

## 14. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ April 1995 Empfehlung zur oralen Kontrazeption

Prof. G. BETTENDORF (Hamburg), Prof. M. BRECKWOLDT (Freiburg),

Prof. P.J. KELLER (Zürich), Prof. H. KUHL (Frankfurt), Prof. B. RUNNEBAUM (Heidelberg)

Die Einnahme von Ovulationshemmern (OH) ist die zuverlässigste Methode der reversiblen Empfängnisverhütung. Sowohl die zusätzlichen günstigen als auch die unerwünschten Wirkungen sind abhängig von der Estrogen- und Gestagenkomponente. Es gibt keine „stoffwechselneutralen“ Ovulationshemmer.

Vor der Verschreibung von OH sind grundsätzlich Eigen- und Familienanamnese sowie der sorgfältige Ausschluß von Risikofaktoren von entscheidender Bedeutung.

Für die Auswahl des Präparates sind die Östrogendosis sowie Art und Dosis des Gestagens Orientierungshilfen. Es gibt große Unterschiede in der Pharmakologie der kontrazeptiven Steroide, wobei sich Ethinyl-estradiol (EE) und die Gestagene gegenseitig beeinflussen. Voraussetzung für die kontrazeptive Sicherheit ist die korrekte Einnahme, denn die meisten unerwünschten Schwangerschaften beruhen auf Einnahmefehlern. Daher ist eine sorgfältige Beratung besonders bei der Erstverordnung erforderlich.

1. Estrogene und Gestagene tragen synergistisch zur Ovulationshemmung bei. Die kontrazeptive Wirkung wird in erster Linie durch das Gestagen gewährleistet, eine adäquate Kombination mit EE ist vor allem für die Zykluskontrolle wesentlich. Werden in der ersten Zyklushälfte Tabletten vergessen, steigt besonders in dieser Phase das Risiko für Zwischenblutungen und unerwünschte Schwangerschaften.
2. Wie bei jeder Pharmakotherapie gilt auch für die Verschreibung von OH das Prinzip „Soviel wie nötig, sowenig wie möglich“. Für EE ist mit 20 Mikrogramm/Tag die Untergrenze vermutlich noch

nicht erreicht. Eine weitere Reduzierung der EE-Dosis könnte aber zu Lasten der Zykluskontrolle gehen. Die Dosis des Gestagens richtet sich nach der jeweiligen Wirkungsstärke (Ovulationshemmdosis). OH und Medikamente können durch pharmakologische Interaktionen ihre Wirkung verstärken oder abschwächen. Bei Medikamenten, welche die kontrazeptive Sicherheit beeinträchtigen können (z. B. Antikonvulsiva, bestimmte Antibiotika), ist eine langfristige ununterbrochene Einnahme von monophasischen Kombinationspräparaten zu empfehlen.

3. Ernsthafte Nebenwirkungen treten unter der Einnahme von OH sehr selten auf und sind meistens von der individuellen Disposition abhängig. Voraussetzung für die Verordnung von OH sind deshalb eine sorgfältige Anamnese sowie eine allgemeine und gynäkologische Untersuchung. Bei der Anamnese sind zu beachten: familiäre Häufung von Herz-/ Kreislaufkrankungen, Diabetes mellitus, Gerinnungsstörungen; in der Eigenanamnese: zusätzliche Faktoren wie z. B. Rauchen und Medikamente. Die Untersuchung muß Blutdruckmessung und Zervixzytologie einschließen. Bei anamnestischen Hinweisen ist eine fachspezifische Abklärung erforderlich (z. B. Lipoproteine, AT-III, Protein C und Protein S, oraler GTT, Augenhintergrund). Häufigste Ursache von Thrombosen ist eine Resistenz gegen APC (aktiviertes Protein C).
4. OH dürfen nicht verordnet werden bei akuten und chronisch progredienten Lebererkrankungen, Störungen der Gallesekretion, intrahepatischer Cholestase

(auch in der Anamnese), vorausgegangenen oder bestehenden Lebertumoren, thromboembolischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen mit sekundären Gefäßschäden, schwer behandelbarem Bluthochdruck, schwerer Hypertriglyceridämie. Bei relativen Kontraindikationen muß über die Verordnung individuell entschieden werden.

5. Vor geplanten Operationen mit erhöhtem Thromboembolierisiko sowie bei längerfristiger Immobilisierung sollten OH rechtzeitig (4 bis 6 Wochen vorher) abgesetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollten sie – unter geeigneter Thromboseprophylaxe – weiter eingenommen werden.
6. Bei gesunden Frauen, die nicht rauchen, sind kardiovaskuläre Erkrankungen unter der OH-Einnahme sehr selten. Kommt es dennoch zu arteriellen Erkrankungen, ist vor allem das Gestagen, bei den venösen das EE ursächlich beteiligt. Das Risiko einer Atherosklerose wird auch durch eine langjährige Einnahme von OH nicht erhöht.
7. OH-induzierte Leberzelladenome sind eine extrem seltene Komplikation. Sie bilden sich nach Absetzen der OH weitgehend zurück. Leberzellkarzinome treten noch seltener auf, wobei andere Faktoren wie z. B. Hepatitis eine entscheidende Rolle spielen. Es ist nicht geklärt, ob OH das Risiko erhöhen; dies gilt auch für Präparate, die Cyproteronacetat enthalten.
8. Es gibt keine überzeugenden Hinweise auf eine Steigerung des Mammakarzinomrisikos durch die Einnahme von OH. Die in einzelnen Fall-Kontroll-Studien

gefundene leicht erhöhte Inzidenz in bestimmten Untergruppen läßt sich durch Mängel bei der Auswahl der Kontrollgruppe erklären. Mammakarzinome werden in der Regel bei Pilleneinnahmerinnen in einem prognostisch günstigeren Stadium gefunden. Es gibt keine Erkenntnisse über den negativen Einfluß von OH auf Prognose und Verlauf eines behandelten Mammakarzinoms.

Ob eine erhöhte Dysplasierate der Zervix durch die kontrazeptiven Steroide selbst oder durch begleitende andere Faktoren, insbesondere Virusinfektionen, hervorgerufen wird, ist ungeklärt. Unabhängig von ihrer Genese wird die Prognose dieser Erkrankung durch regelmäßige Früherkennungsmaßnahmen, die vor und während der Einnahme von OH obligat sind, entscheidend verbessert.

Ein Zusammenhang zwischen OH und malignem Melanom konnte nicht bestätigt werden.

9. Nach der Menarche steht der Verordnung von OH nichts im Wege. Frauen über 40 Jahre können die Einnahme von niedrig dosierten Präparaten fortsetzen, wenn gesundheitliche Risiken sorgfältig ausgeschlossen wurden.

10. OH verhindern zuverlässig ungewollte Schwangerschaften und die damit verbundenen Komplikationen. Darüber hinaus sind folgende günstige Wirkungen zu nennen:

OH schützen vor einem Endometrium- und Ovarialkarzinom. Dieser protektive Effekt nimmt mit der Einnahmedauer zu und bleibt auch nach Absetzen erhalten. Außerdem vermindern OH die Inzidenz verschiedener Erkrankungen und Beschwerden wie z. B. gutartige Brustkrankungen, Ovarialzysten, Blutungsstörungen, Dysmenorrhoe und schützen vor den Folgen einer Hyperandrogenämie. Sie haben keine langfristigen Auswirkungen auf die Fertilität und keine nachfolgenden Schwangerschaften (z. B. Abort, Fehlbildungen), auch

wenn sie unmittelbar nach Absetzen eintreten. Es gibt keine Hinweise auf teratogene Effekte, wenn während der Frühschwangerschaft versehentlich OH eingenommen wurden.

Während der Laktationsphase sind reine Gestagenpräparate (Minipille) zu bevorzugen.

## Kommentar

### 1. Kontrazeption bei der Frau über 40 Jahre

Trotz abnehmender Fertilität benötigt die Frau über 40 Jahre eine zuverlässige Kontrazeption. Wenn andere Methoden nicht in Frage kommen, können auch niedrig dosierte OH verordnet werden, sofern die bekannten Kontraindikationen ausgeschlossen sind.

Es ist zu bedenken, daß das mit der Anwendung von OH verbundene gesundheitliche Risiko altersbedingt zunimmt. EE beeinflusst bereits in sehr niedrigen Dosen das plasmatische Gerinnungssystem, während Estradiol in den üblichen Dosierungen keinen ungünstigen Einfluß hat. Obwohl die kontrazeptive Wirkung im wesentlichen von der Gestagenkomponente ausgeht, haben sich OH mit natürlichen Östrogenen wegen der schlechten Zykluskontrolle nicht durchsetzen können. In der Postmenopause gilt EE als obsolet, da für seinen Einsatz keine Notwendigkeit besteht.

Vor der Menopause bringen OH auch Vorteile; neben der zuverlässigsten Kontrazeption gewährleisten sie einen regelmäßigen Zyklus, schützen vor Ovarial- und Endometriumkarzinom, vor atrophischen Erscheinungen und klimakterischen Beschwerden. Als Östrogen/Gestagen-Kombination verhindern OH auch effektiv einen Knochenmasseverlust, der bereits in der Perimenopause verstärkt auftreten kann. Je näher der Zeitpunkt der Menopause rückt, um so mehr ist die Notwendigkeit eines OH in Frage zu stellen und eine Umstellung auf ein Sequenzpräparat mit natürlichen Östrogenen und einem Gestagen in Erwägung zu ziehen. Da mit der Anwendung solcher Substitutionspräparate keine zuverlässige Empfängnisverhütung gewährlei-

stet ist, sind zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen zu empfehlen.

### 2. Cyproteronacetat (CPA)

Mit dem Bescheid vom 27. März 1995 hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Indikation zur Anwendung CPA-haltiger Arzneimittel stark eingeschränkt. Grundlage für diese Maßnahme ist ein „begründeter Verdacht“ auf ein erhöhtes Leberzellkarzinom-Risiko. Diese Annahme stützt sich auf In-vitro- und Ex-vivo-Befunde von sogenannten DNS-Addukten des CPA, deren biologische und klinische Relevanz nicht geklärt ist. Der Hersteller dieser Präparate hat gegen diesen Bescheid Widerspruch eingelegt.

Tatsache ist, daß es keine epidemiologischen Hinweise gibt, die für ein im Vergleich zu anderen OH erhöhtes Risiko benigner oder maligner Leberneoplasien sprechen. Es gibt auch keine Hinweise dafür, daß sich CPA im Tierversuch hinsichtlich der Auslösung von Tumoren von anderen Gestagenen unterscheidet.

Mit diesem Bescheid stellt sich das BfArM in einen offenen Gegensatz zu den auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhenden Empfehlungen der zuständigen europäischen Kommission (CPMP) sowie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie.

Für die Richtigkeit:  
Prof. Dr. med. Dr. h. c.  
B. RUNNEBAUM  
Abteilung für Gynäkologische  
Endokrinologie  
und Fertilitätsstörungen  
der Universitäts-Frauenklinik  
Voßstraße 9  
69115 Heidelberg