

# 22. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ Mai 1999

## Empfehlungen zur oralen Kontrazeption

Prof. M. Birkhäuser (Bern)  
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) zählt zu den zuverlässigsten Methoden der reversiblen Empfängnisverhütung. Zusätzliche therapeutische und präventive Wirkungen als auch unerwünschte Nebenwirkungen sind abhängig von der Estrogendosis und der Gestagenkomponente.

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 individuelle Unterschiede in der Pharmakologie der kontrazeptiven Steroide, wobei sowohl die Disposition als auch andere Einflußfaktoren eine Rolle spielen (Nahrung, Genußmittel, Medikamente). 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 Zwischenblutungen und unerwünschte Schwangerschaften; dies trifft besonders für die erste Einnamewoche zu.

2. OH reduzieren die endogene Estrogenproduktion. EE ist selbst in einer Dosierung von 20 mg 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 (Ovulationshemmendosis).

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. Ernsthaftige Nebenwirkungen treten unter der Einnahme von OH sehr selten auf und sind meistens von der individuellen Disposition abhängig. Vor der Verordnung von OH sind neben der sorgfältigen Anamnese eine allgemeine und gynäkologische Untersuchung, einschließlich der Brust, sowie Blutdruckmessung und Zervixzytologie notwendig. 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, Hämostasesystem).

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

5. Vor geplanten Operationen mit erhöhtem Thromboembolierisiko sollten OH rechtzeitig (vier bis sechs Wochen vorher) abgesetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollten sie unter geeigneter Thromboseprophylaxe weiter eingenommen werden. Gleiche Empfehlungen gelten auch für eine längerfristige Immobilisierung.

6. Bei gesunden Frauen, die nicht rauchen, sind kardiovaskuläre Erkrankungen unter der OH-Einnahme sehr selten. Für die Entstehung arterieller und venöser Erkrankungen ist die individuelle Disposition von Bedeutung. OH können dieses Risiko erhöhen. Die Entwicklung einer Atherosklerose wird auch durch eine langfristige Einnahme von OH nicht gefördert.

7. OH-induzierte gutartige Lebertumoren (Adenome und fokale

noduläre Hyperplasien) sind sehr seltene Komplikationen. 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 okkulten Mammakarzinome beschleunigt werden kann. 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 bestimmte Papillomaviren eine kausale Rolle. Es ist ungeklärt, ob kontrazeptive Steroide einen Einfluß haben. Durch regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen, die vor und während der Einnahme von OH obligat sind, lassen sich Zervixveränderungen rechtzeitig erkennen und behandeln.

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 Amenorrhöen auf, so sind diese nicht eine Folge der vorherigen Behandlung. Frauen über 40 Jahre können niedrigdosierte Präparate einnehmen, wenn gesundheitliche Risiken ausgeschlossen wurden. Auch in dieser Altersgruppe gibt es therapeutische Indikationen für OH (z. B. Blutungsstörungen). Ebenso verhindern OH einen durch Östrogenmangel bedingten Knochenmasseverlust. 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 mehrere Jahre erhalten. Außerdem vermindern OH die Inzidenz verschiedener Erkrankungen bzw. Beschwerden wie z. B. Endometriose, gutartige Brusterkrankungen, Ovarialzysten, ascendierende Genitalinfektionen, Blutungsstörungen und Dysmenorrhoe sowie das Wachstum von Uterusmyomen. Auch durch eine langfristige Einnahme von OH wird die Fertilität nicht beeinträchtigt. Ebenso hat sie keine nachteiligen Auswirkungen auf eine nachfolgende Schwangerschaft (z. B. Abortrisiko, Fehlbildungsrate), selbst wenn diese unmittelbar nach Absetzen eintritt. Entscheidend hierfür ist das Lebensalter. Es gibt keine Hinweise auf teratogene Effekte, wenn während der Frühschwangerschaft versehentlich OH eingenommen wurden.

Während der Laktationsphase sind reine Gestagenpräparate (Minipille) oder zuverlässige nichthormonale Methoden zu bevorzugen.

## Addendum

### 1. Ovulationshemmer bei Frauen mit Androgenisierungserscheinungen

Seborrhoe, Akne, Hirsutismus oder Alopezie können die Folge einer Verstärkung androgenabhängiger Vorgänge im Haarfollikel sein. Als Ursache kommen eine erhöhte lokale Testosteron- bzw. Dihydrotestosteron (DHT)-Konzentration und/oder eine Dysregulation der Androgenwirkung am Genom in Frage. Erhöhte lokale Androgenkonzentrationen im Haarfollikel können durch erhöhte Serum-

spiegel des Testosterons, durch eine Reduktion des SHBG-Spiegels und den dadurch ausgelösten Anstieg des freien Testosterons, durch erhöhte zirkulierende Androgen-Präkursoren (z. B. Androstendion, DHEA, DHEA-S), sowie durch eine erhöhte lokale Aktivität von Enzymen zustande kommen, die Androgenpräkursoren in Testosteron bzw. Testosteron in das stark wirksame DHT umwandeln.

Eine Hyperandrogenämie kann durch eine gesteigerte adrenale (Testosteron, Androstendion, DHEA-S) oder ovarielle (Testosteron, Androstendion) Androgensekretion (z. B. PCO-Syndrom) bedingt sein. Nach Ausschluß eines androgenproduzierenden Tumors oder einer adrenalen Hyperplasie (z. B. Late-onset-AGS) läßt sich in den meisten Fällen durch Ovulationshemmer eine Besserung erreichen. Die Wirkung der Ovulationshemmer auf androgenetische Erscheinungen ist zeitabhängig, der optimale Effekt wird bei Akne und Seborrhoe erst nach drei bis sechs Monaten und bei Hirsutismus nach neun bis zwölf Monaten erreicht.

Die Wirkung der Ovulationshemmer beruht in erster Linie auf einer Senkung der Testosteronkonzentration, einer Erhöhung des SHBG-Spiegels und einer Reduktion des freien (biologisch wirksamen) Testosterons. Ovulationshemmer reduzieren auch die Serumspiegel der adrenalen Androgenparameter (z. B. DHEA-S). Darüber hinaus hemmt Ethinylestradiol die Serumproduktion, während Norettestosteron-Derivate (z. B. Norethisteron, Levonorgestrel, Dienogest, 3-Ketodesogestrel) die 5 $\alpha$ -Reduktase und andere bei der Androgenisierung beteiligte Enzyme kompetitiv inhibieren. Progesteron-Derivate haben diesen Effekt nicht. Einige Gestagene (Cyproteronacetat, Dienogest, Chloradinacetat) können die Wirkung des endogenen Testosterons bzw. DHT am Rezeptor kompetitiv hemmen. In der Praxis hat sich gezeigt, daß bei geringen Androgenisierungserscheinungen (Akne und Seborrhoe) mit jedem OH eine Besserung zu erzielen ist. Wird keine ausreichende Besserung erreicht, so ist der Einsatz von Präparaten mit einem antiandrogenen





wirksamen Gestagen in höherer Dosierung zu empfehlen.

Bei funktioneller Hyperandrogenämie sind häufig multifollikuläre Reaktionen am Ovar zu beobachten, die nicht mit einem PCO-Syndrom gleichzusetzen sind. Durch die Anwendung von OH läßt sich dieses sonographisch darstellbare Phänomen weitgehend supprimieren. Wenn eine ausgeprägte Hyperandrogenämie vorliegt, sollte die Stoffwechselsituation sorgfältig abgeklärt werden, da solche Fälle mit metabolischen Störungen (z. B. Hyperinsulinämie, Hyperlipoproteinämie, Hypothyreose, metabolisches Syndrom) verbunden sein können. Primärtherapie sind gewichtsreduzierende Maßnahmen, insbesondere wenn eine Adipositas besteht.

## 2. Reine Gestagen-Präparate

Die Anwendung reiner Gestagenpräparate (Minipille, Depot-Gestagene, Gestagen-Implantate) ist vor allem bei Frauen indiziert, bei denen ethinylestradiolhaltige Präparate kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden.

Bei der **Minipille** handelt es sich um ein Gestagen in niedriger Dosierung, das den Stoffwechsel kaum beeinflusst und in verschiedenen Risikosituationen (Adipositas, Migräne, erhöhtes Thromboserisiko, mäßige Hypertonie, prä- und postoperativ, Stillen) angewandt werden kann. Sie wird kontinuierlich und zur gleichen Tageszeit eingenommen. Nachteilig sind die häufig auftretenden Zyklusstörungen. Die bisher zur Verfügung stehenden Präparate mit 350 mg Norethisteron, 500 mg Lynestrenol oder 30 mg Levonorgestrel sind weniger zuverlässig als Östrogen/Gestagen-haltige Ovulationshemmer, da sie die Ovulation nur bei 30 bis 40% der Frauen hemmen. Dagegen ist bei Anwendung eines neuen Präparats mit 75 mg Desogestrel die Ovulation bei nahezu allen Frauen supprimiert. Damit ist auch das Risiko von Extrauterin graviditäten reduziert.

**Depot-Gestagene** stellen eine zuverlässige Methode der Kontrazeption dar. Anstelle der täglichen Tabletten-einnahme werden das Norethisteron-enanthat (200 mg NET-E) alle zwei Monate, das Depot-Medroxyprogesteronacetat (150 mg MPA) alle drei Monate intramuskulär injiziert. Das NET-E hemmt die Ovulation nur während der ersten sechs Wochen nach der Injektion, das MPA supprimiert die Ovarialfunktion kontinuierlich. Nach einer Übergangsphase mit häufig auftretenden Zwischenblutungen stellt sich eine Amenorrhoe ein. Depot-Gestagene sind für Frauen geeignet, die einen normalen Zyklusverlauf aufweisen, jedoch andere Kontrazeptionsmethoden nicht vertragen, sowie für Frauen, bei denen die korrekte Anwendung anderer Methoden fraglich ist. Die Präparate haben geringere Auswirkungen auf den Metabolismus als Östrogen/Gestagen-Präparate. Bei erhöhtem arteriellem Risiko und Lebererkrankungen sollten Depot-Gestagene nicht angewandt werden. Depot-MPA kann aufgrund der Suppression der ovariellen Östrogensynthese eine Abnahme der Knochenmasse verursachen. Besonders geeignet ist MPA für die Kontrazeption bei Epileptikerinnen sowie bei einigen zyklisch auftretenden Beschwerden. Nach dem Absetzen kann es aufgrund einer Akkumulation des Gestagens mehrere Monate dauern, bis eine Schwangerschaft möglich ist.

**Gestagen-Implantate** sind sehr zuverlässige, reversible Kontrazeptiva, die über drei bis fünf Jahre wirksam sind. Bei Norplant handelt es sich um sechs bzw. zwei (Norplant-2) längliche Silastic-Kapseln, die Levonorgestrel enthalten und mit Hilfe eines Trokars an der Innenseite des Oberarms subdermal implantiert werden. Durch die Freisetzung von zunächst 50 bis 80 mg, später 30 mg Levonorgestrel pro Tag werden gleichmäßige Serumspiegel des Gestagens von zunächst 0,5 ng/ml, später 0,2 bis 0,3 ng/ml erreicht. Der Pearl-Index liegt bei 0,3. Die Insertion und das Entfernen erfordern eine Inzision unter Lokalanästhe-

sie. Als häufigste Nebenwirkungen kommen Zwischenblutungen vor, während Kopfschmerzen, Akne und Gewichtszunahme seltener auftreten.

Bei Implanon handelt es sich um nur ein flexibles Stäbchen aus Ethylenvinylacetat, das ebenfalls an der Innenseite des Oberarms subdermal implantiert wird. Das Präparat setzt täglich zunächst 60 mg, nach zwei Jahren 30 mg 3-Keto-Desogestrel (Etonogestrel) frei, so daß gleichmäßige 3-Keto-Desogestrelspiegel von zunächst 0,35 ng/ml, nach 2 Jahren von 0,2 ng/ml erreicht werden. Durch Unterdrückung der Ovulation und die Wirkung auf den Zervixschleim werden Schwangerschaften zuverlässig verhindert. Wichtigste Begleiterscheinung sind Zwischenblutungen, doch ist die Amenorrhoeate mit 20 bis 25% höher als bei Norplant. Zu den Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Akne und Gewichtszunahme. Nach drei Jahren wird das Implantat entfernt, und es kommt rasch wieder zu ovulatorischen Zyklen.

### FÜR DIE AUTOREN

**Prof. Dr. Herbert Kuhl**  
Zentrum der Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe  
Klinikum der J.-W.-Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt

## Zum Beitrag 22. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ Mai 1999: Empfehlungen zur oralen Kontrazeption

FRAUENARZT 40 (1999), 925–928

*Leider hat sich beim Druck des Beitrags ein technischer Fehler ergeben. Die genannten Dosierungsangaben auf Seite 928 – Addendum, Punkt 2: Reine Gestagen-Präparate – lauten richtig „ $\mu\text{g}$ “ und nicht „ $\text{mg}$ “.*

*Wir bitten, dieses Versehen zu entschuldigen. Der Auszug des Beitrags mit den berichtigten Angaben ist unten noch einmal abgedruckt.*

Der Verlag

### 2. Reine Gestagen-Präparate

Die Anwendung reiner Gestagenpräparate (Minipille, Depot-Gestagene, Gestagen-Implantate) ist vor allem bei Frauen indiziert, bei denen ethinyles-tradiolhaltige Präparate kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden.

Bei der **Minipille** handelt es sich um ein Gestagen in niedriger Dosierung, das den Stoffwechsel kaum beeinflusst und in verschiedenen Risikosituationen (Adipositas, Migräne, erhöhtes Thromboserisiko, mäßige Hypertonie, prä- und postoperativ, Stillen) angewandt werden kann. Sie wird kontinuierlich und zur gleichen Tageszeit eingenommen. Nachteilig sind die häufig auftretenden Zyklusstörungen. Die bisher zur Verfügung stehenden Präparate mit **350  $\mu\text{g}$  Norethisteron**, **500  $\mu\text{g}$  Lynestrenol** oder **30  $\mu\text{g}$  Levonorgestrel** sind weniger zuverlässig als Östrogen/Gestagen-haltige Ovulationshemmer, da sie die Ovulation nur bei 30 bis 40% der Frauen hemmen. Dagegen ist bei Anwendung eines neuen Präparats mit **75  $\mu\text{g}$  Desogestrel** die Ovulation bei nahezu allen Frauen supprimiert. Damit ist auch das Risiko von Extrauterin graviditäten reduziert.

**Depot-Gestagene** stellen eine zuverlässige Methode der Kontrazeption dar. Anstelle der täglichen Tabletten-einnahme werden das Norethisteron-**enanthat** (200 mg NET-E) alle zwei Monate, das Depot-Medroxyprogesteronacetat (150 mg MPA) alle drei Monate intramuskulär injiziert. Das NET-E hemmt die Ovulation nur

während der ersten sechs Wochen nach der Injektion, das MPA supprimiert die Ovarialfunktion kontinuierlich. Nach einer Übergangsphase mit häufig auftretenden Zwischenblutungen stellt sich eine Amenorrhoe ein. Depot-Gestagene sind für Frauen geeignet, die einen normalen Zyklusverlauf aufweisen, jedoch andere Kontrazeptionsmethoden nicht vertragen, sowie für Frauen, bei denen die korrekte Anwendung anderer Methoden fraglich ist. Die Präparate haben geringere Auswirkungen auf den Metabolismus als Östrogen/Gestagen-Präparate. Bei erhöhtem arteriellem Risiko und Lebererkrankungen sollten Depot-Gestagene nicht angewandt werden. Depot-MPA kann aufgrund der Suppression der ovariellen Östrogensynthese eine Abnahme der Knochenmasse verursachen. Besonders geeignet ist MPA für die Kontrazeption bei Epileptikerinnen sowie bei einigen zyklisch auftretenden Beschwerden. Nach dem Absetzen kann es aufgrund einer Akkumulation des Gestagens mehrere Monate dauern, bis eine Schwangerschaft möglich ist.

**Gestagen-Implantate** sind sehr zuverlässige, reversible Kontrazeptiva, die über drei bis fünf Jahre wirksam sind. Bei Norplant handelt es sich um sechs bzw. zwei (Norplant-2) längliche Silastic-Kapseln, die Levonorgestrel enthalten und mit Hilfe eines Trokars an der Innenseite des Oberarms subdermal implantiert werden. Durch die Freisetzung von zunächst **50 bis 80  $\mu\text{g}$** , später **30  $\mu\text{g}$  Levonorgestrel** pro Tag werden gleichmäßige Serumspiegel des Gestagens von zunächst 0,5

ng/ml, später 0,2 bis 0,3 ng/ml erreicht. Der Pearl-Index liegt bei 0,3. Die Insertion und das Entfernen erfordern eine Inzision unter Lokalanästhesie. Als häufigste Nebenwirkungen kommen Zwischenblutungen vor, während Kopfschmerzen, Akne und Gewichtszunahme seltener auftreten.

Bei Implanon handelt es sich um nur ein flexibles Stäbchen aus Ethylenvinylacetat, das ebenfalls an der Innenseite des Oberarms subdermal implantiert wird. Das Präparat setzt täglich zunächst **60  $\mu\text{g}$** , nach zwei Jahren **30  $\mu\text{g}$  3-Keto-Desogestrel (Etonogestrel)** frei, so daß gleichmäßige 3-Keto-Desogestrelspiegel von zunächst 0,35 ng/ml, nach 2 Jahren von 0,2 ng/ml erreicht werden. Durch Unterdrückung der Ovulation und die Wirkung auf den Zervixschleim werden Schwangerschaften zuverlässig verhindert. Wichtigste Begleiterscheinung sind Zwischenblutungen, doch ist die Amenorrhoeate mit 20 bis 25% höher als bei Norplant. Zu den Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Akne und Gewichtszunahme. Nach drei Jahren wird das Implantat entfernt, und es kommt rasch wieder zu ovulatorischen Zyklen.

#### FÜR DIE AUTOREN

**Prof. Dr. Herbert Kuhl**  
Zentrum der Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe  
Klinikum der J.-W.-Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt