

# Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption

34. Arbeitstreffen des «Zürcher Gesprächskreises», April 2005

M. Birkhäuser, Bern W. Braendle, Hamburg P.J. Keller, Zürich  
L. Kiesel, Münster H. Kuhl, Frankfurt J. Neulen, Aachen

Die hormonale Kontrazeption zählt zu den zuverlässigsten Methoden der reversiblen Empfängnisverhütung. Zusätzliche therapeutische und präventive Wirkungen sind ebenso wie unerwünschte Nebenwirkungen abhängig von der Östrogendosis, der Gestagenkomponente und der individuellen Disposition.

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

Für die Auswahl des Präparats sind die Östrogendosis sowie Typ und Dosis des Gestagens Orientierungshilfen. Klinisch relevante Partialwirkungen können sich individuell bemerkbar machen und erfordern ein empirisches Vorgehen. Dafür ist eine exakte Anamneserhebung unter der Behandlung erforderlich (z.B. Blutungsstörungen, Hautreaktionen, Befindlichkeit). Primär ist die Verordnung niedrig dosierter OH – bezogen auf die Dosis des Ethinylöstradiols (EE) – angezeigt. 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). Aufgrund der bereits sehr unterschiedlichen gestagenen Wirkungen (z.B. Ovulationshemmdosis, Transformationsdosis) und der vielfältigen organabhängigen Partialwirkungen ist eine Einteilung in allgemeine Gestagenpotenzen nicht möglich. Inwieweit das Nebenwirkungsprofil von der verwendeten Gestagenkomponente abhängt, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. 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, wobei mit der Einnahme am ersten Tag der Regelblutung begonnen werden sollte.

1. Östrogene und Gestagene hemmen in synergistischer Weise die Ovulation. Die kontrazeptive Wirkung wird in erster Linie durch das Gestagen gewährleistet, so dass sich bei ausreichender Dosierung auch durch eine Gestagenmonotherapie eine sichere Kontrazeption erzielen lässt. 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 Ein-

nahmewoche zu. Zwischenblutungen treten vor allem während der ersten 3 Einnahmezyklen auf und gehen meist bei Fortführung der Einnahme zurück. Deshalb ist ein Präparatewechsel oder Abbruch in den ersten 3 Monaten nicht sinnvoll.

2. Durch ihren Einfluss auf die Follikelreifung reduzieren OH die endogene Östrogenproduktion. Normalerweise ist EE in einer Dosierung von 20–30 µg ausreichend, um Östrogenmangelscheinungen zu verhindern. Die Dosis des Gestagens richtet sich nach der jeweiligen Wirkungsstärke (Ovulationshemmdosis). Für die Zykluskontrolle spielt das Verhältnis zwischen EE- und Gestagen-dosis eine Rolle.

OH und andere Medikamente können sich durch pharmakologische Interaktionen in ihrer Wirkung abschwächen oder verstärken (z.B. Enzyminduktion oder -hemmung in der Leber, Störung des enterohepatischen Kreislaufs). Derartige Effekte können auch nach Absetzen der Medikation bis zu einigen Wochen persistieren. 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, welche die Wirksamkeit von OH abschwächen könnte, 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. Vor der Verordnung von OH sind neben der sorgfältigen Anamnese eine allgemeine und gynäkologische Untersuchung, einschliesslich der Brust, sowie Blutdruckmessung und Zervixzytologie notwendig (siehe Addendum). Bei der Anamnese sind zu beachten: familiäre Häufung von kardiovaskulären und thromboembolischen Erkrankungen; in der Eigenanamnese: zusätzliche Risikofaktoren wie z.B. Übergewicht und Hypertonie. Bei Hinweisen auf eine entsprechende Disposition ist eine fachspezifische Abklärung zu empfehlen, z.B. des Hämostasesystems, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels. Ohne Vorliegen anamnestischer Hinweise ist ein solches Screening nicht gerechtfertigt. Ein besonderes Risiko stellt das Rauchen dar.

4. OH dürfen nicht verordnet werden bei thromboembolischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen mit sekundären Gefässschäden, schwer behandelbarem Bluthochdruck und ausgeprägter

**Tabelle 1.** Inzidenz und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen pro 100 000 Frauen pro Jahr in der allgemeinen Bevölkerung (nach Rosendaal [1])

Alter Jahre	Zerebraler Infarkt		Venöse Thrombosen		Herzinfarkt	
	Inzidenz	Mortalität	Inzidenz	Mortalität	Inzidenz	Mortalität
0–14	1,0	0	0,6	0	0,1	0,03
15–24	1,9	0,1	20,2	0,3	0,7	0,3
25–39	6,6	0,4	39,3	0,4	18,6	3,0
40–54	45,4	3,6	74,2	1,1	175,6	31,5

Hypertriglyzeridämie, akuten und chronisch progredienten Lebererkrankungen, Störungen der Gallensekretion, intrahepatischer Cholestase, vorausgegangenen oder bestehenden Lebertumoren sowie hormonabhängigen Karzinomen. Für Gestagenmonopräparate mit ovulationshemmender Wirkung liegen noch keine ausreichenden Daten vor. Bei relativen Kontraindikationen muss über die Verordnung individuell auf der Basis des aktuellen Wissensstandes entschieden werden. Frauen über 40 Jahre können niedrig dosierte Präparate einnehmen, wenn gesundheitliche Risiken ausgeschlossen wurden.

5. OH erhöhen das relative Risiko thromboembolischer Erkrankungen, insbesondere im ersten Einnahmejahr. Vor geplanten Operationen mit erhöhtem Thromboembolierisiko sollten OH rechtzeitig (4–6 Wochen vorher) abgesetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollten sie unter Thromboseprophylaxe weiter eingenommen werden, dies gilt auch für eine längerfristige Immobilisierung. Das bei Langstreckenflügen erhöhte Thromboserisiko lässt sich durch geeignete Präventivmassnahmen (z.B. Bewegung und ausreichende Flüssigkeitsaufnahme) reduzieren.

6. Bei gesunden Frauen, die nicht rauchen, sind kardiovaskuläre Erkrankungen unter der OH-Einnahme sehr selten (siehe Addenda). Für die Entstehung arterieller Erkrankungen (z.B. Hypertonie, koronare Herzerkrankungen) ist die individuelle Disposition von Bedeutung. Bei Vorliegen von Gefässschäden können OH dieses Risiko – vor allem durch die vasokonstriktorische Wirkung der Gestagenkomponente – erhöhen. Die Entwicklung einer Atherosklerose wird durch die Einnahme von OH nicht gefördert.

7. OH-induzierte gutartige Lebertumoren sind sehr seltene Komplikationen. Sie können sich nach Absetzen der OH zurückbilden und stellen – auch bei Persistenz – keine Kontraindikation für eine nachfolgende Schwangerschaft dar, da selbst hohe Konzentrationen körpereigener Steroide diese Wirkung nicht haben. Bei der Entstehung der extrem seltenen Leberzellkarzinome spielen andere Faktoren, wie z.B. Hepatitis B und C, eine Rolle (siehe Addenda).

8. OH induzieren keine Mammakarzinome. Es gibt keine Hinweise darauf, dass OH das Wachstum okkulterer Mammakarzinome stärker beeinflussen als die endogenen Steroide in Spontanzyklen. Unter OH ist die endogene ovarielle Steroidproduktion supprimiert, so dass die Gesamtwirkung der Sexualsteroiden nicht erhöht ist.

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.

Insgesamt steigt die Rate an Zervixkarzinomen mit der Dauer der Einnahme von OH an. Dabei spielt das Sexualverhalten eine Rolle, da für die Entstehung von Zervixdysplasien bestimmte Papillomaviren, die beim Sexualverkehr übertragen werden, verantwortlich sind. Die Bedeutung kontrazeptiver Steroide für die Pathogenese des Zervixkarzinoms ist ungeklärt. Durch regelmässige,

sachgerechte Vorsorgeuntersuchungen, die vor und während der Anwendung von OH obligat sind, lassen sich Zervixveränderungen rechtzeitig erkennen und behandeln (siehe Addenda).

9. OH sind – neben der Kontrazeption – zur symptomatischen Therapie von Zyklusstörungen und Dysmenorrhö, auch bei Jugendlichen, geeignet. Androgenabhängige Symptome wie Akne, Seborrhö und Hirsutismus lassen sich grundsätzlich durch OH günstig beeinflussen. In ausgeprägten Fällen sind Präparate mit antiandrogen wirksamen Gestagenen zu empfehlen. Gegebenenfalls muss eine zusätzliche Antiandrogengabe erfolgen. Treten nach Absetzen der OH unregelmässige Zyklen oder Amenorrhöen auf, so sind diese nicht Folge der vorherigen Behandlung. Auch zur Therapie dysfunktioneller Blutungen im Klimakterium sind OH geeignet und verhindern gleichzeitig einen durch Östrogenmangel bedingten Knochenmasseverlust.

10. Mit der Einnahme von OH sind folgende günstige Wirkungen verbunden: OH vermindern die Inzidenz verschiedener Erkrankungen wie z.B. gutartige Brusterkrankungen, Ovarialzysten (siehe Addenda), ascendierende bakterielle Genitalinfektionen, Blutungsstörungen sowie Dysmenorrhö, und sie reduzieren die Beschwerden bei Endometriose.

Auch durch eine langfristige Einnahme von OH wird die Fertilität nach Absetzen nicht beeinträchtigt. Ebenso haben OH 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 der OH bei Einnahme während einer nicht erkannten Frühschwangerschaft.

## Addenda

### Orale Kontrazeptiva und kardiovaskuläre Erkrankungen

Epidemiologische Daten lassen vermuten, dass das Risiko thromboembolischer Erkrankungen unter der Anwendung von OH von der Dosis des EE und vom Gestagen abhängig ist. Dies hat zur Entwicklung der niedrig dosierten OH ( $\leq 35 \mu\text{g}$  EE) beigetragen. Ob die Senkung der EE-Dosis von 30 auf  $20 \mu\text{g}$  EE das Thromboserisiko verringert hat, ist nicht geklärt. Die Inzidenz venöser und arterieller Thrombosen ist bei jungen Frauen sehr gering und steigt mit dem Alter an (Tab. 1) [1]. OH erhöhen das Risiko venöser Thrombosen, haben aber bei jungen Frauen nur einen geringen Einfluss auf die Inzidenz des Schlaganfalls und Herzinfarkts (Tab. 2) [2]. Bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen spielen Risikofaktoren eine wichtige Rolle (Tab. 3) [1]. Aus diesem Grund ist eine sorgfältige Eigen- und Familienanamnese von grosser Bedeutung.

**Tabelle 2.** Einfluss von OH auf die Inzidenz und Mortalität von kardiovaskulären Erkrankungen in England (pro 1 Million Frauen jährlich) [2]

Alter Jahre	Inzidenz			Mortalität		
	ohne OH	Nichtraucher mit OH	Raucher mit OH	ohne OH	Nichtraucher mit OH	Raucher mit OH
<b>Herzinfarkt</b>						
20–24	0,14	0,34	2,7	0,04	0,10	0,81
30–34	1,7	4,2	33,9	0,51	1,3	10,2
40–44	21,3	53,2	426,0	6,4	16,0	128,0
<b>Ischämischer Schlaganfall</b>						
20–24	6,0	15,1	30,3	1,5	3,8	7,5
30–34	9,8	24,6	49,2	2,5	6,1	12,3
40–44	16,0	40,1	80,2	4,0	10,0	20,1
<b>Hämorrhagischer Schlaganfall</b>						
20–24	12,7	12,7	38,2	3,8	3,8	11,5
30–34	24,3	24,3	72,8	7,3	7,3	21,8
40–44	46,3	92,6	232,0	13,9	27,8	69,5
<b>Venöse thromboembolische Erkrankung</b>						
20–24	32,2	96,7	96,7	0,64	1,9	1,9
30–34	45,8	137,0	137,0	0,92	2,7	2,7
40–44	59,3	178,0	178,0	1,20	3,6	3,6

**Tabelle 3.** Risikofaktoren für Schlaganfall, venöse Thrombosen und Herzinfarkt (nach Rosendaal [1])

Zerebraler Infarkt	Venöse Thrombosen		Herzinfarkt
	primäre Thrombophilien	sekundäre Thrombophilien	
Bluthochdruck	APC-Resistenz	Lupusantikoagulans	Bluthochdruck
Rauchen	Prothrombinmutation	Antikardiolipinantikörper	Rauchen
Diabetes mellitus	Antithrombinmangel	Malignome, nephrotisches Syndrom	Diabetes mellitus
Hypercholesterinämie	Protein-C-Mangel	Schwangerschaft, postpartale Phase	Hypercholesterinämie
Adipositas	Protein-S-Mangel	Thrombozytenabnormalitäten	Adipositas
Orale Kontrazeptiva	Faktor-XII-Mangel	Immobilisierung, Operation, Trauma	Orale Kontrazeptiva
Hyperhomocysteinämie	Plasminogenmangel	Adipositas	Hyperhomocysteinämie
Lupusantikoagulans	Heparin-Kofaktor-II-Mangel	Dehydratisierung	Lupusantikoagulans
Erhöhtes Fibrinogen	Plasminogenaktivatormangel	Vaskulitis	Erhöhtes Fibrinogen
	Dysfibrinogenämie	Hyperhomocysteinämie	
	Präkallikreinmangel	Hyperviskosität des Blutes	

### Venöse thromboembolische Erkrankungen

#### Ovulationshemmer

Die vorliegenden epidemiologischen Daten lassen den Schluss zu, dass OH – dazu zählen auch kontrazeptive transdermale und vaginale Systeme – das relative Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen auf das 3- bis 4-fache erhöhen. Dabei scheint es bei Anwendung von Präparaten mit Desogestrel oder Gestoden um etwa 70% höher zu liegen als bei Einnahme von OH mit Levonorgestrel. Allerdings ist nicht geklärt, inwieweit epidemiologische Verzerrungen dieser Observationsstudien die Ergebnisse beeinflussen haben. Für Erstanwenderinnen wurde sogar ein noch ungünstigeres Verhältnis zwischen dem Thromboserisiko unter der Einnahme von Präparaten der so genannten dritten im Vergleich zu denen der zweiten Generation gefunden [3, 4]. Allerdings ist nicht geklärt, inwieweit epidemiologische Verzerrungen die Ergebnisse dieser Observationsstudien beeinträchtigt haben.

Das Risiko ist vor allem im ersten halben Jahr der Anwendung und bei Erstanwenderinnen erhöht – ein Hinweis auf die Bedeutung der Prädisposition. Innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen normalisiert sich das erhöhte Risiko wieder [4]. Rauchen ist kein Risikofaktor für venöse Thrombosen. Es gibt zahlreiche genetische und erworbene Thrombophilien. Eine Thrombose in der Eigen- oder Familienanamnese bedeutet ein erhöhtes Thromboserisiko. Eine Thrombophlebitis und Herzklappenprobleme zählen zu den Risikofaktoren, während eine Varikose und das Rauchen keinen Einfluss haben. Das Thromboserisiko steigt mit der Zahl der Risikofaktoren (Tab. 4) [5]. Trotzdem ist ein allgemeines Thrombophilie-Screening wegen der ungünstigen Kosten-Nutzen-Relation nicht zu empfehlen. Beispielsweise ist bei Frauen mit heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation unter der Behandlung mit OH das Thromboserisiko – im Vergleich zu normalen Frauen ohne OH – auf das 30-fache erhöht, wobei die Mortalität auf 1,5 pro 100 000 Frauen geschätzt wird [6]. Nur bei Vorliegen anamnestischer Hinweise lässt sich ein spezifisches Screening rechtfertigen. Bei direkt Betroffenen ist eine hämo-

**Tabelle 4.** Prävalenz hereditärer Thrombophilien in der Bevölkerung und Einfluss von OH auf das relative Risiko (RR) venöser Thrombosen (nach Kuhl und Jung-Hoffmann [5])

Risikofaktor	RR ohne OH	RR mit OH	Prävalenz %
Normale Frauen	1	4	0,01–0,02
Schwangerschaft	5		0,05
Postpartale Phase	25		0,25
Belastete Familienanamnese	3	11	
APC-Resistenz	8	30	8
Protein-C-Mangel	4	15	0,4
Protein-S-Mangel	8	8	0,2
Antithrombinmangel	4	32	0,05–0,4
Antiphospholipidantikörper			2–9
Hyperhomocysteinämie	2–3		
Prothrombinmutation	3		
Anwendung von Neuroleptika	7		

staseologische Untersuchung obligat. Werden Risikofaktoren gefunden, ist nach entsprechender Aufklärung über die Vor- und Nachteile individuell zu entscheiden, ob OH angewandt werden können. Auch bei unauffälligem Laborergebnis muss bei belasteter Eigenanamnese von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden.

#### Operationen

Bei geplanten Operationen mit einem mittleren oder hohen Thromboserisiko sollten OH 4–6 Wochen zuvor abgesetzt werden. In diesem Zeitraum normalisieren sich die von den OH verursachten Veränderungen der Hämostase. Zur Vermeidung ungewollter Schwangerschaften, die mit einem erhöhten Thromboserisiko verbunden sind, können vorübergehend reine Gestagene oder alternative Methoden angewandt werden. Nach einer Operation ist die Einnahme von OH frühestens 2 Wochen nach voller Mobilisation möglich. Bei Patientinnen unter Antikoagulantienprophylaxe kann nach entsprechender Aufklärung und unter engmaschiger Kontrolle des Gerinnungsstatus ein niedrig dosierter OH angewandt werden, zumal dadurch die häufig auftretenden Blutungsstörungen gebessert und ovarielle Einblutungen durch Ovulationen verhindert werden. Nach Absetzen der Antikoagulantien sind OH kontraindiziert, während reine Gestagene (z.B. Minipille) in Frage kommen.

#### Reine Gestagene

Die vorliegenden epidemiologischen Daten lassen vermuten, dass reine Gestagenpräparate das Risiko venöser Thrombosen nicht erhöhen [4, 7, 8]. Dies scheint zumindest für die Minipille zuzutreffen, während für die Dreimonatsspritze nur eine Fall-Kontroll-Studie vorliegt, die eine nichtsignifikante Risikoerhöhung fand. Für Gestagenimplantate und das levonorgestrelhaltige Intrauterinpressar gibt es keine Untersuchungen. Im Gegensatz dazu scheinen hoch dosierte Gestagene, die therapeutisch, z.B. zur Behandlung von Blutungsstörungen, eingesetzt werden, das relative Risiko von venösen Thromboembolien auf das 5- bis 6-fache zu erhöhen [4]. Dabei dürfte es sich um Norethisteron oder Norethisteronazetat handeln, welches nach der Einnahme zu einem kleinen Anteil in der Leber zu EE aromatisiert wird. Bei einer Dosis von 10 mg täglich entsprechen die gemessenen EE-Serumkonzentrationen denen unter einer Behandlung mit einem hoch dosierten OH [9]. Dagegen fand eine Fall-Kontroll-Studie bei Frauen mit hohem Thromboserisiko, die langfristig mit 10 mg Chlormadinonazetat täglich über 18–20 Tage pro Zyklus behandelt worden waren, keine Erhöhung der Thromboseinzidenz [10].

## Herzinfarkt

### Ovulationshemmer

Bei jungen Frauen ist der Herzinfarkt ein extrem seltenes Ereignis, doch steigt die Inzidenz mit zunehmendem Alter deutlich an (Tab. 1) [1]. Die Anwendung von OH erhöht das Risiko auf das 2- bis 3-fache, doch spielen dabei das Alter und Rauchen eine entscheidende Rolle [11]. Bei gesunden Nichtraucherinnen unter 35 Jahre ist das Risiko nicht erhöht und steigt auch bei Raucherinnen nur in geringem Masse an. Bei älteren Frauen nimmt es dagegen deutlich zu, insbesondere bei starken Raucherinnen (Tab. 2) [2]. Durch die Senkung der EE-Dosis von 50 auf 30 und 20 µg scheint das Risiko abgenommen zu haben [11]. Nach dem Absetzen der OH verschwindet deren Einfluss. Neben dem Rauchen ist der Bluthochdruck ein wichtiger Risikofaktor, so dass eine regelmässige Messung des Blutdrucks anzuraten ist. Weitere Risikofaktoren sind Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Adipositas, und bei Vorliegen von Makro- oder Mikroangiopathien sind OH kontraindiziert. Mögliche Unterschiede zwischen den Präparaten – in einigen Studien wurde für Präparate mit Levonorgestrel ein höheres Risiko als für OH mit Gestoden oder Desogestrel gefunden – dürften vor allem für Frauen über 35 Jahre mit Risikofaktoren von Bedeutung sein [2, 12, 13].

### Reine Gestagene

Auch wenn die Fallzahlen sehr gering sind, scheinen die Minipille und die Dreimonatsspritze das Risiko des Herzinfarkts nicht zu beeinflussen, während für Gestagenimplantate keine Daten vorliegen [7].

## Schlaganfall

### Ovulationshemmer

Die Inzidenz des zerebralen Insults ist bei jungen Frauen sehr gering, steigt aber altersabhängig an (Tab. 1 und 2) [1, 2]. Fall-Kontroll-Studien ergaben, dass niedrig dosierte OH das relative Risiko insgesamt um etwa 40% erhöhen [14, 15]. Wichtigste Risikofaktoren sind Rauchen, Bluthochdruck und vor allem Migräne [16]. Da Kopfschmerzen, Migräne, Schwindel, kurz dauernde Amnesien oder Übelkeit häufig einem zerebralen Insult vorausgehen, ist bei einem ungewöhnlichen Auftreten solcher Symptome der OH sofort abzusetzen. Die Zunahme des relativen Risikos unter der Einnahme niedrig dosierter OH betraf in diesen Studien nur den ischämischen, nicht aber den hämorrhagischen Schlaganfall. Da in mehreren Kohortenstudien kein Einfluss der OH auf das Schlaganfallrisiko gefunden wurde, ist ein Kausalzusammenhang fraglich [17].

### Reine Gestagene

Weder die Minipille noch die Dreimonatsspritze erhöhen insgesamt das Risiko des Schlaganfalls. Möglicherweise verstärken Gestagenpräparate jedoch das Risiko bei Raucherinnen und Frauen mit Bluthochdruck [7].

## Literatur

- 1 Rosendaal FR: Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;78:1–6.
- 2 Farley TMM, Collins J, Schlesselman JJ: Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. *Contraception* 1998;57:211–230.
- 3 Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE: Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:1–9.
- 4 Gomes MPV, Deitcher SR: Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004;164:1965–1976.
- 5 Kuhl H, Jung-Hoffmann C: Kontrazeption. Stuttgart, Thieme, 1999, pp 56–65.

- 6 Rosendaal FR: Oral contraceptives and screening for factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1996;75:520–526.
- 7 WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. *Contraception* 1998;57:315–324.
- 8 Heinemann LAJ, Assmann A, DoMinh T, Garbe E: Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4:67–73.
- 9 Kuhn W, Heuner A, Hümpel M, et al: In vivo conversion of norethisterone and norethisterone acetate to ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Contraception* 1997;56:379–385
- 10 Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, et al: Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004;70:437–441.
- 11 Khader YS, Rice J, John L, Abueita O: Oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception* 2003;68:11–17.
- 12 Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP: Oral contraceptive use and myocardial infarction. *Contraception* 1998;57:143–155.
- 13 Tanis BC, van den Bosch AAJ, Kemmeren JM, et al: Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1787–1793.
- 14 WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996;348:505–510.
- 15 Thorogood M: Stroke and steroid hormonal contraception. *Contraception* 1998;57:157–167.
- 16 Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A: Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:63–65.
- 17 Chan WS, Ray J, Wai EK, et al: Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004;164:741–747.

## Orale Kontrazeption und Malignome

Wachstum und Entwicklung eines Mammakarzinoms können durch Sexualhormone beeinflusst werden [1]. Dies hat immer wieder zu Verunsicherungen dahingehend geführt, dass möglicherweise auch das Brustkrebsrisiko durch OH erhöht werden könne.

Die 1996 publizierte Reanalyse [2] von 54 epidemiologischen Studien, in der Daten von mehr als 50 000 Frauen mit Brustkrebs mit denen von 100 000 Frauen ohne Brustkrebs verglichen wurden, ergab ein geringgradig, aber signifikant erhöhtes Mammakarzinomrisiko unter und nach der Einnahme von OH. Dieses erhöhte Risiko bleibt bis zu 10 Jahre nach Einnahme bestehen. In absoluten Zahlen wären dies bei 10 000 Frauen 3 zusätzliche Mammakarzinome im Alter zwischen 30 und 50 Jahren, wenn vorher über 5 Jahre OH eingenommen worden waren. 10 Jahre nach Beendigung der OH-Einnahme war das Risiko nicht mehr erhöht. Diese Analyse hatte sich aber nur bis zum 50. Lebensjahr erstreckt. Das Risiko, ein Mammakarzinom zu entwickeln, nimmt aber besonders jenseits des 50. Lebensjahres zu. Auf der Basis einer grossen Fall-Kontroll-Studie mit Frauen im Alter zwischen 35 und 64 Jahren gingen Marchbanks et al. [3] der Frage nach, ob auch mit zunehmendem Alter nach vorheriger OH-Einnahme ein erhöhtes Risiko eines Mammakarzinoms besteht. Sie kamen zu dem eindeutigen Ergebnis, dass weder in der jüngeren Altersgruppe von 35 bis 44 Jahren noch bei den über 45-jährigen Frauen eine erhöhte Inzidenz des Mammakarzinoms besteht, auch dann nicht, wenn die OH derzeit eingenommen wurden. Auch der Beginn der Einnahme in jungen Jahren hatte kein höheres Brustkrebsrisiko jenseits des 35. Lebensjahres zur Folge. Weder die Östrogendosis oder der Gestagentyp noch die Einnahmedauer hatten einen signifikanten Einfluss. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das lebenslange Risiko,

**Tabelle 5.** Relatives Risiko (95% CI in Klammern) von Zervixkarzinomen in Abhängigkeit von der Einnahmedauer von OH (nach Smith et al. [12])

	Weniger als 5 Jahre	5–9 Jahre	10 und mehr Jahre
Alle Frauen	1,1 (1,1–1,2)	1,6 (1,4–1,7)	2,2 (1,9–2,4)
HPV-positive Frauen	0,9 (0,7–1,2)	1,3 (1,0–1,9)	2,5 (1,6–3,9)

ko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, durch die Einnahme von OH nicht beeinflusst wird. In einzelnen Studien war unter der Einnahme in jungen Jahren eine gering erhöhte Inzidenz des Mammakarzinoms gesehen worden, doch war auch in der Reanalyse das lebenslange Risiko nicht erhöht [2].

Die Ergebnisse verschiedener epidemiologischer Untersuchungen [4–10] zeigen überwiegend eine Assoziation zwischen der Anwendung von OH und Plattenepithelkarzinomen der Zervix sowie seiner Vorstadien. Dabei korreliert die Häufigkeit mit der Einnahmedauer. Die Bewertung dieser epidemiologischen Daten ist dadurch erschwert, dass etliche andere ätiologische Faktoren – wie Rauchen, Parität und insbesondere Sexualverhalten – eine wichtige Rolle spielen. Eine Metaanalyse von 8 Fall-Kontroll-Studien, bei denen nur Frauen mit nachgewiesener HPV-Infektion [11] eingeschlossen worden waren, ergab ein um 40% erhöhtes relatives Risiko eines Zervixkarzinoms durch die Anwendung von OH. Bei Einnahme der OH bis zu 5 Jahren fand sich keine Risikoerhöhung, nach 5–9 Jahren betrug das relative Risiko 2,8 (95%-Konfidenzintervall, CI, 1,46–5,42) und nach 10 Jahren 4,0 (95% CI 2,09–8,02). In einer neuen systematischen Übersicht, bei der 28 Studien berücksichtigt wurden, wurde sowohl bei der Gesamtgruppe als auch bei den HPV-positiven Frauen eine zeitabhängige geringe Risikoerhöhung festgestellt (Tab. 5) [12].

Aus diesen Daten muss der Schluss gezogen werden, dass bei allen Frauen, die OH anwenden, regelmässige zytologische Abstriche durchgeführt werden müssen. Durch die Vorsorgeuntersuchungen lassen sich zervikale intraepitheliale Neoplasien frühzeitig erkennen und adäquat behandeln.

Keine erhöhte Inzidenz fand sich bei Neoplasien der Vagina oder Vulva auch unter langjähriger OH-Einnahme.

Die Inzidenz von Ovarialkarzinomen und Endometriumkarzinomen wird durch die Langzeiteinnahme von OH signifikant erniedrigt. Mehrere grosse Studien und Metaanalysen beschreiben eine Senkung des relativen Risikos um 50%. Abhängig von der Dauer der Einnahme hält dieser protektive Effekt über mehrere Jahre nach Absetzen an. Die Protektion hinsichtlich kolorektaler Karzinome ist ähnlich.

In einer älteren epidemiologischen Studie wurde der Verdacht geäussert, dass die OH-Einnahme mit einem erhöhten Risiko maligner Melanome verbunden ist [13]. Inzwischen gilt als gesichert, dass OH weder die Entstehung noch den Verlauf der Erkrankung beeinflussen.

### Literatur

- 1 Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M: Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:5–22.
- 2 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713–1727.
- 3 Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al: Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025–2032.

- 4 Bertram CC: Evidence for practice: oral contraception and risk of cervical cancer. *J Am Acad Nurse Pract* 2004;16:455–461.
- 5 Franceschi S: Oral contraceptive use and risk of cancer of the ovary and corpus uteri; in Hannaford PC, Webb AMC (Hrsg): Evidence-Guided Prescribing of the Pill. Lancaster, Parthenon Publishing Group, 1996, pp 135–144.
- 6 Irwin KL: The association between oral contraceptive use and neoplasia of the cervix, vagina and vulva; in Hannaford PC, Webb AMC (Hrsg): Evidence-Guided Prescribing of the Pill. Lancaster, Parthenon Publishing Group, 1996, pp 145–156.
- 7 Skegg DGG: Oral contraceptives, parity, and cervical cancer. *Lancet* 2002; 359:1080–1081.
- 8 Vessey MP: Oral contraception and cancer; in Filshie M (Hrsg): Contraception – Science and Practice. London, Butterworth, 1989.
- 9 Neuberger J, Forman D, Doll R, Williams R: Oral contraceptives and hepatocellular carcinoma. *Br Med J* 1986;292:1355–1357.
- 10 Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, et al: Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:32–38.
- 11 Morene V, Bosch FX, Munoz N, et al: Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papilloma-virus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085–1092.
- 12 Smith JS, Green J, Barrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, Franceschi S, Beral V: Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1159–1167.
- 13 Palmer JR, Rosenberg L, Strom BL, Harlap S, Zauber AG, Warshauer ME, Shapiro S: Oral contraceptive use and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Causes Control* 1992;3:547–554.

## Hormonale Kontrazeption und benigne Tumore

Hormonale Kontrazeptiva weisen in ihrem Nebenwirkungsspektrum hinsichtlich des Auftretens von benignen Tumoren organspezifische Unterschiede auf.

### *Leberzelladenome, fokale noduläre Hyperplasie*

EE gilt als auslösende Substanz für Leberveränderungen, die als abgrenzbare Adenome oder als fokale noduläre Hyperplasie auftreten können [1, 2]. Die Inzidenz wird mit 1:10 000 Anwenderinnen nach 10 Jahren hochdosierter kontrazeptiver Behandlung ( $\geq 50 \mu\text{g}$  EE/Tag) angegeben. Die Inzidenz scheint direkt mit der EE-Dosis zu korrelieren. Nach dem Absetzen der hormonalen Kontrazeptiva schrumpfen die Tumoren. Auch komplette Remissionen wurden beschrieben [3]. In den meisten Fällen kann nach dem Absetzen der hormonalen Kontrazeption ein exspektatives Verhalten empfohlen werden. Nur in symptomatischen Fällen sind radiologisch interventionelle oder operative Massnahmen erforderlich [4]. Das Entartungsrisiko wird auf 1 Fall eines Leberzellkarzinoms bei 100 000 Leberadenomen oder fokale noduläre Hyperplasien geschätzt [5]. In den meisten Fällen entwickelt sich das primäre Leberzellkarzinom infolge einer Hepatitis oder Zirrhose. Schwangerschaften sind bei bekannten Leberadenomen oder bei fokale noduläre Hyperplasie unter konsequenter Überwachung risikoarm. Wegen der Rupturgefahr unter der Geburt sollte jedoch eine Sectio caesarea als Entbindungsmodus gewählt werden [6].

### *Myome*

Im Bereich des weiblichen Genitaltraktes werden dagegen benigne Tumoren günstig beeinflusst. Unter einer langfristigen Einnahme ( $>7$  Jahre) war die Inzidenz von uterinen Myomen geringer als bei Frauen, die nie OH eingenommen hatten (Odds-Rate 0,5; CI 0,3–0,9) [7].

### *Funktionelle Ovarialzysten*

Die Inzidenz funktioneller Ovarialzysten wird hoch effektiv durch die Anwendung von OH reduziert (relatives Risiko 0,22; CI

0,13–0,39) [8]. Die Anwendung reiner Gestagenpräparate (Minipille oder Intrauterinpressar) ist mit einem höheren Risiko für eine Follikelpersistenz verbunden [9]. Bereits vorhandene funktionelle Ovarialzysten werden in ihrem Verhalten durch OH nicht beeinflusst [10]. Als Sondergruppe sind in diesem Zusammenhang Endometriosezysten des Ovars anzusehen. Diese werden in ihrer Grösse nicht durch OH verändert, jedoch wird die oftmals begleitende und auf weitere disseminierte Endometriose hinweisende Dysmenorrhö behoben [11]. Dies gilt insbesondere bei der langfristigen ununterbrochenen Anwendung von monophasischen Kontrazeptiva [12].

### *Benigne Brusttumore*

Der günstige Einfluss von OH auf das Auftreten von benignen Brustveränderungen ist seit langem bekannt [13]. Der inhibitorische Einfluss auf benigne Brustveränderungen ist gut dokumentiert [14], doch kann es nach Absetzen von OH zu Rezidiven kommen. Das Auftreten von benignen Brustzysten wird durch die Anwendung von OH auf ein relatives Risiko von 0,38 (CI 0,26–0,55) reduziert [15].

### *Literatur*

- 1 Mays ET, Christopherson WM, Williams HC, Mahr MM: A few women taking the pill found to have benign liver tumors. *JAMA* 1975;321:451–452.
- 2 Mayol X, Neal GE, Davies R, Romero A, Domingo J: Ethinyl estradiol-induced cell proliferation in rat liver: involvement of specific populations of hepatocytes. *Carcinogenesis* 1992;13:2381–2388.
- 3 Aseni P, Sansalone CV, Sammartino C, Benedetto FD, Carrafiello G, Giacomoni A, Osio C, Vertemati M, Forti D: Rapid disappearance of hepatic adenoma after contraceptive withdrawal. *J Clin Gastroenterol* 2001;33: 234–236.
- 4 Pain JA, Ginson AE, Williams R, Howard ER: Focal nodular hyperplasia of the liver: results of treatment and options in management. *Gut* 1991; 32:524–527.
- 5 Mettlin C, Natarajan N: Studies on the role of oral contraceptive use in the etiology of benign and malignant liver tumors. *J Surg Oncol* 1981;18: 73–85.
- 6 Cobey FC, Salem RR: A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. *Am J Surg* 2004; 187:181–191.
- 7 Chiapparino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E: Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:857–860.
- 8 Christensen JT, Boldsen JL, Westergaard JG: Functional ovarian cysts in premenopausal and gynecological healthy women. *Contraception* 2002; 66:153–157.
- 9 Broome M, Clayton J, Fotherby K: Enlarged follicles in women using oral contraceptives. *Contraception* 1995;52:13–16.
- 10 Holt VL, Cushing-Haugen KI, Daling FR: Oral contraceptives, tubal sterilization, and functional ovarian cyst risk. *Obstet Gynecol* 2003;102: 252–258.
- 11 Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, Moroni S, Ardovino I, Struzziere E, Falsetti L, Bianchi A, Bracco G, Pellegrini A, Bertulesi C, Romanini C, Zupi E, Massobrio M, Guidetti D, Troiano L, Beretta P, Franchi M: Estroprogestin vs gonadotrophin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:11–14.
- 12 Wiegatz I, Kuhl H: Long-cycle treatment with oral contraceptives. *Drugs* 2004;64:2447–2462.
- 13 Brinton LA, Vessey MP, Flavel R, Yates D: Risk factors for benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1981;113:203–214.
- 14 Parazzini F, La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Gallus G, Regallo M, Liberati A, Tognoni G: Risk factors for pathologically confirmed benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1984;120:115–122.
- 15 Gateley CA, Bundred NJ, West RR, Mansel RE: A case control study of factors associated with macroscopic breast cysts. *Eur J Cancer* 1992; 28:125–127.