

20. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ April 1998

Empfehlungen zur oralen Kontrazeption

Prof. M. Birkhäuser, Bern
Prof. W. Braendle, Hamburg
Prof. M. Breckwoltdt, Freiburg
Prof. P. J. Keller, Zürich
Prof. H. Kuhl, Frankfurt
Prof. B. Runnebaum, Heidelberg

Die Einnahme von Ovulationshemmern (OH) zählt zu den zuverlässigsten Methoden der reversiblen Empfängnisverhütung. Sowohl die zusätzlichen günstigen als auch unerwünschten Wirkungen sind abhängig von der Estrogen- und Gestagenkomponente. Es gibt keine „stoffwechselneutralen“ OH.

Grundsätzlich sind vor der Verschreibung von OH eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese zu erheben sowie Risikofaktoren (z. B. Thrombophilie, Lebererkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen, Adipositas, Hypertonie) sorgfältig auszuschließen.

Für die Auswahl des Präparats sind die Estrogendosis 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. Estrogene 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 Zwi-

schenblutungen und unerwünschte Schwangerschaften; dies trifft besonders für die erste Einnahmewoche zu.

2. OH reduzieren die endogene Estrogenproduktion. EE ist selbst in einer Dosierung von 20 µg pro Tag ausreichend, um diesen möglichen Estrogenmangel auszugleichen. Wie bei jeder Pharmakotherapie gilt auch für die Verschreibung von OH das Prinzip „soviel wie nötig, so wenig wie möglich“. Die Dosis des Gestagens richtet sich nach der jeweiligen Wirkungsstärke (Ovulationshemmdosis). OH und andere Medikamente können sich durch pharmakologische Interaktionen in ihrer Wirkung verstärken oder abschwächen. Bei langfristiger Anwendung von Medikamenten, welche die kontrazeptive Sicherheit beeinträchtigen können (z. B. Antikonvulsiva), ist eine ununterbrochene Einnahme von monophasischen Kombinationspräparaten (ohne einnahmefreies Intervall) zu empfehlen. Bei einer kurzfristigen medikamentösen Therapie (z. B. Antibiotika) sind zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen anzuraten.

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 einschließlich der Brust. Dazu gehören auch Blutdruckmessungen und Zervixzytologie. Bei der Anamnese sind zu beachten: familiäre Häufung von kardiovaskulären und thromboembolischen Erkrankungen; in der Eigenanamnese: zusätzliche Risikofaktoren wie z. B. Übergewicht und Hypertonie. Ein besonderes Risiko stellt das Rauchen

dar. Bei Hinweisen auf eine entsprechende Disposition ist eine fachspezifische Abklärung erforderlich (z. B. Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel, Hämostasestystem).

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 und schwerer Hypertriglyzeridämie. *Bei relativen Kontraindikationen muß über die Verordnung individuell auf der Basis des aktuellen Wissensstandes entschieden werden.*

5. Vor geplanten Operationen mit erhöhtem Embolierisiko 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. *Bei der Entstehung arterieller und venöser Erkrankungen spielt die individuelle Prädisposition eine entscheidende Rolle. OH können dieses Risiko erhöhen. Die Inzidenz einer Atherosklerose wird auch durch eine langfristige Einnahme von OH nicht begünstigt.*

7. OH-induzierte Leberzelladenome sind eine äußerst seltene Komplikation. Sie bilden sich nach Absetzen der OH



in den meisten Fällen zurück. *An der Entstehung der extrem seltenen Leberzellkarzinome sind andere Faktoren, wie z. B. Hepatitis B und C, ursächlich beteiligt.*

8.

OH induzieren keine Mammakarzinome. Es gibt epidemiologische Hinweise darauf, daß unter der Einnahme von OH das Wachstum okkulterer Mammakarzinome *beschleunigt werden kann*. Infolgedessen können diese früher entdeckt werden, sind häufiger lokal begrenzt und haben eine bessere Prognose. Es gibt auch keine gesicherten Erkenntnisse über den Einfluß von OH auf Prognose und Verlauf eines behandelten Mammakarzinoms. Bei der Entstehung von Zervixdysplasien *spielen bestimmte Papillomaviren eine kausale Rolle*. Ob kontrazeptive Steroide Einfluß nehmen, 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.

9.

OH sind – neben der Kontrazeption – auch zur symptomatischen Therapie von Zyklusstörungen, leichten Androgenisierungserscheinungen (Akne, Seborrhoe) und Dysmenorrhoe, insbesondere bei Jugendlichen, geeignet. Treten nach Absetzen der OH unregelmäßige Zyklen oder Amenorrhoeen 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. Auch in dieser Altersgruppe können therapeutische Indikationen für OH bestehen (z. B. Blutungsstörungen). Sequentielle Substitutionspräparate mit natürlichen Estrogenen bieten keinen kontrazeptiven Schutz.

10.

Die Anwendung von OH bedeutet auch eine Vermeidung der mit einer ungewollten Schwangerschaft 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 für längere Zeit erhalten. Außerdem vermindern OH die Inzidenz verschiedener Erkrankungen und Beschwerden wie z. B. Endometriose, gutartige Brusterkrankungen, Ovarialzysten, ascendierende Genitalinfektionen, Blutungsstörungen und Dysmenorrhoe sowie das Wachstum von Uterusmyomen. OH haben per se keine langfristigen Auswirkungen auf die Fertilität und keine nachteiligen Wirkungen auf eine nachfolgende Schwangerschaft (z. B. Abort, Fehlbildungen), 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 oder zuverlässige nichthormonale Methoden zu bevorzugen.

Addendum**Ovulationshemmer und Thromboembolien**

Die Ergebnisse einiger epidemiologischer Untersuchungen hatten vermuten lassen, daß Präparate mit den Gestagenen der sog. dritten Generation (Desogestrel, Gestoden) das Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen stärker erhöhen als niedrig dosierte OH mit Gestagenen der sog. zweiten Generation (Levonorgestrel).

Aufgrund dieser Ergebnisse sah sich das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) dazu veranlaßt, die Anwendung dieser Präparate einzuschränken und auf ein erhöhtes Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse hinzuweisen.

Dagegen war von den Herstellerfirmen Klage erhoben worden. Das Verwaltungsgericht Berlin hat entschie-

den, die Indikationseinschränkung aufzuheben. Nach Meinung des Gerichts war durch das BfArM nicht überzeugend dargelegt worden, daß bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von OH mit Gestagenen der sog. dritten Generation schädliche Wirkungen auftreten, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen. Als Begründung wurden die Ergebnisse neuer epidemiologischer Studien, neuer Analysen älterer Studienergebnisse sowie gutachterliche Befragungen der an den Studien beteiligten Wissenschaftlern angeführt. Hingewiesen wurde auch auf die Bewertung der Europäischen Arzneimittelkommission (CPMP), die dazu angemerkt hatte, daß es nicht möglich ist, systematische Fehler und Störgrößen völlig auszuschließen, so daß auf der Basis der vorgelegten Studien eine zuverlässige Bewertung möglicher Risikounterschiede nicht durchgeführt werden kann.

Thromboembolische Erkrankungen sind insbesondere in jüngeren Jahren ein sehr seltenes Ereignis. Ihre absolute Inzidenz ist deshalb nur schwer zu ermitteln und durch Fallkontrollstudien grundsätzlich nicht zu erfassen. Populationsbezogene Fallkontrollstudien können eine grobe Abschätzung des absoluten Risikos liefern. Nur Kohortenstudien sind in der Lage, das absolute Risiko zu erfassen, sofern die Kohorte ausreichend groß ist und die Gesamtbevölkerung repräsentieren kann. Auf dieser Basis ergibt sich eine allgemeine Thromboseinzidenz von ca. 1 auf 10.000 Frauenjahre.

Ovulationshemmer erhöhen allgemein das Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen auf das ca. Dreifache. Es gibt Hinweise darauf, daß vornehmlich Frauen betroffen sind, bei denen latente Störungen des Gerinnungssystems bestehen (z. B. Protein C-, Protein S-Mangel, APC-Resistenz). In diesen Fällen ist das Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen deutlich erhöht (ca. achtfach) und kann unter Einnahme von Ovulationshemmern bis auf das Fünffache gesteigert sein.

Grundsätzlich ist eine thromboembolische Erkrankung in der Vorgeschichte oder eine belastete Familienanamnese eine Kontraindikation für die Anwendung von OH. Daher müssen Risikofaktoren, die sich am ehesten aus einer exakten Erhebung der Eigen- und Familienanamnese erfassen lassen, entsprechend berücksichtigt werden. Nur wenn sich derartige Hinweise finden, ist eine entsprechende Analytik sinnvoll.

Die Inzidenz von Thromboembolien unter der Anwendung von OH ist nach vorliegenden Studien im ersten Jahr am höchsten (ca. vier- bis fünffach) und sinkt in den folgenden Jahren deutlich ab. Da sich die OH-bedingte Risikoerhöhung in einer Größenordnung von einer bis zwei zusätzlichen Erkrankungen pro 10.000 Frauen jährlich bewegt, ist es zweifelhaft, ob sich mit solchen Untersuchungen unterschiedliche Risiken der verschiedenen

niedrig dosierten OH, die bis heute nicht gesichert sind, in Zukunft werden nachweisen lassen.

Jedenfalls hat die Diskussion über das Thromboembolierisiko die Grenzen der Epidemiologie aufgezeigt. Dies gilt für ungünstige und günstige Nebenwirkungen der OH.

OH und Knochendichte

OH reduzieren die ovarielle Estrogensekretion. Durch das zugeführte EE ist jedoch eine ausreichende Estrogenwirkung auf den Organismus gewährleistet. Deshalb ist bei niedrig dosierten OH mit 20 µg EE nicht mit einem Verlust an Knochenmasse zu rechnen.

Die bisherigen Erkenntnisse sprechen dafür, daß die Behandlung mit OH mit 20 µg EE bei Frauen mit Oligo- oder Amenorrhoe einen Gewinn an Kno-

chenmasse bringen. Ebenso verhindern solche OH bei Frauen über 40 Jahren zuverlässig den Knochenabbau.

In den ersten Jahren nach der Menarche ist die Zunahme der Knochenmasse und -dichte am stärksten. In einzelnen Untersuchungen wurde gefunden, daß diese Zunahme unter der Einnahme von OH mit 20 µg EE geringfügig abgeschwächt war. Auf der Grundlage der bisher vorliegenden Daten ist eine Bewertung nicht möglich. Es gibt daher keinen Grund für eine Änderung der bisherigen Verordnungspraxis.

FÜR DIE AUTOREN

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Benno Runnebaum
Universitäts-Frauenklinik
Voßstraße 9
69115 Heidelberg

