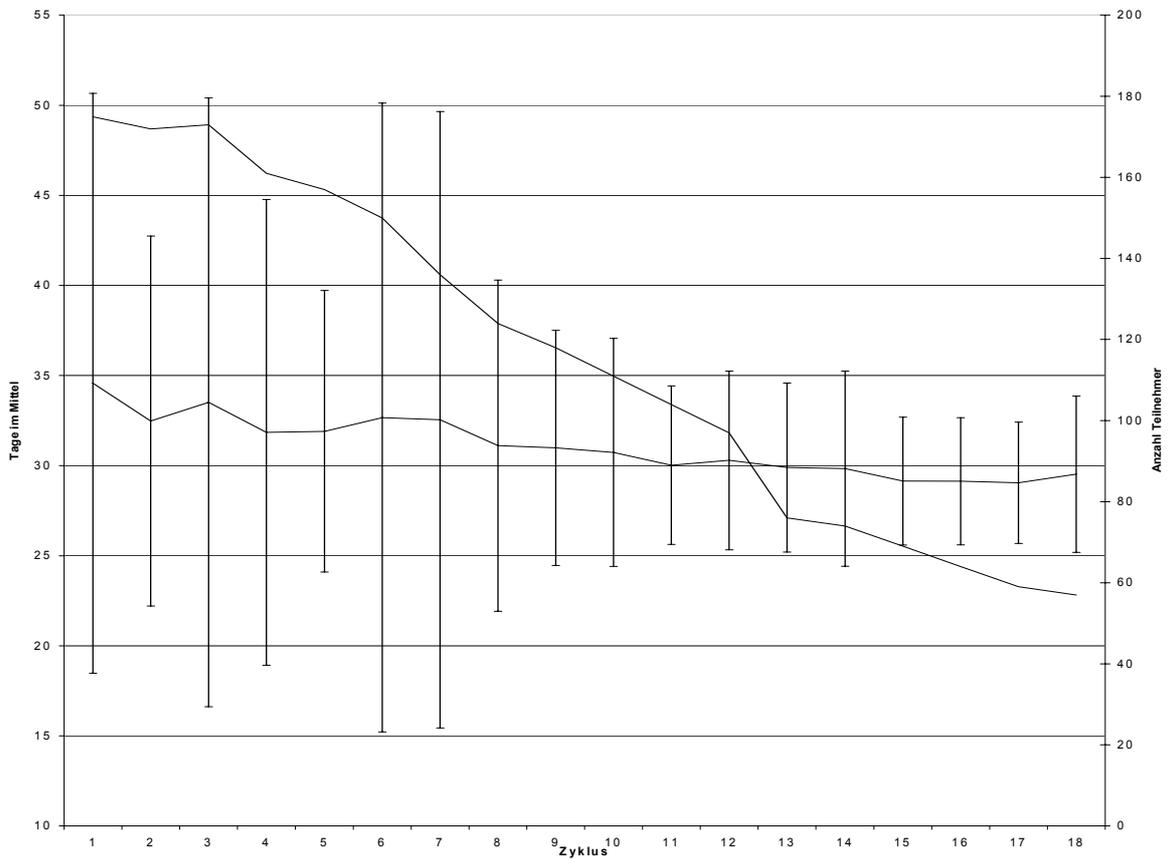


Abbildung 11 Zykluslänge der „post-pill“ Frauen gesamt nach Neueinstieg. Abnahme des Mittelwertes, der Streuung aber auch der Teilnehmer mit zunehmenden Beobachtungszyklen.

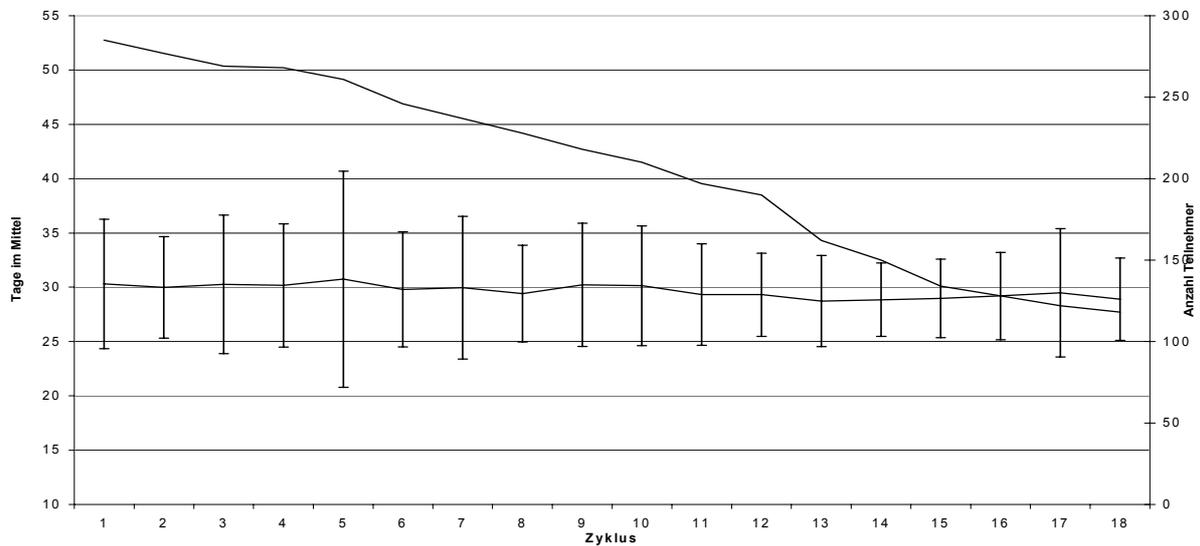
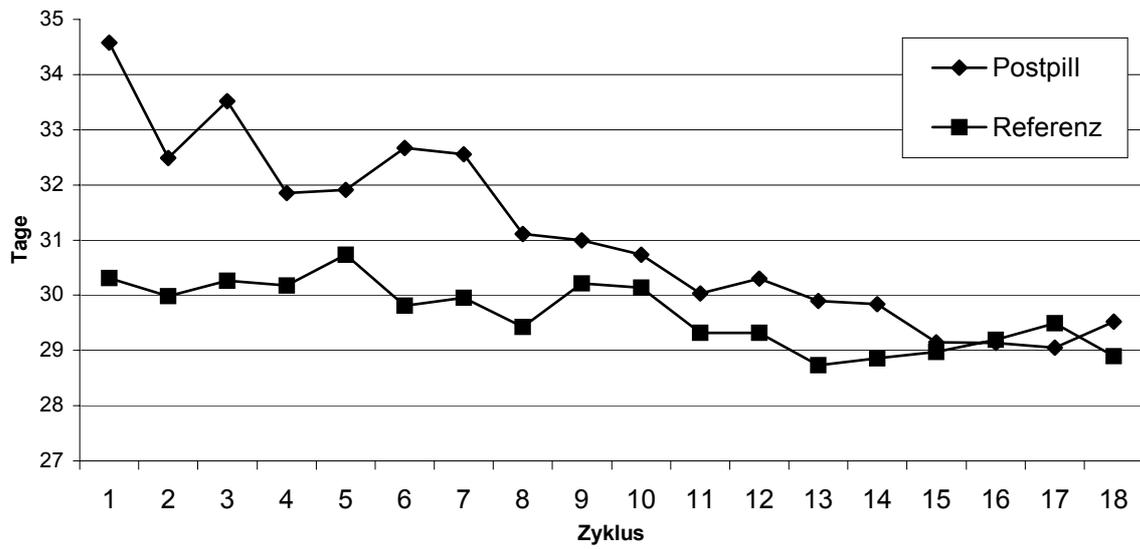


Abbildung 12 Zykluslänge der Referenzfrauen gesamt nach Neueinstieg. Konstanz des Mittelwertes, der Streuung bei abnehmender Teilnehmerzahl.



**Abbildung 13 Vergleich der Zykluslänge in der "post-pill" - und der Referenzgesamtgruppe(t-Test).
Eindeutige Annäherung des „post-pill“ – Mittelwertes an die Referenzgruppe mit signifikanten
Unterschieden bis in den 8. Zyklus.**

Zyklus	"post-pill" - Gruppe		Referenzgruppe		Signifikanz (p < 0,05)
	Teilnehmer (n)	Anteil >35 d	Anteil >35 d	Teilnehmer (n)	
1	175	22,29 %	8,10%	284	ja
2	172	16,28%	8,33%	276	ja
3	173	15,61%	8,96%	268	ja
4	161	14,91%	11,99%	267	nein
5	157	19,11%	11,15%	260	Ja
6	150	18,67%	8,54%	246	Ja
7	136	11,76%	10,97%	237	Nein
8	124	12,10%	8,33%	228	Nein
9	118	12,71%	11,93%	218	Nein
10	111	8,11%	10%	210	Nein
11	104	11,54%	7,11%	197	Nein
12	97	12,37%	6,32%	190	Nein
13	76	6,58%	6,17%	162	Nein
14	74	6,76%	3,33%	150	Nein
15	69	4,35%	5,97%	134	Nein
16	64	3,13%	7,03%	128	Nein
17	59	5,08%	9,84%	122	Nein
18	57	3,51%	4,24%	118	Nein

Tabelle 10 Häufigkeit von langen Zyklen (>35 Tage). Lange Zyklen > 35 Tage sind im Fischer Test signifikant häufiger in der „post-pill“ Gruppe bis einschliesslich dem 6.ten Zyklus.

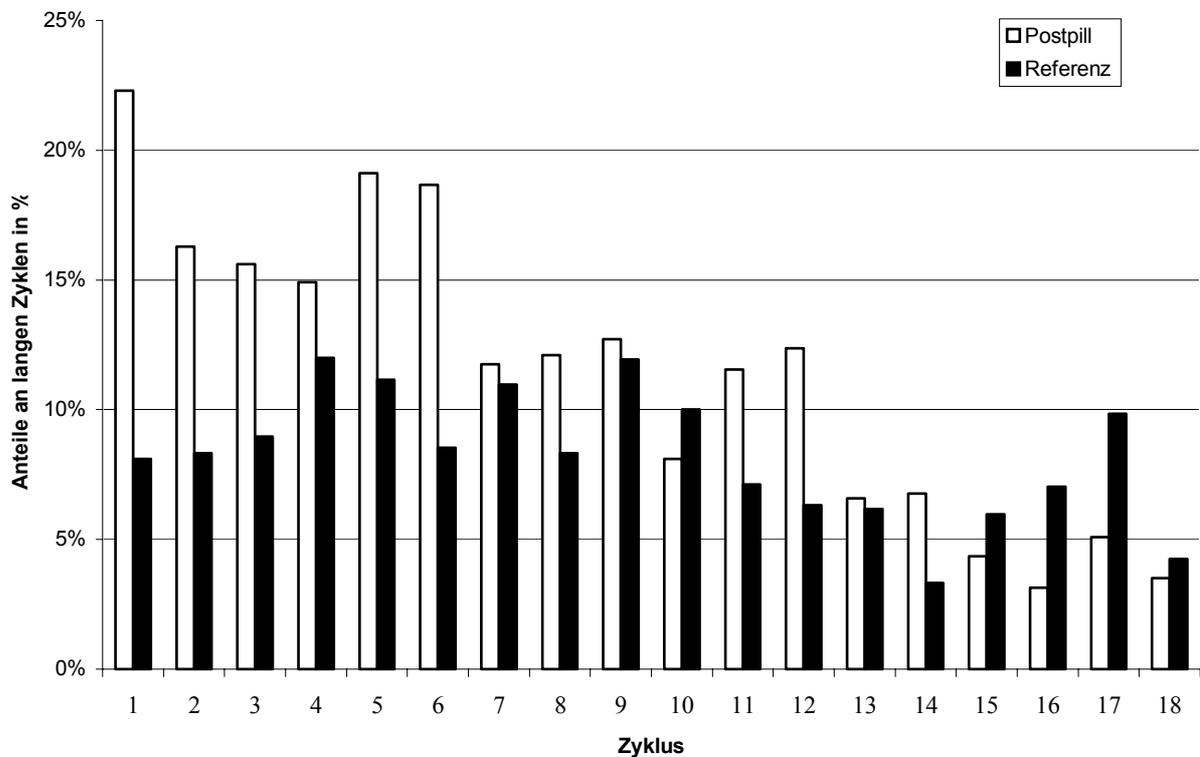


Abbildung 14 Prozentuale Verteilung der Zyklen länger als 35 Tage. Die stetige Abnahme und die Annäherung an Werte des Referenzkollektiv sind im konsekutiven Verlauf eindeutig sichtbar.

Zyklus	Kurze Zyklen	Eumenorrhoe	Oligomenorrhoe	Amenorrhoe	Teilnehmer
1	9	127	36	3	175
2	16	128	27	1	172
3	9	127	36	3	175
4	16	121	23	1	161
5	17	110	30	0	157
6	19	103	27	1	150
7	14	106	15	1	136
8	16	93	14	1	124
9	16	93	14	1	124
10	7	95	9	0	111
11	11	81	12	0	104
12	8	77	12	0	97
13	9	62	5	0	76
14	7	62	5	0	74
15	9	57	3	0	69

Tabelle 11 Übersicht der Zyklusdauer-einteilung der „post-pill“ Gruppe gesamt. Bedeutend mehr oligo- und amenorrhoeische in der „post-pill“ Gruppe vs. Referenzgruppe (s.u.)

Zyklus	Kurze Zyklen	Eumenorrhoe	Oligomenorrhoe	Amenorrhoe	Teilnehmer
1	30	231	23	0	284
2	19	234	23	0	276
3	30	231	23	0	284
4	27	208	32	0	267
5	30	201	27	2	260
6	26	199	21	0	246
7	29	182	25	1	237
8	26	183	19	0	228
9	23	169	26	0	218
10	29	160	21	0	210
11	31	152	14	0	197
12	20	158	12	0	190
13	29	123	10	0	162
14	20	125	5	0	150
15	13	113	8	0	134

Tabelle 12 Übersicht der Längeneinteilung der Referenzgruppe gesamt.

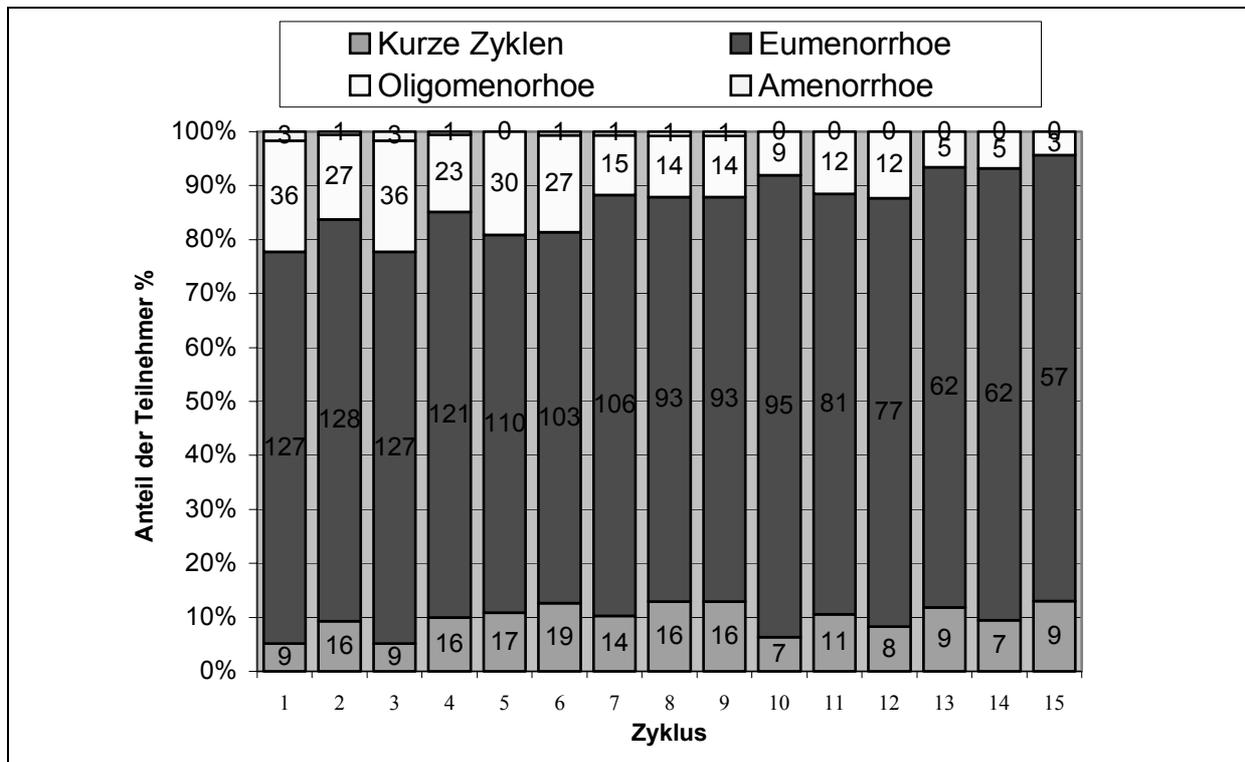


Abbildung 15 Prozentuale Verteilung der Zyklusdauerunterteilung bei der „post-pill“ Gruppe. Bedeutend mehr oligo- (> 35 Tage) und amenorrhoeische (>90 Tage) in der „post-pill“ Gruppe vs. Referenzgruppe (s.u.)

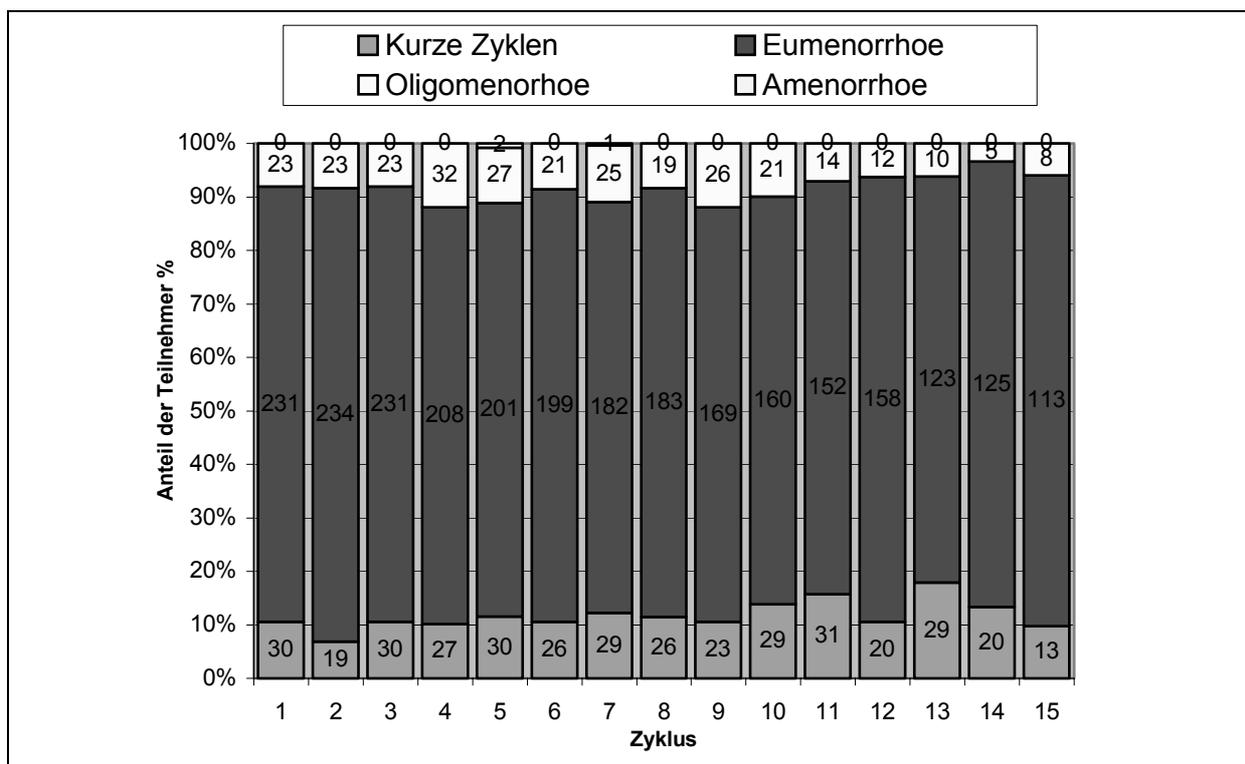


Abbildung 16 Prozentuale Verteilung der Zyklusdauerunterteilung bei dem Referenzkollektiv. Die Anzahl der kurzen Zyklen (<25 Tage) ist hier häufiger als in der o.g. "post-pill" Gruppe.

3.2 Die Auswertung der Basaltemperatur, der ersten höheren Messung, der Follikelphasenlänge und Lutealphasenlänge

Innerhalb des Zyklus wird die Follikelphase von der Lutealphase unterschieden. Unter dem Einfluss des Progesterons in der Lutealphase zeigt sich neben sympathikotonen und vasokonstriktiven Einflüssen auch eine Erhöhung der Körpertemperatur. Innerhalb eines biphasischen Zyklus ist eine genaue Bestimmung des Ovulationszeitpunktes mit Hilfe der *ersten höheren Temperaturmessung (ehM)*, dem *Schleimphänomen* und der *Autopalpation des Zervixmundes* möglich¹⁵. Durch diese selbst beobachteten Zyklussymptome können die Follikel- und die Lutealphasenlänge hergeleitet werden. In diesem Kontext wurde die Follikelphasenlänge (= ehM - 1) und Lutealphasenlänge (= Zykluslänge - ehM + 1) errechnet und zu weiteren analytischen Verfahren verwendet. Nur Zyklen mit einem durch die „Drei über Sechs“ - Regel klar definierten Tag der ersten höheren Messung konnten in der Studie als biphasisch analysiert werden. Ein fehlender Temperaturanstieg ist durch einen entweder anovulatorischen (monophasischen) Zyklus oder ein jedoch schwer zu interpretierendes Zyklusblatt (monophasischer oder mono - biphasischer Zyklus) gekennzeichnet.

3.2.1 Auswertung der Follikelphasenlänge und der ersten höheren Messung

Die nun folgenden Daten sind auf die Follikelphasenlänge bezogen, aus welcher sich durch o.g. Rechnung die Daten der ersten höheren Messung herleiten lassen. Werte für die erste höhere Messung sind in [Klammern] erwähnt.

3.2.1.1 Eckdaten der Follikelphasenlänge sowie der ehM

Es stehen durch die oben genannten Bedingungen von 149 Teilnehmerinnen des „post-pill“ - Kollektives vs. 254 Teilnehmerinnen des Referenzkollektives im ersten Zyklus zur Verfügung. Von dieser Teilnehmermenge liegen Zyklusblätter von 12 Zyklen in Folge ohne Unterbrechung nach Einstieg bei 49 Teilnehmerinnen der "post-pill" - Gruppe und 76 Referenzgruppenmitglieder vor.

Die längste Beobachtungsdauer einer "post-pill" - Einsteigerin ist mit 120 Zyklen und der "Normal" - Einsteigerin mit 158 Zyklen angegeben worden.

3.2.1.2 Die Betrachtung der Gesamtgruppe

Der Einstieg in die NFP Methodik nach Absetzen der Pille ist durch eine Follikelphasenlänge [erste höhere Messung] mit einem Mittelwert von 22,81 [23,81] Tagen beim „post-pill“

Kollektiv vs. 17,97 [18,97] Tage beim Referenzkollektiv gekennzeichnet. Bemerkenswert ist die ausgeprägte Schwankungsbreite der "post-pill" - Gruppe mit $s = 15,33$. vs. 5.06 zu finden.

Der Modus (der am häufigste auftretende Wert) ist mit 16 [17] Tagen bei der "post-pill" - Gruppe gegenüber 15 [16] Tagen bei dem Referenzkollektiv verlängert, steigt im zweiten Zyklus auf den Spitzenwert von 18 vs. 15 [19 vs. 16] Tagen und gleicht ab dem dritten Zyklus den Werten des Referenzkollektivs.

Eine Differenz des Medianes ist vom ersten Zyklus an mit „post-pill“ - Werten von 19 [20] Tagen zu 17 [18] Tagen gekennzeichnet. Der Median der Follikelphasenlänge ist bis in den 15.ten Zyklus hinein immer um 1 bis 2 Tage in der post-pill Population verlängert.

Die Beobachtung der Mittelwerte zeigt mit zunehmender Beobachtungsdauer zunächst in der „post-pill“ Gruppe beginnend bei 22.8 [23.8] Tagen einen stetigen Abfall. Die Tendenz ist bis zum 9.ten Zyklus feststellbar, in welchem sich stabile Mittelwerte um die 18 ± 0.5 [19] Tage einstellen. Ähnliches gilt auch für die Standardabweichung, die sich ebenfalls ab dem 9.ten Zyklus mit $s = 4.6$ (vs. $s = 15,3$ im Zyklus 1) stabilisiert. Der Mittelwert erreicht, bzw. unterschreitet jedoch nie die Werte der Referenzgruppe bis in den 15 Beobachtungszyklus hinein. In dem Referenzkollektiv findet sich ein pendelnder Mittelwert von $17,5 \pm 0.5$ Tagen, bei ebenfalls stabilen Streuungen über einem Beobachtungszeitraum von 15 Zyklen.

Die Follikelphasenlänge zeigt, wie die Zykluslänge, eine kontinuierliche signifikante Verlängerung in den ersten Zyklen. Erst ab dem 9.ten Zyklus sind im Querschnitt orientierten t-Test die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nicht mehr so gravierend, dass die Hypothese H_0 :“Die Follikelphasenlänge ist bei der „post-pill“ - Gruppe kleiner oder gleich der ehM des Referenzkollektivs“ angenommen wird. Bis zum 8.ten Zyklus sind signifikante Unterschiede in der t-Test Bewertung vorhanden. Die Folgezyklen bis zum 12 Monat zeigen zwar Verlängerungen, jedoch nur alternierend statistisch signifikante Unterschiede.

Der Ansatz des t-Testes wurde hier ebenfalls gewählt um dem Leser die natürliche Verteilung der untersuchten Gruppen darzustellen. Hierbei ist besonders die Abnahme der Teilnehmerzahlen zur Zeitachse von erheblicher Bedeutung. Die zu Beginn 149 vs. 254 Einsteigerinnen reduzieren sich nach 15 Zyklen auf 65 vs. 125 Teilnehmerinnen. Das Verhältnis der Teilnehmerinnen bleibt etwa 0.58: 1, jedoch fallen mit zunehmender

Zykluszahl verschiedenste Teilnehmerdaten weg. Diese fehlenden Daten müssen zur Interpretation der großen Unterschiede in den Standardabweichungen herangezogen werden.

Um gerade den Verlust solch wichtiger Daten auszuschliessen, wurde in dieser Studie parallel die Varianzanalyse herangezogen, welche nur einen über einen bestimmten Zeitraum fest vorhandenen Datensatz der einzelnen Teilnehmerinnen einbezieht. Wir wählten den Beobachtungszeitraum von 12 kontinuierlichen Zyklen. Dieses Testverfahren zeichnet sich im Gegensatz zum t-Test dadurch aus, dass keine Teilnehmer aus dem Beobachtungszeitraum von 12 Zyklen in Folge entfallen, andererseits aber weniger Teilnehmer in die Beobachtung mit einschliesst.

Die Varianzanalyse mit 49 Teilnehmern als „post-pill“ Einsteigerinnen und 76 Referenzteilnehmerinnen zeigt bei 12 monatiger Analyse bis einschliesslich des 7. Folgezyklus eine signifikante Verlängerung der Follikelphasenlänge. Ab dem 8. Zyklus bestätigt der Test die oben genannte H₀-Hypothese „Die Follikelphase der „post-pill“ Gruppe ist kleiner oder gleich der des Referenzkollektivs“. Einzige Ausnahme findet sich im 12. Zyklus, welche jedoch als statistischer Ausrutscher zu interpretieren ist. Weitere Angaben sind aus den im Anhang zu diesem Kapitel enthaltenen Tabellen zu entnehmen.

Der Gruppenvergleich von Personen, die 25 Jahre oder älter bei dem Neueinstieg waren, zeigt im t-Test das Eintreten einer verlängerten Follikelphase bis in den 6.ten Zyklus als signifikant. Jedoch gibt es hier auf Grund der immer kleiner werdenden Teilnehmerzahl im 4. Zyklus den Fall, dass sich die beiden Gruppen hier nicht unterscheiden. Hauptaugenmerk gilt in diesem Fall den Standardabweichungen des vorherigen und folgenden Zyklus. Von einer Standardabweichung von 21.34 der "post-pill" - Gruppe fällt diese im 4. Messzyklus auf einen Wert von 5,35 und beginnt in den zwei Folgemonaten wieder auf über 21 zu steigen. Dieser Zyklus sollte hier als zufällige Ausnahme gewertet werden. In den Zyklen 7, 8, 9 und 10 sind keine statistisch haltbaren Unterschiede bezogen auf die Follikelphasenlänge festgestellt worden. Schwer zu interpretieren sind jedoch die Messungen der Zyklen grösser 10. Im Zyklus 11 und 12 zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Auch aus den Folgemessungen ist festzustellen, dass sich abgesehen von einigen Schwankungen, die "post-pill" - Gruppe durch eine verspätete ehM auszeichnet, die wiederum interindividuell mit grösseren Schwankungen beteiligt ist, als bei Mitgliedern des Referenzkollektivs.

Zyklen ohne eindeutigen Temperaturanstieg sind in unserer Studie als monophasisch definiert worden. Ein kleiner Anteil konnte nicht wegen Störungen in der Temperaturmessung

klassifiziert werden. Zyklen mit langer Temperaturtieflage und dann dennoch einsetzendem Temperaturanstieg wurden als mono-biphasisch interpretiert. Eindeutig monophasische Zyklen traten in unserer Referenzgruppe durchschnittlich bei 3.44% auf. Dieser prozentuale Anteil entspricht dem aus der Literatur zu erwartenden Anteil der entsprechenden Altersgruppen. Im ersten Zyklus nach Beendigung der oralen Kontrazeptiva sind 10.24 % der Teilnehmerzyklen monophasisch und auch in den beiden Folgezyklen sind signifikante Unterschiede vorhanden. Ab dem 4.ten Zyklus ist kein statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von monophasischen Zyklen in der "post-pill" Gruppe nachweisbar.

3.2.1.3 Zusammenfassung der Follikelphase und der ehM

- Die Follikelphasenlänge der „post-pill“ - Gruppe ist im ersten Zyklus um durchschnittlich 4 Tage verlängert.
- Die „post-pill“ - Gruppe erfährt einen im t-Test signifikanten bis zum 8. Zyklus im Durchschnitt ein bis zwei Tage verlängerten späteren Temperaturanstieg.
- Wird sowohl t-Test als auch die Varianzanalyse betrachtet, so ist mit einer Verlängerung der Follikelphasenlänge bis in den 7. Folgezyklus zu rechnen.
- Bis in den 12. Zyklus wird kein Gruppenmittelwert von unter 19 Tagen erreicht. Die Schwankungsbreite ausgedrückt in der Varianz oder Standardabweichung wird mit zunehmenden Zyklus kleiner.
- Mit zunehmenden Zyklen vermindert sich die Follikelphasenlänge und nähert sich tangential den Werten des Referenzkollektivs.
- Eine Verlängerung ist auch in späteren Folgezyklen (t-Test bis in Zyklus 15) auffindbar, jedoch nicht immer statistisch eindeutig signifikant.
- Die Unterschiede zwischen dem t-Test und der Varianzanalyse sind durch die geringere Teilnehmerzahl und dem Ausschluss von Zyklen ohne eindeutigen Temperaturanstieg in der Varianzanalyse bedingt.
- Die „Älteren“ der „post-pill“ Einsteiger (ab 25 Jahren) erlangten im statistischen Sinne etwas früher die konstantere Follikelphasenlänge als die „post-pill“ Gesamtgruppe.
- Eindeutig monophasische Zyklen sind in Durchschnitt zu 3.44 % in allen Zyklen vorhanden.
- In der „post-pill“ Gruppe sind 10.24 % aller Zyklen im ersten Zyklus monophasisch und auch die beiden Folgezyklen zeigen signifikante Unterschiede.

3.2.1.4 Tabellen zur Follikelphasenlänge und ehM

Zyklus	Zyklus nach t-Test „post-pill“ –Grp.			Referenz			Signifikanz P < 0,05
	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	
1	149	22,8	15,33	254	17,98	5,26	Ja
2	153	20,43	8,5	255	17,66	4,67	Ja
3	152	22,06	18,07	246	17,99	6,32	ja
4	152	19,06	6,72	243	17,97	5,92	ja
5	147	20,51	8,06	239	17,31	5,68	ja
6	143	21,41	17,51	227	17,7	5,63	ja
7	124	19,42	7,05	214	17,49	6,96	ja
8	113	19	9,44	205	17,16	4,7	ja
9	113	18,15	4,65	194	17,72	5,21	nein
10	101	18,7	5,28	194	17,86	5,28	nein
11	100	18,11	4,25	178	16,75	3,84	ja
12	95	18,25	4,81	180	16,75	3,95	ja
13	70	17,54	3,41	143	16,74	4,05	nein
14	68	18,32	5,61	137	16,63	3,56	ja
15	65	17,72	3,37	125	16,52	3,61	ja

Tabelle 13 Follikelphasenlänge aller Teilnehmer im t-Test mit kontinuierlich signifikant längerer Follikelphase bei der "post-pill" Gruppe von 1.ten Zyklus (4,82 Tage) bis in den 8. Zyklus (1,84 Tage), danach gelegentlich signifikant jedoch im Durchschnitt immer verlängert.

Zyklus	Zyklus nach t-Test „post-pill“ –Grp.			Referenz			Signifikanz P < 0,05
	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	
1	98	21,69	7,86	135	17,56	4,55	Ja
2	96	19,26	6,65	132	17,41	4,51	Ja
3	95	21,32	21,34	127	17,44	5,76	Ja
4	95	18,16	5,35	127	17,24	4,63	Nein
5	95	19,72	7,94	127	17,1	4,87	Ja
6	90	21,64	21,32	115	17,62	6,75	Ja
7	80	18,43	6,7	115	17,14	5,38	Nein
8	76	18,02	9,86	108	17,4	5,47	Nein
9	74	17,13	3,62	106	17,32	5,25	Nein
10	65	18,55	7,81	101	17,86	5,62	Nein
11	66	17,91	4,28	97	16,63	3,53	Ja
12	65	18,17	4,7	88	16,42	4,03	Ja
13	46	16,54	2,81	70	16,44	4,26	Nein
14	44	18,68	6,21	74	16,27	3,52	Ja
15	41	16,85	2,73	61	16,13	3,357	Nein

Tabelle 14 Follikelphase der Teilnehmer mit Alter >25 Jahren im t-Test mit kontinuierlich signifikant längerer Follikelphase bei der "post-pill" Gruppe bis in den 6. Zyklus. Die „ältere“ post-pill Gruppe zeigt einen Zyklus früher keine signifikanten Unterschiede.

Zyklus	Varianzanalyse post-pill (n=49)		Referenz (n=76)		Signifikanz (p<0,05)
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
1	21,95	12,79	16,95	4,17	ja
2	18,78	3,94	16,74	3,62	ja
3	19,73	6,27	16,8	3,86	ja
4	17,93	3,92	16,71	3,87	ja
5	19,63	6,15	16,25	3,58	ja
6	18,45	5,07	16,34	3,13	ja
7	19,02	6,13	16,46	4,42	ja
8	18	5,64	16,42	5,16	nein
9	18,18	4,09	17,24	4,45	nein
10	17,45	3,02	17,14	3,65	nein
11	17,38	3,05	16,33	3,76	nein
12	17,59	3,09	15,96	3,42	ja

Tabelle 15 Follikelphasenlänge aller Teilnehmer im der Varianzanalyse mit signifikanter Verlängerung bis in den 7.ten Zyklus.

Zyklus	Varianzanalyse post-pill (n=30)		Referenz (n=44)		Signifikanz (p<0,05)
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
1	20,86	5,29	16,70	4,69	ja
2	18,47	3,07	16,89	3,87	ja
3	18,23	4,00	17,05	4,42	nein
4	17,53	2,85	16,77	4,24	nein
5	19,00	5,53	16,70	3,85	ja
6	17,56	2,56	16,20	2,87	ja
7	17,63	3,29	15,95	3,20	ja
8	16,83	3,18	17,00	6,24	nein
9	17,33	2,94	16,84	4,28	nein
10	17,23	2,94	17,09	3,93	nein
11	17,33	2,97	16,07	3,24	nein
12	17,73	3,20	16,05	3,83	nein

Tabelle 16 Follikelphasenlänge aller Teilnehmer mit Einstiegsalter >= 25 Jahre in der Varianzanalyse. Nur in Zyklus 1, 2, sowie 5,6,7 signifikante Unterschiede.

Zyklus	Zyklus nach t-Test „post-pill“ –Grp.			Referenz			Signifikanz P < 0,05
	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	
1	149	23,80	15,33	254	18,98	5,27	ja
2	153	21,43	8,5	255	18,67	4,68	ja
3	152	23,06	18,07	246	18,99	6,32	ja
4	152	20,06	6,72	243	18,98	5,92	ja
5	147	21,51	8,06	239	18,32	5,68	ja
6	143	22,41	17,51	227	18,7	5,62	ja
7	124	20,42	7,05	214	18,5	6,96	ja
8	113	20,00	9,44	205	18,15	4,7	ja
9	113	19,15	4,65	194	18,72	5,2	nein
10	101	19,70	5,52	194	18,86	5,28	nein
11	100	19,11	4,25	178	17,76	3,84	ja
12	95	19,25	4,81	180	17,76	3,96	ja
13	70	18,54	3,41	143	17,75	4,06	nein
14	68	19,32	5,61	137	17,64	3,57	ja
15	65	18,72	3,37	125	17,52	3,61	ja

Tabelle 17 ehM aller Teilnehmer nach t-Test im t-Test mit kontinuierlich signifikant späteren ehM bei der "post-pill" Gruppe von 1.ten Zyklus (4.82 Tage) bis in den 8. Zyklus (1,84 Tage), danach gelegentlich signifikant jedoch im Durchschnitt immer verlängert.

Zyklus	Zyklus nach t-Test „post-pill“ –Grp.			Referenz			Signifikanz P < 0,05
	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	
1	98	22,69	7,86	135	18,56	4,56	ja
2	96	20,26	6,66	132	18,42	4,51	ja
3	95	22,32	21,35	127	18,45	5,76	ja
4	95	19,16	5,35	127	18,24	4,63	nein
5	95	20,72	7,94	127	18,1	4,88	ja
6	90	22,64	21,32	115	18,61	6,75	ja
7	80	19,42	6,7	115	18,14	5,39	nein
8	76	19,02	9,86	108	18,4	5,47	nein
9	74	18,13	3,62	106	18,32	5,26	nein
10	65	19,55	7,81	101	18,86	5,62	nein
11	66	18,91	4,28	97	17,63	3,53	ja
12	65	19,17	4,7	88	17,42	4,03	ja
13	46	17,54	2,81	70	17,44	4,26	nein
14	44	19,68	6,21	74	17,27	3,53	ja
15	41	17,85	2,73	61	17,13	3,58	nein

Tabelle 18 ehM der Teilnehmer mit Einstiegsalter > 25 Jahre nach t-Test im t-Test mit kontinuierlich signifikant späteren ehM bei der "post-pill" Gruppe bis in den 6. Zyklus. Die „ältere“ post-pill Gruppe zeigt einen Zyklus früher keine signifikanten Unterschiede.

Zyklus	Varianzanalyse post-pill (n=49)		Referenz (n=76)		Signifikanz (p<0,05)
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
1	22,95	12,79	17,95	4,17	ja
2	19,78	3,94	17,74	3,62	ja
3	20,73	6,27	17,8	3,86	ja
4	18,93	3,92	17,71	3,87	ja
5	20,63	6,15	17,25	3,58	ja
6	19,45	5,07	17,34	3,13	ja
7	20,02	6,13	17,46	4,42	ja
8	19	5,64	17,42	5,16	nein
9	19,18	4,09	18,24	4,45	nein
10	18,45	3,02	18,14	3,65	nein
11	18,38	3,05	17,33	3,76	nein
12	18,59	3,09	16,96	3,42	ja

Tabelle 19 ehM aller Teilnehmer nach Varianzanalyse mit signifikanter Verlängerung bis in den 7.ten Zyklus.

Zyklus	Varianzanalyse post-pill (n=30)		Referenz (n=44)		Signifikanz (p<0,05)
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
1	21,86	5,29	17,7	4,69	ja
2	19,46	3,07	17,89	3,86	ja
3	19,23	4,00	18,04	4,41	nein
4	18,53	2,85	17,77	4,24	nein
5	20	5,53	17,7	3,85	ja
6	18,56	2,56	17,2	2,87	ja
7	18,63	3,29	16,95	3,2	ja
8	17,83	3,18	18	6,24	nein
9	18,33	2,94	17,84	4,28	nein
10	18,23	2,94	18,09	3,93	nein
11	18,33	2,97	17,07	3,24	ja
12	18,73	3,2	17,04	3,83	ja

Tabelle 20 ehM aller Teilnehmer mit Einstiegsalter >= 25 Jahre nach Varianzanalyse.

3.2.1.5 Abbildungen zur Follikelphase und ehM

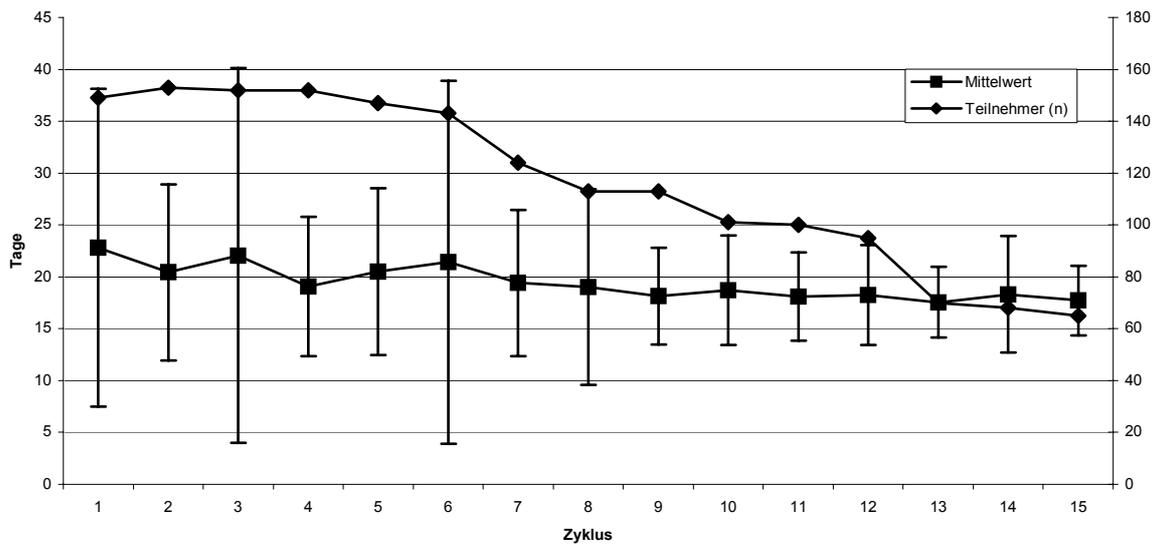


Abbildung 17 Grafischer Verlauf der Follikelphasenlänge bei der post-pill Gruppe (t-Test Daten). Abnahme der Durchschnittsdauer und der Streuung, jedoch auch Abnahme der Teilnehmerzahl.

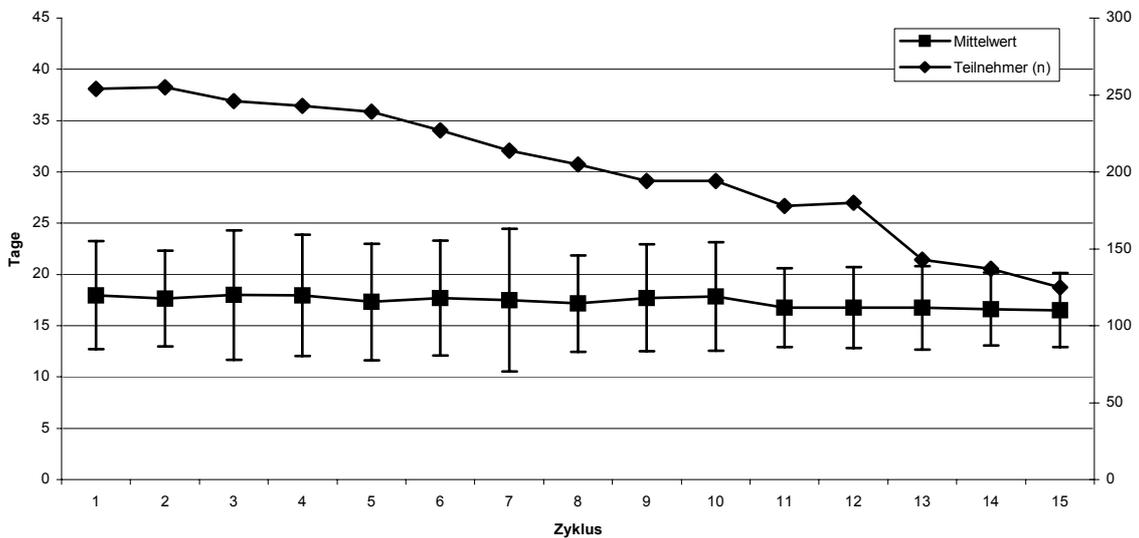


Abbildung 18 Grafischer Verlauf der Follikelphasenlänge bei dem Referenzkollektiv (t-Test Daten). Konstanter Durchschnittslänge, gleich bleibende Streuung bei Abnahme der Teilnehmerzahl.

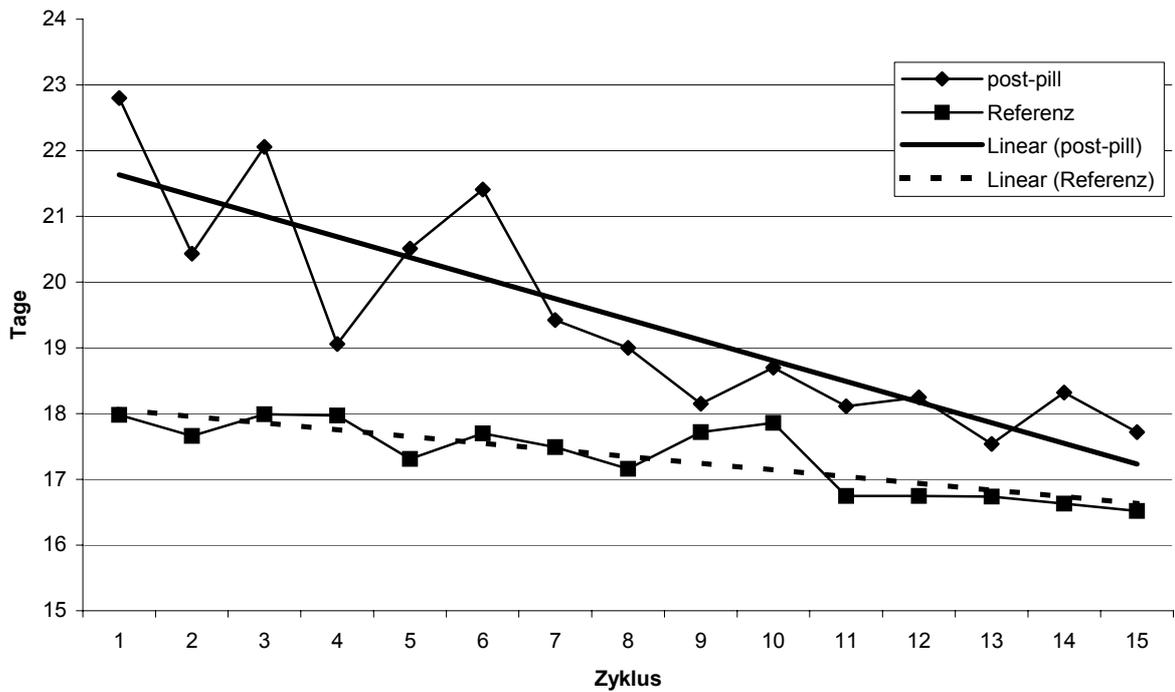


Abbildung 19 Grafischer Vergleich der Follikelphasenlänge beider Gesamtgruppen (t-Test), sowie errechneter linearer Trend beider Verläufe bei Anwendung des t-Testes. Signifikante Unterschiede bis in Zyklus 8.

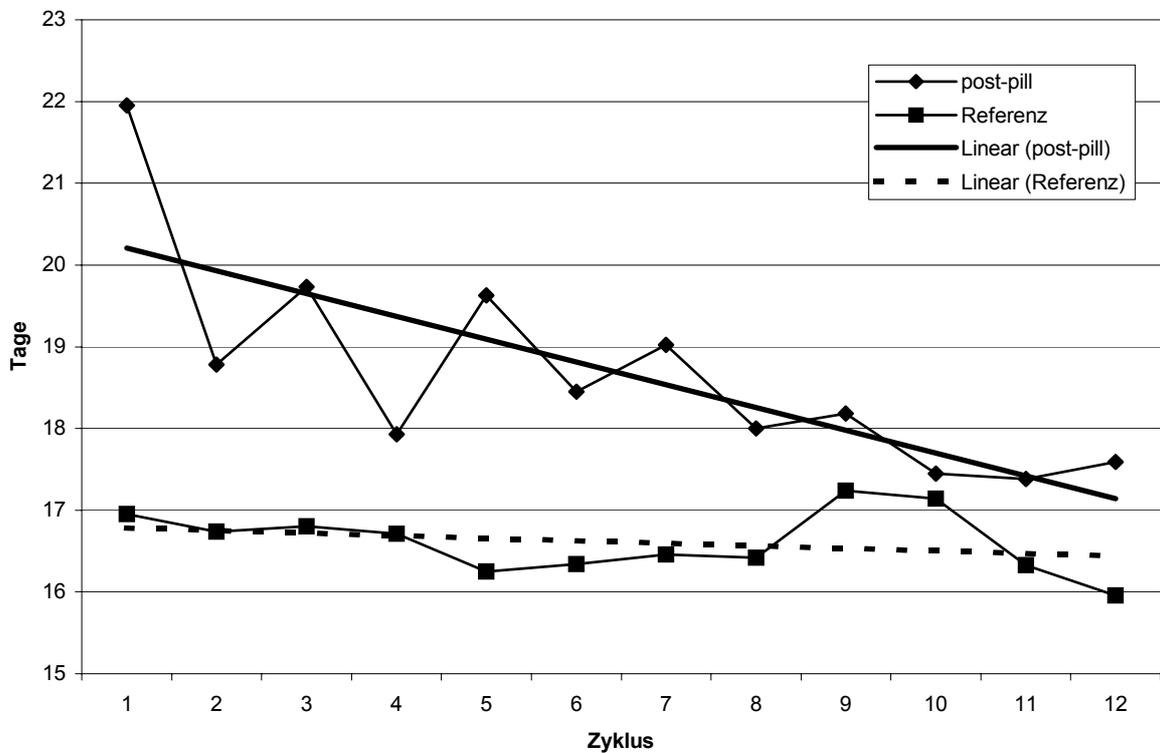


Abbildung 20 Grafischer Vergleich der Follikelphasenlänge beider Gruppen, sowie errechneter linearer Trend beider Verläufe bei Anwendung der Varianzanalyse mit signifikanten Unterschieden bis in den 7.ten Zyklus.

Tag der ehM der Post-Pill Frauen (<= 40 Jahre & Neueinstieg)

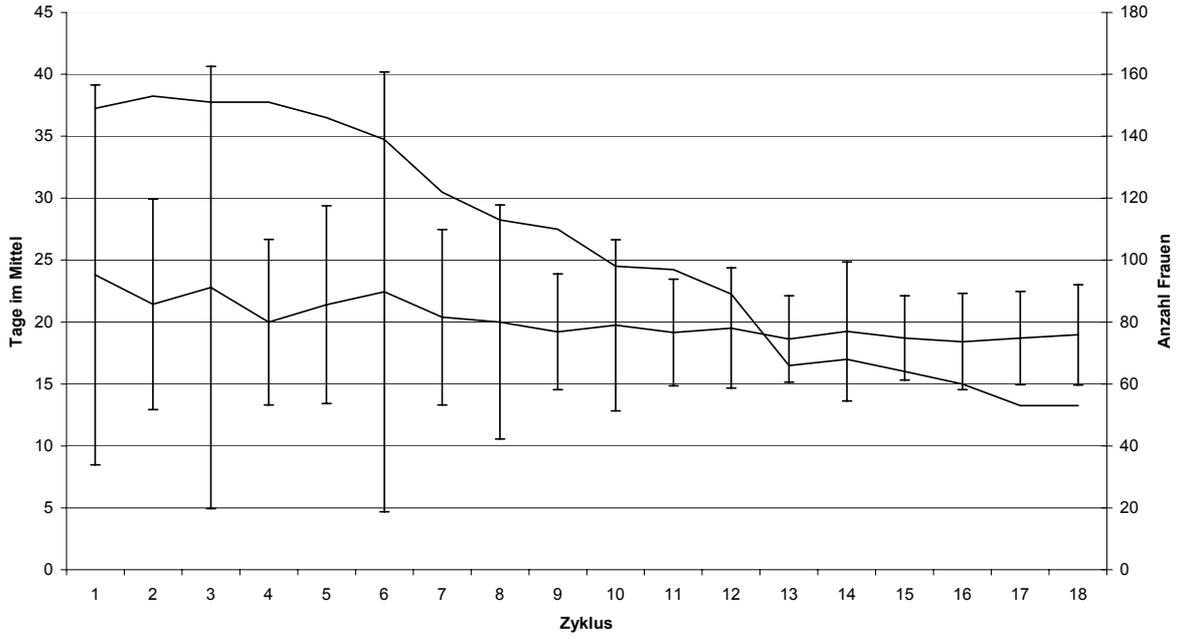


Abbildung 21 Verteilung der ersten höheren Messung der post-pill Gruppe (t-Test Daten). Abnahme der Durchschnittsdauer und der Streuung, jedoch auch Abnahme der Teilnehmerzahl.

Tag der ehM des Referenzkollektives (<= 40 Jahre & Neueinstieg)

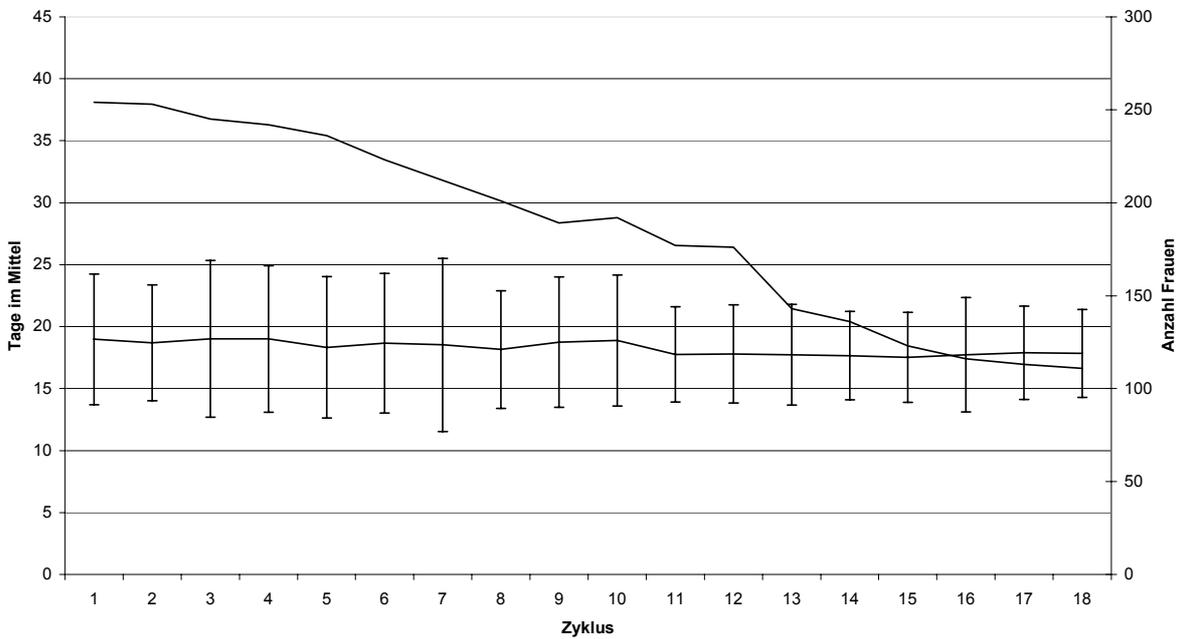


Abbildung 22 Verteilung der ersten höheren Messung bei dem Referenzkollektiv (t-Test Daten). Konstanter Durchschnittslänge, gleichbleibende Streuung bei Abnahme der Teilnehmerzahl.

3.2.1.6 Tabelle und Abbildungen zu monophasischen Zyklen

Zyklus	Monophasen	
	post-pill	Referenz
1	10,24%	4,14%
2	6,13%	2,29%
3	6,79%	3,91%
4	3,21%	2,81%
5	2,65%	3,25%
6	3,47%	4,70%
7	3,94%	4,05%
8	3,42%	3,35%
9	2,63%	3,08%
10	6,67%	3,03%
11	1,01%	5,35%
12	4,30%	2,76%
13	7,04%	5,92%
14	2,86%	2,13%
15	3,03%	0,80%
Mittelwert		3,44%
SD		0,01256291

Tabelle 21 Prozentuale Anteil von monophasischen Zyklen in beiden Studiengruppen über 15 Zyklen mit signifikanten Unterschieden in den ersten drei Zyklen.

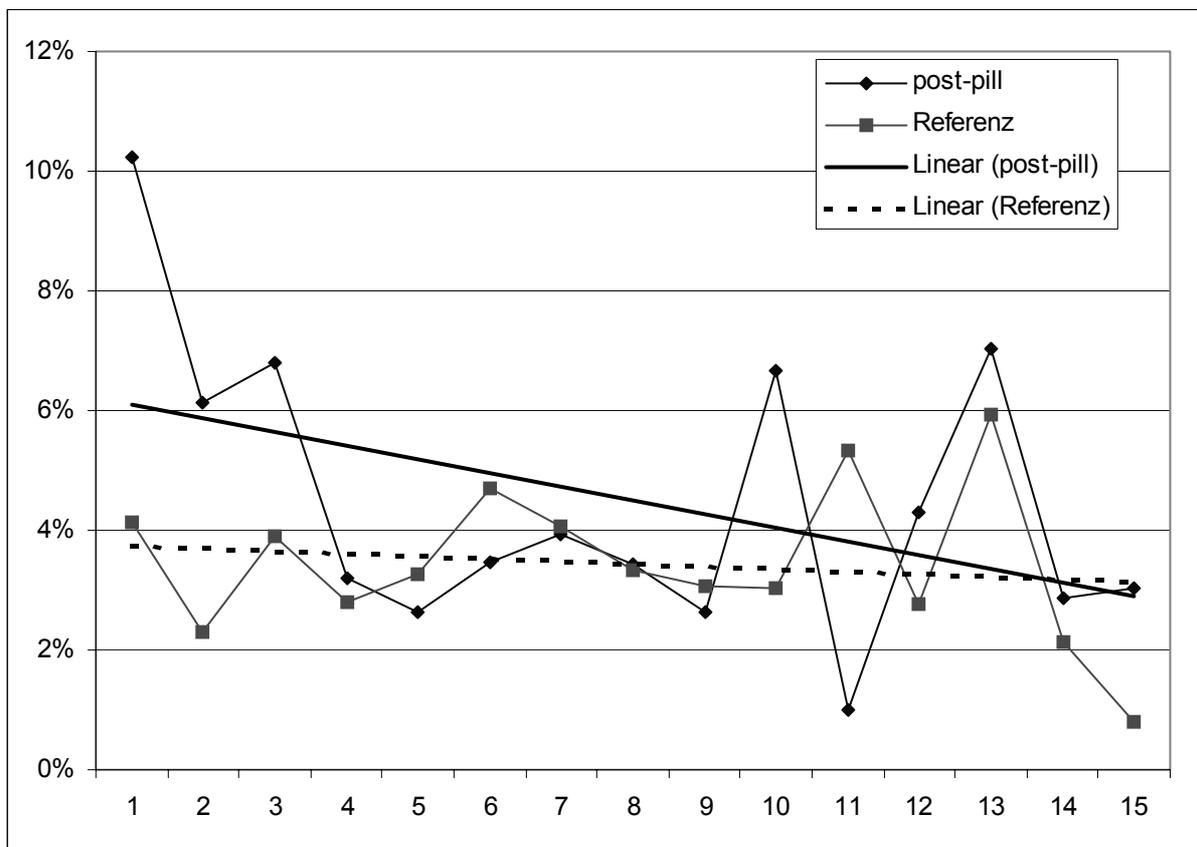


Abbildung 23 Grafische Darstellung der Auftretenshäufigkeit von monophasischen Zyklen mit signifikanten Unterschieden in den ersten drei Zyklen nach Absetzen der OC.

3.2.2 Die Lutealphase

3.2.2.1 Eckdaten der Lutealphase

Die Lutealphase wird aus den Variablen der Zykluslänge und der ersten höheren Messung wie folgt errechnet: Zykluslänge - ehM + 1 Tag. Durch die gleichen Eingangsbedingungen, wie sie in der Follikelphase beschrieben worden sind, stehen in der Lutealphasenanalyse Zyklusdaten von 149 "post-pill" Frauen und 254 Referenzkollektiv-TN zur Verfügung. Für die Longitudinalanalyse mittel des Varianztests stehen ebenfalls Zyklusdaten über 12 Monate von 49 "post-pill" TN einem Referenzkollektiv von 76 Frauen gegenüber. Die Analyse der Lutealphasenlänge ist von entscheidender Wichtigkeit zur Beurteilung von suffizienten Zyklen, d.h. einer Dauer von mindestens 10 Tagen. Die Lutealphase zeigt eine ungestörte folliculäre Reifung an und ist eine Voraussetzung für eine erfolgreiche Implantation der Eizelle.

3.2.2.2 Die Gesamtbetrachtung der Lutealphase

Der Mittelwert der Lutealphasenlänge beträgt bei dem "post-pill" - Kollektiv 11,25 Tage im ersten Zyklus. Die Referenzgruppe hingegen zeigt eine längere Zeitdauer. Sie beträgt 12,11 Tage. Die zugehörigen Standardabweichungen unterscheiden sich sowohl im ersten, als auch in den folgenden Zyklen nicht gravierend. Es handelt sich hier um Werte SD $\pm 2,75$ bei der „post-pill“ Gruppe und SD $\pm 2,55$ im Referenzkollektiv.

Der Vergleich beider Modi zeigt ebenfalls eine Verkürzung der Zeitdauer für die „post-pill“ Gruppe im ersten Zyklus an, wobei hier für die "post-pill" - Gruppe ein Wert von 11 Tagen, hingegen bei der Bezugsgruppe eine Länge von 13 Tagen ermittelt wurde.

Der Median ergibt bei der „post-pill“ Gruppe einen Wert von 11 Tagen und beim Referenzkollektiv einen Wert von 13 Tagen.

Die Nullhypothese laute hier, dass sich die Lutealphasen in beiden Gruppen gleichen. Die H1 geht davon aus, dass sich die Lutealphasen unterschiedlich zueinander verhalten.

Die Betrachtung der Dynamik des Mittelwertes im Verlauf von 12 Zyklen zeigt einen Anstieg auf Werte um 12 Tage, von denen mit Hilfe des t-Testes nur die ersten beiden Zyklen als signifikant verschieden beschrieben werden können. Der 3. und der 4. Zyklus sind im Test nicht mehr signifikant. Es folgen drei weitere im statistischen Sinne signifikant verschieden lange Lutealphasenlängen. Ab dem 10.ten Zyklus kann nicht mehr von unterschiedlich langen

Zyklen ausgegangen werden. Die Lutealphasen zeigen auf 12 Zyklen betrachtet, relativ stabile Mittelwerte mit gleich bleibender Streuung von ungefähr $\pm 2,5$.

Die geringe Variation des Mittelwertes, sowie die der zugehörigen Standardabweichungen lassen den Schluss zu, dass in dieser Population der grösste Teil der potent fertilen Ovulation ungestört verlaufen und die Zyklusregulierung sich primär in der Follikelphase abspielt.

Die Varianzanalyse hingegen zeigt keine signifikanten Zyklen mit Lutealphasenverkürzungen, bzw. Verlängerungen. Sowohl in der Gesamtgruppe, wie auch in der Gruppe der 25 bis 40 Jährigen ist keine gravierende Abweichung errechnet worden.

Eine Lutealphasenverkürzung von unter 10 Tagen wird in der Literatur als Lutealinsuffizienz (Martius, Döring) angegeben, da hier der potent befruchteten Eizelle keine Möglichkeit der Implantation gegeben würde. In dieser Studie wurde das Auftreten von Lutealinsuffizienzen in beiden Gruppen verglichen und es soll nun im Anschluss die dynamische Abnahme dargestellt werden. Mit Hilfe des exakten Testes nach Fischer wurde lediglich im 1., 2., sowie 5., 6., 7. und 10.ten Zyklus ein vermehrter Anteil von kurzen Lutealphasen festgestellt. Der lineare Trend zeigt eindeutig, dass sich die Anteile von Personen mit Lutealphasenverkürzungen von Zyklus zu Zyklus reduzieren. Jedoch findet sich dieses Phänomen bei beiden Kollektiven.

3.2.2.3 Zusammenfassung der Lutealphase

- 68 % aller ersten "post-pill" Zyklen zeigen eine Ovulation mit einer suffizienten Lutealphase.
- Mittelwerte über 11 Tage in beiden Gruppe, sowie eine schmale Streuung zeigen suffiziente Lutealphasen an.
- In der Varianzanalyse ist sowohl in der Gesamtgruppe, als auch bei den 25 bis 40 jährigen kein einziger signifikanter Unterschied errechnet worden.
- Im t-Test kommen bis zum 10.ten, bzw. 6.ten Zyklus signifikante Unterschiede vor, wobei hier die Teilnehmeranzahl abnehmend ist.
- Die Standardabweichungen sind aber in allen Fällen relativ konstant, d.h. die extremen Zyklusschwankungen sind in der Follikelphase zu finden.

3.2.2.4 Tabellen und Abbildungen zur Lutealphase

Zyklus	Zyklus nach t-Test „post-pill“ – Grp.			Referenz			Signifikanz P < 0,05
	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	
1	149	11,25	2,75	254	12,11	2,55	ja
2	153	11,23	2,53	253	12,18	2,53	ja
3	151	11,99	2,54	245	12,22	2,40	nein
4	151	11,81	2,32	242	12,15	2,54	nein
5	146	11,36	2,67	236	12,36	2,45	ja
6	139	11,23	2,55	223	12,25	2,52	ja
7	122	11,63	2,56	212	12,34	2,23	ja
8	113	12,28	2,59	201	13,31	2,45	nein
9	110	12,25	2,40	189	12,32	2,23	nein
10	98	11,74	2,63	192	12,48	2,59	ja
11	97	11,91	2,32	177	12,24	2,39	nein
12	89	12,11	2,78	176	12,27	2,46	nein

Tabelle 22 Lutealphasenlänge der beiden Gesamtgruppen im t-Test. Mittelwerte immer > 10 Tage sprechen für suffiziente Lutealphasen. Nur in den beiden ersten Zyklen signifikante Unterschiede, dann jedoch alternierend signifikant bis in Zyklus 10.

Zyklus	Zyklus nach t-Test „post-pill“ – Grp.			Referenz			Signifikanz P < 0,05
	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	
1	98	11,04	2,97	135	12,01	2,49	ja
2	96	11,39	2,70	130	12,39	2,52	ja
3	95	12,00	2,48	127	12,57	2,06	nein
4	95	11,91	2,42	126	12,39	2,25	nein
5	94	11,53	2,57	125	12,52	2,38	ja
6	87	11,15	2,68	112	12,39	2,36	ja
7	78	11,94	2,51	115	12,35	2,19	nein
8	76	12,46	2,57	106	12,46	2,45	nein
9	72	12,51	2,16	101	12,56	1,99	nein
10	53	12,02	2,64	99	12,67	2,61	nein
11	65	11,94	2,35	96	12,22	2,44	nein
12	61	12,28	2,86	87	12,82	2,03	nein

Tabelle 23 Lutealphasenlänge beider Gruppen mit Alter >= 25 im t-Test. Ebenfalls Mittelwerte > 10 Tage, kleine SD als Indikator für suffiziente Lutealphasen. Gruppenunterschiede lediglich in Zyklus 1,2 und 5,6 signifikant.

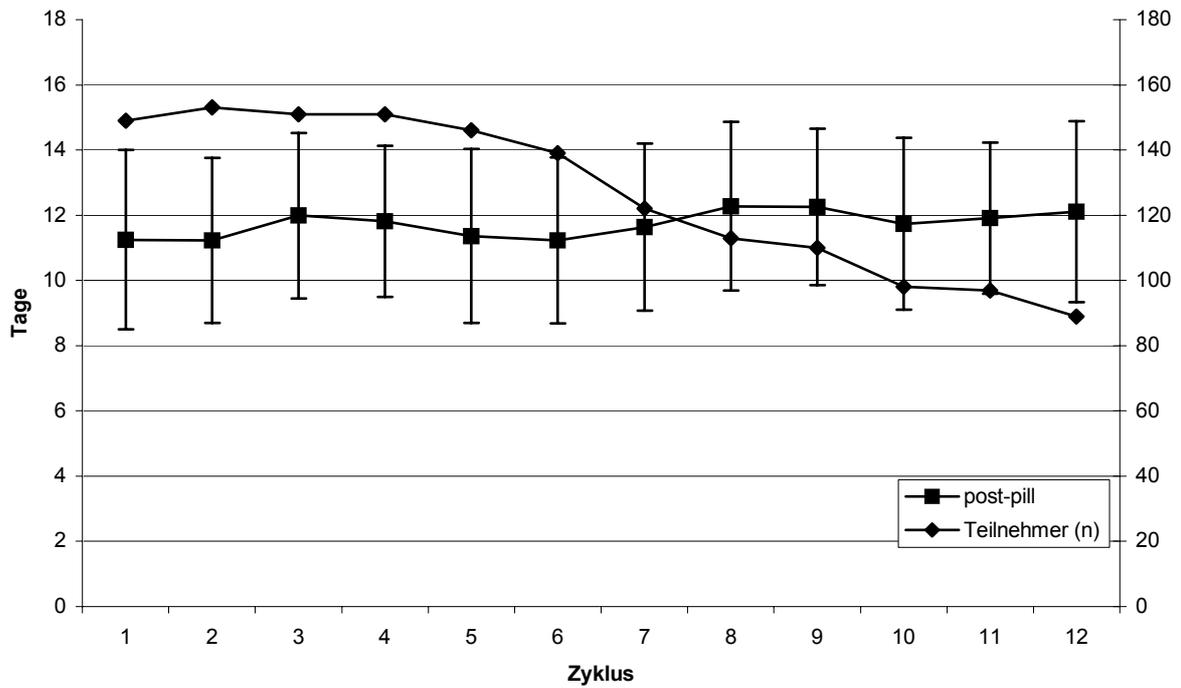


Abbildung 24 Grafische Darstellung der Lutealphasenlänge über 12 Zyklen bei der post-pill Gruppe. Mittelwerte über 11 Tage sowie eine schmale Streuung sprechen für suffiziente Lutealphasen (t-Test Daten).

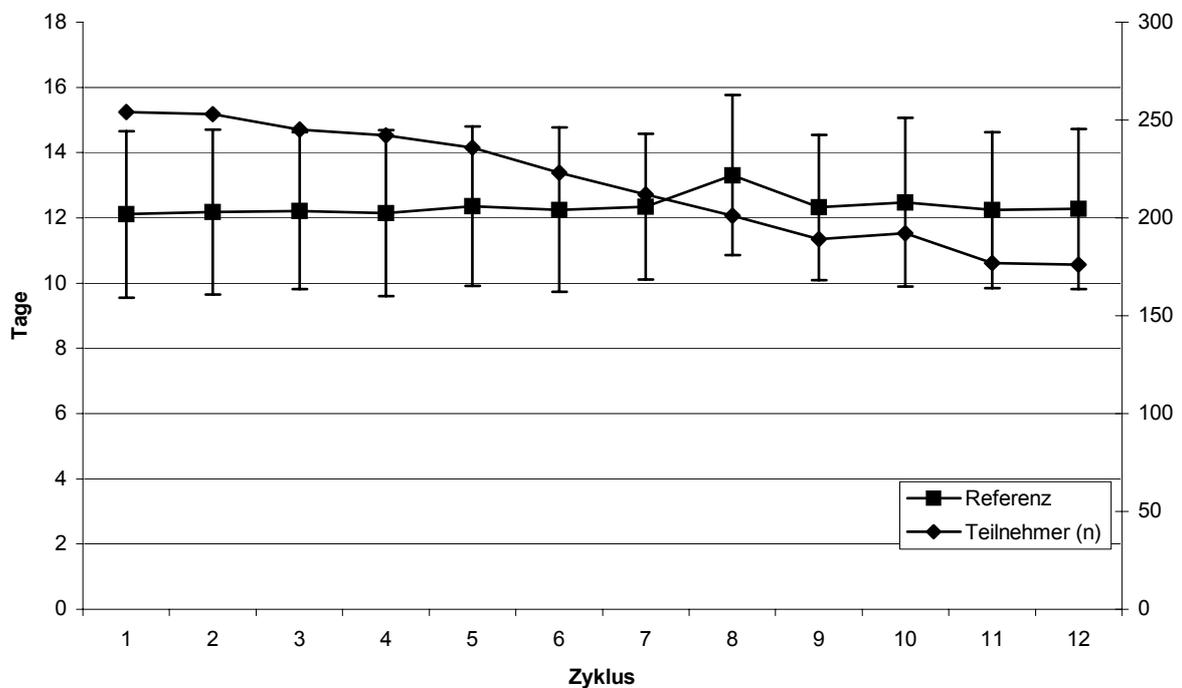


Abbildung 25 Grafische Darstellung der Lutealphasenlänge über 12 Zyklen bei dem Referenzkollektiv. Minimale Zunahme des Mittelwertes bei konstanter Streuung. (t-Test Daten).

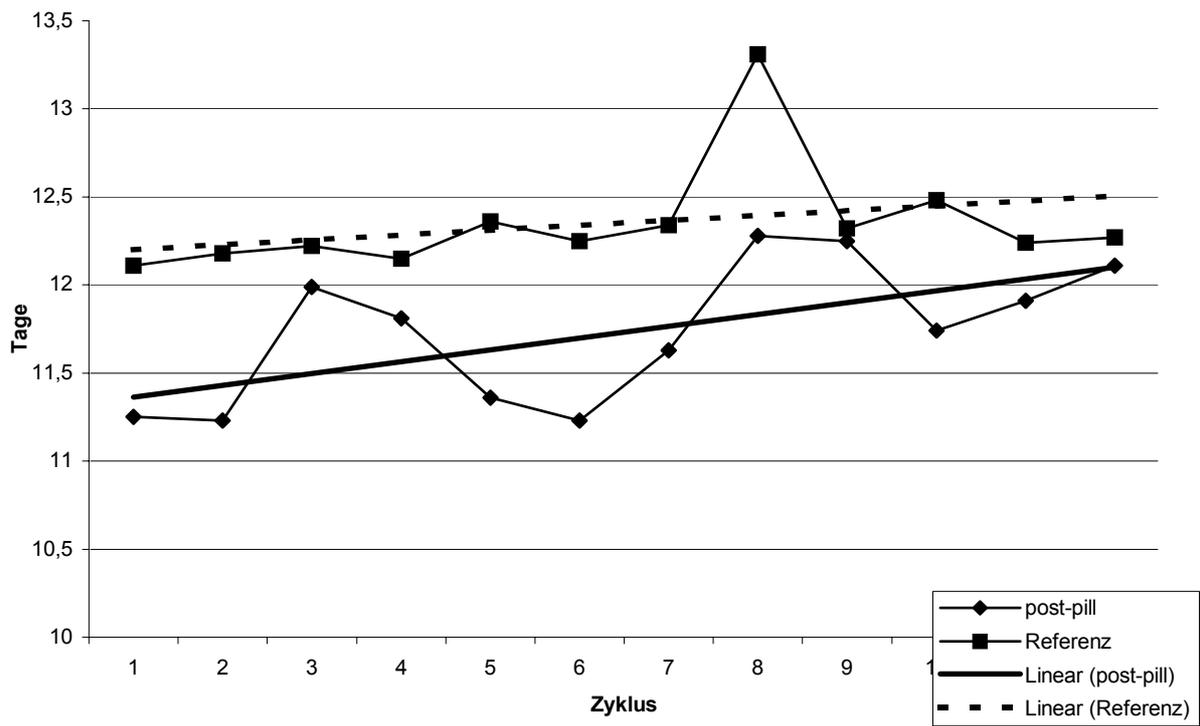


Abbildung 26 Vergleich der Lutealphasenlänge beider Gruppen in einer Darstellung, sowie linearer Trend beider Gruppen mit den Daten, die bei dem t-Test herangezogen worden sind.

Zyklus	Varianzanalyse post-pill (n=49)		Referenz (n=76)		Signifikanz (p<0,05)
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
1	11,47	2,62	12,17	2,60	nein
2	11,89	2,09	12,47	2,51	nein
3	12,31	2,31	12,49	2,21	nein
4	11,93	1,91	12,27	2,45	nein
5	11,98	1,97	12,55	2,07	nein
6	12,00	2,01	12,64	2,06	nein
7	12,02	2,07	12,69	2,01	nein
8	12,49	2,22	12,77	2,06	nein
9	12,64	2,00	12,45	1,92	nein
10	12,18	2,30	12,53	2,05	nein
11	12,16	1,89	12,84	1,83	nein
12	12,02	2,68	12,71	1,97	nein

Tabelle 24 Lutealphasenlänge in der Varianzanalyse. Kein einziger signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Zyklus	Varianzanalyse post-pill (n=30)		Referenz (n=44)		Signifikanz (p<0,05)
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
1	11,21	2,60	12,14	2,46	nein
2	11,68	2,40	12,72	2,47	nein
3	12,29	2,54	12,65	1,84	nein
4	12,11	1,93	12,28	2,56	nein
5	12,14	1,98	12,67	1,92	nein
6	11,75	2,19	12,70	1,88	nein
7	12,07	2,14	12,81	2,05	nein
8	12,54	2,46	12,93	1,80	nein
9	12,64	2,08	12,93	1,70	nein
10	12,04	2,50	12,56	1,75	nein
11	11,93	1,88	12,86	2,05	nein
12	12,21	2,56	12,98	1,88	nein

Tabelle 25 Lutealphasenlänge mit Alter der Teilnehmerinnen >= 25 Jahre in der Varianzanalyse. Kein einziger signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Zyklus	post-pill		Referenz		Gesamt	Fischer Test (p<0,05)
	LH<10 Tage	LH >= 10 Tage	LH<10 Tage	LH >= 10 Tage		
1	36	113	40	214	403	ja
2	32	121	34	219	406	ja
3	23	128	31	214	396	nein
4	23	128	34	208	393	nein
5	31	115	25	211	382	ja
6	31	108	29	194	362	ja
7	21	101	19	193	334	ja
8	12	101	25	176	314	nein
9	13	97	20	169	299	nein
10	18	80	16	176	290	ja
11	13	84	20	157	274	nein
12	13	76	22	154	265	nein
13	10	56	18	125	209	nein
14	12	56	18	118	204	nein
15	11	53	8	115	187	ja
16	8	52	6	110	176	nein
17	11	42	10	103	166	nein
18	10	43	15	96	164	nein

Tabelle 26 Verteilung von LH < 10 Tagen im Fischertest. Schwer interpretierbares Ergebnis, tendenziell signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bis in den 7.ten Zyklus, jedoch auch später.

Zyklus	post-pill		Referenz	Fischer Test (p<0,05)
	LH<10 Tage	LH<10 Tage		
1	31,86%	18,69%		ja
2	26,45%	15,53%		ja
3	17,97%	14,49%		nein
4	17,97%	16,35%		nein
5	26,96%	11,85%		ja
6	28,70%	14,95%		ja
7	20,79%	9,84%		ja
8	11,88%	14,20%		nein
9	13,40%	11,83%		nein
10	22,50%	9,09%		ja
11	15,48%	12,74%		nein
12	17,11%	14,29%		nein
13	17,86%	14,40%		nein
14	21,43%	15,25%		nein
15	20,75%	6,96%		ja
16	15,38%	5,45%		nein
17	26,19%	9,71%		nein
18	23,26%	15,63%		nein
Mittelwert		12,85%		
SD +/-		3,37%		

Tabelle 27 Prozentuale Verteilung von Lutealphasenlängen < 10 Tagen

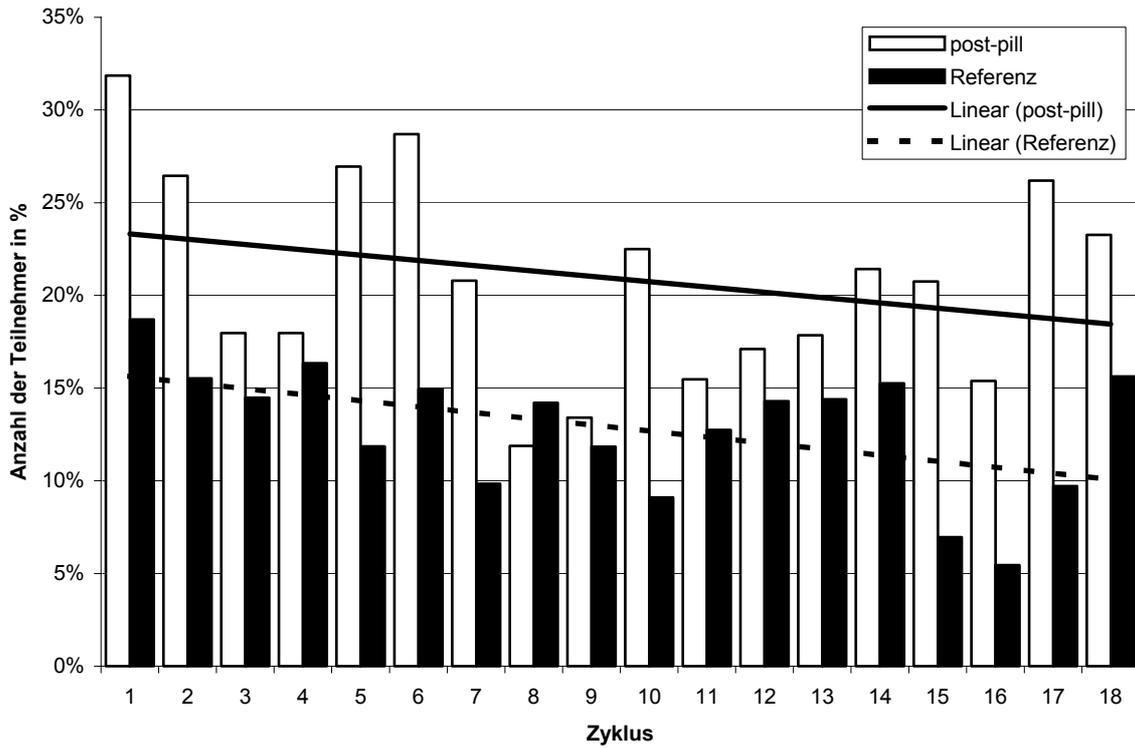


Abbildung 27 Lutealphasenlänge kleiner als 10 Tage beider Gruppen über 18 Zyklen sowie deren Trend. 68 % aller ersten „post-pill“ Zyklen zeigen eine Ovulation mit einer suffizienten Lutealphase.

3.3 Das Schleimphänomen

Das Schleimphänomen ist durch den Zeitraum gekennzeichnet, indem der Schleimpfropf der Portio erweicht und dieser durchsichtig, klar und vor allem spinnbar wird. Die Ovulation ist bereits ca. 1 bis 2 Tage vor dem Höhepunkt des Schleimsymptoms erfolgt (sog. peak-day), so dass sich dieses Standbein der sympto-thermalen Methode erst nach dem Temperaturanstieg im Zyklusblatt zeigt.

3.3.1 Eckdaten des Schleimhöhepunktes

Im ersten Zyklus werden die Daten von 151 Teilnehmerinnen des „post-pill“ - Kollektives mit 258 Angaben des Referenzkollektivs verglichen. In der Varianzanalyse stehen für 12 Zyklen durchgehend die Daten von 62 Teilnehmern des „post-pill“ - Kollektivs vs. 123 Referenzteilnehmer zur Verfügung. Der Beobachtungszeitraum reichte bei der „post-pill“ – Gruppe bis in den 119.ten Zyklus, bei der Referenzgruppe bis in den 158. ten Zyklus hinein.

Der Median und der Modus betragen im ersten Zyklus der „post-pill“ - Gruppe 19 Tage, in der Referenzgruppe beträgt der Median 17 und der Modus 16 Tage. Das Schleimsymptom beginnt im Mittel bei der „post-pill“ Gruppe nach 23,18 Tagen einzusetzen, bei dem Referenzkollektiv fast 5 Tage früher bei einem Mittelwert von 18,09 Tagen.

3.3.2 Die Betrachtung der Gesamtgruppe

Der Zeitpunkt des Auftretens des Schleimsymptoms zeigt eine signifikante Verlängerung bis einschliesslich dem 9. Zyklus in der „post-pill“ Gruppe bei Nutzung des T-Testes.. Ab dem 10. Zyklus können statistisch keine signifikanten Unterschiede in dem Auftretenszeitpunkt des Schleimsymptoms eruiert werden. In der Varianzanalyse über die ersten 12 Zyklen stellt sich heraus, dass bei diesem Testverfahren nur der 1., der 2., der 6. und der 8. Zyklus eine signifikante Verlängerung zeigen.

Sowohl der Mittelwert, sowie auch die Standardabweichungen fallen mit fortlaufender Zyklusanzahl beginnend mit 23.19 vs. 18.09 Tagen [SD \pm 16.99 vs. \pm 5.06] im ersten Zyklus auf 18.11 vs. 17.16 Tage [SD \pm 4.88 vs. \pm 4.17] in Zyklus 12. Die Mittelwerte der Referenzgruppe, sowie die Standardabweichungen bleiben im Verlauf relativ konstant, so dass sich eine stetige Verkürzung des Eintrittszeitpunktes des Schleimsymptoms bei der „post-pill“ Gruppe herauskristallisiert.

Der Gruppenvergleich von Personen, die 25 Jahre oder älter bei Neueinstieg waren, zeigt im t-Test ein verspätetes Eintreten des Schleimphänomens nur bis in den 6.ten Zyklus als

signifikant. Auch hier findet sich eine Abweichung im 4.ten Zyklus, welche auch in den anderen Prüfgrößen beschrieben wurde. Hier wird jedoch die immer kleiner werdende Teilnehmerzahl für diese „nichtsignifikante“ Störung zur Begründung herangezogen. Hauptaugenmerk gilt auch hier den Standardabweichungen des vorherigen und folgenden Zyklus. Von einer Standardabweichung von ± 20.35 der "post-pill" - Gruppe fällt diese im 4. Messzyklus auf einen Werte von $SD \pm 5.12$ und beginnt in den zwei Folgemonaten wieder auf ± 20.81 zu steigen. Dieser Zyklus sollte als zufällige Ausnahme gewertet werden. Ab dem 6.ten Zyklus ist jedoch keine signifikante Abweichung mehr zu verzeichnen, so dass angenommen werden muss, dass sich die Kollektive ab diesem Zeitpunkt gleichen.

Die Varianzanalyse bewertet nur den ersten Zyklus im statistischen Sinne unterschiedlich. Vom 2.ten Zyklus an kann in der „älteren“ (25 bis 40 Jahre) Gruppe in der Varianzanalyse kein Unterschied festgestellt werden.

3.3.3 Zusammenfassung Schleimphänomen

- Die „post-pill“ -Gruppe zeigt eine Verzögerung des Auftretens des Schleimphänomens im ersten Zyklus von fast 5 Tagen im Mittel.
- Dieser Zeitpunkt tritt mit fortlaufender Zykluszahl früher auf, synchron mit der Schwankungsbreite, welche stetig kleiner wird.
- Die Verlaufskurve des „post-pill“ Kollektivs liegt stets höher als die des Referenzkollektivs.
- Die Gruppe ab 25 Jahre zeigt nur in dem 1. Zyklus einen signifikanten Unterschied.

3.3.4 Tabellen und Grafiken zum Schleimphänomen

Zyklus	Zyklus nach t-Test „post-pill“ – Grp.			Referenz			Signifikanz P < 0,05
	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	
1	151	23,19	16,99	258	18,09	5,07	ja
2	161	20,88	10,28	261	17,59	4,56	ja
3	164	22,33	15,89	258	18,3	6,34	ja
4	150	20,25	13,34	259	18,06	5,38	ja
5	149	20,38	7,6	257	17,8	7,76	ja
6	151	21,26	17,22	241	17,61	5,28	ja
7	126	21,11	17,47	227	19,61	5,28	ja
8	122	19,46	9,39	224	17,05	4,51	ja
9	116	18,79	4,7	210	17,56	5,03	ja
10	110	19,2	7,39	203	18,01	5,15	nein
11	100	17,8	4,88	185	16,9	4,17	nein
12	96	18,11	5,05	186	17,16	4,38	nein

Tabelle 28 Zeitpunkt der Schleimphänomens beider Gesamtgruppen im t-Test. Signifikante Unterschiede bis in den 9.ten Zyklus, bei kontinuierlich abnehmenden Mittelwerte und Streuung.

Zyklus	Zyklus nach t-Test „post-pill“ – Grp.			Referenz			Signifikanz P < 0,05
	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	Teilnehmer (n)	Mittelwert	SD	
1	99	22,09	9,92	132	17,45	4,46	ja
2	102	20,72	11,44	136	17,17	4,28	ja
3	103	22,02	20,36	129	17,61	6,06	ja
4	93	18,31	5,12	130	17,21	4,99	nein
5	94	19,73	7,55	128	17,02	4,55	ja
6	95	21,23	20,81	121	17,51	6,28	nein
7	82	20,88	20,88	119	17,36	5,32	nein
8	82	18,35	9,54	116	17,19	5,23	nein
9	78	17,69	3,98	113	17,08	4,79	nein
10	73	18,52	7,52	103	17,67	5,45	nein
11	65	17,76	4,94	98	16,43	3,96	nein
12	65	17,76	4,84	91	17,02	4,87	nein

Tabelle 29 Zeitpunkt der Schleimphänomens beider Gesamtgruppen mit Alter >= 25 Jahre im t-Test. Signifikante Unterschiede in den ersten drei Zyklen und im 5.ten Zyklus.

Zyklus	Varianzanalyse post-pill (n=62)		Referenz (n=123)		Signifikanz (p<0,05)
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
1	21,87	14,06	17,48	4,34	ja
2	18,37	5,44	17,04	3,85	nein
3	21,64	14,64	17,72	6,51	ja
4	18,03	3,80	17,52	7,25	nein
5	19,69	7,54	17,70	9,99	nein
6	21,44	25,03	16,78	4,39	ja
7	22,23	23,55	17,79	7,70	nein
8	19,71	11,19	16,87	4,86	ja
9	18,61	4,15	17,40	4,86	nein
10	17,84	3,49	17,50	4,70	nein
11	17,44	4,42	16,86	4,20	nein
12	17,38	3,72	16,89	3,90	nein

Tabelle 30 Zeitpunkt der Schleimphänomens beider Gesamtgruppen in der Varianzanalyse mit signifikanten Unterschieden bis in den 8. Zyklus.

Zyklus	Varianzanalyse post-pill (n=38)		Referenz (n=62)		Signifikanz (p<0,05)
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
1	22,24	10,72	17,12	4,23	ja
2	18,34	5,30	17,24	4,21	nein
3	21,82	18,21	17,48	4,99	nein
4	18,00	3,59	16,88	5,35	nein
5	19,23	7,98	17,11	4,69	nein
6	22,92	31,52	16,77	4,91	nein
7	23,08	29,54	16,91	4,10	nein
8	19,26	12,90	17,24	5,05	nein
9	17,58	3,61	17,26	4,79	nein
10	17,21	3,21	17,27	4,95	nein
11	17,65	4,42	16,37	3,44	nein
12	17,42	3,86	16,91	4,22	nein

Tabelle 31 Zeitpunkt der Schleimphänomens beider Gesamtgruppen mit Alter \geq 25 Jahre in der Varianzanalyse. Nur im ersten Zyklus finden sich signifikante Unterschiede.

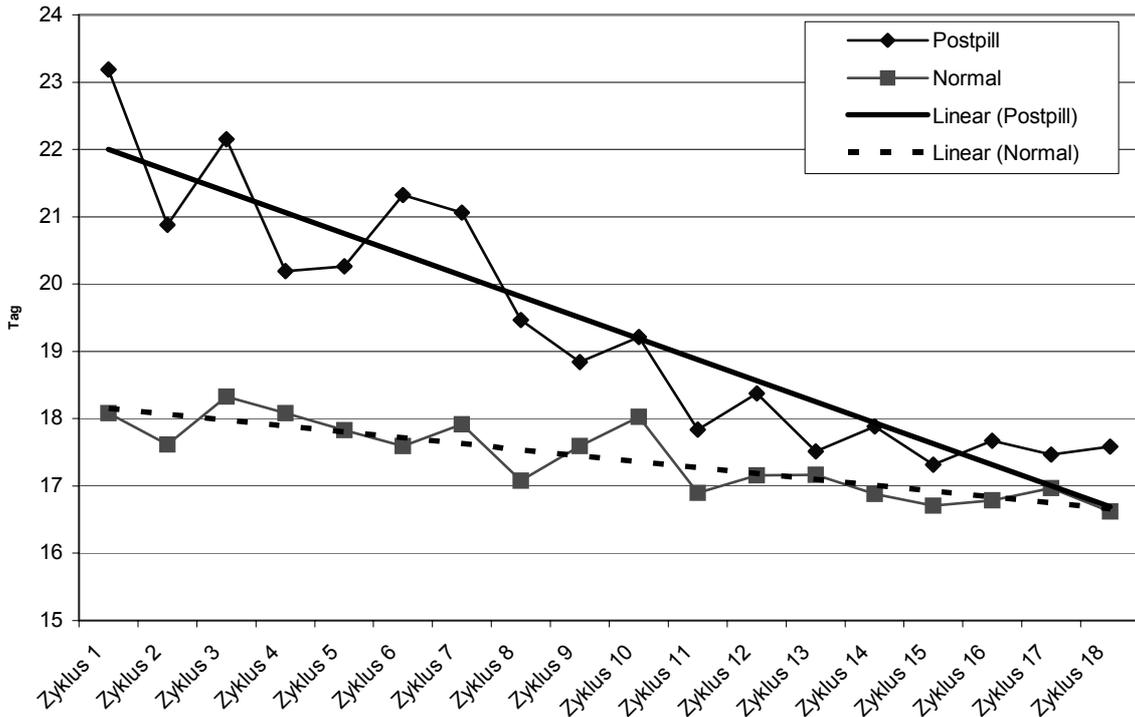


Abbildung 28 Darstellung des Schleimphänomens der Gesamtgruppen nach t-Test. Signifikant different bis in den 9.ten Zyklus, stetig abnehmend.

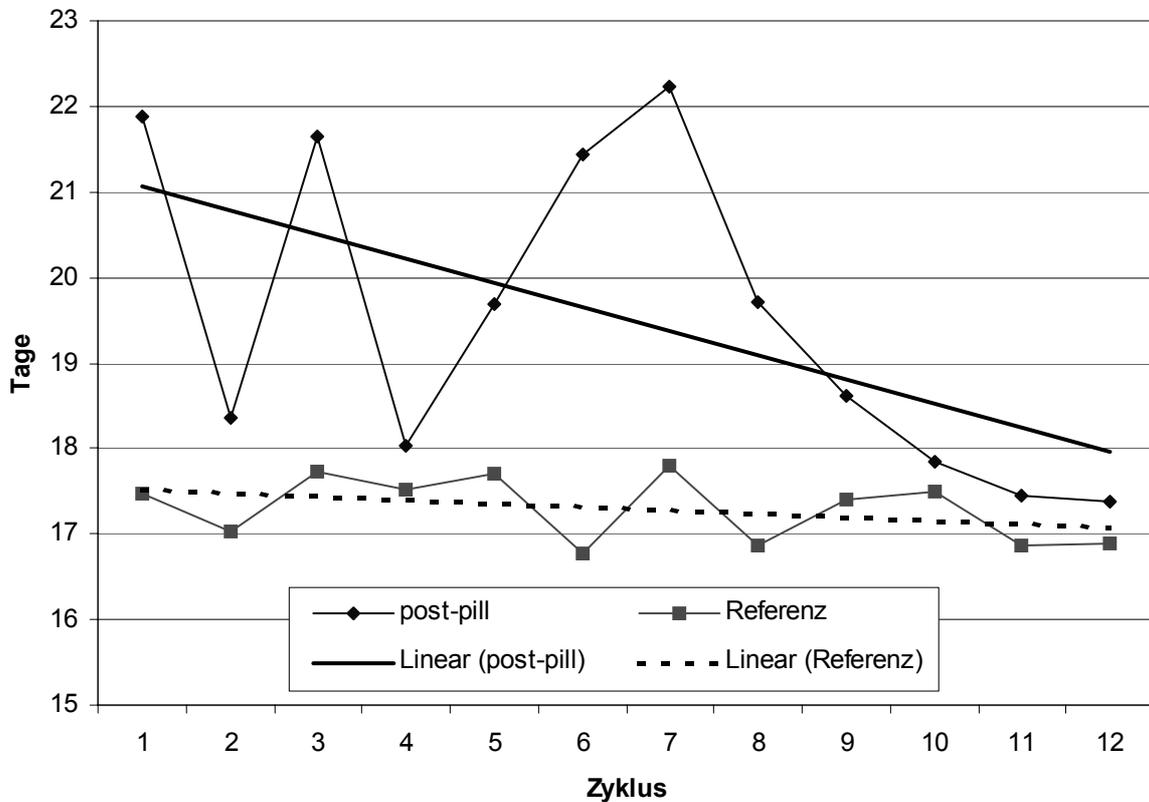


Abbildung 29 Darstellung des Schleimphänomens der Gesamtgruppen nach Varianzanalyse. Signifikante Unterschiede im Zyklus 1, 3, 6 und 8.

3.4 Schwer gestörte Zyklen

Gewisse Zyklusveränderungen sind mit einer geringeren Empfangswahrscheinlichkeit gekoppelt. Als Definition für solch schwerwiegende Störung gelten ein monophasischer Zyklus, bzw. bei einem biphasischen Zyklus eine Lutealphasenlänge kleiner 10 Tagen und eine Zykluslänge grösser 35 Tage. In diesem Kapitel werden Daten dargestellt, wie häufig ein solches Ereignis auftritt, welche Dynamik sich mit voranschreitender Zeit einstellt und ab wann im Gruppenvergleich keine Unterschiede mehr auftreten.

Die Analyse über 18 Monate wurde unter Zuhilfenahme des exakten Testes nach Fischer generiert. Wie aus der folgenden Tabelle zu entnehmen sind, ist bei der „post-pill“ Gruppe bis einschliesslich des 7. Beobachtungszyklus das Auftreten der oben definierten „schwerwiegenden Störung“ wesentlich häufiger aufgetreten als in der Referenzgruppe. Erst ab dem 8. Zyklus sind keine Gruppenunterschiede im Fischer Test mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ nachgewiesen. Im 12. Zyklus gibt es einen Gruppenunterschied bezüglich der o.g. Störung, die jedoch im zeitlichen Zusammenhang, sowie auf Grund der abnehmenden Teilnehmerzahl zu nivellieren ist. Die Grafik zeigt bei der Referenzgruppe ein nahezu festes Verhältnis von gestörten ($28\% \pm 4$) zu ungestörten Zyklen ($72\% \pm 4$) über die ganzen 18 Zyklen. Die „post-pill“ Gruppe nähert sich wellenförmig, mit einem Ausgangswert von $51,4\%$ ungestörter Zyklen, im 7. Beobachtungszyklus der 70% Grenze. Ab dem achten Zyklus können die Schwankungen in der statistischen Bedeutung nur als zufällig erklärt werden.

Zusammenfassung:

- $51,4\%$ der „post-pill“ Zyklen sind schon im 1. Zyklus unauffällig.
- Mit fortlaufender Beobachtungsdauer nimmt der Anteil der „schwerwiegenden Störungen“ im post-pill Kollektiv ab. Ab dem 8. Folgezyklus finden sich im Fischer-Test keine signifikanten Unterschiede zum Referenzkollektiv.
- Beide Gruppen zeigen einen leichten Abfall der gestörten Zyklen in den Folgezyklen.

Zyklus	"post-pill"			Referenz			Gesamt	
	Unauffällig	Störung	Gesamt	Unauffällig	Störung	Gesamt	Anzahl	Signifikanz
1	90	85	175	202	82	284	459	ja
2	107	65	172	201	78	279	451	ja
3	110	64	174	195	74	269	443	ja
4	111	51	162	185	83	268	430	nein
5	95	63	158	191	72	263	421	ja
6	88	66	154	181	69	250	404	ja
7	89	49	138	175	64	239	377	ja
8	88	36	124	165	68	233	357	nein
9	87	34	121	153	70	223	344	nein
10	75	39	114	156	56	212	326	nein
11	73	34	107	148	50	198	305	nein
12	66	37	103	147	47	194	297	ja
13	53	27	80	115	47	162	242	nein
14	51	23	74	114	37	151	225	nein
15	52	18	70	106	30	136	206	nein
16	50	16	66	103	27	130	196	nein
17	39	20	59	93	30	123	182	Nein
18	41	18	59	93	26	119	178	Nein

Tabelle 32 Verteilung der schwer gestörten Zyklen nach den o.g. Kriterien in beiden Gruppen

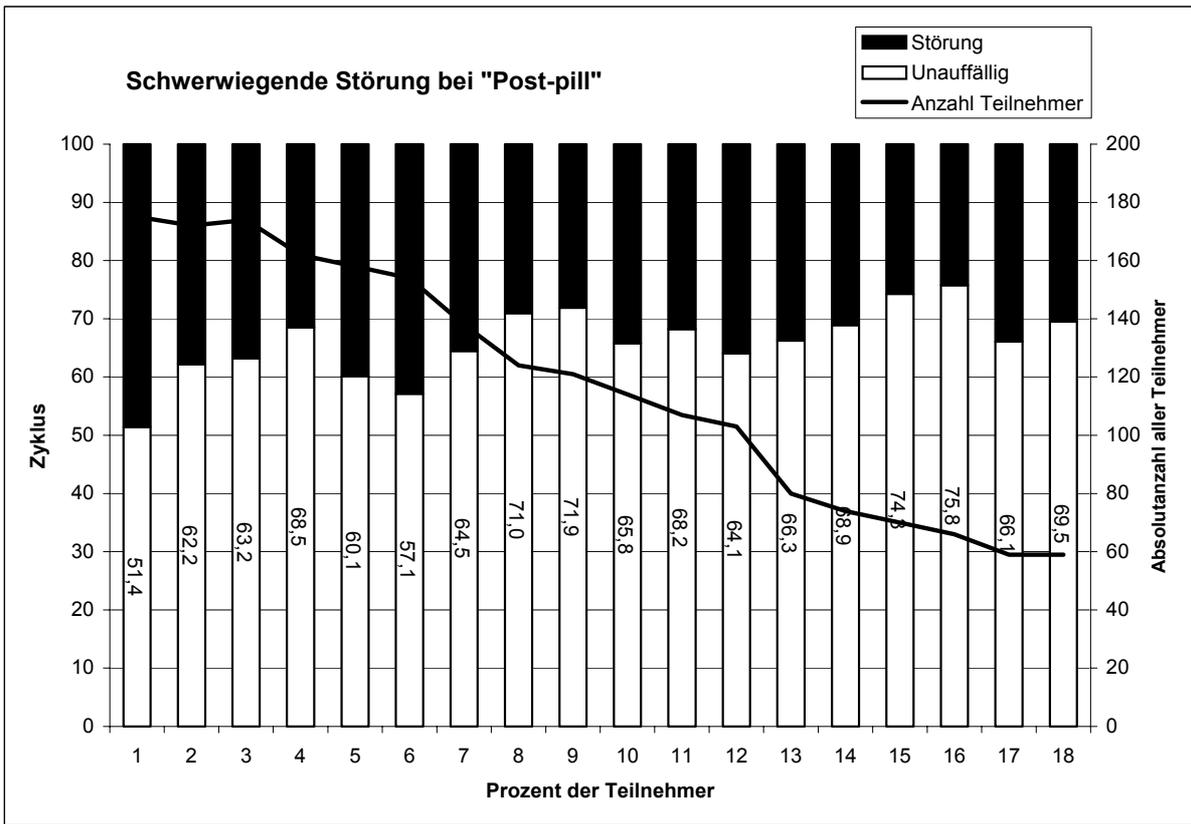


Abbildung 30 Verteilung schwerwiegend gestörter vs. nicht pathologischer Zyklen in der post-pill Gruppe. 51,4 % der „post-pill“ Zyklen sind schon im ersten Zyklus unauffällig.

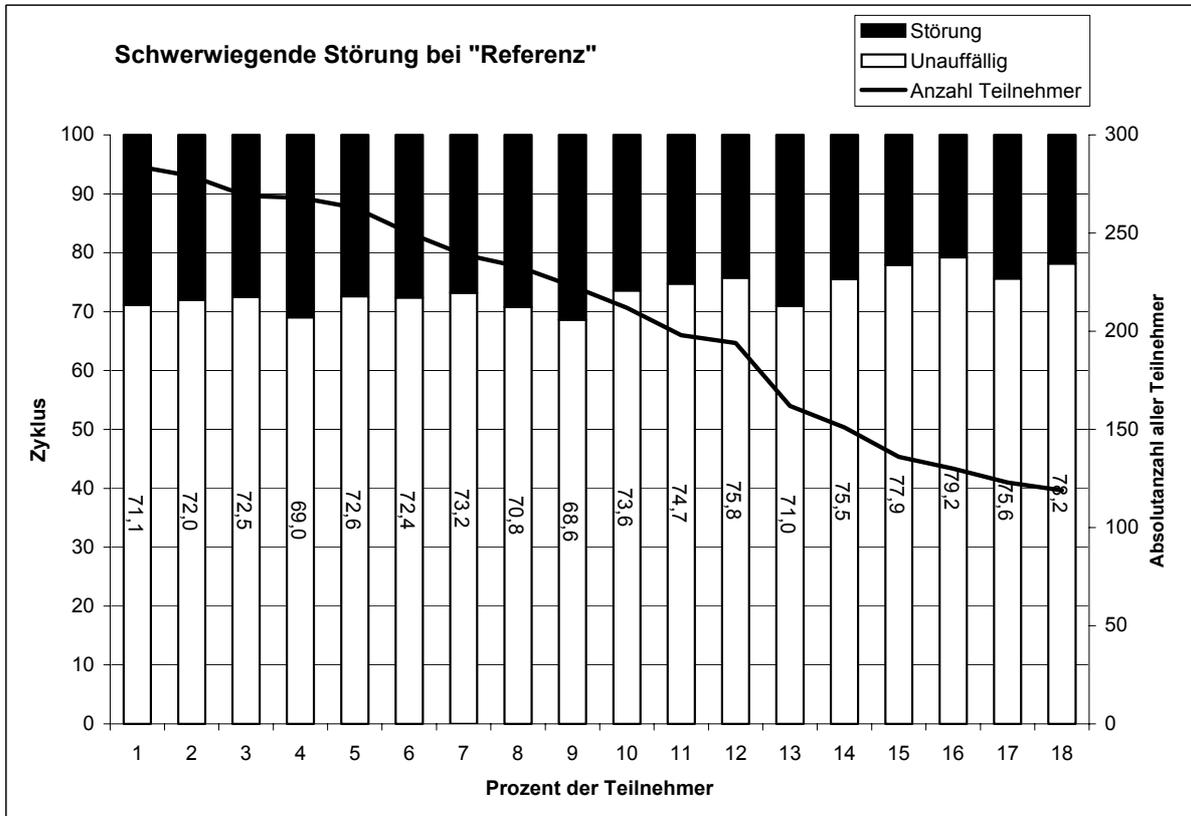


Abbildung 31 Verteilung schwerwiegend gestörter vs. nicht pathologischer Zyklen im Referenzkollektiv.

3.5 Aussagen zum „Start3“ Protokoll

In der NFP – Datenbank wurde ein Feld eingerichtet, welches automatisch nach Dateneingabe Aussagen zur Zyklusstabilität zulässt. Im „Start 3“ Feld wird der erste Zyklus von drei aufeinander folgenden Zyklen erfasst, in dem eine Lutealphase von 10 Tagen und mehr bei der Teilnehmerin vorhanden ist. Leider ist die Bestimmung dieses Feldes aus technischen Gründen nur der „post-pill“ Population vorbehalten, und kann daher hier nur deskriptiv dargestellt werden.

Von 46 (22,86 %) Teilnehmerinnen konnte keine eindeutige Angabe zu den o.g. Bedingungen errechnet werden. Gründe liegen u.a. darin, dass zum Teil keine 3 Zyklen in Folge vorlagen, Testpersonen sich nach wenigen Zyklen aus der Studie zurückgezogen haben, oder eine Lutealphase von 10 Tagen und mehr nicht vorlag. Gegenstand des Start-3 Feldes ist es jedoch, eine Positivaussage zum Auftreten einer „fertilen“ Lutealphasenlänge zu machen.

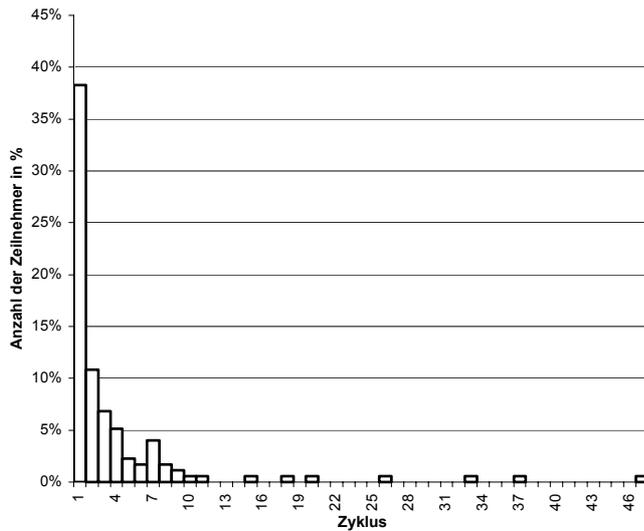


Abbildung 32 Anzahl der Teilnehmer mit LH >= 10 Tage

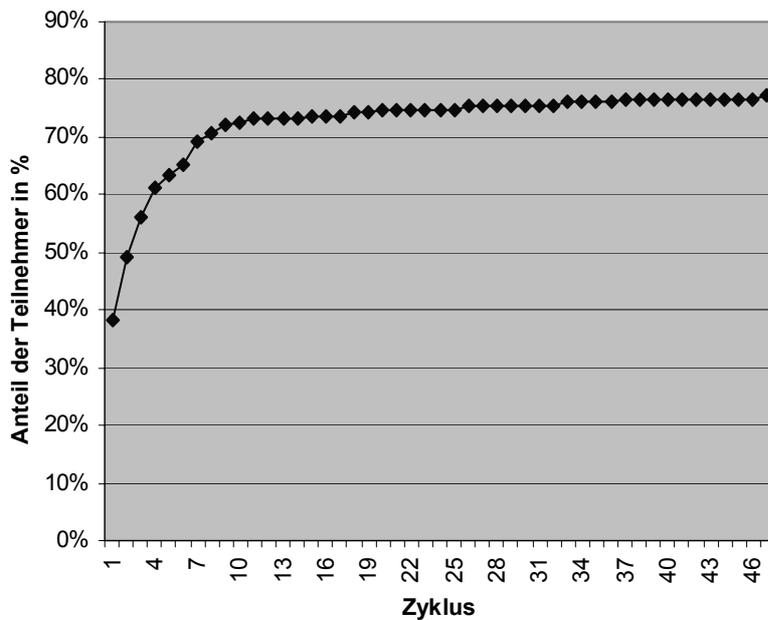


Abbildung 33 Kumulierte Darstellung von „Start 3“. 56 % der „post-pill“ Gruppe erfüllen die o.g. Bedingungen im 3 Zyklus.

Seit dem ersten Zyklus weisen 38,29 % des „post-pill“ Kollektivs Menstruationszyklen mit Lutealphasen grösser gleich 10 Tagen auf. Im 3 Zyklus zeigen sich schon 56 % aller Zyklen mit vorgegebener Lutealphasenlänge. Der 6. Zyklus zeigt ein weiteres asymptotisches Ansteigen der Teilnehmerzahlen mit normalen Lutealphasenlängen auf 65 %. Ab dem 9.ten Zyklus wurden nur noch Zuwachsraten von unter 1 % pro Zyklus festgestellt. Genauere Angaben finden sich in der folgenden Tabelle.

Zeit in Monaten	Häufigkeit	Prozentual	Summiert
unbekannt	40	22,86%	0,13%
1	67	38,29%	38,29%
2	19	10,86%	49,14%
3	12	6,86%	56,00%
4	9	5,14%	61,14%
5	4	2,29%	63,43%
6	3	1,71%	65,14%
7	7	4,00%	69,14%
8	3	1,71%	70,86%
9	2	1,14%	72,00%
10	1	0,57%	72,57%
11	1	0,57%	73,14%
12	0	0,00%	73,14%
13	0	0,00%	73,14%
14	0	0,00%	73,14%
15	1	0,57%	73,71%
16	0	0,00%	73,71%
17	0	0,00%	73,71%
18	1	0,57%	74,29%
19	0	0,00%	74,29%
20	1	0,57%	74,86%
21	0	0,00%	74,86%
22	0	0,00%	74,86%
23	0	0,00%	74,86%
24	0	0,00%	74,86%
25	0	0,00%	74,86%
26	1	0,57%	75,43%
27	0	0,00%	75,43%
28	0	0,00%	75,43%
29	0	0,00%	75,43%
30	0	0,00%	75,43%
31	0	0,00%	75,43%
32	0	0,00%	75,43%
33	1	0,57%	76,00%
34	0	0,00%	76,00%
35	0	0,00%	76,00%
36	0	0,00%	76,00%
37	1	0,57%	76,57%
38	0	0,00%	76,57%
39	0	0,00%	76,57%
40	0	0,00%	76,57%
41	0	0,00%	76,57%
42	0	0,00%	76,57%
43	0	0,00%	76,57%
44	0	0,00%	76,57%
45	0	0,00%	76,57%
46	0	0,00%	76,57%
47	1	0,57%	77,14%
Gesamt	175	100,00%	100,00%

Tabelle 33 Alle „Normalisierungszyklen“ nach Start 3 bei der post pill Gruppe

3.6 Ausscheidedaten

Von 175 Teilnehmern der „post-pill“ Gruppe sind 157 Personen bereits zum Stichtag 1. Juli 1998 aus der Studie ausgeschieden. 143 Teilnehmer haben die Gründe für ihren Austritt in einem Ausscheidebogen angegeben. 14 Personen konnten trotz schriftlicher Erinnerung nicht erfasst werden. Die mittlere Teilnahmedauer betrug 560,82 Tage [SD \pm 450,01 Tag]. Dies entspricht 25,83 Zyklen pro Person, die abgegeben worden sind. In der Referenzgruppe reichten von 284 Personen 277 keine Datenblätter mehr an das NFP – Forschungsbüro weiter. 21 Personen waren nicht bereit, den Ausscheidebogen auszufüllen. Die mittlere Teilnahmedauer betrug 634,66 Tage [SD \pm 518,30] oder 40,29 Zyklen, welche pro Teilnehmerin erfasst wurden. Bei den Angaben zur Teilnahmedauer wurden nur die Personen berücksichtigt, deren Eintritts- und Austrittsdatum eindeutig bestimmbar waren. Die Zykluszahlen sind separat exakt bestimmt worden.

3.6.1 Lost of Follow up

Diese Teilnehmerdaten sind ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr erfassbar gewesen, da die Teilnehmerin weder durch postalische Bitte, noch durch persönliche Ansprache der NFP - Beraterin zu bewegen war, neue Zyklusblätter abzugeben, bzw. den Ausscheidebogen auszufüllen.

Lost to follow up	bis 180 Tage	bis 360 Tage	bis 540 Tage	mehr	Gesamt
post-pill	2	5	3	4	14
Normal	4	5	8	4	21

Tabelle 34 Lost of Follow up

3.6.2 Zu anderen Familienplanungsmethoden wechseln

Nur 7,69 % der „post-pill“ Teilnehmer unserer Studie wollen in Zukunft auf andere Familienplanungsmethoden wechseln, die restlichen 92,31 % wenden diese Verhütungsmethode weiterhin an. Im Referenzkollektiv sind 4,31 % der Teilnehmerinnen nicht weiter am Fortführen dieser Methode interessiert. 95,68 % nutzen weiterhin die NFP Methode.

Wechsel zu anderen Verhütungsmaßnahmen	ja	nein
post-pill	11	132
Referenz	11	245

Tabelle 35 Zu anderen Familienplanungsmethoden wechseln

3.6.3 NFP fortführen, aber keine Zyklusblätter mehr abgeben

Die unten angegebene Tabelle beschreibt den Anteil der ausscheidenden Personen, welche NFP fortführen wollen, jedoch explizit keine Zyklusblätter mehr einreichen wollen. Die restlichen Personen haben sich zur Abgabe weiterer Zyklusblätter nicht geäußert.

NFP Zyklusdaten nicht weiter abgeben		Dauer unbek.	< 180 Tage	< 360 Tage	< 540 Tage	Mehr	Summe
Post-pill	ja	1	5	14	13	25	58
Summe		3	14	45	33	48	143
Referenz	ja	5	1	39	20	51	116
Summe		14	22	70	46	104	256

Tabelle 36 NFP Fortführen ohne Abgabe der Zyklusblätter an das NFP Büro

3.6.4 Schwangerschaftswunsch

11 von 143 [7,69 %] „post-pill“ - Teilnehmerinnen geben an, wegen eines Schwangerschaftswunsches keine Zyklusblätter mehr abgeben zu wollen, 15 von 256 [5,85 %] TN des Referenzkollektivs scheiden ebenfalls aus diesem Grund aus. Die Fallzahlen sind jedoch zu gering um nach Kaplan-Meier Berechnung für Fertilitätswahrscheinlichkeiten der beiden Gruppe durchzuführen.

3.6.5 unbeabsichtigte Schwangerschaften und Pearl-Index

Der Schwangerschaftswunsch wurde zu jedem Zyklus neu erfasst. Hierbei sollte explizit das Augenmerk auf die unbeabsichtigten Schwangerschaften gelegt werden. In der Gesamtbetrachtung der Ausscheidegründe sind von 143 ausgefüllten „post-pill“ Ausscheidebögen insgesamt 2 Schwangerschaften unbeabsichtigt eingetreten. Dem stehen 9 Schwangerschaften des Referenzkollektivs mit 254 Ausscheidebögen gegenüber. Die Betrachtung auf die Zeitdauer verteilt zeigt jedoch, dass sowohl in der Anzahl, als auch in dem chronologischen Verlauf keine statistische Signifikanz nachweisbar ist. Aus den vorliegenden Daten konnte ein Pearl-Index für die Methoden und Gebrauchssicherheit errechnet werden. In der "post-pill" Gruppe ist nach gegenwärtigen NFP Regeln mit 1.63 unbeabsichtigten Schwangerschaften auf 100 Frauenjahre zu rechnen.

Die Referenzgruppe weist einen Pearl-Index von 1.70 auf. Bedingt durch die geringen Fallzahlen hat die Interpretation der Methoden- und Gebrauchssicherheit hier bestimmt ihre Grenzen, jedoch ist mit keiner erhöhten ungewollten Schwangerschaftsrate zu rechnen.

Schwangerschaft		unbekannt	<= 180 d	<= 360 d	<= 540 d	> 540 d	Gesamtanzahl
post-pill	n = 143	3	14	45	33	48	143
	beabsichtigte Schwangerschaft	2	3	14	10	10	37
	unbeabsichtigte Schwangerschaft	0	0	1	1	0	2
Referenz	n = 256	13	22	70	46	104	255
	beabsichtigte Schwangerschaft	9	8	13	7	28	56
	unbeabsichtigte Schwangerschaft	0	1	3	0	5	9

Tabelle 37 Unbeabsichtigte Schwangerschaft ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.6.6 Unzufriedenheit mit der Methode

Eine von 143 Personen der „post-pill“ Gruppe gab an, dass sie mit der Methode unzufrieden sei. Ihr waren die Enthaltensamkeitsdauer zu lang und sie wechselte aus privaten Gründen die Methode. Im Referenzkollektiv gab es zwei Personen, die mit der Methode unzufrieden waren. Bei einer Teilnehmerin war dem Partner die Enthaltensamkeitsphase zu lang, in dem anderen Fall empfand die Teilnehmerin die Methode als zu unsicher.

3.6.7 Schwierigkeiten mit der Temperaturmessung

Bei keiner Person des „post-pill“ Kollektives wurden Schwierigkeiten mit der Temperaturmessung und Auswertung angegeben. Im Referenzkollektiv fanden sich 2 von 256 Personen, die Probleme hatten.

3.6.8 Schwierigkeiten mit der Schleimbeobachtung

Schwierigkeiten mit dem Schleimphänomen wurden von 3 Personen im „post-pill“ Kollektiv, sowie von 3 weiteren Personen im Referenzkollektiv berichtet. Dies war aber nur in einem Fall ein Beweggrund für den Wechsel zu einer anderen Methode. Jedoch lässt die geringe Teilnehmeranzahl in den Daten des Schleimphänomens im Vergleich zu den Zykluslängendaten auf anfängliche Probleme mit diesem Standbein der NFP – Methodik schliessen.

3.6.9 Sonstige Ausscheidegründe

8 Personen der „post-pill“ Gruppe gaben als Ausscheidegrund aus dem Studienkollektiv nicht weiter klassifizierte „private Gründe“ an, bei dem Referenzkollektiv waren es 20 Personen.

4. Diskussion

Nahezu 60 % aller Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren ziehen in Deutschland die orale Kontrazeption mit der Hilfe der Pille den anderen verfügbaren Verhütungsmaßnahmen vor. Orale Kontrazeptiva zählen zu den am besten untersuchtesten und meist gebrauchtesten Medikamenten unserer Zeit. Interessanterweise finden sich jedoch in der Literatur kaum Daten über Zyklusdynamiken nach Absetzen der Pille. Andererseits sind jedoch prospektive Zyklusdaten für nicht-hormonelle Verhütungsmaßnahmen verfügbar. Mit Fragen bezogen auf die Rückkehr des normalen Menstruationszyklus nach Absetzen der Pille wird der Gynäkologe täglich konfrontiert. Nach Einführen verschiedenster Generationen oraler Kontrazeptiva, welche sich in der Dosis von Ethinylestradiol und neuen Progesteronen unterscheiden, kann nun die erste prospektive Studie präsentiert werden, die sich mit dem o.g. Thema auseinandersetzt.

Aus dem Datenkollektiv unserer prospektiven Langzeitstudie zum Gebrauch der symptothermalen Methoden nach den Richtlinien der natürlichen Familienplanung konnten eine beträchtliche Anzahl von Teilnehmerinnen ausgewählt werden, welche die orale Kontrazeption beendet haben und zu den symptothermalen Methoden gewechselt sind. Diese Gruppe wurde einem Kontrollkollektiv gegenübergestellt, welches nie zuvor hormonelle Verhütungsmaßnahmen nutzte und mit der Studiengruppe in Alter und soziodemographischen Daten annähernd vergleichbar ist. In beiden Gruppen wurden Daten des Zykluskalenders, sowie die Symptome der Selbstbeobachtung (Temperaturhochlage, Zervixschleimsymptom, Autopalpation der Portio sowie Zyklusberechnung) analysiert.

Die Behauptung einer unpräzisen Übereinstimmung zwischen den Symptomen der Selbstbeobachtung zur Bestimmung der Zyklussituation und der vergleichbaren hormonellen Messung zum Ovulationszeitpunkt, wie sie einst Dennerstein beschrieben hat ist überholt und falsch. Ganz im Gegenteil konnte mehrfach bewiesen werden, dass durch tägliches Beobachten und Registrieren von körperlichen Veränderungen, resp. Temperaturhochlage, Schleimsymptom und Mittelschmerz mittels eines standardisierten Schemas, wie nach der NFP-Methode empfohlen, eine zuverlässig genaue Bestimmung des Ovulationszeitpunktes (89 % Koinzidenz mit sowohl sonographisch als auch hormonell [LH Spitzenmessung im Urin + 1 Tag] gemessene Ovulation [+/- 1 Tag]) gemacht werden kann. Zudem kann ein Fruchtbarkeitsfenster innerhalb des Zyklus angegeben werden, in dem eine Schwangerschaft forciert oder zuverlässig verhindert werden kann^{11,13,15}. Gut instruierte Teilnehmerinnen sowie

eine gute Erfassung der Zyklusdaten und die Supervision durch erfahrene NFP Berater über viele Jahre garantieren in dieser Studie die Validität der verwendeten Daten.

Andererseits muss bei unserem Studienkollektiv hingewiesen werden, dass wir innerhalb der „post-pill“ - Gruppe nicht die Zyklusdynamiken vor und nach dem Absetzen bei den gleichen Teilnehmern gemessen wurde. Die Daten sind zum Zeitpunkt des Einstiegs in NFP daher nur prospektiv erfasst worden. Wir haben innerhalb des Studienkollektivs alle Frauen ausgeschlossen, die orale Kontrazeptiva aus medizinischer Indikation und nicht rein als hormonelle Verhütung verschrieben bekommen haben.

In der Literatur war die Wiederkehr der Ovulation nach Beendigung mit der oralen Kontrazeption verschiedenst diskutiert worden. Anfängliche Studien berichten von einem schnellen Wiedereinsetzen der Menstruation und der Ovulation. Später wurden Verzögerungen des Ovulationszeitpunkts und Veränderungen des Zyklusmusters bekannt²⁵. Die „post-pill“ Amenorrhoe wurde als neues Krankheitsbild definiert⁶. Prospektive Studien errechneten Inzidenzwahrscheinlichkeiten von 0.2 bis 2.2 % das eine solche, durch hormonelle Antikontrazeptiva bedingte, Amenorrhoe auftritt²⁷. Wir finden in unserem Studienkollektiv einen Anteil von 1.71 % aller Teilnehmerinnen. Es ist bekannt, dass Frauen mit einer positiven Anamnese in Bezug auf unregelmäßige Zyklen häufiger eine „post-pill“ Amenorrhoe entwickeln. Galaktorrhoe in der „post-pill“ Phase ist ein Signum malis ominis für die Hypersuppression der Hypothalamischen-Hypophysären-Achse^{6,27}. Die Studienergebnisse zeigen, das eine reguläre Ovulation mit einer suffizienten Lutealphasenlänge in 68 % der Fälle im ersten Zyklus nach Beendigung der OC einsetzt, ein Indiz für eine adäquate folliculäre Reifung und luteale Eingliederung. Nur 10.24 % aller post-pill Erstzyklen sind eindeutig monophasisch.

Eine weitere wichtige Fragestellung mit welcher der Gynäkologe täglich konfrontiert wird ist unter Berücksichtigung wichtiger Zyklusparameter der Zeitpunkt, ab dem eine Frau, nach Absetzen der Pille, wieder suffiziente Zyklen aufweist, um schwanger zu werden. Vessey et al.²⁹ publizierten Ergebnisse über die Rückkehr der Fertilität nach Beendigung verschiedenster Verhütungsmethoden. Dort wird ein verzögert einsetzender Fruchtbarkeitszeitpunkt von bis zu 30 Monaten nach Absetzen der OC beschrieben. Jedoch der Vergleich mit jüngeren literarischen Daten zeigt Widersprüche. Bracken et al.⁵ fanden eine signifikante Verlängerung bis zu 6 Monaten in einer Vergleichsstudie zwischen 248 OC Benutzerinnen und einer Kontrollkohorte von Frauen, welche andere Methoden der Verhütung beendet hatten. Dieser Effekt steht im direkten Zusammenhang mit der verwendeten Östrogenmenge. Chasan-Taber⁷

und seine Mitarbeiter nutzen die Daten der „Nurses Health Study II“ in welcher 116686 Krankenschwestern untersucht wurden. In dieser Fall-Kontrollstudie analysierten die Autoren ein multivariates Risiko der ovulatorisch bedingten verzögerten Fertilität von 1.2 (95 % CI 0.7-1.9) nach Absetzen hormoneller oraler Kontrazeptiva. Offensichtlich konnte jedoch kein signifikanter Trend für ein erhöhtes Risiko zur Dauer der Einnahme, bzw. einer Altersabhängigkeit (bezogen auf jüngere TN) festgestellt werden. Unser Datenumfang ist leider zu klein um weitere Beweise zu dieser Fragestellung zu liefern. Jedoch der hohe Anteil an ovulatorisch und lutealen suffizienten Zyklen im ersten Zyklus nach Absetzen der hormonellen oralen Kontrazeption stützt indirekt Thesen, die gegen eine multivariate Genese der Verzögerung des Fruchbarkeitszeitpunktes nach Absetzen der Pille propagieren. Ein Grund für die Verzögerung könnte bei, im Umgang mit den sympto-thermalen Methoden, unerfahrenen Paaren mit positiven Kinderwunsch der Umgang mit den symptomatischen Fruchbarkeitszeichen (Zervixschleim, Temperaturhochlage) sein. Nach Absetzen der Pille kann im ersten Zyklus eine späte Ovulation und damit ein verschobenes Fruchbarkeitsfenster von solchen Paaren nicht richtig interpretiert und suffizient genutzt werden.

Was ist mit den kleineren Veränderungen des Zyklus, mit denen sich der Gynäkologe in der täglichen Praxis auseinandersetzen muss? Neue prospektive Daten sind in der Literatur nicht verfügbar. Larsson²⁰ publizierte seine Beobachtungen nach OC Beendigung über einen Zeitraum von drei Zyklen anhand von 516 Frauen. Der erste Zyklus in der Gruppe der Frauen mit regelmäßiger Blutung war im Durchschnitt annähernd 6 Tage länger als die folgenden beiden Zyklen, welche nahezu die gleiche Dauer hatten wie vor OC Medikation. Leider wurden keine statistischen Analysen durchgeführt. Andere Studien aus den 60er Jahren untersuchten kleinere Gruppen²⁵. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die Zykluslänge signifikant (mehr als 6 Tage) verlängert ist als in der Kontrollgruppe. Wir konnten eine Signifikanz bis in den 9. Zyklus beweisen, die auch zu diesem Zeitpunkt 1.5 Tage länger ist, als der Vergleichswert in der Kontrollgruppe. Wie beschrieben, ist die Verlängerung des Zyklus direkt abhängig von einer verlängerten Follikularphase (statistisch bis zum 8. Zyklus) bei annähernd normaler Lutealphasendauer (leichte, aber bis in den 7. Zyklus signifikant verkürzt, jedoch stets > 10 Tage). Weiterhin zeigt der Schleimhöhepunkt signifikante Verzögerungen innerhalb des Zyklus bis in den 9.ten Folgezyklus. Diese Resultate repräsentieren die zuvor hormonell unterdrückte und später neu wieder eingetretene hypothalamische Sensitivität. In der Gesamtverteilung innerhalb eines Zyklus sind signifikant in der „post-pill“ Gruppe bis in den 6. Zyklus mehr lange (>35 Tage) Zyklen, sowie mit einer Lutealphaseninsuffizienz bis zum 7. Zyklus gemessen worden. Obwohl sich für die Lutealphase in Zyklus 3 und 4 eine geringe Differenz der Datenlage zur Kontrollgruppe zeigt

und hier nicht eindeutig eine statistische Signifikanz beweisen werden konnte, zeigt sich jedoch global über alle Zyklen ein Trend bis in den 7. Zyklus hinein. Lutealinsuffizienzen kommen sowohl in den langen (>35 Tage) als auch in den „normalen“ Zyklen vor. Der höhere Anteil der Lutealphaseninsuffizienz ist das Ergebnis einer gestörten folliculären Reifung²³, welche eindeutig häufiger in der post-pill Situation in den ersten 7 Zyklen zu finden ist. Interessanterweise sind nahezu 12 % aller Referenzzyklen, bezogen auf die in dieser Studie genannten Definitionen zur Lutealphase, insuffizient. Die in der Literatur erwähnten Zahlen variieren in verschiedenen Ausmaßen². Alle größeren Zyklusstörungen (Zykluslänge >35 Tage, Lutealphase weniger als 10 Tage mit erhöhter Temperatur oder anovulatorischen Zyklen) näherten sich ab dem 7. Zyklus der normalen Hintergrundwahrscheinlichkeit, repräsentiert durch die Kontrollgruppe. Jedoch ist hierbei zu bemerken, dass die Anzahl der Teilnehmerdaten ab dem 7. Monat geringer werden und daher eine statistisch signifikante Aussage nicht mehr getroffen werden kann. Tendenziell zeigen sich die kleinere Zyklusstörungen zwar nicht signifikant, aber doch häufiger in der „post-pill“-Gruppe und zwar über ein Jahr hinaus.

Unsere Ergebnisse sind für die Anwendersicherheit der sympto-thermalen Methode der NFP sehr wichtig. Die Verlegung der Ovulation auf einen im Zyklus späteren Zeitpunkt hat Einfluss auf das Regelwerk der NFP. Die Berechnungen zum Pearl-Index zeigen ebenfalls, dass die aktuelle NFP Methode (STM) eine gebrauchsfähige alternative Familienplanungsmethode nach Absetzen der Pille ist, welche sich effektiv im täglichen Leben bewährt hat ohne erhöhtes Risiko an unbeabsichtigten Schwangerschaften.

Im Anschluss folgen spezielle Erläuterungen zu verschiedenen Punkten, die in der Diskussion bereits im Kontext erwähnt wurden, jedoch nochmals isoliert dargestellt werden sollten:

4.1 Natürliche Schwankungen der Zykluslängen

Eine groß angelegte Zyklusstudie⁸ aus den 70er Jahren ergab, dass die Mehrheit der Frauen (unserem Referenzkollektiv entsprechend) beachtenswerte Schwankungen in der Zykluslänge hatten. In der Altersgruppe der 25-34 Jährigen waren fast 20 % der Zyklen kürzer als 25 Tage oder länger als 32 Tage. Unser Referenzkollektiv zeigt einen Anteil von 15,21 % bis 23,8 % der Zyklen mit einer Dauer bis 25 Tagen oder länger als 35 Tagen. Nähere Angaben sind aus den entsprechenden Tabelle und Abbildungen zu entnehmen. Es ist ein natürlich vorkommender Schwankungsbereich in der untersuchten Population festgestellt worden. Dieser zeigt sich in seiner Ausprägung über die Zeitachse beständig. Unser Studienkollektiv, die "post-pill" Gruppe hingegen weist einen asymptotischen Abfall der langen und

amenorrhoeischen Zyklen (>35 Tagen) auf. Ab dem 5.ten Zyklus lässt sich statistisch kein Unterschied mehr mit einem Vertrauensintervall von 95 % nachweisen. Ebenso zeigen die kurzen Zyklen eine asymptotische Zunahme an die natürliche Schwankungsbreite von ca. 10 bis 15 %.

4.2 Literaturdaten anderer Autoren zum post-pill Kollektiv

Die Studie von Ulf Larsson ²⁰, in welcher die ersten drei Zyklen nach Absetzen oraler Kontrazeptiva untersucht werden, geht von ähnlichen natürlichen Schwankungen aus. Jedoch zeigte sich in der untersuchten Kollektiven, dass sich der Zykluslängenmittelwert mit fortlaufender Zykluszahl reduziert. Jeder vorhergehende Zyklus war im Schnitt länger als der folgende. Ähnliche Resultate können in dieser Studie bestätigt werden. Ulf Larsson unterteilte sein Kollektiv in eine Gruppe I, welche durch Teilnehmerinnen charakterisiert ist, die eine anamnestic Schwankungsbreite von maximal 7 Tagen in den einzelnen Zyklen aufwiesen. Gruppe II zeichnet sich durch eigene Angaben der Testpersonen aus, sie hätten zuvor unregelmäßige Zyklen.

Zyklus	Post-pill	Group I+II	Group I	Group II	Referenz
1	34,58	36,75	36	41	30,31
2	32,48	30,93	29,9	36,8	29,97
3	33,51	30,75	29,6	37,3	30,24
Teilnehmer (n)	175	508	432	76	284

Tabelle 38 Literaturdaten anderer post-pill Studien “post-pill” und Referenz aus unserer Studie

Die zuvor dargestellten Studienergebnisse zeigen nach Absetzen der oralen Kontrazeption eine Adaptation an die Rhythmik des Referenzzyklus. In unserer Arbeit ist ein Referenzkollektiv herangezogen worden, um die natürlich vorkommenden Schwankungen von den Effekten einer hormonellen Anpassung des Körpers nach Absetzen der Östrogen- und Progesteronhaltigen Kontrazeptiva im statistischen Sinne zu differenzieren. Sowohl unsere Studie, als auch die oben genannten Studien lassen folgende Aussagen zu:

- Die Zykluslänge der „post-pill“ Gruppen verringert sich von Zyklus zu Zyklus und nähert sich approximativ einem niedrigen Wert, welcher jedoch selbst natürlichen Schwankungen unterworfen ist.
- Die Standardabweichungen reduzieren sich von Zyklus zu Zyklus, d.h. im Vergleich mit den natürlichen Schwankungen der Referenzgruppe zeigt sich eine größere

Streuung der Einzelwerte, die sich jedoch mit fortlaufender Zykluszahl auf Werte der Referenzgruppe ab dem 9.ten Zyklus annähern. Dieses Phänomen ist folglich nicht mit der natürlichen Varianz erklärbar, sondern hierbei muss sich auf ein „post-pill“ Effekt berufen werden.

4.3 Literaturdaten anderer Autoren zum Referenzkollektiv

Zum Ovulationszeitpunkt sind literarische Daten spärlich gesät. Für das Referenzkollektiv lassen sich Daten vergleichen, jedoch für die Longitudinaldynamik des „post-pill“ Kollektivs ließen sich keine Parallelen in der Literatur finden.

Vergleichsdaten des Referenzkollektivs			
	Referenzkollektiv	Dennerstein ⁹	Total European NFP Centres
Zykluslänge	29,53 [SD 5,23]	28,02 [SD 3,03]	29,00 [SD 4,26]
Follikelphase	17,21	15,28	16,60 [SD 4,26]
Lutealphase	12,32	12,74	12,40 [SD 2.36]
	SD siehe Kapitel	Gesamt keine SD	

Tabelle 39 Literaturdaten dem Referenzkollektiv entsprechend

Die Aussage der Dennerstein-Studie^{8,9} über eine Verkürzung der Zykluslänge mit dem Alter, ein früheren Ovulationszeitpunkt, sowie eine Verkürzung der Lutealphase kann auch in dieser Studie bestätigt werden. Bei allen Messungen bezüglich Zykluslänge, Ovulationszeitpunkt, sowie Lutealphasenlänge und auch Follikelphasenlänge ist eine Reduzierung nachweisbar.

4.4 Alterseinfluss auf die Stabilität der Zyklen

In der Studie nach Dennerstein⁹ müsste folglich eine „ältere“ Gruppe stabilere Zyklen aufweisen. In unseren Untersuchungen sollte erwartet werden, dass die im Schnitt um fast 1 Jahr ältere „post-pill“ Gruppe stabilere Mittelwerte (ausgedrückt in der SD) aufweist. Die Zyklusschwankungen, inkl. deren damit verbunden Variablen deuten auf einen „post-pill“ Effekt hin.

4.5 Zusammensetzung oraler Kontrazeptiva und post-pill Zyklusstörungen

In dieser Arbeit konnte auf Grund des vorhandenen Datenmaterials leider keine Aussagen über Vor- und Nachteile von Zusammensetzungen verschiedener oraler Kontrazeptiva im Bezug auf Zyklusstörungen nach Absetzen der Pille gemacht werden. Die Studie von Garamvöglyi¹² deutet Vorteile von Zwei-Phasen-Präparaten gegenüber der Monophasen-Präparate an. An einem Kollektiv von 152 Patientinnen im Alter von 18 bis 36 Jahren, die nach Absetzen der Pille schwanger geworden sind, stellte sich heraus, dass sowohl bei

Rückkehr des normalen Ovulationszyklus, dem Zeitpunkt des Einstellens der Monatsblutung und der Diagnose der Schwangerschaft Vorteile bei dem Biphasenpräparat, in diesem Fall Anteovin[®], zu sehen sind. Weiterhin wurden nach Medikation 75 bis 90 % der Frauen nach ca. einem Jahr schwanger. Eine Übersicht der anamnestisch erhobenen Präparate zur oralen Kontrazeption, welche vor Einstieg in die Studie verwendet wurden, sind unter Punkt 2.8 dieser Studie zu finden. Es zeigte sich jedoch dass Zyklusstörungen nach Absetzen der oralen Kontrazeptiva zum größten Teil reversible Probleme sind, welche bis zum 9. Monat signifikant feststellbar sind und auch in späteren Zyklen (nicht signifikant) vorliegen.

4.6 Fertilitätsrückkehr nach Absetzen der Pille

Bell³ untersuchte 10 TN 2 Zyklen lang nach Absetzen der hormonellen Verhütung. Es wurden nur wenige Abweichungen von den „natürlich“ vorkommenden Schwankungen innerhalb der Zykluslänge gefunden. Diese sind außerdem hauptsächlich für den ersten Zyklus beschrieben worden. Unsere Studie hat eine Ausdehnung der Zykluslänge bis zum einschließlich 8.ten Monat signifikant darstellen können. Leider können durch den Aufbau der Datenbank, bzw. durch die Übertragung auf ein neues Computersystem keine Aussagen über die Zyklusanamnese vor Beginn der oralen Kontrazeption gemacht werden.

In einer Studie über die Verzögerung einer Empfängnis nach Medikation mit oralen Kontrazeptiva wurde anhand von 248 TN beschrieben, dass im Vergleich mit anderen Verhütungsmethoden eine zeitliche Differenz von im Mittel fast 2 Monaten besteht. Das dort genannte Referenzkollektiv wurde im Schnitt nach 3.64 Zyklen schwanger, die „post-pill“-Gruppe erst nach 5.88 Zyklen. „Oral contraceptive use was associated with significant reductions in conception for each of the first six cycles after discontinuation“⁵. Weiterhin wurde in dieser Studie erarbeitet, dass die Empfängniswahrscheinlichkeit mit der Östrogendosis der Pille negativ korreliert, d.h. je höher die Dosis, desto später die Empfängnis nach Absetzen der Medikation.

In einer in Thailand gestarteten Studie zur Untersuchung der Fertilitätsrückkehr nach Absetzen der Pille an 437 Frauen zeigte sich, dass „*Conception rates were reduced during the first 2 months after stopping the pill, and the median delay prior to conception was approximately 3 months...*“²²

In der 1997 publizierte Studie von Chasan - Traber et al. wird auf ein nicht signifikantes aber statistisch feststellbares erhöhtes Risiko einer ovulatorisch bedingt verzögerten Schwangerschaft hingewiesen.⁷ „...the authors found that the multivariate relative risk for ovulatory causes of delayed fertility was 1.2 (95% confidence interval 0.7-1.9) for ever users.

There was no statistically significant trend of increasing risk with increasing duration of use and younger age at first use.“ Alle drei Studien machen Aussagen über Empfängniswahrscheinlichkeiten, bieten jedoch wenig Daten über die Zyklusverläufe. In unserer Studie zeigte sich, dass 51,4 % aller Zyklen nach dem Absetzen oraler Kontrazeptiva völlig unauffällig sind. Weiterhin finden sich im ersten Zyklus 68 % vollwertige Ovulationen. Schwere Zyklusstörungen sind signifikant bis in dem 9. Zyklus häufiger, leichte bis in den 9. Zyklus. Asymptotische Annäherung der Standardabweichung an Werte des Referenzkollektivs und damit eine vergleichbare Stabilität der Zyklen sind ab dem 9. Zyklus auszumachen.

4.7 Das Krankheitsbild der post-pill Amenorrhoe

Das Krankheitsbild der „post-pill“ Amenorrhoe, d.h. dass nach Absetzen der Pille der normale Menstruationszyklus für mindestens 90 Tage ausbleibt, kommt in unserer Studie bei 175 post-pill Teilnehmerinnen nur 3-mal im ersten Zyklus vor (1,71 %) vs. keiner Teilnehmerin im Referenzkollektiv (0 %) vor. Es finden sich bis einschließlich des 5. Zyklus signifikant vermehrt Zyklen mit amenorrhoeischen Phasen, bzw. verlängerter Zyklusdauer (>35 Tage). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Studie aus dem Jahre 1967 von Rice-Wary et al.²⁵ bei der 125 Frauen untersucht wurden, welche bis zu 76 Zyklen oral verhütet hatten. Hier wurden 2 Fälle einer „post-pill“ Amenorrhoe gefunden, die bis zu 180 Tagen anhielten. Wie in unserer Studie, war auch hier leider keine Zyklusanamnese von Zeiten vor der Pilleneinnahme bekannt. In der Studie von Ulf Larsson^{3,20} wurden 4 Personen mit einer „post-pill“ Amenorrhoe beschrieben, von denen jedoch 3 schon vor Absetzen der Pille irreguläre Menstruationszyklen aufwiesen. Eine Publikation aus dem Jahre 1977, die sich speziell mit der Pathogenese der post-pill Amenorrhoe auseinandersetzt kommt zu folgenden Schluss: *„The incidence of previous oligomenorrhea and late menarche was high in both groups...“* {Van-Campenhout, Blanchet, et al. 1977 ID: 7}. Der geringe prozentuale Anteil von 1,71 % einer post-pill Amenorrhoe in unserer Studie lässt folgende Aussage zu:

- Ein großer Teil der „post-pill“ Amenorrhoen ist bedingt durch schon gegebene Zyklusunregelmäßigkeiten. Der weitaus geringere Anteil kann u.U. als Effekt der hormonellen Einwirkung in das Zyklusgeschehen betrachtet werden, wobei die Wahrscheinlichkeiten so gering sind, dass real existierende Krankheitsbilder in hormonellen Regelkreisläufen zunächst genau abgeklärt werden sollten.

4.8 Empfehlung zur Definition der fruchtbaren Phase nach Absetzen der Pille

Die Empfehlungen der NFP Forschungsgruppe besagen, dass eine Frau, die ihre Pille abgesetzt hat, erst nach 15 Zyklen von der 5-Tage-Regel auf die Minus-8-Regel wechseln

sollte. In diesem Fall werden wegen möglicher Zyklusregulierung die ersten drei Zyklen nicht berücksichtigt, sondern erst die folgenden 12 zur Analyse der sogenannten "frühesten 1.sten höheren Messung" herangezogen. Das Erlernen von NFP nach Absetzen der Pille kann wegen einiger Zyklusbesonderheiten Probleme bereiten und zumindest anfänglich die Akzeptanz der Teilnehmerin beeinflussen. Teilnehmerinnen mit stabilen Verläufen in den ersten drei Zyklen sollten wie gewohnt die o.g. Regel befolgen.

Unsere Studie jedoch hat gezeigt, dass in jedem Parameter sich signifikante Unterschiede des „post-pill“ Kollektives bis einschließlich des 6. Zyklus ergeben haben. Darauf begründet sich, einen Wechsel auf die sog. Minus-8-Regel erst nach 18 Monaten einzuleiten, wenn es Zyklusunstimmigkeiten in den ersten drei Folgezyklen nach Absetzen der Pille für die individuelle Frau gegeben hat. Werden keinerlei medizinische Probleme im Zyklusblatt festgestellt, so sollten bei Berücksichtigung der momentanen Gebrauchssicherheit die z.Zt. empfohlenen Methoden der NFP weiter angewendet werden.

4.9 Schlussfolgerung

Zyklusstörungen nach Beendigung der OC sind reversible, jedoch der Erholungszeitraum der Hypothalamus – Hypophysen – Ovar - Achse braucht bis zu neun Monaten (signifikant) oder auch länger (nicht signifikant) um ein dem Referenzkollektiv ähnliches Hintergrundrisiko zu erreichen. Schwere Zyklusstörungen (Zykluslänge > 35 Tage oder Lutealphase weniger als 10 Tage mit Temperaturhochlage oder monophasische Zyklen) können bis in den 7 Zyklus erwartet werden. Jedoch über 52 % aller Erstzyklen nach Absetzen der hormonellen oralen Kontrazeption zeigen Ovulation mit suffizienter Lutealphase. 10.24 % aller Erstzyklen sind eindeutig monophasisch. Die Häufigkeit der Post-pill Amenorrhoe beträgt 1.17 %. Diese Ergebnisse werden dem Gynäkologen in der Evaluation und Beratung von Paaren mit Kinderwunsch nach Absetzen der Pille helfen. Auf der anderen Seite geben, bei Anwendung der NFP Regeln, die o.g. Ergebnisse einen Leitfaden für die Anwendung der NFP Regeln nach Absetzen der Pille.

5. Definitionen

Der Zyklus

Ein Zyklus wird als Zeitraum zwischen zwei konsekutiven Perioden definiert, wobei als Tag 1 der Tag definiert ist, an welchem erstmals Menstruationsblut auftritt. Der Tag vor dem Auftreten der Menstruation markiert das Ende eines Zyklus.

Follikelphase

Die Dauer der Follikelphase wird mit dem Auftreten der ersten höheren Messung der Basaltemperatur abzüglich eines Tages festgelegt (Follikelphase = + 1hM - 1)

Lutealphase

Auf der Temperaturkurve markiert der erste Tag der Temperaturhochlage den Beginn der Lutealphase.²⁴

Die Lutealphasenlänge wird durch Subtraktion der ersten höheren Messung von der Gesamtzykluslänge.

Lutealphase = (Zykluslänge – 1hM +1)

Regelmäßige Zyklen

Ein regelmäßiger Zyklus ist dann vorhanden, wenn 80% aller Zyklen einer Frau nur um 5 Tage variieren ¹⁵

6. Veröffentlichungen, Abstrakte und Artikel

Freiburg 2001

Zyklusverhalten bei Wechsel zur Natürlichen Familienplanung nach Absetzen von oralen Kontrazeptiva

Frank-Herrman P., Freundl G., Gnoth Ch., Godehardt E., Schmoll A.

Frauenklinik des Lehrkrankenhauses Düsseldorf Benrath

22 % aller Teilnehmer des Forschungsprojektes Natürliche Familienplanung (NFP), die einen Einführungskurs besucht haben, sind Frauen die zuvor mit oralen Kontrazeptiva verhütet haben. In unserer Studie untersuchten wir 175 Patienten, deren Zyklusdaten innerhalb der ersten 4 Wochen nach Absetzen der Ovulationshemmer erfasst worden sind. Ein weiteres Vergleichskollektiv mit 284 Personen, welche als Neueinsteiger ohne vorherige hormonelle Kontrazeption in das Projekt eingestiegen sind, wird mit der „post - pill“ - Gruppe zum statistischen Vergleich herangezogen.

Fragestellung: Wie sieht die Zyklussituation und die Rückkehr der Fruchtbarkeit post pill anhand der Zyklusparameter aus, welche die Frauen selbst beobachten können (Temperaturverlauf, Zykluslänge, Zervixschleimmuster, Follikel- und Lutealphasenlänge, etc.), und welche Konsequenzen ergeben sich daraus für Akzeptanz und Effektivität der NFP.

Methode: In einer prospektiven Studie wurden verschiedene Parameter von 3048 Zyklen der „post - pill“ - Gruppe mit 6251 Zyklen des Referenzkollektivs unter längs- und querschnittsanalytischen Gesichtspunkten bewertet.

Ergebnisse: 53 % aller post-pill Einsteiger haben schon im ersten Zyklus unauffällige Zyklusparameter. Dieser Anteil steigert sich im dritten Zyklus auf 77% und im sechsten Zyklus auf 89 %. Der Median der Zykluslänge im ersten Zyklus beträgt 32 Tage vs. 29 Tage. Zykluslänge und Temperaturverlauf sind bis zum 8. Zyklus in der „post - pill“ - Gruppe signifikant ($p < 0,05$) prolongiert als in der Kontrollgruppe.

Störungen mit Angabe eines “nicht-biphasischen” Zyklus konnten bis einschließlich des 3. Zyklus analysiert werden. Der Monophasenanteil im ersten Zyklus beträgt bei der „post - pill“ - Gruppe 14.86 % vs. 6.32 % bei dem Referenzkollektiv. Erst ab dem 4. Zyklus unterschreitet die „post - pill“ - Gruppe den 10 % Monophasenanteil. Die Lutealphasenlänge zeigt bis in den 6. Zyklus nach Einstieg einen Mittelwert < 12 Tagen vs. > 12 Tagen bei dem

Kontrollkollektiv. Dagegen zeigen die Follikelphasenlängen im ersten Zyklus eindeutige Zeitraumverlängerungen von 22 Tagen vs. 17 Tagen (Mittelwert) die bis in den 7. Zyklus signifikant verlängert sind.

Schwerwiegende Störungen der ersten höheren Messungen > 25 Tage sind einschließlich des 8. Zyklus erfasst worden, wobei deren Anteil von 24 % auf 8 % in diesem Zeitraum abnimmt vs. 8% im Mittel bei dem Normalkollektiv.

Schlussfolgerung: Das Erlernen von NFP nach Absetzen der Pille kann wegen einiger Zyklusbesonderheiten Probleme bereiten und zumindest anfänglich die Akzeptanz der Teilnehmerin beeinflussen. Die einzelnen Parameter zeigen eine deutliche Tendenz sich mit Anzahl der Zyklen an die Durchschnittswerte des Normalkollektivs anzupassen.

ESHRE 2001

Cycle characteristics after discontinuation of oral contraceptives

Gnoth, C., Frank-Herrmann, P., Freundl, G., Schmoll, A., Godehardt, E.

Department of Reproductive Medicine and Gynaecological Endocrinology and Institute of Natural Family Planning of the Heinrich-Heine University of Duesseldorf

Frauenklinik des Städt. Krankenhauses Düsseldorf-Benrath gGmbH

Urdenbacher Allee 83

40593 Duesseldorf

Germany

ph: + 49-211-997-1441

fax: + 49-211-997-1442

e-mail: gnoth@uni-duesseldorf.de

Introduction: Nearly 60% of the women between 20 and 40 years of age choose oral contraceptives (OCs) for contraception in Germany. The question of how long effects of oral contraception (OC) on natural cycles can be expected after discontinuation arises. Since more than 15 years a prospective long-term study on the use of natural family planning (NFP) in Germany is ongoing. Up to now more than 30.000 NFP cycle charts were collected from more than 1400 women. Natural family planning is cycle monitoring by self-observation of mainly cervical mucus and basal body temperature for either contraception (sympto-thermal method (STM): self-observation and calculation rules) or to achieve a pregnancy. 22% of the participants started with the STM of natural family planning after discontinuation of oral contraception before study entry. Self-observation with NFP allows reliable ovulation detection as we have shown previously. Therefore NFP cycle charts are a valuable tool to address the problem of effects of oral contraception on natural cycles after discontinuation. This is of importance for the efficacy of the STM as well as for counselling couples who wish to conceive and in case of cycle disturbances post pill. Interestingly, very few new data on this subject is existing although this is a problem of daily actuality in primary gynaecological care and infertility care as well.

Material and Methods: In an ongoing prospective study on the use of natural family planning in Germany 175 women have been observed for 3048 cycles immediately after having discontinued oral contraceptives (post pill group). They have been compared to a

control group of 284 women observed for 6251 cycles, who had never taken oral contraceptives before. Differences in cycle length, length of follicular and luteal phase, cervical mucus pattern and basal body temperature curves (BBT) were compared by analysis of variance for longitudinal and by Student's *t*-test for cross-sectional views.

Results: Both groups were comparable in age (post pill: 26.25 ± 4.47 years, control: 25.29 ± 4.13 years) and sociodemographic structure. Most of the women in the post pill group (74%) used OCs containing 30-37 μg ethinylestradiol. They had taken OCs for at least 6 months up to several years. 68% of all first cycles after discontinuing OCs were ovulatory with sufficient luteal phases: biphasic with a length of the luteal phase of ≥ 10 days of elevated temperature. 51,4% of all first cycles post pill additionally were shorter than 35 days. However, for the total post pill group the cycle length was significantly prolonged up to the 9th cycle. From the first cycle after discontinuation of OC onwards the length of the luteal phase seemed to be shorter compared to the control group but this was not statistically significant ($11,25 \pm 2.75$ vs. $12,11 \pm 2.55$ days of elevated temperature). However, significantly more luteal phases were insufficient (BBT: less than 10 days of elevated temperature) in cycles no. 1, 2, 5, 6 and 7 post pill. The follicular phase was prolonged up to the 8th cycle. The peak mucus symptom (last day of highly fertile mucus) appeared significantly later in the post pill group up to cycle no. 9. Major cycle disturbances (cycle length >35 days, luteal phase of less than 10 days of elevated temperature or anovulatory, monophasic cycles) were significantly more frequent in the post pill group the 7th cycle. A post pill amenorrhoea (no bleeding for > 90 days) we found in only 1.71%. Statistically non significant effects (due to the small data base of continuously recorded cycle charts beyond no. 12) on the variables were observed up to more than one year (cycle no. 15).

Conclusions: More than 50% of all first cycles after discontinuation of OCs are normal: ovulatory and shorter than 35 days. Cycle disturbances after discontinuing OC were reversible but the time of regeneration took up to 9 months (significantly) or even longer (not significantly). These results will help to counsel couples who wish to conceive after discontinuing OC or who want to continue contraception with alternative methods.

Cycle characteristics after discontinuation of oral contraceptives

Abstract: Nearly 60% of the women between 20 and 40 years of age choose oral contraceptives (OCs) for contraception in Germany. In an ongoing prospective study on the use of natural family planning in Germany 175 women have been observed for 3048 cycles immediately after having discontinued oral contraceptives (post pill group). They have been compared to a control group of 284 women observed for 6251 cycles, who had never taken oral contraceptives before. Both groups were comparable in age and sociodemographic structure. 68% of all first cycles after discontinuing OCs were ovulatory with sufficient luteal phases. However, for the total post pill group the cycle length was significantly prolonged up to the 9th cycle. Significantly more luteal phases were insufficient post pill. Major cycle disturbances (cycle length >35 days, luteal phase of less than 10 days of elevated temperature or anovulatory cycles) were significantly more frequent in the post pill group up to the 7th cycle. **Conclusions:** Cycle disturbances after discontinuing OC were reversible but the time of regeneration took up to 9 months (significant) or even longer (not significant). These results will help to counsel couples who wish to conceive after discontinuing OC or who want to continue contraception with alternative methods.

Introduction:

In western societies oral contraceptives (OCs) are widely spread and the first choice for contraception in Germany. Nearly 60% of the women between 20 and 40 years of age choose OCs for contraception in (Kluge and Sonnenmoser, 2000). OCs are one of the best examined and most frequently used drugs at all used by young and healthy women for years. Since their introduction in the sixties countless studies were performed and published to study effectiveness and safety of this method of contraception. In the last two decades research concentrated on the introduction of new progestins and on major side effects as vascular coagulation, associations with gynaecological cancer and the return of fertility. All these are factors of major concern probably limiting the use of OCs. Since enough reliable data on these objections is available now OCs are generally regarded as safe drugs when taken after exclusion of contraindications and with regular medical supervision. Compared to these efforts only few and no recent data is published on cycle characteristics after their discontinuation. This is indeed very astonishing as questions associated with OCs discontinuation as well as mistakes of use is of daily importance in primary gynaecological care and infertility care as well.

Natural Family Planning (NFP) is now accepted as a reliable method of contraception in spite of not being widely used (Frank-Herrmann et al., 1991). In Germany we recommend the use of the sympto-thermal method (STM) of NFP which was proven to be the most efficient and reliable method of natural contraception (The European Natural family Planning Study Groups, 1993 and 1999). The STM is recording of the main symptoms of fertility (basal body temperature (BBT) and cervical mucus pattern (CM)) and the application of calculation rules. This cycle monitoring by self-observation allows reliable ovulation detection (Gnoth et al., 1995) and location of the fertile window within the cycle for either contraception or to achieve a pregnancy.

Quite a number of NFP users have used OC before changing to the STM of NFP. NFP cycle charts with detailed recording of BBT and CM offer a valuable basis for research on cycle physiology and pathology because the temperature rise can easily be identified to separate follicular and luteal phase. Together with CM observation a relatively precise location of ovulation is easily possible as well (Gnoth et al., 1995). Therefore the cycle charts are a suitable tool to address the problem of effects of oral contraception on natural cycles after discontinuation (quality and duration of cycle disturbances). This is of importance for the efficacy and the peculiarities for the use of the STM as well as for counselling couples who wish to conceive or in case of continuation of contraception with alternative methods.

Material and Methods:

Study design and volunteers:

Since more than 15 years a prospective observational long-term study on the use of natural family planning (NFP) in Germany is ongoing. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. On the 1st of July 1998 28135 NFP cycles from 1426 women were collected (fixed day of this survey). 22% of them have used OCs before. All women were taught to use the STM of NFP for mainly contraception in training courses by educated teachers for NFP. They entered this study voluntarily after informed consent. Several standardized questionnaires were filled to record all relevant data of medical history, socio-economic and demographic background. The cycle charts of the participating women were collected on a monthly basis. All data were processed with a self-developed database (NFP-DAT, version 1.0) based on MS Access® which guaranteed a maximum of data quality by more than 200 error formulas and automatic follow up of all participants at least every three months (Gnoth et al., 2000).

Out of these 1426 women 175 women were recruited for this survey who entered the study directly after discontinuation of OCs (first bleeding after withdrawal) and successful training course of the STM (postpill group: PP, 175 women). It was a necessary precondition that there was no medical reason or any known cycle disturbances for having received OCs before. To obtain a cohort of suitable and healthy controls out of all remaining women those were selected who never had taken OCs before (control cohort: CC, 284 women) and - in some cases - stopped breastfeeding at least 6 months ago. Common inclusion criteria according to the protocol for both groups were:

- age of the women ≤ 40
- first time use of NFP after successful training course by educated teachers
- no experience with other forms of natural contraception before
- no previous or ongoing diseases probably affecting cycle rhythm
- no previous hormonal treatment

According to the protocol the following parameters were analysed in subsequent cycles of NFP use in both groups:

- cycle length
- first day of the temperature shift (1ts)
- length of the follicular phase: $1ts - 1$
- length of the luteal phase: $\text{cycle length} - 1ts + 1$
- last day of high fertile cervical mucus: peak mucus (pm)
- first day of fertile cervical mucus
- cycle phase: biphasic, monophasic or undetermined
- major cycle disturbance: monophasic cycle or luteal phase < 10 days or cycle-length > 35 days
- regular, ovulatory cycle rhythm: onset of at least three subsequent cycles with a luteal phase of ≥ 10 days

Statistics:

Summary statistics are given as mean \pm SEM. Analysis of variance for longitudinal views was performed taking into account the variability between women and between cycles within

women and Student's t-test for cross-sectional views. Sometimes Fischer's exact - test was applied for additional clarifications. All statistical calculations are based on a 95% confidence interval. The statistical analysis was performed with the help of MS Excel the Statistical Analysis System (SAS) package.

Results:

Cohorts:

175 women of the postpill-group (PP) with a total of 6251 cycles and 284 women of the control-cohort (CC) with a total of 3048 cycles available were analysed. Out of the 175 PP-members and 284 CC-members 85 PPs and 158 CCs have 12 subsequent cycles for observation. The longest observation time in the PP-group is 120 cycles and 158 cycles in the CC.

Oral contraceptives used before:

All women of the PP-group were asked for how long and which type of OCs they have used before. The duration of use ranged from few months up to 13 years (mean 3.5 years). The OCs were classified according to their content of ethinylestradiol and the groups according to the last OC taken. 74.29 % of the PP-women used OCs of a fixed combination of 30-37 µg ethinylestradiol. Only 1.71 % used OCs with 50 µg ethinylestradiol. OCs with 20 µg ethinylestradiol were used by 5,71 % and the 18.29 % used other OCs (sequential preparations of ethinylestradiol and progestins) or there was no information.

Age:

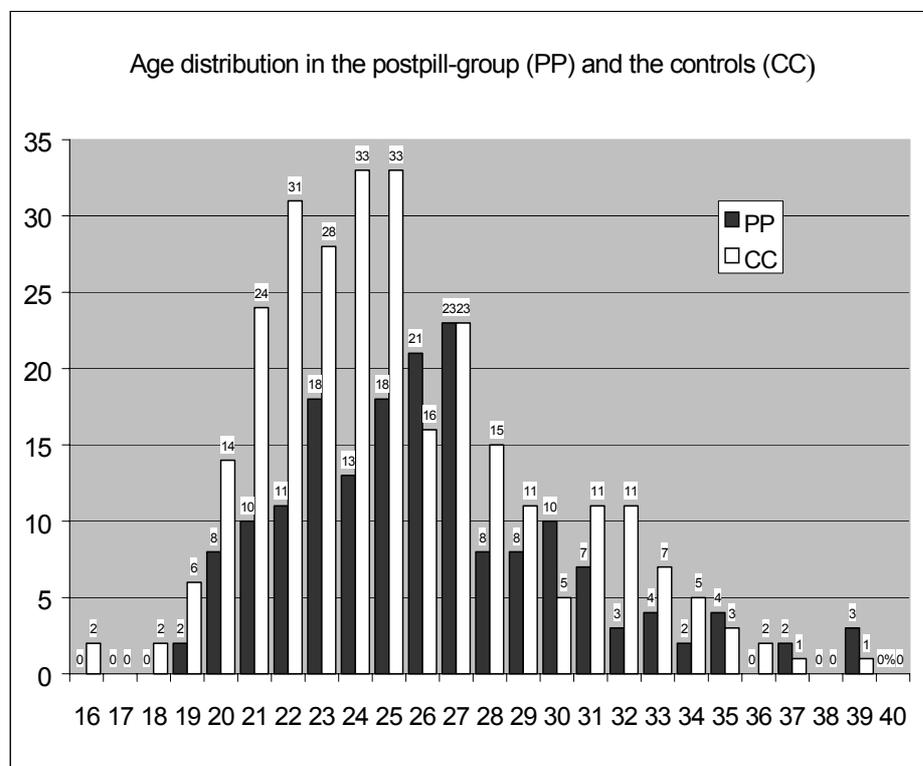


Fig.: 1: Age distribution among the PP- and CC-members: figures of women in different age groups

The mean age in the PP-group is 26.25 ± 4.47 years (mean \pm SEM). The CC is significantly younger, 25.29 ± 4.13 years (mean \pm SEM) (Figure 1).

Demographic description of the cohorts:

About 40 % of the women in both groups of this survey have visited high-school and about 22 % have an university degree. 51% of the PP-women and 60 % of the CC-women are singles. These differences are not significant. Significant more women are working in the PP-group (66%) versus 39% in the CC. Significant more Roman-Catholics we see in the CC.

Cycle characteristics after discontinuation of OCs:

1. *Cycle-length:*

Cycle	Cycle-length				Significant ? (p<0,05)
	PP (n=85)		CC (n=158)		
	mean	SEM	mean	SEM	
1	34,95	14,82	29,32	3,76	yes
2	32,14	8,70	29,57	4,21	yes
3	32,93	12,58	29,89	6,12	yes
4	32,14	16,08	29,81	6,19	no
5	32,62	8,38	29,8	8,22	yes
6	33,22	21,88	29,31	4,64	yes
7	33,86	20,93	29,72	7,02	yes
8	31,50	10,04	29,35	4,41	yes
9	31,48	7,16	29,84	5,38	yes
10	31,34	6,78	30,07	5,63	no
11	30,15	4,32	29,38	4,92	no
12	30,14	5,00	29,33	4,04	no

Tab.1: Cycle-length (acc. to the analysis of variance) in the PP-group and CC after discontinuation of OCs. Significant longer cycles post-pill up to number 9.

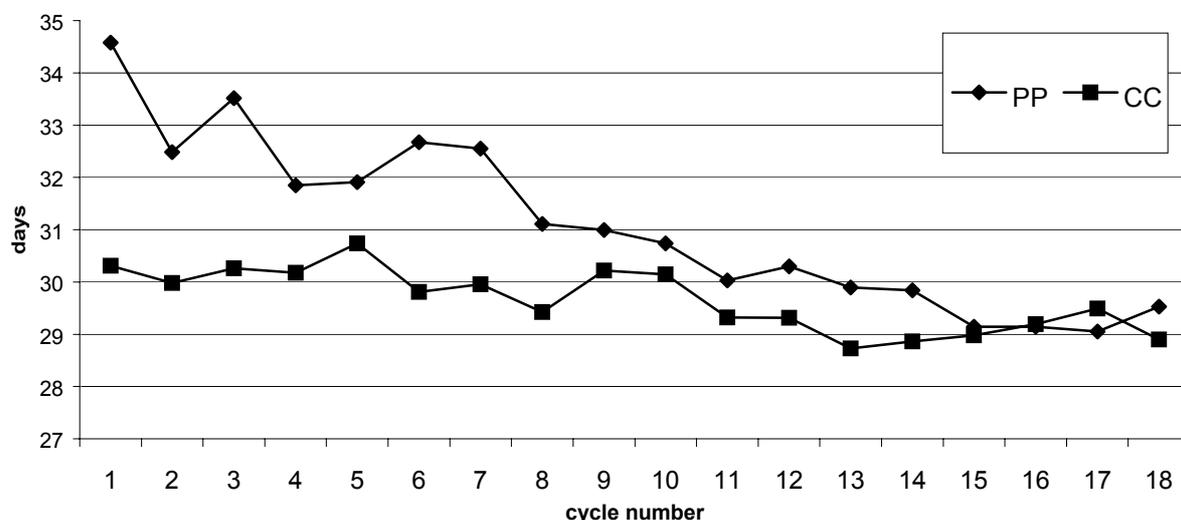


Fig. 2: Cycle-length in the PP-group and CC after discontinuation of OCs in the first 18 months. Significant longer cycles post-pill up to number 9.

Out of the 175 PP-members and 284 CC-members 85 PPs and 158 CCs have 12 subsequent cycles for observation for analysis of variance (longitudinal view). We find significant longer cycles in the PP-group up to number 9 but with declining values (s. Tab. 1 and Fig. 2). For better idea Fig. 2 shows cycle lengths up to 1,5 years. The median of the cycle-length in both groups is 30 and does not decrease during the observation time. Also similar results we obtain when applying the cross sectional view of Student's t-test. We cut off at 12 months of observation because the number of members of each group fall from 175 to 97 in the PP-group and from 284 to 190 in the CC. The part of cycles with more than 35 days (oligomenorrhoea) is about 9 ± 2 % in the CC of healthy women without obvious cycle pathology whereas in the PP-group it is 22,29% in the first cycle. There is a significant difference of long cycles up to cycle 6 (s. Tab. 2, Fischer's exact test) but again with declining values. The part of amenorrhoeic cycles (length > 90 days) is significant higher in the PP-group up to cycle 5 (1.71% versus 0%). Regarding only cycles of an older sub-population with assumed stable cycles in both groups we find similar results with significant longer cycles up to number 5.

Cycle	PP		CC		Significant ? (p < 0,05)
	women (n)	% >35 d	% >35 d	women (n)	
1	175	22,29 %	8,10%	284	yes
2	172	16,28%	8,33%	276	yes
3	173	15,61%	8,96%	268	yes
4	161	14,91%	11,99%	267	no
5	157	19,11%	11,15%	260	yes
6	150	18,67%	8,54%	246	yes
7	136	11,76%	10,97%	237	no
8	124	12,10%	8,33%	228	no
9	118	12,71%	11,93%	218	no
10	111	8,11%	10%	210	no
11	104	11,54%	7,11%	197	no
12	97	12,37%	6,32%	190	no
13	76	6,58%	6,17%	162	no
14	74	6,76%	3,33%	150	no
15	69	4,35%	5,97%	134	no
16	64	3,13%	7,03%	128	no
17	59	5,08%	9,84%	122	no
18	57	3,51%	4,24%	118	no

Tab. 2: Cycles with a length >35 days are significantly more frequent up to cycle number 6 (acc. to Fischer's exact test).

2. First day of the temperature shift (1ts) and follicular phase-length:

The length of the follicular phase is defined to be 1ts - 1. Only cycles can be analysed where undoubtedly a clear day of temperature shift according to the "three over six rule" is visible. This rule defines the day of temperature shift to be the first higher temperature over the highest of six previous lower values. On day three of the temperature rise the value should be at least 0.2 °C higher than the highest of the six low values. A missing temperature shift may be due to a monophasic or undetermined cycle phase or difficult interpretation of the chart because of disturbances of temperature recording. Because of these restrictions only the data of 149 women in the PP-group and 254 women in the CC are at disposal. Out of them 49 PP-women and 76 CC-women have 12 subsequent cycles. The follicular phase of the PP-group is prolonged in the first cycle about 4 days. In both, the analysis of variance and in Student's t-

test, this prolongation is significant up to cycle 7 (s. table 3 and 4). Looking at the cross sectional analysis a prolongation of the follicular phase up to cycle 15 seems to be possible although not all differences are statistical significant. The longitudinal view by analysis of variance is not possible because of the low figures of selectable women.

Cycles without temperature shift we call monophasic. Sometimes cycles are not to classify or there are disturbances of temperature recording. Clear monophasic cycles occur in 3.44% (mean) of all cycles in the CC. In the first cycle after discontinuation of OCs we find monophasic cycles in 10.24% and significant differences in cycle two and three also.

Cycle number	Follicular phase-length (t-test)						Significant ? P < 0,05
	PP			CC			
	women (n)	mean	SEM	women (n)	mean	SEM	
1	149	22,8	15,33	254	17,98	5,26	yes
2	153	20,43	8,5	255	17,66	4,67	yes
3	152	22,06	18,07	246	17,99	6,32	yes
4	152	19,06	6,72	243	17,97	5,92	yes
5	147	20,51	8,06	239	17,31	5,68	yes
6	143	21,41	17,51	227	17,7	5,63	yes
7	124	19,42	7,05	214	17,49	6,96	yes
8	113	19	9,44	205	17,16	4,7	yes
9	113	18,15	4,65	194	17,72	5,21	no
10	101	18,7	5,28	194	17,86	5,28	no
11	100	18,11	4,25	178	16,75	3,84	yes
12	95	18,25	4,81	180	16,75	3,95	yes
13	70	17,54	3,41	143	16,74	4,05	no
14	68	18,32	5,61	137	16,63	3,56	yes
15	65	17,72	3,37	125	16,52	3,61	yes

Tab. 3: Follicular phase-length acc. to the results of the t-test. Significant prolongation up to cycle number 8 after discontinuation of OCs

Cycle number	Follicular phase-length (analysis of PP (n=49))		variance) CC (n=76)		Significant ? (p<0,05)
	mean	SEM	mean	SEM	
1	21,95	12,79	16,95	4,17	Yes
2	18,78	3,94	16,74	3,62	Yes
3	19,73	6,27	16,8	3,86	Yes
4	17,93	3,92	16,71	3,87	Yes
5	19,63	6,15	16,25	3,58	Yes
6	18,45	5,07	16,34	3,13	Yes
7	19,02	6,13	16,46	4,42	Yes
8	18	5,64	16,42	5,16	No
9	18,18	4,09	17,24	4,45	No
10	17,45	3,02	17,14	3,65	No
11	17,38	3,05	16,33	3,76	No
12	17,59	3,09	15,96	3,42	Yes

Tab. 4: Follicular phase-length acc. to the results of analysis of variance. Significant prolongation up to cycle number 7 after discontinuation of OCs.

3. Luteal phase-lengths

The luteal phase-length is calculated as: cycle-length - 1ts + 1. Because of the same restrictions given for the follicular phase only the data of 149 women in the PP-group and 254 women in the CC are again at disposal. Out of them 49 PP-women and 76 CC-women have 12 subsequent cycles. The luteal phase is of great importance because a length of ≥ 10 days proves the ovulatory cycle. The luteal phase represents a undisturbed and competent follicular maturation and is precondition for successful implantation.

Cycle	Luteal phase-length (analysis of variance)				Significant ? (p<0,05)
	PP (n=49)		CC (n=76)		
	mean	SEM	mean	SEM	
1	12,17	2,60	11,47	2,62	no
2	12,47	2,51	11,89	2,09	no
3	12,49	2,21	12,31	2,31	no
4	12,27	2,45	11,93	1,91	no
5	12,55	2,07	11,98	1,97	no
6	12,64	2,06	12,00	2,01	no
7	12,69	2,01	12,02	2,07	no
8	12,77	2,06	12,49	2,22	no
9	12,45	1,92	12,64	2,00	no
10	12,53	2,05	12,18	2,30	no
11	12,84	1,83	12,16	1,89	no
12	12,71	1,97	12,02	2,68	no

Tab. 5: Luteal phase-length acc. to the analysis of variance. No significant shortening in the first 12 cycles.

Cycle	PP	CC	Fischer's test
	Luteal phase <10 days	Luteal phase <10 days	(p<0,05)
1	31,86%	18,69%	yes
2	26,45%	15,53%	yes
3	17,97%	14,49%	no
4	17,97%	16,35%	no
5	26,96%	11,85%	yes
6	28,70%	14,95%	yes
7	20,79%	9,84%	yes
8	11,88%	14,20%	no
9	13,40%	11,83%	no
10	22,50%	9,09%	yes
11	15,48%	12,74%	no
12	17,11%	14,29%	no
13	17,86%	14,40%	no
14	21,43%	15,25%	no
15	20,75%	6,96%	yes
16	15,38%	5,45%	no
17	26,19%	9,71%	no
18	23,26%	15,63%	no

Tab. 6: Percentage of cycles with a luteal phase < 10 days in the postpill-group (PP) and the control cohort (CC). Statistical significant more luteal insufficient cycles in the PP-group up to cycles number 7 after discontinuation of OCs (s. discussion).

The longitudinal view acc. to the analysis of variance shows no significant shortening of the luteal phase in the first 12 cycles after discontinuation of oral contraceptives (Tab. 5). From the cross-sectional point of view (t-test) we find a significant shorter luteal phase of 1 day in the first two cycles. From cycle 3 onwards up to cycle 12 the significance alternates. These different statistical results are due to a higher proportion of luteal insufficient cycles with a luteal phase-length of < 10 days up to cycle 7 after discontinuation of OCs approximately (s. discussion). (Tab. 6). But 68% of all first cycles post-pill are ovulatory with a sufficient luteal phase.

4. Cervical mucus symptom:

The cervical mucus pattern was interpretable in 151 cases of the PP-group and in 258 cases of the CC. In 62 cases of the PP-group and 123 cases of the CC 12 subsequent cycles were available. For the natural methods the onset of cervical secretion is important as pre-warning of coming ovulation and the beginning of the fertile period. The last day of highly fertile mucus (slippery, glossy, wet) we call peak mucus symptom which indicates very close ovulation.

The onset of cervical secretion does not differ significantly in both groups. The peak mucus symptom occurs in the first cycle post-pill on day 23.19 ± 16.99 (mean \pm SEM) and on day 18.09 ± 5.07 (mean \pm SEM). These results are statistically significant. There are significant differences up to cycle 9 in cross-sectional views. But in the longitudinal view by analysis of variance shows alternating significance because of low figures.

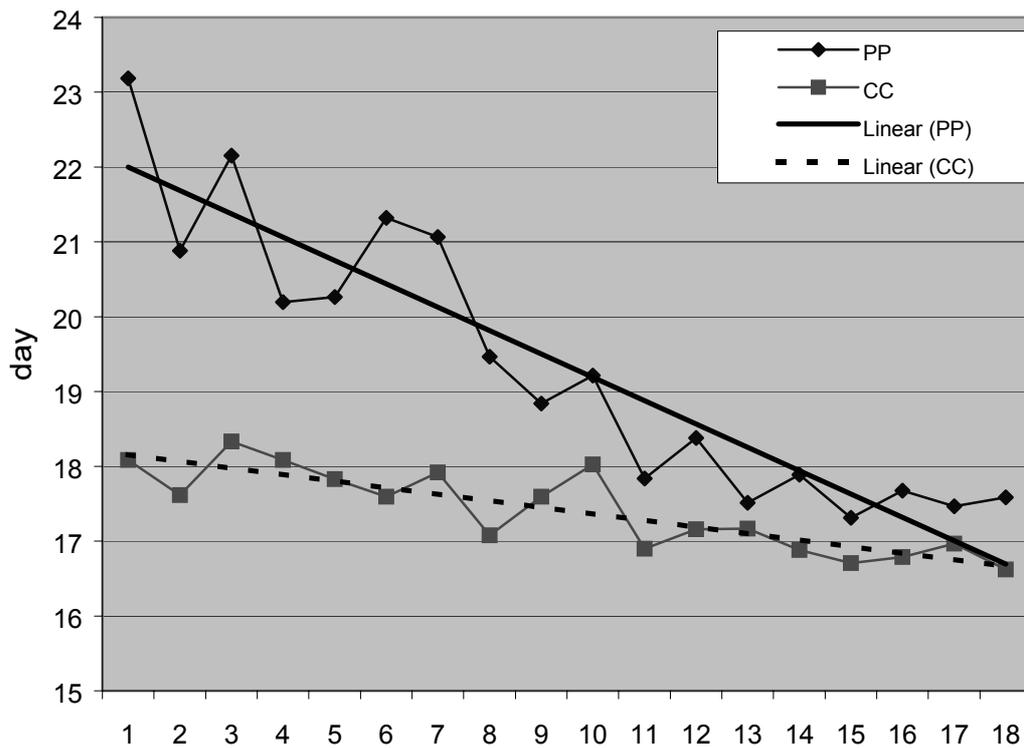


Fig. 2: Day of peak mucus in the PP-group and in the CC acc, to the results of the t-test. For figures see Tab. 7.

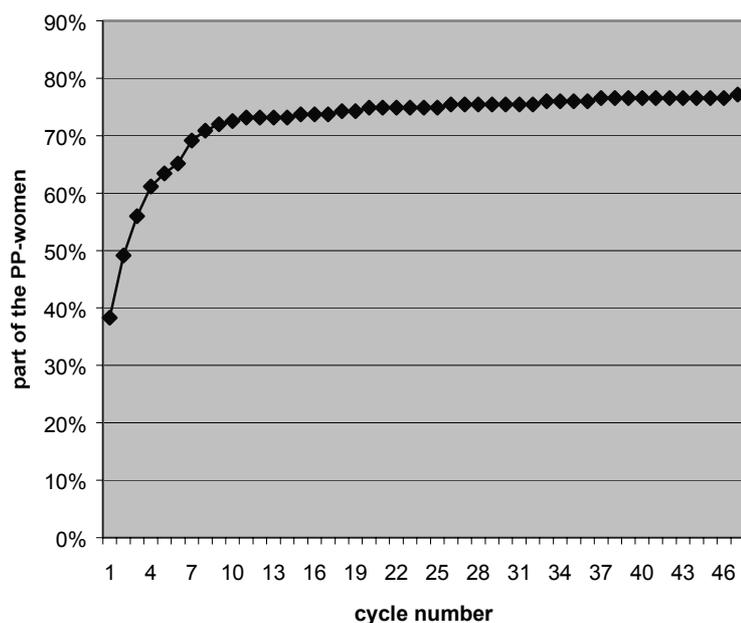
Cycle	Day of peak mucus PP			CC			Significant ? P < 0,05
	women (n)	mean	SEM	women (n)	mean	SEM	
1	151	23,19	16,99	258	18,09	5,07	yes
2	161	20,88	10,28	261	17,59	4,56	yes
3	164	22,33	15,89	258	18,3	6,34	yes
4	150	20,25	13,34	259	18,06	5,38	yes
5	149	20,38	7,6	257	17,8	7,76	yes
6	151	21,26	17,22	241	17,61	5,28	yes
7	126	21,11	17,47	227	19,61	5,28	yes
8	122	19,46	9,39	224	17,05	4,51	yes
9	116	18,79	4,7	210	17,56	5,03	yes
10	110	19,2	7,39	203	18,01	5,15	no
11	100	17,8	4,88	185	16,9	4,17	no
12	96	18,11	5,05	186	17,16	4,38	no

Tab. 7: Day of peak mucus symptom acc. to the results of the t-test.

5. Major cycle disturbances:

Some cycle characteristics are probably associated with minor conception probability. Those characters are monophasic BBT, a cycle length > 35 days or a luteal phase < 10 days. In 51,4 % of all first cycles after discontinuation of OCs none of these was observed. But still there are significant differences acc. to Fischer's exact-test up to cycle 7 with more cycles with one of these major disturbances in the PP-group. This differences is mainly due to cycles longer than 35 days. The rate of a post-pill amenorrhea is 1.71% only. Interestingly about 30% of the CC-cycles show one on these disturbances, also mainly due to long cycles.

6. Onset of regular, ovulatory cycle rhythm after discontinuation of OCs:



We define the begin of a regular, ovulatory cycle rhythm after discontinuation of OCs to be the first of at least three subsequent cycles with a luteal phase of more ≥ 10 days. From cycle 7 onwards more than 70 % of the PP-women show a return to a regular, ovulatory cycle pattern.

Fig. 3: Onset of a regular, ovulatory cycle pattern after discontinuation of OCs.

7. Drop out and lost to follow up of participants:

Out of the 175 participants of the PP-group 157 discontinued the study before 1st of July 1998. 143 of them filled the drop out-questionnaire, 14 were lost to follow up. The mean time of participation was 560.82 days \pm 450.01. In the CC 277 women discontinued before 1st of July 1998, 21 of them were lost to follow up. The mean time of participation in the CCs was 634.66 days \pm 518.30. 11 of the PP-group members and 11 members of the CC discontinued the study because of a change to another method of family planning. 11 women of the PP-group members and 15 out of the CC discontinued because they wished to conceive without filling NFP cycle charts anymore. There were 37 planned and two unplanned pregnancies in the PP-group and 56 planned and 9 unplanned pregnancies among the CC members as a reason for drop out. For the effectiveness calculations of the STM of NFP as method of contraception the Pearl-Indices (PI) are important. The numbers of unintended pregnancies because of user- or method-failures are 1.63 in the PP-group and 1.70 in the CC. Because of the small figures the interpretation has certain limitations but there seems to be no reduced contraceptive effectiveness of the STM after discontinuation of oral contraceptives. For Kaplan-Meier-calculations of probably delayed return of fertility after discontinuation of OCs the figures are too small also.

Discussion:

Nearly 60% of the women between 20-40 years of age choose oral contraceptives (OCs) for contraception in Germany (Kluge and Sonnenmoser, 2000). OCs belong to the best examined and most frequently used drugs at all (Dickey, 2000). Interestingly, no recent data is published on cycle characteristics after OC discontinuation but for non-hormonal contraception prospective data is available (Dennerstein et al. 1997). Questions associated with that (and mistakes of use) are of daily importance in gynaecological care. After years we present the first prospective observational study on this item after the introduction of many new OCs with reduced dosages of ethinylestradiol and new progestins.

Out of the data of our prospective long-term study on the use of Natural Family Planning in Germany a reasonable number of women who stopped using OCs and changed to the STM of NFP and a control cohort could be selected. For the purposes of this study both groups are comparable at age and socio-economic background. Their cycle charts with all recorded symptoms of self-observation (BBT, cervical mucus symptom and others) were analyzed.

It is not true that the symptoms of self-observation are not precise and that these "*indirect methods of assessment of ovulation*" show only poor agreement with hormonal markers (Dennerstein et al., 1997; Lenton et al. 1977) and therefore are no reliable instruments for studies like this. In contrast we could show recently that cycle monitoring by self-observation is indeed possible with reliable ovulation detection and location of the fertile window within the cycle for either contraception or to achieve a pregnancy (Gnoth et al., 1995, 2000; see also Dunson et al., 2001). Trained volunteers and the high quality of data collection and management for years (Gnoth et al., 2000) guarantees for the validity of data of this study. On the other hand we were aware of one bias of our data as the information on the cycles before having received OCs is retrospective. We carefully excluded all PP-members with medical reasons or known cycle disturbances as possible reasons for having received OCs.

The recurrence of ovulation after discontinuation of OCs was always a problem of discussion. Early studies reported quick return of menses and ovulation. Later, delay of ovulation and changes in menstrual pattern became evident (Rice-Wray et al., 1967). The "post-pill amenorrhea" became a new definition (Buttram et al., 1974). Prospective studies have yielded incidences of 0.2 up to 2.2 % (Van Campenhout, 1977). Our study reports a frequency of 1.71%. It is well known, that women with a history of irregular cycles are more likely to develop a post-pill amenorrhoea than others. Galactorrhea in the post-pill phase is a ominous sign of hypothalamic-pituitary hypersuppression (Van Campenhout et al., 1977; Buttram et al., 1974). We could show that ovulation with following sufficient luteal phase as a sign for undisturbed follicular maturation and luteal integrity occurred in 68 % of all first cycles after discontinuation of OCs.

Another problem of major concern is possible delay of return of fertility after discontinuation of OCs. Vessey et al.(1978) published results on fertility after discontinuation of different methods of contraception. They found a conception delay up to more than 30 months post-pill. More recent data is controversy. Bracken and co-workers (1990) found a significant delay among 248 former OC users compared to a control cohort of women discontinuing other methods of contraception for each of the first six cycles post-pill. This effect should depend on the estrogen dose used. Chasan-Taber (1997) and colleges used the data of the Nurses' Health Study II in which 116,686 nurses could be included. In this case-control study the authors found a multivariate risk of ovulatory causes of delayed fertility of 1.2 (95 % CI 0.7-1.9). No significant trend for increasing risk with increased duration or use or younger age at first use was found. Our data is too small to present further evidence to this problem. But the high proportion of ovulatory and luteal sufficient cycles directly post-pill may indirectly

support findings that fertility is not severely delayed after OC discontinuation. A reason for the delay found by others may be contributed to the "late" ovulation and "late" fertile window which is difficult to locate for the couples who are probably not familiar with obvious signs of fertility (cervical mucus) when trying to conceive in the first cycles post-pill.

But what is about minor cycle changes which are of important matter in daily gynaecological care? Recent prospective data is not available. Larsson (1968) published his observations after OCs discontinuation for three cycles in 516 women. The first post-treatment cycle in the group of women with regular bleeding was about 6 days longer than the following two which were about the same duration as before therapy. No statistical analysis was performed. Other studies in the sixties examined smaller cohorts (e.g. Rice-Wray, 1967). In our study the cycle-length of the first post-pill is statistically significantly longer (about 6 days) than in the control-cohort. We find significance up to cycle 9 which still is about 1.5 days longer than in the controls. As expected the prolongation of the cycle-length is due to prolonged follicular phase-length (statistically up to cycle 8) with a normal luteal phase-length. Along with that the peak cervical mucus symptom occurred significant later up to cycle 9. These result represent the still sub-pressed and later newly establishing hypothalamic-pituitary sensitivity. But there are significant more cycles after OCs with more than 35 days up to cycle 6 and cycles with insufficient luteal phases up cycle 7. Because of small figures statistical significance for luteal insufficiency differs in cycles 3 and 4 but still the trend is quite clear. Cycles with luteal insufficiency occur in long (>35 days) as well as in "normal" cycles. This higher percentage of luteal insufficiency is a result of severe disturbed follicular maturation (Pellicier et al., 1998) which is obviously more frequent in the post-pill situation in the first seven months although the mean length of all luteal phase in the PP-group is not diminished significantly. Interestingly about 12% of all CC-cycles are - according to the definition of this study- luteal insufficient also. Numbers in the literature differ very much (Baird et al., 1995). All major cycles disturbances (cycle length >35 days, luteal phase of less than 10 days of elevated temperature or anovulatory cycles) disappeared statistically after cycle 7 post-pill.

Our results are important for the use of the calculation rules of the sympto-thermal method (STM) of NFP. Without going into details we advice women preferring this natural method to accept only the first 5 days of their cycles as infertile in the first 18 months of STM use and change to rules based on the first day of the temperature shift only afterwards.

Conclusions:

Cycle disturbances after discontinuation of OCs are reversible but the time of regeneration of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis take up to 9 months (significant) or even longer (not significant). Major cycle disturbances (cycle length >35 days, luteal phase of less than 10 days of elevated temperature or anovulatory cycles) must be expected up to the 7th cycle. These results will help to counsel couples who wish to conceive after discontinuing OC or who want to continue contraception with alternative methods.

7. Literatur- und Abbildungsverzeichnis

Literaturreferenzen

1. Arbeitsgruppe NFP. Natürlich und sicher - Leitfaden. Arbeitsgruppe NFP, editor. München: Ehrenwirth Verlag; 1987.
2. Baird DD, McConaughey DR, Weinberg CR, Musey PI, Collins DC, Kesner JS, Knecht EA, Wilcox AJ. Application of a method for estimating day of ovulation using urinary estrogen and progesterone metabolites. *Epidemiology*. 1995 Sep;6(5):547-50.
3. Bell ET, Herbst AL, Krishnamurti M, Loraine JA, Mears E, Jackson MC, Garcia CR. The effect of the long term administration of oral contraceptives on excretion values for follicle-stimulating hormone and luteinising hormone. *Acta Endocrinol.(Copenh.)* 1967 Jan;54(1):96-104.
4. Billings JJ. The Ovulation Method. [Anonymous]Melbourne: Advocate; 1964.
5. Bracken MB, Hellenbrand KG, Holford TR. Conception delay after oral contraceptive use: the effect of estrogen dose. *Fertil.Steril*. 1990 Jan;53(1):21-7.
6. Buttram-VC J, Vanderheyden JD, Besch PK, Acosta AA. Post "pill" amenorrhoea. *Int.J.Fertil*. 1974;19(1):37-44.
7. Chasan-Taber L, Willett WC, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rosner BA, Hunter DJ, Colditz GA, Manson JE. Oral contraceptives and ovulatory causes of delayed fertility. *Am.J.Epidemiol*. 1997 Aug 1;146(3):258-65.
8. Chiazzie LJ, Brayer FT, Macisco JJJ, Parker MP, Duffy BJ. The length and variability of the human menstrual cycle. *JAMA* 1968 Feb 5;203(6):377-80.
9. Dennerstein L, Gotts G, Brown JB. Effects of age and non-hormonal contraception on menstrual cycle characteristics. *Gynecol.Endocrinol*. 1997 Apr;11(2):127-33.
10. Döring G. Die Bestimmung der fruchtbaren und unfruchtbaren Tage der Frau mit Hilfe der Körpertemperatur. [Anonymous]Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1954.
11. Dunson DB, Weinberg CR, Baird DD, Kesner JS, Wilcox AJ. Assessing human fertility using several markers of ovulation. *Stat.Med.*2001.Mar.30.;20.(6.):965.-78. 20(6):965-78.
12. Garamvolgyi G. Follow-up study of fertility after the use of contraceptive tablets. *Ther.Hung*. 1986;34(2):102-6.
13. Gnath C. Approaches to natural family planning. *Fertil.Steril.*2000.Dec.;74.(6.):1262.-3. 74(6):1262-3.
14. Gnath C, Bremme M, Klemm R, Frank-Herrmann P, Godehardt E, Freundl G. Research and quality control in natural family planning with relational database systems. *Adv.Contracept*. 1999;15(4):375-80.

15. Gnoth C, Frank HP, Bremme M, Freundl G, Godehardt E. [How do self-observed cycle symptoms correlate with ovulation?]
Wie korrelieren selbstbeobachtete Zyklussymptome mit der Ovulation?
Zentralbl.Gynakol. 1996;118(12):650-4.
16. Hilgers TW, Bailey AJ. Natural family planning. II. Basal body temperature and estimated time of ovulation. Obstet.Gynecol. 1980 Mar;55(3):333-9.
17. Hillebrand H. Zwischen ärztlicher und seelsorglicher Ehehilfe. [Anonymous]Mainz: Grünewald; 1962.
18. Insler V, Melmed H, Eichenbrenner I, Serr D, Lunenfeld B. The cervical score. A simple semiquantitative method for monitoring of the menstrual cycle. International Journal of Gynaecology and Obstetrics 1972;10:223-8.
19. Knaus H. Die periodische Frucht und Unfruchtbarkeit des Weibes. Zentralblatt für Gynäkologie 1933;57(1393):1408
20. Larsson CU. The length of the first three menstrual cycles after combined oral contraceptive treatment. Acta Obstet.Gynecol.Scand. 1969;48(3):416-22.
21. Ogino K. Über den Konzeptionstermin des Weibes und seine Anwendung in der Praxis. Zentralblatt für Gynäkologie 1932;12:721-32.
22. Pardthaisong T, Gray RH. The return of fertility following discontinuation of oral contraceptives in Thailand. Fertil.Steril. 1981 May;35(5):532-4.
23. Pellicer A, Gaitan P, Neuspiller F, Ardiles G, Albert C, Remohi J, Simon C. Ovarian follicular dynamics: from basic science to clinical practice. J.Reprod.Immunol. 1998 Aug;39(1-2):29-61.
24. Raith E, Frank HP, Freundl G. Corpus Luteum Phase. [Anonymous] Natürliche Familienplanung heute. 2.te Auflage ed. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag; 1994. p 131-2.
25. Rice-Wray E, Corren S, Gorodoosky J. Return of ovulation after discontinuance of oral contraceptives. Fertil.Steril. 1967;(18):212-8.
26. Rötzer J. Kinderzahl und Liebesehe. [Anonymous]Wien: Herder Verlag; 1965.
27. Van-Campenhout J, Blanchet P, Beauregard H, Papas S. Amenorrhoea following the use of oral contraceptives. Fertil.Steril. 1977 Jul;28(7):728-32.
28. van de Velde T. [Anonymous] Über den Zusammenhang zwischen Ovarialfunktion, Wellenbewegung und Menstrualblutung und über die Entstehung des sog. Mittelschmerzes . De Erven F. Bohn, Haarlem. 1905;
29. 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.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Schulbildung	15
Tabelle 2 Familienstand	15
Tabelle 3 Religion	16
Tabelle 4 Berufstätigkeit	16
Tabelle 5 Einteilung verschiedener Präparate oraler Kontrazeption nach Stärke und Wirkungsweise. 74.29 % der „post-pill“ Teilnehmer nutzten ein K2 Präparat.	18
Tabelle 6 Zykluslänge aller Teilnehmer nach t-Test mit signifikant längeren Zyklen bis zum 8.ten Folgezyklus.	23
Tabelle 7 Zykluslänge der Teilnehmer mit Einstiegsalter ≥ 25 Jahre nach T-Test mit signifikanten Unterschiede bis in den 5 Zyklus.	23
Tabelle 8 Zykluslänge aller Teilnehmer nach Varianzanalyse mit signifikant längeren Zyklen bis in den 9.ten Folgezyklus bei der „post-pill“ Gruppe.	24
Tabelle 9 Zykluslänge mit Einstiegsalter ≥ 25 Jahre nach Varianzanalyse mit signifikant längeren Zyklen bis in den 7. Folgezyklus bei der „post-pill“ Gruppe, jedoch nicht kontinuierlich.	24
Tabelle 10 Häufigkeit von langen Zyklen (>35 Tage). Lange Zyklen > 35 Tage sind im Fischer Test signifikant häufiger in der „post-pill“ Gruppe bis einschliesslich dem 6.ten Zyklus.	28
Tabelle 11 Übersicht der Zyklusdauereinteilung der „post-pill“ Gruppe gesamt. Bedeutend mehr oligo- und amenorrhoeische in der „post-pill“ Gruppe vs. Referenzgruppe (s.u.)	29
Tabelle 12 Übersicht der Längeneinteilung der Referenzgruppe gesamt.	29
Tabelle 13 Follikelphasenlänge aller Teilnehmer im t-Test mit kontinuierlich signifikant längeren Follikelphase bei der "post-pill" Gruppe von 1.ten Zyklus (4.82 Tage) bis in den 8. Zyklus (1,84 Tage), danach gelegentlich signifikant jedoch im Durchschnitt immer verlängert.	36
Tabelle 14 Follikelphase der Teilnehmer mit Alter >25 Jahren im t-Test mit kontinuierlich signifikant längeren Follikelphase bei der "post-pill" Gruppe bis in den 6. Zyklus. Die „ältere“ post-pill Gruppe zeigt einen Zyklus früher keine signifikanten Unterschiede.	36
Tabelle 15 Follikelphasenlänge aller Teilnehmer im der Varianzanalyse mit signifikanter Verlängerung bis in den 7.ten Zyklus.	37
Tabelle 16 Follikelphasenlänge aller Teilnehmer mit Einstiegsalter ≥ 25 Jahre in der Varianzanalyse. Nur in Zyklus 1, 2, sowie 5,6,7 signifikante Unterschiede.	37
Tabelle 17 ehM aller Teilnehmer nach t-Test im t-Test mit kontinuierlich signifikant späteren ehM bei der "post-pill" Gruppe von 1.ten Zyklus (4.82 Tage) bis in den 8. Zyklus (1,84 Tage), danach gelegentlich signifikant jedoch im Durchschnitt immer verlängert.	38
Tabelle 18 ehM der Teilnehmer mit Einstiegsalter > 25 Jahre nach t-Test im t-Test mit kontinuierlich signifikant späteren ehM bei der "post-pill" Gruppe bis in den 6. Zyklus. Die „ältere“ post-pill Gruppe zeigt einen Zyklus früher keine signifikanten Unterschiede.	38
Tabelle 19 ehM aller Teilnehmer nach Varianzanalyse mit signifikanter Verlängerung bis in den 7.ten Zyklus.	39
Tabelle 20 ehM aller Teilnehmer mit Einstiegsalter ≥ 25 Jahre nach Varianzanalyse.	39
Tabelle 21 Prozentuale Anteil von monophasischen Zyklen in beiden Studiengruppen über 15 Zyklen mit signifikanten Unterschieden in den ersten drei Zyklen.	43
Tabelle 22 Lutealphasenlänge der beiden Gesamtgruppen im t-Test. Mittelwerte immer > 10 Tage sprechen für suffiziente Lutealphasen. Nur die beiden ersten Zyklen signifikante Unterschiede, dann jedoch alternierend signifikant bis in Zyklus 10.	46

<i>Tabelle 23 Lutealphasenlänge beider Gruppen mit Alter ≥ 25 im t-Test. Ebenfalls Mittelwerte > 10 Tage, kleine SD als Indikator für suffiziente Lutealphasen. Gruppenunterschiede lediglich in Zyklus 1,2 und 3,4 signifikant unterschiedlich.</i>	46
<i>Tabelle 24 Lutealphasenlänge in der Varianzanalyse. Kein einziger signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.</i>	49
<i>Tabelle 25 Lutealphasenlänge mit Alter der Teilnehmerinnen ≥ 25 Jahre in der Varianzanalyse. Kein einziger signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen.</i>	49
<i>Tabelle 26 Verteilung von LH < 10 Tagen im Fischertest. Schwer interpretierbares Ergebnis, tendenziell signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bis in den 7.ten Zyklus, jedoch auch später.</i>	50
<i>Tabelle 27 Prozentuale Verteilung von Lutealphasenlängen < 10 Tagen</i>	50
<i>Tabelle 28 Zeitpunkt der Schleimphänomens beider Gesamtgruppen im t-Test. Signifikante Unterschiede bis in den 9.ten Zyklus, bei kontinuierlich abnehmenden Mittelwerte und Streuung.</i>	54
<i>Tabelle 29 Zeitpunkt der Schleimphänomens beider Gesamtgruppen mit Alter ≥ 25 Jahre im t-Test. Signifikante Unterschiede in den ersten drei Zyklen und im 5.ten Zyklus.</i>	54
<i>Tabelle 30 Zeitpunkt der Schleimphänomens beider Gesamtgruppen in der Varianzanalyse mit signifikanten Unterschieden bis in den 8. Zyklus.</i>	55
<i>Tabelle 31 Zeitpunkt der Schleimphänomens beider Gesamtgruppen mit Alter ≥ 25 Jahre in der Varianzanalyse. Nur im ersten Zyklus finden sich signifikante Unterschiede.</i>	55
<i>Tabelle 32 Verteilung der schwer gestörten Zyklen nach den o.g. Kriterien in beiden Gruppen</i>	58
<i>Tabelle 33 Alle „Normalisierungszyklen“ nach Start 3 bei der post pill Gruppe</i>	61
<i>Tabelle 34 Lost of Follow up</i>	62
<i>Tabelle 35 Zu anderen Familienplanungsmethoden wechseln</i>	62
<i>Tabelle 36 NFP Fortführen ohne Abgabe der Zyklusblätter an das NFP Büro</i>	63
<i>Tabelle 37 Unbeabsichtigte Schwangerschaft ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.</i>	64
<i>Tabelle 38 Literaturdaten anderer post-pill Studien “post-pill” und Referenz aus unserer Studie</i>	69
<i>Tabelle 39 Literaturdaten dem Referenzkollektiv entsprechend</i>	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Zyklusblatt der natürlichen Familienplanung	13
Abbildung 2 Altersverteilung zwischen der „post-pill“ Gruppe und dem Referenzkollektiv unter Beachtung der o.g. Eingangsbedingungen. Bei dem etwas älteren "post-pill" Kollektiv sollten stabilere Zyklusverhältnisse erwartet werden.	14
Abbildung 3 Graphische (nicht signifikante) Verteilung der Schulbildung zwischen den Studiengruppen	15
Abbildung 4 Graphische (nicht signifikante) Verteilung des Familienstandes zwischen den Gruppen	15
Abbildung 5 Graphische (nicht signifikante) Verteilung der Religionszugehörigkeit zwischen den Gruppen	16
Abbildung 6 Unterschiedliche Verteilung der Berufstätigkeit in den Gruppen. Mehr Berufstätige bei der „post-pill“ Gruppe.	16
Abbildung 7 Graphische Darstellung der Auswertbarkeit der monatlich eingesandten Zyklusdaten des post-pill Kollektivs und der Referenzgruppe. Auswertbarkeit immer grösser 93%, im Durchschnitt 96%.	17
Abbildung 8 Verteilung von Kontrazeptionspräparate in der "post-pill" Gruppe. Vorwiegend sind kombinierte Präparate mit 30-37 µg Östradiolanteil genutzt worden.	18
Abbildung 9 Zykluslänge der „post-pill“ Frauen (<= 40 Jahre & Neueinstieg). Bemerkenswert die Stabilisierung der Standardabweichung, die Abnahme des Mittelwertes, aber auch die Abnahme der Teilnehmerzahl.	25
Abbildung 10 Zykluslänge der Referenz Frauen (<= 40 Jahre & Neueinstieg). Die Konstanz der Standardabweichung zur abnehmenden Teilnehmerzahl.	25
Abbildung 11 Zykluslänge der „post-pill“ Frauen gesamt nach Neueinstieg. Abnahme des Mittelwertes, der Streuung aber auch der Teilnehmer mit zunehmenden Beobachtungszyklen.	26
Abbildung 12 Zykluslänge der Referenzfrauen gesamt nach Neueinstieg. Konstanz des Mittelwertes, der Streuung bei abnehmender Teilnehmerzahl.	26
Abbildung 13 Vergleich der Zykluslänge in der "post-pill" - und der Referenzgesamtgruppe(t-Test). Eindeutige Annäherung des „post-pill“ – Mittelwertes an die Referenzgruppe mit signifikanten Unterschieden bis in den 8. Zyklus.	27
Abbildung 14 Prozentuale Verteilung der Zyklen länger als 35 Tage. Die stetige Abnahme und die Annäherung an Werte des Referenzkollektiv sind im konsekutiven Verlauf eindeutig sichtbar.	28
Abbildung 15 Prozentuale Verteilung der Zyklusdauerunterteilung bei der „post-pill“ Gruppe. Bedeutend mehr oligo- (> 35 Tage) und amenorrhoeische (>90 Tage) in der „post-pill“ Gruppe vs. Referenzgruppe (s.u.)	30
Abbildung 16 Prozentuale Verteilung der Zyklusdauerunterteilung bei dem Referenzkollektiv. Die Anzahl der kurzen Zyklen (<25 Tage) ist hier häufiger als in der o.g. "post-pill" Gruppe.	30
Abbildung 17 Grafischer Verlauf der Follikelphasenlänge bei der post-pill Gruppe (t-Test Daten). Abnahme der Durchschnittsdauer und der Streuung, jedoch auch Abnahme der Teilnehmerzahl.	40
Abbildung 18 Grafischer Verlauf der Follikelphasenlänge bei dem Referenzkollektiv (t-Test Daten). Konstanter Durchschnittslänge, gleich bleibende Streuung bei Abnahme der Teilnehmerzahl.	40
Abbildung 19 Grafischer Vergleich der Follikelphasenlänge beider Gesamtgruppen (t-Test), sowie errechneter linearer Trend beider Verläufe bei Anwendung des t-Testes. Signifikante Unterschiede bis in Zyklus 8.	41
Abbildung 20 Grafischer Vergleich der Follikelphasenlänge beider Gruppen, sowie errechneter linearer Trend beider Verläufe bei Anwendung der Varianzanalyse mit signifikanten Unterschieden bis in den 7.ten Zyklus.	41

<i>Abbildung 21 Grafischer Vergleich der Follikelphasenlänge beider Gruppen, sowie errechneter linearer Trend beider Verläufe bei Anwendung der Varianzanalyse mit signifikanten Unterschieden bis in den 7.ten Zyklus.</i>	41
<i>Abbildung 22 Verteilung der ersten höheren Messung der post-pill Gruppe (t-Test Daten). Abnahme der Durchschnittsdauer und der Streuung, jedoch auch Abnahme der Teilnehmerzahl.</i>	42
<i>Abbildung 23 Verteilung der ersten höheren Messung bei dem Referenzkollektiv (t-Test Daten). Konstanter Durchschnittslänge, gleichbleibende Streuung bei Abnahme der Teilnehmerzahl.</i>	42
<i>Abbildung 24 Grafische Darstellung der Auftretenshäufigkeit von monophasischen Zyklen mit signifikanten Unterschieden in den ersten drei Zyklen nach Absetzen der OC.</i>	43
<i>Abbildung 25 grafische Darstellung der Lutealphasenlänge über 12 Zyklen bei der post-pill Gruppe. Mittelwerte über 11 Tage sowie eine schmale Streuung sprechen für suffiziente Lutealphasen (t-Test Daten).</i>	47
<i>Abbildung 26 Grafische Darstellung der Lutealphasenlänge über 12 Zyklen bei dem Referenzkollektiv. Minimale Zunahme des Mittelwertes bei konstanter Streuung. (t-Test Daten).</i>	47
<i>Abbildung 27 Vergleich der Lutealphasenlänge beider Gruppen in einer Darstellung, sowie linearer Trend beider Gruppen mit den Daten, die bei dem t-Test herangezogen worden sind.</i>	48
<i>Abbildung 28 Lutealphasenlänge kleiner als 10 Tage beider Gruppen über 18 Zyklen sowie deren Trend. 68 % aller ersten „post-pill“ Zyklen zeigen eine Ovulation mit einer suffizienten Lutealphase.</i>	51
<i>Abbildung 29 Darstellung des Schleimphänomens der Gesamtgruppen nach t-Test. Signifikant different bis in den 9.ten Zyklus, stetig abnehmend.</i>	56
<i>Abbildung 30 Darstellung des Schleimphänomens der Gesamtgruppen nach Varianzanalyse. Signifikante Unterschiede im Zyklus 1, 3, 6 und 8.</i>	56
<i>Abbildung 31 Verteilung schwerwiegend gestörter vs. nicht pathologischer Zyklen in der post-pill Gruppe. 51,4 % der „post-pill“ Zyklen sind schon im ersten Zyklus unauffällig.</i>	59
<i>Abbildung 32 Verteilung schwerwiegend gestörter vs. nicht pathologischer Zyklen im Referenzkollektiv.</i>	59
<i>Abbildung 33 Anzahl der Teilnehmer mit LH \geq 10 Tage</i>	60
<i>Abbildung 34 Kumulierte Darstellung von „Start 3“. 56 % der „post-pill“ Gruppe erfüllen die o.g. Bedingungen im 3 Zyklus.</i>	60

8. Appendix

Lebenslauf

Alexander Schmoll, geboren am 16.10.1972 in Düsseldorf im Vinzent-Krankenhaus.

Eltern:

Vater: Rüdiger Schmoll, Dipl. Ing. 11.4.1940

Mutter: Bärbel Schmoll, Dipl. Ing. 12.2.1947

Schullaufbahn:

- 1979 Einschulung Barbara Grundschule in Neuss
- 1984 Besuch des Marie Curie Gymnasiums in Neuss
- 1986 Wohnortwechsel und Besuch des Humboldt Gymnasiums in Düsseldorf
- 1992 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife am Humboldt Gymnasium in Düsseldorf

1992 bis Ende September 1993 Grundwehrdienst und „Soldat auf Monate“ in der Personalführung der Stabsdienststelle des Heeres im Köln bis zum Beginn des Studiums.

Studium:

- Oktober 1993 Beginn des Medizinstudiums an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf
- Sommer 1995 Physikum
- Sommer 1996 1. Staatsexamen
- Frühjahr 1999 2. Staatsexamen
- März 1999 bis November 1999 Praktisches Jahr im Heilig-Geist Krankenhaus in Kempen
- November 1999 bis März 2000 Gynäkologie Tertial am Spital Brig im Wallis / Schweiz
- Mai 2000 3. Staatsexamen am Heilig-Geist Krankenhaus in Kempen

Sonstige Medizinische Tätigkeiten

- 1997 - 1999 studentische Nachtwache auf der chirurgische Intensivstation Marienhospital Düsseldorf

Assistenzarzt:

- Juli 2000- Juni 2001 chirurgischer Assistenzarzt am Spital Herisau AR / Schweiz
- Juli 2001- Sept. 2003 gynäkologischer Assistenzarzt am Spital Wil SG / Schweiz

Abstrakt

Zyklusdynamiken nach Absetzen oraler Kontrazeptiva im Rahmen der natürlichen Familienplanung
(Auswertung einer prospektiven Studie)

Einleitung: In Deutschland ist der Gebrauch von oralen Kontrazeptiva (OC) zur Schwangerschaftsverhütung weit verbreitet. Nahezu 60 % aller Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren nutzen die Pille. Unter Betrachtung der vielen Studien seit Einführung der Pille in den 60er Jahren bis heute ist es erstaunlich, dass es kaum literarisch publizierte Daten zu Zyklusdynamiken nach Beendigung der oralen Kontrazeption gibt. Die natürliche Familienplanung (NFP) ist eine Verhütungsmethode, die mittels sympto-thermaler Methoden ohne hormonellen Einfluss zuverlässig ein Fruchtbarkeitsfenster bestimmen kann. Mittels einer doppelten Überprüfung von Körpertemperatur und Zervix-Schleim-Konsistenz sowie der Anwendung von monatlichen Zyklusberechnungen kann sich die Frau ein sicheres Bild über ihre jeweilige Zyklussituation machen. Studien haben bewiesen, dass die Selbstbeobachtung unter Anwendung der NFP-Regeln eine zuverlässige Bestimmung des Ovulationszeitpunktes ermöglicht.

Material und Methoden: Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie zur Anwendung der Natürlichen Familienplanung in Deutschland, die seit über 12 Jahren läuft, sind zum Stichtag 1. Juli 1998 28135 Zyklen von 1426 Frauen mit einem standardisierten Fragebogen erfasst worden. 22 % dieser Teilnehmerinnen haben zuvor hormonelle orale Kontrazeptiva genutzt. Alle partizipierenden Frauen haben in Einführungskursen die NFP Methodik erlernt. Unter Beachtung verschiedener Voraussetzungen wird ein „post-pill“ Kollektiv aus 175 Personen dem Referenzkollektiv aus 284 Personen gegenübergestellt.

Ergebnisse: Beide Gruppe sind vergleichbar in Alter (post pill: 26.25 ± 4.47 Jahre, Referenz 25.29 ± 4.13 Jahre) sowie in soziodemographischen Strukturen. Die meisten Frauen (74 %) der post-pill Gruppe nutzten OCs mit 30-37 µg Ethinylestradiol Anteil. Die Einnahmedauer ist von 6 Monaten bis über viele Jahre angegeben worden. Nach Beendigung der oralen Kontrazeption zeigten bereits 68 % aller Erstzyklen Ovulationen mit suffizienter Lutealphase. Die Zyklusphasenlänge der post-pill Gruppe war signifikant bis in den 9.ten Zyklus verlängert. Nach Absetzen der Pille zeigte sich weiterhin ein signifikant höherer Anteil an insuffizienten Lutealphasen zu Beginn, welcher sich mit fortlaufender Zykluszahl auf das Referenzkollektiv reduzierte. Die Follikelphase zeigte eine signifikante Verlängerung bis in den 8.ten Zyklus. Das Schleimsymptom trat bis in den 9.ten Zyklus signifikant später auf. Schwere Zyklusstörungen (Zykluslänge > 35 Tage oder Lutealphasenlänge weniger als 10 Tage oder anovulatorische Zyklen) kamen bis in den 7.ten Zyklus signifikant häufiger im post-pill Kollektiv vor. Die post-pill Amenorrhoe wurde in 1.71 % gefunden. Statistisch nicht signifikante Effekte der o.g. Variablen wurden bis über ein Jahr hinaus beobachtet.

Schlussfolgerung: Zyklusstörungen nach Beendigung der OC sind reversibel, jedoch benötigt die Neuregulierung bis zu 9 Monaten (signifikant) oder länger (nicht signifikant). Die Ergebnisse werden zur Bewertung der Fertilität im Rahmen des Kinderwunsches, wie auch in Fragen der alternativen Verhütung nach Absetzen der OC beitragen.

12.4.02



(Prof. Dr. med. G. Freundl)