

32. ARBEITSTREFFEN DES „ZÜRCHER GESPRÄCHSKREISES“ MAI 2004

# Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption

## Partialwirkungen der Gestagene/ Kontrazeption in Problemsituationen

M. Birkhäuser, W. Braendle, P.J. Keller, L. Kiesel, H. Kuhl, J. Neulen

**Der Zürcher Gesprächskreis hat bei seinem 32. Arbeitstreffen zu den bereits publizierten „Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption“ Addenda zu den Themen „Partialwirkungen der Gestagene“ und „Kontrazeption in Problemsituationen (Asthma, Diabetes mellitus, neurologische Erkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen)“ erarbeitet, die im Folgenden vorgestellt werden.**

Gestagene spielen eine entscheidende Rolle bei der hormonalen Kontrazeption. Sie supprimieren die Freisetzung der Gonadotropine, so dass die Follikelreifung und die Ovulation gehemmt werden. Einige Ges-

tagene können außerdem die ovarielle Steroidsynthese direkt inhibieren. Darüber hinaus hemmen sie die estrogeninduzierte Proliferation des Endometriums und verursachen eine vorzeitige Transforma-

tion, so dass eine Implantation erschwert ist. Sie reduzieren die Produktion des Zervixsekrets, verändern dessen Konsistenz und verhindern auf diese Weise die Spermienaszension.

Bei den Ovulationshemmern (OH; Pille, Vaginalring und Pflaster) steht die Ovulationshemmung im Vordergrund, deren Zuverlässigkeit auf dem Synergismus zwischen Gestagenkomponente und Ethinylestradiol beruht. Die kontrazeptive Wirkung der reinen Gestagenpräparate kommt über die gleichen Mechanismen zustande, wobei eine Hemmung der Ovulation von der Wirkungsstärke und Dosis des Gestagens abhängt. Aufgrund der bereits sehr unterschiedlichen gestagenen Wirkungen (z.B. Ovulationshemmdosis, Transformationsdosis) und der vielfältigen organabhängigen Partialwirkungen ist eine Einteilung in allgemeine Gestagenpotenzen nicht möglich.

Gestagen-Partialwirkungen						
Gestagen	A-E	EST	AND	A-A	GLU	A-M
Progesteron	+	-	-	(+)	+	+
Chlormadinonacetat	+	-	-	+	+	-
Cyproteronacetat	+	-	-	+	+	-
Medroxyprogesteronacetat	+	-	(+)	-	+	-
Medrogeston	+	-	-	-	?	-
Dydrogesteron	+	-	-	-	?	(+)
Norethisteron	+	+	+	(+)	-	-
Levonorgestrel	+	-	+	-	-	-
Gestoden	+	-	+	-	+	+
Etonogestrel (3-keto-desogestrel)	+	-	+	-	+	-
Norgestimat	+	-	+	-	?	?
Dienogest	+	-	-	+	-	-
Tibolon-Metaboliten	+	+	++	-	-	-
Drospirenon	+	-	-	+	?	+
Trimegeston	+	-	-	(+)	-	(+)
Promegeston	+	-	-	-	+	-
Nomegestrolacetat	+	-	-	+	-	-

AE = antiestrogene; EST = estrogene; AND = androgene; A-A = antiandrogene; GLU = glukokortikoide; A-M = antimineralokortikoide Aktivität.  
 ++ stark wirksam; + wirksam; (+) schwach wirksam; - nicht wirksam; ? = unbekannt

**Tab. 1:** Spektrum der hormonalen Partialwirkungen der Gestagene. Die Angaben beruhen hauptsächlich auf Tierexperimenten und sind aus der Literatur zusammengestellt. Die klinischen Wirkungen der Gestagene sind von ihrer Konzentration im Gewebe und ihren Interaktionen mit den Rezeptoren abhängig. Darüber hinaus gibt es zahlreiche Metaboliten mit unterschiedlichen hormonalen Aktivitäten.

## Partialwirkungen der Gestagene: Haben sie eine klinische Relevanz?

### ■ Vielfältige metabolische Wirkungen

Neben den antigonadotropen sowie den gestagenen und antiestrogenen Wirkungen im Genitaltrakt können die Gestagene den Stoffwechsel, die Funktionen der Gefäßwand, das ZNS und die Psyche, die Brustdrüse, die Haut und andere Organe beeinflussen. Dabei kommen verschiedene Partialwirkungen zum Tragen, die von der chemischen Struktur der Gestagene abhängen. Aufgrund der strukturellen Verwandtschaft zwischen dem Progesteron-, Androgen-, Glukokortikoid- und Antimineralokortikoidrezeptor können Gestagene über genomische Mechanismen entsprechende agonistische oder antagonistische Wirkungen entfalten (s. Tab. 1). Darüber hinaus gibt es rasche nichtgenomische Effekte der verschiedenen Gestagene.

Die Nortestosteron-Derivate – mit Ausnahme von Dienogest – sowie in geringerem Maße Medroxyprogesteronacetat haben eine mehr oder weniger ausgeprägte androgene Aktivität, die sich dosisabhängig beim Fettstoffwechsel, bei der Hämostase und anderen hepatischen Serumparametern bemerkbar machen kann. Beispielsweise können sie den estrogeninduzierten Anstieg der Triglyzeride und des HDL-Cholesterins, des Faktors VII, des SHBG und TBG reduzieren.

## ■ Verschiedene dermatologische Effekte

Normalerweise haben alle oralen Kontrazeptiva durch die Senkung der Androgenspiegel einen günstigen Einfluss auf die Haut, doch kann bei prädisponierten Frauen die Entwicklung einer Seborrhoe oder Akne gefördert werden. Dienogest und die Progesteronderivate Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat und Norgestrolacetat sowie das Spirolactonderivat Drospirenon haben antiandrogene Wirkungen, die durch Konkurrenz mit dem endogenen Testosteron bzw. Dihydrotestosteron (DHT) um die Bindung an den Androgenrezeptor zustande kommt und deshalb auch von der lokalen Konzentration der Gestagene in den Haarfollikeln abhängig ist. Die „antiandrogene“ Wirkung von Progesteron und Norethisteron beruht auf der kompetitiven Hemmung der 5 $\alpha$ -Reduktase, die in den Haarfollikeln die Konversion des Testosterons in das stärker wirksame DHT katalysiert.

Die schwache estrogenische Wirkung von Norethisteron beruht auf der Aromatisierung eines geringen Anteils der Dosis in Ethinylestradiol, wobei vermutlich nicht das klassische Aromatasesystem CYP19, sondern andere Cytochrom-P450-Enzyme beteiligt sind. Der Estrogeneffekt wird von der androgenen und gestagenen Aktivität weitgehend überlagert.

Progesteron, Drospirenon und Gestoden haben antimineralokortikoide Eigenschaften, die über eine kompetitive Bindung an den Mineralokortikoidrezeptor die Wirkung des endogenen Aldosterons abschwächt. Während der antimineralokortikoide Effekt von Gestoden bei der üblichen Dosierung vernachlässigbar ist, führt die antagonistische Interaktion von Progesteron und Drospirenon am Aldosteronrezeptor zu einem kompensatorischen Anstieg des Aldosteronspiegels. Dementsprechend ist längerfristig nicht oder nur in geringem Maße mit einem diuretischen Effekt zu rechnen.

## ■ Atherogene Effekte

Die glukokortikoide Aktivität der Progesteronderivate und einiger Nortestosteronderivate kann in der Gefäßwand durch Hochregulierung des Thrombinrezeptors zu einer verstärkten Bildung des Tissue Factors und damit zur Aktivierung der extrinsischen Gerinnung führen. Die thrombininduzierte Aktivierung des Thrombinrezeptors ist auch an der Entstehung der Atherosklerose beteiligt. Dementsprechend ist damit zu rechnen, dass Gestagene mit glukokortikoider Aktivität an der Entstehung arterieller und venöser Erkrankungen beteiligt sein können. Die Entwicklung cushingoider Symptome wurde nur unter der Behandlung mit Progesteronderivaten in extrem hohen Dosierungen beobachtet. Ob und inwieweit das Immunsystem oder der Knochenumbau von der glukokortikoiden Aktivität beeinflusst werden, ist bisher nicht untersucht worden.

Gestagene können den proliferativen Effekt der Estrogene auf das Brustdrüsenepithel und das Wachstum von Mammatumoren verstärken. Es ist nicht geklärt, ob es dabei Unterschiede zwischen den verschiedenen Gestagenen gibt und ob bestimmte Partialwirkungen (z.B. eine androgene, glukokortikoide oder antimineralokortikoide Aktivität) eine Rolle spielen.

Eine hemmende Wirkung auf die Knochenresorption wurde nur für Norethisteron und Tibolon nachgewiesen, wobei anzunehmen ist, dass sie von estrogen wirksamen Metaboliten ausgeht.

Gestagene – auch Progesteron – können durch ihren antiestrogenen Effekt die günstige Wirkung der Estrogene auf das ZNS und die Psyche beeinträchtigen. Dabei nimmt Progesteron eine Sonderstellung ein, da bestimmte Metaboliten (Pregnanolone), die keine Hormonwirkung haben, durch Bindung an den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor zusätzlich sedierend wirken.

Klinisch relevante Partialwirkungen können sich individuell bemerkbar machen und erfordern ein empirisches Vorgehen. Dafür ist eine exakte Anamneseerhebung unter der Behandlung erforderlich (z.B. Blutungsstörungen, Hautreaktionen, Befindlichkeit). Eine allgemeine Aussage zur Bedeutung von Partialwirkungen lässt sich nur anhand klinischer Endpunkte oder gesicherter epidemiologischer Daten machen. In-vitro-Untersuchungen können zur Erklärung klinischer Befunde beitragen. Eine Übertragung von In-vitro-Ergebnissen auf die Klinik ohne entsprechende klinische Korrelate ist jedoch nicht zulässig. Sie können deshalb nicht für praxisrelevante Entscheidungen herangezogen werden. Diese werden durch die individuelle Reaktion der Patientin bestimmt. Einzelne Partialwirkungen manifestieren sich meist erst in sehr hohen Konzentrationen, die bei Anwendung handelsüblicher Präparate nicht erreicht werden.

## Kontrazeption in Problemsituationen

### ■ Asthma

Sexualsteroiden können den Krankheitsverlauf von Asthma beeinflussen. Eine Verschlimmerung der Symptome kann sowohl periovulato-

risch als auch prämenstruell eintreten. Unter der Anwendung von OH kommt es durch die Stabilisierung des Zyklus bei den meisten Patientinnen zu einer Verbesserung der Anfallshäufigkeit und -intensität.

Eine Steigerung der Asthma-Inzidenz in der Normalbevölkerung unter dem Einfluss von OH kann ausgeschlossen werden. Lediglich bei einzelnen Asthma-Patientinnen kann der Einsatz von OH zu einer Exazerbation der Symptomatik führen. Bisher ist es nicht möglich, solche Patientinnen vor der Anwendung zu identifizieren.

Es gibt pharmakologische Interaktionen zwischen OH und Asthmatheapeutika. OH inhibieren zum Beispiel den Abbau von Methylprednisolon und reduzieren dadurch die Elimination. Daraus kann jedoch nicht geschlossen werden, dass es bei Asthmatikerinnen individuell zu einer Abnahme des Glukokortikoidbedarfs unter der Einnahme von OH kommt. Eine generelle Empfehlung zur Dosisreduktion der Glukokortikoidosis kann daher nicht ausgesprochen werden. Wechselwirkungen zwischen OH und Antihistaminika oder  $\beta$ -Mimetika sind bisher nicht beschrieben worden. Die  $\beta$ 2-Adrenorezeptor-Regulation wird durch OH nicht beeinflusst.

Für die Annahme, dass die Anwendung von OH vor einer Schwangerschaft das Asthmarisiko der geborenen Kinder erhöhe, gibt es keine Beweise. Diese Assoziation wurde nämlich auch gefunden, wenn Frauen OH erst nach der Geburt des Kindes angewandt hatten.

OH sind bei Asthmatikerinnen nicht kontraindiziert. In Fällen einer zyklusabhängigen Verschlechterung des Krankheitsbildes kann sogar mit einer Besserung gerechnet werden. Entscheidende Wechselwirkungen zwischen steroidalen Kontrazeptiva und Asthma-Medikamenten sind nicht bekannt.

## ■ Diabetes mellitus

Hormonale Kontrazeptiva dürfen bei Diabetikerinnen unter 35 Jahren eingesetzt werden, wenn sie Nichtraucherinnen sind, keine vaskulären Veränderungen wie z.B. eine diabetische Retinopathie oder Nephropathie und keine anderen diabetischen Komplikationen haben und keine der klassischen Kontraindikationen aufweisen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass junge Frauen mit insulinabhängigem Diabetes mellitus unter OH schneller eine Retinopathie oder eine Nephropathie entwickeln als gleichaltrige Diabetikerinnen ohne OH.

Die Gabe von OH erhöht nicht die Inzidenz eines klinisch manifesten Diabetes mellitus. Werden OH bei einer insulinabhängigen Diabetikerin (Typ 1) eingesetzt, so muss nicht von einem Anstieg des Insulinbedarfs ausgegangen werden. Insgesamt ist bei jungen Diabetikerinnen der Vorteil einer sicheren Kontrazeption gegenüber den potentiellen Nachteilen größer. Die Komplikationen einer ungeplanten Schwangerschaft sind für Mutter und Kind weit aus gravierender als die möglichen Risiken von OH. Bei Frauen mit insulinabhängigem Diabetes mellitus wurde unter niedrig dosierten OH keine Verschlechterung der Lipoproteine oder der Hämostase-Faktoren festgestellt.

Bei Frauen mit vorausgegangenem Schwangerschaftsdiabetes besteht keine Kontraindikation für OH. Niedrig dosierte OH induzieren bei Frauen mit früherem Schwangerschaftsdiabetes keine diabetische Antwort der Glukose-Toleranz, auch erhöhen sie nicht die Inzidenz eines klinisch manifesten Diabetes mellitus. Somit reicht es aus, bei Frauen mit früherem Schwangerschaftsdiabetes unter OH-Einnahme einmal jährlich den Nüchternblutzucker zu bestimmen.

Bei höher dosierten OH wurde gelegentlich ein pathologischer Glukose-

Toleranztest mit einer peripheren Insulinresistenz und erhöhten Blutzuckerwerten gefunden. Die Insulinresistenz wird aber meist durch eine erhöhte Insulinsekretion aufgefangen. Die Glukose-Intoleranz ist sowohl von der EE-Dosis als auch von der Gestagenkomponente abhängig. Bei niedrig dosierten OH tritt sie nur selten auf.

Zusätzlich kann der Kohlenhydratstoffwechsel durch estrogenbedingte Veränderungen des Lipidstoffwechsels und der Leberenzyme sowie durch eine Zunahme des freien Cortisols beeinflusst werden. Unter niedrig dosierten OH sind die Veränderungen der Serumwerte von Glukose und Insulin so gering, dass sie klinisch nicht relevant sind. Gegen eine diabetogene Komponente niedrig dosierter OH, von Gestagen-Implantaten und der Minipille spricht auch das stabile Verhalten von Hämoglobin A1c (Diabetes Typ 1). Sofern es unter OH dennoch zu einer Hyperglykämie kommt, ist diese nach Absetzen vollständig reversibel. Dies gilt auch für Frauen mit einem auf Grund ihrer Anamnese erhöhten Risiko für Diabetes mellitus.

## ■ Bei Migräne-Provokation absetzen

Kommt es unter der Anwendung von OH erstmalig zu Migräneattacken oder zur Exazerbation einer vorbestehenden Migräne, so müssen sie abgesetzt werden. Eine derartige Migräneattacke deutet auf eine zerebrale Ischämie hin und kann Vorboten eines apoplektischen Insultes sein. Für diese Patientinnen sind OH permanent kontraindiziert.

Häufig treten Migräneanfälle zyklusabhängig – meist prämenstruell – auf. Auslöser sind die abfallenden Estrogen- und Progesteronspiegel. In diesen Fällen ist die Behandlung mit einem OH in kontinuierlicher Form möglich. Dadurch lässt sich in vielen Fällen die Anfallshäufigkeit reduzieren oder sogar eine Anfalls-

freiheit erzielen. Wird keine Kontrazeption gewünscht, können – beginnend drei Tage vor der erwarteten Menstruation – Estrogene (z.B. transdermal) für sieben Tage gegeben werden.

Bei unregelmäßig auftretender Migräne im Spontanzyklus oder unter der Anwendung von OH ist durch eine Änderung des Behandlungsschemas kein Erfolg zu erwarten. Trat die Migräne bereits im Spontanzyklus unregelmäßig auf und zeigte unter der Einnahme von OH keine Progredienz, so ist die weitere Anwendung von OH nicht kontraindiziert.

### ■ Besondere Maßnahmen bei Epilepsie

Eine Epilepsie ist keine Kontraindikation für die Anwendung von OH. Da durch die Therapie mit Antikonvulsiva im Falle einer Gravidität die Missbildungsrate erhöht ist, ist eine zuverlässige Kontrazeption sogar notwendig. Auch ein zyklusabhängiges Auftreten epileptischer Anfälle ist beobachtet worden mit einer größeren Anfallshäufigkeit in der Follikelphase gegenüber der Lutealphase. Die zusätzliche Gabe von Progesteronderivaten zu einer

antikonvulsiven Behandlung kann die Anfallshäufigkeit reduzieren. Aus diesem Grund ist die Behandlung mit Depot-Medroxyprogesteronacetat geeignet. Da einige Antikonvulsiva (z.B. Barbiturate und Hydantoinderivate) den Abbau von Sexualsteroiden durch Induktion hepatischer Enzyme beschleunigen können, sollten OH ohne einnahmefreies Intervall kontinuierlich eingenommen werden.

Bei Bestehen einer multiplen Sklerose oder einer Myasthenie sind OH nicht kontraindiziert. Treten insbesondere bei multipler Sklerose perimenstruell subjektiv Verschlechterungen auf, kann auch in diesem Fall die kontinuierliche Einnahme ohne hormonfreies Intervall empfohlen werden.

### ■ Schilddrüsenerkrankungen

Die Anwendung von OH führt zur Erhöhung der Serumspiegel von TBG und infolgedessen zu einer Zunahme von Gesamt-T3 und -T4. Die Konzentrationen an freiem und somit biologisch aktivem T3 und T4 verändern sich hingegen nicht. Ebenso verändert sich die TSH-Reaktion nach TRH-Stimulation unter OH nicht.

Bei bestehender Autoimmunerkrankung der Schilddrüse fördert die Behandlung mit Sexualsteroiden nicht das Auftreten einer Hyperthyreose. Eine Schwangerschaft steigert hingegen dieses Risiko, wobei ein Zusammenhang mit der partiellen TSH-Wirkung des hCG diskutiert wird. Strumata treten unter OH um ca. 50 % seltener auf.

Das größte Risiko für das Auftreten eines Schilddrüsen-Karzinoms stellen knotige Veränderungen dar. Eine direkte Verbindung zu einer Behandlung mit OH besteht nicht.



### Für die Autoren

**Prof. Dr. Wilhelm Braendle**  
Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf  
Martinistraße 52  
D-20246 Hamburg  
E-Mail braendle@  
uke.uni-hamburg.de

## Hinweise für Autoren

### Allgemeines

Der FRAUENARZT publiziert Originalarbeiten, Berichte, Kommentare, Buchbesprechungen, Leserbriefe. Die übersandten Manuskripte dürfen in der Regel weder publiziert noch gleichzeitig bei einer anderen Zeitschrift zur Veröffentlichung eingereicht worden sein. Die Annahme eingesandter Manuskripte bleibt den Herausgebern vorbehalten. Es werden nur druckreife Manuskripte angenommen. Eine redaktionelle Überarbeitung behält sich die Redaktion vor. Mit Einsendung des Manuskripts stimmt der Autor einer Begutachtung durch Fachberater zu.

### Manuskripte

Einzureichen an die Herausgeber (Adresse: siehe Impressum) sind die Manuskripte in digitaler Form mit einem Papierausdruck in zweifacher Ausfertigung mit 1,5zeilig einseitig beschriebenen, fortlaufend nummerierten A4-Seiten mit breitem Rand. Das Manuskript soll enthalten: Titel der Arbeit, Namen des(r) Autors(en), Klinik oder Praxis mit Anschrift, eine kurze Zusammenfassung des Inhalts (ca. 20 Zeilen). Das Literaturverzeichnis soll maximal 40 im Text durch Ziffernhinweise erwähnte, wichtige, neuere Arbeiten enthalten. Eine Gliederung durch Zwischenüberschriften wird erbeten. Markenrechtlich geschützte Namen sind mit ® zu kennzeichnen.

### Abbildungen und Tabellen

Abbildungen und Tabellen sind sehr willkommen. Ihre Platzierung ist durch fortlaufende Nummerierung im Text sowie auf dem separaten Ausdruck zu kennzeichnen. In jedem Fall sind kurze, erläuternde Legenden erwünscht. Abbildungen und Grafiken müssen von einwandfreier, reproduzierbarer Qualität sein und sollten möglichst auch in digitaler Form mitgeliefert werden, jeweils abgespeichert als eigene tif-, eps- oder jpeg-Datei, sonst als Hochglanzabzüge oder Dias. Der Autor ist verpflichtet zu prüfen, ob Urheberrechte Dritter berührt werden. Er trägt die Verantwortung für die vollständige Anonymisierung aller patientenbezogenen Daten.

### Verlagsrecht

Mit Annahme des Manuskripts erwerben BVF/DGGG das ausschließliche Verwertungsrecht im In- und Ausland, das die Erstellung von Fort- und Sonderdrucken, auch für Auftraggeber aus der Industrie, die Übersetzung in andere Sprachen, die Erteilung von Abdruckgenehmigungen, die fotomechanische sowie elektronische Vervielfältigung und Wiederverwendung ebenso wie die Publikation im Internet umfasst. Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftlich von BVF/DGGG erteilte Zustimmung unzulässig und strafbar.