

Empfehlungen 2014 des Zürcher Gesprächskreises

Die 10 Gebote der hormonalen Kontrazeption

Die hormonale Kontrazeption zählt zu den zuverlässigsten Methoden der reversiblen Empfängnisverhütung. Zusätzliche therapeutische und präventive Wirkungen sind ebenso wie unerwünschte Nebenwirkungen abhängig von der Art und Dosis der Estrogen- bzw. Gestagenkomponente, der Applikationsweise und der individuellen Disposition.

+ La contraception hormonale compte parmi les méthodes contraceptives réversibles les plus fiables. Les effets secondaires indésirables comme des effets thérapeutiques et préventifs non-contraceptifs mais bienvenus dépendent de la dose et du composant oestrogénique voire progestatif, du mode d'application et de la disposition individuelle.

Grundsätzlich ist vor jeder Verschreibung von hormonalen Kontrazeptiva (Pille, Vaginalring, Pflaster, Spritze, Implantat, IUS), insbesondere vor der Erstverschreibung, eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese zu erheben und Risikofaktoren, z.B. Thrombophilie, Lebererkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen, Adipositas, Anorexie, Leistungssport, Exsikkose, Hypertonie, zu bewerten.

Für die Auswahl der kombinierten Ovulationshemmer (KOH: Pille, Vaginalring, Pflaster) sind Typ und Dosis der Estrogen- und Gestagenkomponente Orientierungshilfen. Es stehen Kombinationen mit Ethinylestradiol (EE), mit Estradiolvalerat und Estradiol zur Verfügung. Klinisch relevante Partialwirkungen der verschiedenen Gestagene können sich individuell bemerkbar machen und erfordern ein empirisches Vorgehen. Dafür ist eine exakte Anamneseerhebung vor und während der Anwendung erforderlich (z.B. Blutungsstörungen, Hautreaktionen, Befindlichkeit). Primär ist die Verordnung möglichst niedrig dosierter KOH – bezogen auf die Estrogendosis – angezeigt. Es gibt grosse individuelle Unterschiede in der Pharmakologie der kontrazeptiven Steroide, wobei sowohl die Disposition als auch äussere Einflussfaktoren eine Rolle spielen (Nahrung, Genussmittel, Medikamente). Aufgrund der bereits sehr unterschiedlichen gestagenen Wirkungen (z.B. Ovulationshemmdosis, Transformationsdosis) und der vielfältigen organabhängigen Partialwirkungen ist eine Einteilung in allgemeine Gestagenpotenzen nicht möglich. Inwieweit das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von der verwendeten Gestagenkomponente abhängen, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Voraussetzung für die kontrazeptive Sicherheit ist die korrekte Anwendung. Denn die meisten ungewollten Schwangerschaften beruhen auf Anwendungsfehlern. Auch Arzneimittelwechselwirkungen müssen berücksichtigt werden. Daher ist eine sorgfältige Beratung, wiederum besonders bei der Erstverordnung, erforderlich. Die erstmalige Anwendung sollte



Zürcher Gesprächskreis (in alphabetischer Reihenfolge): Prof. Martin Birkhäuser, Basel; Prof. Bruno Imthurn, Zürich; Prof. Peyman Hadji, Marburg; Prof. Alfred O. Mueck, Tübingen; Prof. Joseph Neulen, Aachen; Prof. Christian Thaler, München; Prof. Inka Wiegatz, Frankfurt; Prof. Ludwig Wildt, Innsbruck;

am ersten Tag der Regelblutung erfolgen. Die Verlängerung des vorgegebenen hormonfreien Intervalls – z.B. durch Vergessen der ersten Tabletten im Folgezyklus – erhöht das Risiko für das Eintreten einer Schwangerschaft.

1. Estrogene und Gestagene hemmen in synergistischer Weise die Ovulation. **Die kontrazeptive Wirkung wird in erster Linie durch das Gestagen gewährleistet**, so dass sich bei ausreichender Gestagendosierung eine sichere Kontrazeption erzielen lässt. Einen Anhaltspunkt für die Wirksamkeit der Gestagenkomponente stellt die jeweilige Ovulationshemmdosis dar. Wird das Gestagen ohne Estrogen verabreicht, ist die kontinuierliche Anwendung für eine sichere Kontrazeption notwendig. Eine adäquate Kombination mit einem Estrogen ist vor allem für die Zykluskontrolle wesentlich. Werden z.B. Tabletten vergessen, steigt das Risiko für Zwischenblutungen und ungewollte Schwangerschaften; dies trifft besonders für die erste Einnahmewoche zu. Zwischenblutungen treten vor allem während der ersten drei Einnahmezyklen auf und gehen bei Fortführung der Anwendung zurück. Ein Präparatewechsel oder Abbruch wegen Zwischenblutungen ist deshalb in den ersten drei Monaten nicht sinnvoll.

2. Durch ihren Einfluss auf die Follikelreifung reduzieren KOH die endogene Estrogenproduktion. **Bei oraler Applikation ist normalerweise EE in einer Dosierung von 20–30 µg bzw. Estradiol oder Estradiolvalerat in einer Dosierung von 1,5–2,0 mg ausreichend**, um Estrogenmangelscheinungen zu verhindern. Dies gilt möglicherweise nicht für junge Frauen mit eingeschränkter Ovarialfunktion (z.B. durch Leistungssport, Anorexia ner-

vosa). Das Erreichen der Peak-Bone-Mass kann gefährdet sein, was auch für parenteral verabreichte KOH und Gestagen-Monopräparate (v.a. Depot-Medroxyprogesteronazetat) anzunehmen ist. Für die Zykluskontrolle spielt das Verhältnis zwischen Estrogen- und Gestagenwirkung eine Rolle. Die Anwendung von reinen Gestagenpräparaten ist häufig – zumindest während der ersten Monate – mit unregelmässigen Blutungen verbunden.

3. Hormonale Kontrazeptiva und andere Medikamente können sich durch pharmakologische Interaktionen in ihrer Wirkung abschwächen oder verstärken (z.B. Enzyminduktion oder -hemmung in der Leber und im Intestinaltrakt, Störung des enterohepatischen Kreislaufs). Derartige Effekte können auch nach Absetzen der Medikation bis zu einigen Wochen persistieren. **Bei langfristiger Anwendung von Medikamenten, welche die kontrazeptive Sicherheit beeinträchtigen können (z.B. einige Antikonvulsiva), ist zumindest eine ununterbrochene Einnahme von monophasischen Kombinationspräparaten zu empfehlen.** Bei einer kurzfristigen medikamentösen Therapie (z.B. Antibiotika), welche die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva abschwächen könnte, sind zusätzliche nicht-hormonale kontrazeptive Massnahmen anzuraten.

4. Ernsthafte Nebenwirkungen treten unter richtiger Anwendung hormonaler Kontrazeptiva selten auf und sind meistens von der individuellen Disposition abhängig. Vor der Erstverordnung sind eine sorgfältige Anamnese und Allgemeinuntersuchung, inkl. Blutdruckmessung erforderlich. Die gynäkologische Untersuchung, einschliesslich der Brust und der Entnahme einer Zervixzytologie sind anzuraten. Zu diesem Zeitpunkt sollte eine HPV-Impfung thematisiert werden. Bei der Anamnese sind zu beachten: familiäre Häufung von thromboembolischen und anderen vaskulären Erkrankungen; in der Eigenanamnese: zusätzliche Risikofaktoren wie z.B. Übergewicht, Rauchen und Hypertonie. Die Patientin sollte über die Symptome schwerwiegender Komplikationen (z.B. Thrombose, Lungenembolie) informiert werden. Eine regelmässige jährliche Überprüfung der Risikofaktoren ist obligat, speziell eine Kontrolle des Blutdrucks und der Zervixzytologie. Bei Hinweisen auf eine entsprechende Disposition ist eine fachspezifische Abklärung zu empfehlen, z.B. des Hämostasesystems, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels. Ohne Vorliegen anamnestischer Hinweise ist ein solches Screening nicht gerechtfertigt. **Das Risiko für arterielle wie auch für venöse Erkrankungen steigt mit dem Alter signifikant an und wird durch Rauchen potenziert.**

5. KOH dürfen nicht verordnet werden bei thromboembolischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen mit manifesten sekundären Gefässschäden, schwer behandelbarem Bluthochdruck und ausgeprägter Hypertriglyzeridämie, akuten und chronisch progredienten Lebererkrankungen, Störungen der Gallensekretion, intrahepatischer Cholestase, vorausgegangen oder bestehenden Leberadenomen und -karzinomen sowie Mamma- und Endometriumkarzinomen. **Bei vaskulären Risiken sind niedrig dosierte Gestagen-Monopräparate oder nichthormonale Kontrazeptiva in Betracht zu ziehen.** KOH können gegebenenfalls bis zur Menopause weiter angewendet werden, wenn gesundheitliche Risiken, insbesondere für thromboembolische Ereignisse, die mit dem Alter ansteigen, bewertet wurden und andere Formen der Kontrazeption nicht in Frage kommen.

6. KOH erhöhen das Risiko thromboembolischer Erkrankungen, insbesondere im ersten Einnahmejahr. Das bezüglich Thromboembolierisiko günstigste Gestagen ist Levonorgestrel (LNG). Das thromboembolische Risiko bei der Anwendung des kontrazeptiven Pflasters oder Vaginalrings ist im Vergleich zur kombinierten Pille nicht vermindert. Vor geplanten Operationen mit erhöhtem Thromboembolierisiko sollten KOH rechtzeitig (4 bis 6 Wochen vorher) abgesetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollten sie unter Thromboseprophylaxe weiter eingenommen werden; dies gilt auch für eine längerfristige Immobilisierung. Das bei Langstreckenflügen erhöhte Thromboserisiko lässt sich durch geeignete Präventivmassnahmen reduzieren.

Bei jungen, nicht adipösen Frauen ohne familiäre Belastung, die nicht rauchen, sind vaskuläre Erkrankungen unter der KOH-Anwendung selten bis sogar sehr selten. Für die Entstehung arterieller Erkrankungen (z.B. Hypertonie, koronare Herzerkrankungen) ist die individuelle Disposition von Bedeutung. Bei Vorliegen von Gefässschäden können KOH dieses Risiko – vor allem durch die vasokonstriktorische Wirkung der Gestagenkomponente – erhöhen. Die Entwicklung einer Atherosklerose wird durch die Anwendung von KOH nicht gefördert. Bei bestehenden Gefässschäden können KOH akute Ereignisse (z.B. durch Destabilisierung vorhandener atherosklerotischer Plaques, Blutdruckerhöhung) auslösen.

7. EE-induzierte gutartige Lebertumore sind sehr seltene Komplikationen. Sie können sich nach Absetzen der KOH zurückbilden und stellen – auch bei Persistenz – keine Kontraindikation für eine nachfolgende Schwangerschaft dar, da selbst hohe Konzentrationen endogener Steroide das Wachstum dieser Tumore nicht fördern. **Leberzelladenome und Angiome stellen eine Kontraindikation für hormonale Kontrazeptiva dar.** Fokal-noduläre Hyperplasien sind keine Kontraindikationen, sollten aber regelmässig sonografisch überwacht werden. Bei der Entstehung der extrem seltenen Leberzellkarzinome spielen andere Faktoren, wie z.B. Hepatitis B und C, eine Rolle. Die Wirkung von oral zugeführtem Estradiol oder Estradiolvalerat ist in dieser Hinsicht nicht ausreichend untersucht.

8. Es gibt keine Beweise, dass KOH Mammakarzinome induzieren. Es gibt keine Hinweise darauf, dass KOH das Wachstum okkulterer Mammakarzinome stärker beeinflussen als die endogenen Steroide. Unter KOH ist die endogene ovarielle Steroidproduktion supprimiert. Auch Frauen mit familiär erhöhtem Risiko für gynäkologische Tumoren (z.B. BRCA1/2 Mutationen) können KOH anwenden.

KOH reduzieren das Risiko des Endometrium- und Ovarialkarzinoms erheblich. Dieser protektive Effekt nimmt mit der Einnahmedauer zu. Auch das Risiko eines Kolon- und Rektumkarzinoms ist reduziert. Für die nicht oralen Anwendungsformen ist die Datenlage ungenügend.

Insgesamt steigt die Rate an Zervixkarzinomen mit der Dauer der Einnahme von KOH an. Dabei spielt das Sexualverhalten eine Rolle, da für die Entstehung von Zervixdysplasien onkogene Papillomaviren, die beim Sexualverkehr übertragen werden, verantwortlich sind. Die Bedeutung kontrazeptiver Steroide für die Pathogenese des Zervixkarzinoms ist ungeklärt. Durch regelmässige, sachgerechte **Vorsorgeuntersuchungen, die während der Anwendung von KOH obligat** sind, lassen sich Zervixveränderungen

gen rechtzeitig erkennen und behandeln. Eine frühzeitige aktive Immunisierung gegen pathogene HPViren bietet einen weitgehenden Schutz vor der Entwicklung von Zervixdysplasien und damit wahrscheinlich auch von Zervixkarzinomen.

9. KOH sind – neben der Kontrazeption – **zur symptomatischen Therapie von Zyklusstörungen, Dysmenorrhoe und Androgenisierungserscheinungen**, auch bei Jugendlichen, **geeignet**. Bei Kontrazeptionsbedarf und ausgeprägter Akne, Hirsutismus, androgenetischer Alopezie oder Seborrhoe sind Präparate mit antiandrogen wirksamen Gestagenen in Kombination mit EE zu empfehlen. Gegebenenfalls muss eine zusätzliche Antiandrogengabe erfolgen. Treten nach Absetzen der KOH unregelmässige Zyklen oder Amenorrhöen auf, so sind diese nicht Folge der vorherigen Behandlung. Auch zur Therapie dysfunktioneller Blutungen sind KOH geeignet. Bei perimenopausalen Frauen verhindern sie gleichzeitig einen durch Estrogenmangel bedingten Knochenmassverlust.

Mit der Anwendung von KOH sind auch folgende günstige Wirkungen verbunden: KOH vermindern die Inzidenz verschiedener Erkrankungen wie z.B. gutartige Brustveränderungen, Ovarialzysten und ascendierende bakterielle Genitalinfektionen. Zudem reduzieren sie die Beschwerden bei Endometriose und verschiedenen zyklusabhängigen Erkrankungen, insbesondere bei Anwendung des Langzyklusschemas.

10. Auch durch eine langfristige Anwendung von KOH wird die **Fertilität** nach Absetzen **nicht beeinträchtigt**. Allerdings kann der Eintritt einer Schwangerschaft um einige Wochen verzögert werden. Bei langfristiger Anwendung von Depot-Medroxyprogesteronacetat kommt es zu einer Akkumulation der Wirksubstanz im Injektionsbereich. Deshalb ist eine Ovulation und Schwangerschaft erst nach Elimination der Hormondepots möglich.

KOH haben keine nachteiligen Auswirkungen auf eine nachfolgende Schwangerschaft (z.B. Abortrisiko, Fehlbildungsrate), selbst wenn diese unmittelbar nach Absetzen eintritt. Entscheidend hierfür ist z.B. das Lebensalter. Es gibt keine Hinweise auf teratogene Effekte der KOH bei Anwendung während einer nicht erkannten Frühschwangerschaft.

Zürcher Gesprächskreis (in alphabetischer Reihenfolge):

Prof. Martin Birkhäuser, Basel; Prof. Bruno Imthurn, Zürich; Prof. Peyman Hadji, Marburg; Prof. Alfred O. Mueck, Tübingen; Prof. Joseph Neulen, Aachen; Prof. Christian Thaler, München; Prof. Inka Wiegatz, Frankfurt; Prof. Ludwig Wildt, Innsbruck;

www.zuercher-kreis-hormone.eu