

18. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ April 1997

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 „stoffwechselneutralen“ 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. OH reduzieren die endogene Östrogenproduktion. EE ist selbst in einer Dosierung von 20 µg pro Tag ausreichend, um den endogenen Östrogenmangel auszugleichen. Wie bei jeder Pharmakotherapie gilt auch für die Verschreibung von OH das Prinzip „Soviel wie nötig, sowenig 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 sind zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen anzuraten.

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, 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, 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 und 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 (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 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 weitgehend zurück. Leberzellkarzinome treten noch seltener

auf, wobei andere Faktoren, wie z. B. Hepatitis, eine entscheidende Rolle spielen.

8.

OH induzieren keine Mammakarzinome. Es gibt epidemiologische Hinweise darauf, daß unter der Einnahme von OH das Wachstum okkulten Mammakarzinome beschleunigt wird. Infolgedessen können diese früher entdeckt werden, sind häufiger lokal begrenzt und haben eine bessere Prognose. Es gibt keine gesicherten Erkenntnisse über den Einfluß von OH auf Prognose und Verlauf eines behandelten Mammakarzinoms. Bei der Entstehung von Zervixdysplasien spielen Papillomaviren eine entscheidende 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 können von Jugendlichen zur symptomatischen Therapie von Zyklusstörungen, leichten Androgenisierungsscheinungen (Akne, Seborrhö) und zur Kontrazeption eingenommen 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. Auch in dieser Altersgruppe können therapeutische Indikationen für OH bestehen (z. B. Blutungsstörungen). Zyklische Substitutionspräparate mit natürlichen Östrogenen bieten keinen kontrazeptiven Schutz.

10.

OH verhindern zuverlässig die 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. gutartige Brusterkrankungen, Ovarialzysten, aufsteigende Genitalinfektionen, Blutungsstörungen und Dysmenorrhö sowie das Wachstum von Uterusmyomen. OH haben 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-Generationen, Mikropille und Thromboserisiko

Unter dem Einfluß des Marketings haben sich die Begriffe „Mikropille“ und „Gestagene der 1., 2. und 3. Genera-

tion“ sowie „OH der 1., 2., und 3. Generation“ auch in den Fachkreisen verbreitet. Mit diesen verwirrenden Termini, die seit der Einführung der Desogestrel oder Gestoden enthaltenden Präparate benutzt werden, sollte der Innovationscharakter der Präparate betont werden. Mit „Mikropille“ sind OH gemeint, die Ethinylestradiol in einer Dosis von 35 µg oder weniger enthalten. Solche Ovulationshemmer gibt es schon seit 25 Jahren. Der Begriff „Mikropille“ ist im Vergleich zur „Minipille“ irreführend. Unter dem Begriff „Minipille“ versteht man niedrig dosierte **reine Gestagenpräparate** mit einem geringen gesundheitlichen Risiko. Ihre Nachteile sind die häufig auftretenden unregelmäßigen Blutungen und die geringere kontrazeptive Wirksamkeit. Bei der „Mikropille“ handelt es sich um **OH**, die neben dem niedrig dosierten Ethinylestradiol zum Teil sehr potente Gestagene enthalten. „Mikropillen“ mit Gestoden oder Desogestrel sind trotz der niedrigen Gestagendosierung hinsichtlich ihres Nebenwirkungspotentials nicht günstiger einzuschätzen als höher dosierte ältere Präparate.

Gestagene, wie z. B. Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat, Norgestimat oder Dienogest, sind nur schwer in die „Generationskategorien“ einzustufen, ebenso wie die entsprechenden OH. Weder die chemische Struktur noch das Wirkungsspektrum oder die Wirkungsstärke bieten eine wissenschaftliche Basis für eine solche Einteilung der Gestagene. Ebenso wenig lassen die Wirkungen der verschiedenen OH auf den Stoffwechsel eine solche Einteilung zu. Aus diesem Grunde sollte auf die Verwendung des Begriffes „Generationskategorien“ bei den hormonalen Kontrazeptiva verzichtet werden, da er sich nur auf den Zeitpunkt der Markteinführung einzelner Präparate bezieht. Weitaus sinnvoller ist es, die Gestagene nach ihrer chemischen Struktur einzuteilen. Man unterscheidet zwischen den Progesteronderivaten (Chlormadinonacetat, Cyproteronacetat, Medroxyprogesteronacetat) und den Nortestosteronderivaten, wobei letztere – mit Ausnahme des Dienogest – eine Ethinylgruppe enthalten. Die Nortestosteronderivate kann man noch in die Estrane (13-Methylgonane: Norethisteron, Lynestrenol, Dienogest, Tibolon) und die sogenannten Gonane (13-Ethylgonane: Levonorgestrel, Norgestimat, Desogestrel, Gestoden) einteilen, ohne daß dies hinsichtlich des Wirkungsspektrums sinnvoll wäre.

Alle Ovulationshemmer erhöhen das Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen auf durchschnittlich etwa das Dreifache, wobei vornehmlich disponierte Frauen betroffen sind. Epidemiologische Untersuchungen haben ergeben, daß die Anwendung der Gestoden oder Desogestrel enthaltenden Ovulationshemmer mit einem höheren Risiko verbunden ist als die Anwendung von Präparaten mit anderen Gestagenen. Inzwischen gibt es auch eine plausible biologische Erklärung für dieses Phänomen. Eine niederländische Arbeitsgruppe hat in einer gerinnungsanalytischen Untersuchung zeigen können, daß Präparate mit den neueren Gestagenen (der sogenannten „3. Generation“) die antikoagulatorische Wirkung des aktivierten Protein C (APC) in einer Weise beeinträchtigen, die der einer APC-Resistenz ähnelt (1, 2). Mit diesem Testsystem konnte bei Schwangeren eine noch stärkere Beeinträchtigung der Antikoagulation beobachtet werden. Es handelt sich hierbei um eine wissenschaftliche Untersuchung, deren Methodik zur Zeit eine routinemäßige Anwendung nicht zuläßt.

Literatur:

1. ROSING, J., TANS, G., NICOLAES, G. A. F., et al. (1997): Oral contraceptives and venous thrombosis: Different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. Br J Haematol 97; 233–238
2. VANDENBROUCKE, J. P., ROSENDAAL, F. R. (1997): End of the line for „third-generation-pill“ controversy? Lancet 349; 1113–1114

Individuelle Verordnung oraler Kontrazeptiva

Die große Zahl der zur Verfügung stehenden OH ermöglicht die Auswahl eines geeigneten Präparates. Ausgehend von einer gründlichen Anamnese und Untersuchung sowie bestimmter Laborparameter (nur bei Verdacht), lassen sich in den meisten Fällen Risikofaktoren erkennen. Bei Vorliegen bestimmter Symptome können geeignete OH auch zur Therapie eingesetzt werden.

Risikofaktoren

Grundsätzlich sind die absoluten Kontraindikationen zu beachten und die relativen zu berücksichtigen. Als Grundlage der ärztlichen Entscheidung gilt der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse.

1. Thrombophilie

Ein generelles hämostaseologisches Screening ist wegen des ungünstigen Kosten-Nutzen-Verhältnisses nicht gerechtfertigt. Bei belasteter Eigen- oder Familienanamnese besteht die Möglichkeit, laboranalytisch folgende Parameter zu erfassen:

- APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel;
- Antiphospholipid-Antikörper (Lupus-Antikoagulans, Antikardiolipin-Antikörper).

Dabei ist auf korrekte Probenahme, Transport und Durchführung zu achten, um falsche Befunde zu vermeiden. Mit den angegebenen Untersuchungen können jedoch nur etwa zwei Drittel der hereditären Thrombophilien erfaßt werden. Bei Verdacht auf eine Thrombophilie bedeutet die Anwendung von OH grundsätzlich eine Erhöhung des Thromboserisikos. Entscheidet man sich trotzdem für die orale Kontrazeption, so muß darüber aufgeklärt werden.

2. Lebererkrankungen

Die Bestimmung der „Leberenzyme bzw. -parameter“ im Serum ist nur bei Verdacht auf eine Lebererkrankung oder

HYPERFORAT®

Depressionen, psychische und nervöse Störungen, nervöse Unruhe und Erschöpfung, Wetterfühligkeit.

Vegetativ stabilisierend, gut verträglich.

Zusammensetzung: Hyperforat-Tropfen: 100 g enthalten: Extr. fl. Herb. Hyperici perf. 100 g, stand. auf 0,2 mg Hypericin* pro ml. Enth. 50 Vol.-% Alkohol. Hyperforat-Dragees: 1 Dragee à 0,5 g enthält: Extr. sicc. Herb. Hyperici perf. 40 mg, stand. auf 0,05 mg Hypericin*. Hyperforat-Ampullen: 1 Ampulle enthält: 1 ml Extr. fl. aquos. Herb. Hyperici perf. stand. auf ca. 0,05 mg Hypericin* (*und verwandte Verbindungen, berechnet auf Hypericin).

Anwendungsgebiete: Depressionen, auch im Klimakterium, psychische und nervöse Störungen, nervöse Unruhe und Erschöpfung, Wetterfühligkeit, vegetative Dystonie. Tropfen in der Kinderpraxis: Enuresis, Stottern, psychische Hemmungen, Reizüberflutungssyndrom.

Gegenanzeigen: Keine.

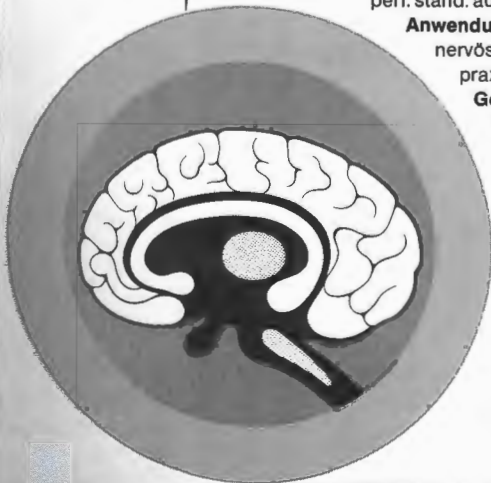
Nebenwirkungen: Photosensibilisierung ist möglich, insbesondere bei hellhäutigen Personen.

Dosierung: Hyperforat-Tropfen: 2–3 x täglich 20–30 Tropfen vor dem Essen in etwas Flüssigkeit einnehmen. Hyperforat-Dragees: 2–3 x täglich 1–2 Dragees vor dem Essen einnehmen. Zur Beachtung: Bei Kindern entsprechend geringer dosieren. Häufig ist eine einschleichende Dosierung besonders wirksam. Hyperforat-Ampullen: Täglich 1–2 ml i.m. oder langsam i.v. injizieren.

Handelsformen und Preise: Hyperforat-Tropfen: 30 ml (N1) DM 9,74; 50 ml (N2) DM 15,43; 100 ml (N3) DM 25,94. Hyperforat-Dragees: 30 St. (N1) DM 7,92; 100 St. (N3) DM 19,93. Hyperforat-Ampullen: 5 x 1 ml (N1) DM 10,88; 10 x 1 ml (N2) DM 19,93; 25 x 1 ml (N3) DM 44,41; 50 x 1 ml DM 79,76; 100 x 1 ml DM 139,64.



**Dr. Gustav Klein, Arzneipflanzenforschung,
77732 Zell-Harmersbach/Schwarzwald**



bei einer solchen Erkrankung in der Anamnese angezeigt. Bei ausgeheilter Hepatitis ist die Einnahme von OH möglich. Bei persistierend stark erhöhten Leberparametern sollten OH nicht weiter verordnet werden.

3. Fettstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus

Eine bestehende Hypertriglyzeridämie stellt wegen des Risikos einer Pankreatitis eine relative Kontraindikation dar. Bei Fettstoffwechselstörungen mit erhöhtem Cholesterin oder bei Diabetes mellitus ist die Verordnung niedrig dosierter OH möglich, wenn keine Angiopathien bestehen.

4. Bluthochdruck

Unter der Einnahme eines OH kann sich eine Hypertonie entwickeln. Deswegen ist vor und während der Anwendung regelmäßig der Blutdruck zu messen. Kommt es zur Entwicklung eines Bluthochdruckes, so ist das Präparat abzusetzen. Kann ein bestehender mäßiger Hypertonus medikamentös eingestellt werden, so ist die Einnahme von OH möglich.

Therapeutische Indikationen

1. Unregelmäßige Blutungen

Bei dysfunktionellen Blutungen in der Adoleszenz sind OH zur symptomatischen Therapie und Rezidivprophylaxe geeignet. Auch bei prämenopausalen Blutungsstörungen ist nach Ausschluß organischer Ursachen und von Risikofaktoren die Anwendung von OH indiziert. Bei Anwendung von Kombinationspräparaten treten bei etwa einem Drittel der Frauen im ersten Monat Zwischenblutungen (meist leichte Schmierblutungen) auf, die danach zurückgehen. Dabei gibt es keine Unterschiede zwischen Dreistufenpräparaten und monophasischen Präparaten. Deshalb sollte ein verordnetes Präparat über mindestens drei Zyklen eingenommen werden, bevor ein Wechsel in Erwägung gezogen wird. Kommt es auch weiterhin zu unregelmäßigen Blutungen, so kann gelegentlich durch einen Wechsel auf ein Zweiphasenpräparat (Sequenzpräparat) ein stabiler Zyklus erreicht werden. Ist dies nicht der Fall, müssen organische Ursachen ausgeschlossen werden.

2. Dysmenorrhö

In den meisten Fällen von primärer Dysmenorrhö läßt sich durch die Anwendung von Kombinationspräparaten eine wesentliche Besserung erzielen.

3. Endometriose

Zur Nachbehandlung der Endometriose können OH vom Kombinationstyp – gegebenenfalls in kontinuierlicher Weise – eingesetzt werden.

4. Uterus myomatosus

Es gibt Hinweise darauf, daß die langfristige Anwendung von Kombinationspräparaten das Wachstum von Uterusmyomen vermindert. Darüber hinaus wird auch die Blutungsstärke reduziert.

5. Androgenetische Erscheinungen

Bei Akne und Seborrhö steht primär die Senkung des gesamten und des freien Testosterons im Vordergrund, die normalerweise mit allen OH erreicht wird. Wird damit keine ausreichende Besserung erzielt, so kann ein Wechsel auf ein Präparat mit einem antiandrogenwirksamen Gestagen (Cyproteronacetat, Dienogest, Chlormadinonacetat) erfolgreich sein. Bei Hirsutismus oder androgenetischer Alopezie ist ein ausreichender Therapieerfolg in erster Linie von Cyproteronacetat enthaltenden Präparaten zu erwarten, wobei gegebenenfalls eine Erhöhung der Cyproteronacetat-Dosis notwendig ist.

6. Wechselwirkungen mit Medikamenten

Beim Einsatz von Medikamenten, die durch Enzyminduktion den Abbau der Wirkstoffe der oralen Kontrazeptiva verstärken (z. B. Rifampicin, Barbiturate, Benzodiazepine) oder durch Hemmung der enterohepatischen Zirkulation den Ethinylestradiolspiegel senken (bestimmte Antibiotika) sollten zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen getroffen werden. Bei einer Dauermedikation (z. B. bei Epilepsie) ist die Einnahme von OH mit starker Gestagenkomponente (z. B. monophasische Kombinationen mit Levonorgestrel) ohne Pause zu empfehlen, sofern keine Risikofaktoren vorhanden sind.

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