

## 16. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ April 1996

### Empfehlungen zur oralen Kontrazeption

Prof. G. BETTENDORF (Hamburg)  
Prof. W. BRAENDLE (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 Östrogen- und Gestagenkomponente. Es gibt keine „stoffwechseleutralen“ OH.

Grundsätzlich sind vor der Verschreibung von OH eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese zu erheben sowie Risikofaktoren sorgfältig auszuschließen. 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 Ethinylestradiol (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. Östrogene und Gestagene hemmen in synergistischer Weise die Ovulation. Die kontrazeptive Wirkung wird in erster Linie durch das Gestagen gewährleistet, eine adäquate Kombination mit EE ist vor allem für die Zykluskontrolle wesentlich. Werden Tabletten vergessen, steigt das Risiko für Zwischenblutungen und unerwünschte Schwangerschaften; dies trifft besonders für die erste Einnahmewoche zu.

2. Wie bei jeder Pharmakotherapie gilt auch für die Verschreibung von OH das Prinzip „Soviel wie nötig, so wenig wie möglich“. Für EE ist mit 20 µg/Tag die Untergrenze vermutlich noch nicht erreicht. Eine weitere Reduzierung der EE-Dosis könnte aber zu Lasten der Zykluskontrolle gehen. Die Dosierung von 20 µg EE ist ausreichend, um – gemeinsam mit dem Gestagen – einen östrogenmangelbedingten Knochenabbau zu verhindern. Die Dosis des Gestagens richtet sich nach der jeweiligen Wirkungsstärke (Ovulationshemmendosis). OH und andere Medikamente können sich durch pharmakologische Interaktionen in ihrer Wirkung verstärken oder abschwächen. Bei langfristiger Anwendung von Medikamenten, die die kontrazeptive Sicherheit beeinträchtigen können (z. B. Antikonvulsiva, bestimmte Antibiotika), ist eine ununterbrochene Einnahme von monophasischen Kombinationspräparaten – vorzugsweise mit 30–50 µg EE – zu empfehlen.

3. Ernsthaftige 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- und Kreislauferkrankungen sowie Gerinnungsstörungen; in der Eigenanamnese: zusätzliche Risikofaktoren wie z. B. Rauchen, Übergewicht und Hypertonie. Die Untersuchung muß Blutdruckmessung und Zervixzytologie einschließen. Bei anamnestischen Hinweisen auf eine entsprechende Disposition ist eine fachspezifische Abklärung erforderlich (z. B. Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel, Analytik des Hämostasesystems).

4. OH dürfen nicht verordnet werden bei akuten und chronisch progredienten Lebererkrankungen, Störungen der Gallensekretion, 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 langfristiger Immobilisierung sollten OH rechtzeitig (vier bis sechs 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. An der Entstehung arterieller und venöser Erkrankungen können die Östrogen- und die Gestagenkomponente beteiligt sein. 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 weit-

gehend zurück. Leberzellkarzinome treten noch seltener auf, wobei andere Faktoren, wie z. B. Hepatitis, eine entscheidende Rolle spielen.

8.

Es gibt keine überzeugenden Beweise für eine Steigerung des Mammakarzinomrisikos durch die Einnahme von OH. Die in einzelnen Fall-Kontrollstudien gefundene leicht erhöhte Inzidenz in bestimmten Untergruppen läßt sich durch methodische Mängel erklären. Es gibt keine gesicherten Erkenntnisse über den Einfluß von OH auf Prognose und Verlauf eines behandelten Mammakarzinoms. Ob eine erhöhte Rate von Zervixdysplasien durch die kontrazeptiven Steroide selbst oder durch begleitende andere Faktoren, insbesondere Virusinfektionen, hervorgerufen wird, ist ungeklärt.

Unabhängig von ihrer Genese wird die Prognose dieser Erkrankungen durch regelmäßige Früherkennungsmaßnahmen, die vor und während der Einnahme von OH obligat sind, entscheidend verbessert.

Der vermutete Zusammenhang zwischen OH und malignem Melanom konnte nicht bestätigt werden.

9.

Nach der Menarche steht der Verordnung von OH nichts im Wege. Sie können bei Jugendlichen zur symptomatischen Therapie von Zyklusstörungen eingesetzt werden. Treten nach Absetzen der OH unregelmäßige Zyklen oder Amenorrhöen auf, so sind diese meist dispositionsbedingt und nicht eine Folge der vorherigen Behandlung. 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 reduzieren das Risiko des Endometrium- und Ovarialkarzinoms erheblich. 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 Brust-erkrankungen, Ovarialzysten, Blutungsstörungen, Dysmenorrhö, und schützen vor den Folgen einer Hyperandrogenämie. OH haben keine langfristigen Auswirkungen auf die Fertilität und keine nachteiligen Wirkungen auf eine nachfolgende Schwangerschaft, auch wenn diese unmittelbar nach Absetzen eintritt. 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. Risiko thromboembolischer Erkrankungen unter oralen Kontrazeptiva

Die Ergebnisse verschiedener epidemiologischer Untersuchungen lassen vermuten, daß Präparate mit Gestagenen der sogenannten dritten Generation (Desogestrel, Gestoden) das Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen stärker erhöhen als niedrig dosierte OH mit Gestagenen der sogenannten zweiten Generation (Levonorgestrel). Wegen der Seltenheit dieser Erkrankungen ist es schwierig, eine exakte Inzidenz zu ermitteln. Dabei sollte nicht übersehen werden, daß bei Präparaten mit anderen Gestagenen die bisherige Datenlage eine vergleichende Wertung nicht zuläßt. Es gibt Hinweise darauf, daß im Zusammenhang mit der aktuellen Diskussion über das Thromboembolierisiko unter oraler Kontrazeption Frauen die Pille abgesetzt haben, was zu einer Zunahme unerwünschter Schwangerschaften und zu Abtreibungen geführt hat.

Grundsätzlich stellt eine thromboembolische Erkrankung in der Vorgeschichte sowie eine eindeutig belastete Familienanamnese eine Kontraindikation für die Anwendung von OH dar. Das Risiko steigt mit der Zahl der Familienmitglieder, die vor dem Alter von 40 Jahren eine Thrombose erleiden. Auch bei thrombophiler Disposition ist das absolute Risiko gering. Deshalb ist ein allgemeines laboranalytisches Screening zur Erfassung einer Thrombophilie nicht zu rechtfertigen.

Vielmehr ist eine sorgfältige Anamnese erforderlich, die gegebenenfalls in einem zweiten Gespräch erneut überprüft werden muß. Sollte trotz bestehenden Verdachts auf eine thrombophile Disposition der Wunsch nach einer Verordnung von OH vorhanden sein, ist eine vorherige Abklärung des Risikos in einem hämostaseologisch-angiologischen Zentrum möglich. Es ist jedoch zu beachten, daß sich auch durch eine umfassende Analytik einschließlich einer APC-Resistenz-Bestimmung bzw. eines Gen-Mutations-Nachweises nur etwa die Hälfte der Thrombophilien erfassen läßt. Da sich eine entsprechende Disposition überwiegend im ersten Einnahmejahr manifestiert, kann man davon ausgehen, daß das Thromboserisiko bei Frauen, die schon länger OH einnehmen, relativ gering ist. Besteht dennoch der Wunsch nach einer Abklärung des individuellen Risikos, so ist zunächst eine erneute sorgfältige Eigen- und Familienanamnese zu empfehlen und bei Verdacht auf Thrombophilie eine entsprechende Abklärung vorzunehmen. Nach dem bisherigen Wissensstand erhöhen reine Gestagenpräparate (Minipille, Depot-Gestagene) das Thromboserisiko nicht, kommen also als Alternative in Frage. Hinsichtlich des Risikos arterieller Erkrankungen (Herzinfarkt, Hypertonie, zerebrale Insulte) lassen sich auf der Basis der gegenwärtigen Erkenntnisse keine Risikounterschiede zwischen den niedrig dosierten OH feststellen.

#### 2. Hormonbestimmungen während der Anwendung von Ovulationshemmern

Gelegentlich wird die Frage gestellt, ob es sinnvoll sei, während der Behandlung mit OH die Serumkonzentration des Estradiols zu bestimmen, um einen möglichen Östrogenmangel auszuschließen. Für eine solche Maßnahme gibt

es keine Indikation, weil das mit der Pille eingenommene EE allein eine ausreichende östrogene Wirkung gewährleistet. EE wird weder bei der radioimmunologischen Bestimmung von Estradiol erfaßt, noch nach der Einnahme in Estradiol umgewandelt. Deshalb läßt ein niedriger Estradiolwert nicht auf einen Östrogenmangel schließen. Es besteht auch kein Grund, Gonadotropine oder andere Hormone zu untersuchen, um die Wirksamkeit der oralen Kontrazeptiva zu überwachen. Bei Verdacht auf eine endokrine Störung sollte der OH abgesetzt und eine weitergehende Diagnostik durchgeführt werden.

Für die Verfasser:  
Prof. Dr. Dr. h. c. Benno RUNNEBAUM  
Universitäts-Frauenklinik  
Voßstraße 9  
69115 Heidelberg

MENOREST® 37,5, 50, 75.

**Wirkstoff:** Estradiol. **Verschreibungspflichtig. Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 Pflaster enthält 3,29/4,33/6,57 mg Estradiol. Durchschnittliche Wirkstoff-Freisetzung 37,5/50/75 µg/24 Stunden. Sonstige Bestandteile: Poly[acrylsäure, (2-ethylhexyl)acrylat, vinylacetat], Polyisobutylen, Ölsäure, Bentonit, Poly(ethylen, vinylacetat), Poly(2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en), Poly(butadien, styrol), Chloralkane, 1,3-Butandiol, Mineralöl, 4-Oxaheptan-2,6-diol, Lecithin, Propylenglykol. **Anwendungsgebiete:** Beschwerden und Veränderungen durch nachlassende Estradiolproduktion der Eierstöcke in und nach den Wechseljahren (Klimakterisches Syndrom) mit den Symptomen Hitzewallungen, Schweißausbrüche, leichte depressive Verstimmungen (nur soweit östrogenmangelbedingt) sowie auch östrogenmangelbedingte Rückbildungserscheinungen an den Harn- und Geschlechtsorganen (Urogenitalatrophie). Ersatz des Estradiols nach operativer Entfernung der Eierstöcke. Die alleinige Anwendung von MENOREST® (ohne regelmäßigen Zusatz von Gelbkörperhormonen [Gestagenen]) zur Behandlung in den Wechseljahren und auch danach darf jedoch nur bei Frauen erfolgen, bei denen die Gebärmutter entfernt ist. **Gegenanzeigen:** MENOREST® darf nicht angewendet werden: bei Verdacht auf oder bei bestehender Schwangerschaft und während der Stillzeit, bei Verdacht oder Bestehen von östrogenabhängigen bösartigen Geschwulsten, z.B. Brustkrebs, bei ungeklärten Blutungen aus der Scheide, bei schweren Lebererkrankungen, Veränderungen der Knochen im Mittelohr (Otosklerose), Störung der Bildung des Blutfarbstoffs (Porphyrie), Geschwulst der Hirnanhangdrüse (Hypophysentumor), bei bestehender oder kürzlich aufgetretener Venenentzündung (Thrombophlebitis) oder Blutpfropfbildungen (Thromboembolien), bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Östrogene oder andere Bestandteile des Pflasters. MENOREST® ist zur Anwendung bei Kindern nicht geeignet. **Nebenwirkungen:** An der Hautstelle, an der MENOREST® aufgeklebt wird, kann ein leichter Juckreiz, eine vorübergehende Hautrötung oder ein Hautausschlag entstehen. In den klinischen Untersuchungen mit MENOREST® trat als häufigste Nebenwirkung Kopfschmerz auf. Folgende Nebenwirkungen sind bei Einnahme von Östrogenen als Tablette oder Dragee beobachtet worden: **Harn- und Geschlechtsorgane:** Blutungsunregelmäßigkeiten (z.B. Durchbruchblutungen, Schmierblutungen), Ausfluß, Vergrößerung von bestehenden gutartigen Geschwulsten in der Gebärmutter (Uterusmyome), Pilzinfektion der Scheide (Candida albicans), vermehrte Schleimbildung im Gebärmutterhals. **Brust:** Spannungsgefühl, Schwellungsgefühl. **Magen-Darm-Trakt:** Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Völlegefühl, Gelbsucht (cholestatischer Ikterus). **Haut:** Hautrötung (Erythem), Juckreiz (Pruritus). **Augen:** Verstärkung der Hornhautkrümmung, Kontaktlinsenunverträglichkeit. **Nervensystem:** Kopfschmerzen, Migräne, Schwindel, depressive Zustände, übermäßiger, unwillkürlicher Bewegungsdrang (Chorea). **Verschiedenes:** Gewichtsveränderungen, verringerte Kohlenhydrat-Verträglichkeit, Verschlechterung der Bildung des Blutfarbstoffs (Porphyrie), Wasser-einlagerung in das Gewebe (Ödeme), Veränderungen des sexuellen Verlangens (Libido). **Warnhinweise:** **Brust:** Einige Studien haben Hinweise auf eine mögliche Erhöhung des Auftretens von Brustkrebs bei Frauen, die eine Östrogenbehandlung in höherer Dosierung und/oder für längere Zeit erhalten haben, erbracht. **Endometrium:** Bei Frauen mit Gebärmutter, die Östrogene ohne regelmäßige zusätzliche Gabe von Gelbkörperhormonen (Gestagene) benutzen, ist das berichtete Risiko von bösartigen Geschwulsten der Gebärmutter-schleimhaut (Endometriumkarzinom) höher als bei Frauen, die keine Östrogene benutzen. Dies scheint von der Dauer der Behandlung und der Östrogendosis abhängig zu sein. Das größte Risiko der Östrogenbehandlung ohne Gestagenschutz tritt nach langfristiger Anwendung über 5 bis 10 Jahre oder mehr auf. Eine gleichzeitige Gestagengabe kann, wie berichtet, die Gewebsvermehrung der Gebärmutter-schleimhaut (Endometriumhyperplasie) senken und das Risiko der Entwicklung von Endometriumkarzinomen verringern. Auch bei einer Ansiedlung der Gebärmutter-schleimhaut außerhalb der Gebärmutter (Endometriose) ist MENOREST® mit einem Gestagen zu kombinieren. Bestimmte Patientinnen können unerwünschte Anzeichen einer vermehrten Östrogenwirkung entwickeln, wie unregelmäßige Gebärmutterblutungen, Vergrößerung von gutartigen Geschwulsten der Gebärmutter (Fibrom) und Brustschmerzen (Mastodynie). **Wechselwirkungen:** Manche Arzneimittel wie z. B. Schlaf- und Beruhigungsmittel, Antibiotika und Mittel gegen Fallsucht (Epilepsie) können die Blutspiegel einzunehmender Östrogene (oralen Östrogene) senken und dadurch deren Wirkung abschwächen. Zu diesen Arzneimitteln zählen z. B. Barbiturate, Hydantoine, krampflösende Mittel wie Carbamazepin, Meprobamat, Phenylbutazon, Antibiotika (einschließlich Rifampicin) und Aktivkohle. Die genannten Wechselwirkungen können grundsätzlich auch bei Anwendung von MENOREST® auftreten, sind jedoch aufgrund der Zufuhr des Estradiols über die Haut kaum zu erwarten. **Dosierung:** Das Pflaster wird auf eine geeignete Stelle des Rumpfes geklebt und alle 3 bzw. 4 Tage (zweimal wöchentlich) durch ein neues Pflaster ersetzt. Das Pflaster soll nur einmal verwendet werden. MENOREST®-Pflaster stehen zur Dosisanpassung in den Stärken 37,5, 50 und 75 zur Verfügung. Wenn nicht anders verordnet, wird die Behandlung mit MENOREST® 50 begonnen. Im Falle nicht ausreichender Wirksamkeit bzw. bei Anzeichen von Unverträglichkeiten (z.B. Brustspannen) sollte die Dosis angepaßt werden. Zur Erhaltungstherapie sollte grundsätzlich die niedrigste Dosis gewählt werden. Bei adäquater Kombination des Östrogens mit einem Gestagen kann es bei Frauen mit noch proliferierbarem Endometrium jeweils am Ende der Gestagengabe zu regelmäßigen Abbruchblutungen kommen. MENOREST®-Pflaster haben keine empfängnisverhütende Wirkung! **Darreichungsform und Packungsgrößen:** Je 6 Pflaster (N1) und 18 Pflaster (N2): MENOREST® 37,5 (N1: 19,30 DM / N2: 43,56 DM), MENOREST® 50 (N1: 22,52 DM / N2: 49,92 DM), MENOREST® 75 (N1: 27,05 DM / N2: 61,23 DM).

Stand: Januar 1996  
Rhône-Poulenc Rorer GmbH, Nattermannallee 1, 50829 Köln

 RHÔNE-POULENC RORER