

Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption

36. Arbeitstreffen des «Zürcher Gesprächskreises», April 2006

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 oder Hypertonie, zu bewerten.

Für die Auswahl des Präparats sind die Dosis des Ethinylöstradiols (EE) sowie Typ und Dosis des Gestagens Orientierungshilfen. Klinisch relevante Partialwirkungen können sich individuell bemerkbar machen, therapeutisch genutzt werden 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 EE – angezeigt. Es gibt grosse individuelle Unterschiede in der Pharmakologie der kontrazeptiven Steroide, wobei sowohl die Disposition als auch äussere 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 ungewollten Schwangerschaften beruhen auf Einnahmefehlern. Daher ist eine sorgfältige Beratung besonders bei der Erstverordnung erforderlich. Erstanwenderinnen müssen mit der Einnahme am ersten Tag der Regelblutung beginnen.

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 ungewollte Schwangerschaften; dies trifft besonders für die erste Einnahmewoche zu. Zwischenblutungen treten vor allem während der ersten 3 Einnahmezyklen auf und gehen 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 Östrogenmangelerscheinungen zu verhindern. Die Dosis des Gestagens richtet sich nach der jeweiligen Wirkungsstärke (Ovulationshemmdosis). Für die Zykluskontrolle spielt das Verhältnis zwischen EE- und Gestagendosis eine Rolle. Bei vielen Frauen beginnt im hormonfreien Intervall von 7 Tagen die Follikelreifung. Daher können Einnahmefehler insbesondere in der ersten Woche zu einer Ovulation führen. Eine Verkürzung oder das Auslassen des pillenfreien Intervalls führen zu einer stärkeren ovariellen Suppression und damit zu einer höheren kontrazeptiven Sicherheit.

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 (z.B. Antibiotika), welche die Wirksamkeit von OH abschwächen könnte, 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: Alter, familiäre Häufung von kardiovaskulären (insbesondere 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 Hämostasystems, 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 idiopathischen thromboembolischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen mit manifesten sekundären Gefässschäden, schwer behandelbarem Bluthochdruck und ausgeprägter 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. Bei Frauen mit Thrombophilie sind Gestagenmonopräparate (Minipille, LNG-haltiges IUP) aufgrund der vorliegenden Studiendaten nicht kontraindiziert. Dies trifft nicht zu für die Therapie mit hochdosierten Norethisteronpräparaten.

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. 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 Addendum).

8. OH induzieren keine Mammakarzinome. Es gibt keine Hinweise darauf, dass OH das Wachstum okkulten 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 Pa-

pillomaviren, 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 Addendum).

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 dysfunktionaler Blutungen sind OH geeignet. Bei klimakterischen Frauen verhindern sie 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, ascendierende bakterielle Genitalinfektionen, Blutungsstörungen sowie zyklusabhängige Erkrankungen (Dysmenorrhö, Migräne im einnahmefreien Intervall) und reduzieren die Beschwerden bei Endometriose. Dieser therapeutische Effekt kann durch eine Behandlung im Langzyklus oder eine kontinuierliche Einnahme verstärkt werden.

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

Dosisreduktion des Ethinylöstradiols

Seitdem epidemiologische Studien einen Zusammenhang zwischen der Dosis des EE und dem Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen fanden, war die weitere Entwicklung der OH von einer kontinuierlichen Reduktion der EE-Dosis geprägt. Die damit verbundene Abnahme der Ovulationshemmwirkung der Östrogenkomponente wurde durch die Einführung potenter Gestagene kompensiert, die in den meisten Präparaten in Dosierungen vorliegen, welche auch ohne die Wirkung des EE für eine zuverlässige Kontrazeption ausreichen. Seit den 70er Jahren stehen OH mit 20 µg EE in Kombination mit verschiedenen Gestagenen zur Verfügung. Inzwischen gibt es in einigen Ländern auch einen OH mit 15 µg EE.

Grundsätzlich müsste die Reduktion der EE-Dosis von 30 µg auf 20 oder 15 µg bei gleichbleibender oder ebenfalls verminderter Gestagensdosis zu einer Verringerung der gesundheitlichen Risiken und Nebenwirkungen führen. Ob dadurch auch die günstigen Auswirkungen der OH, z.B. der protektive Effekt gegenüber funktionellen Ovarialzysten und Ovarialkarzinom oder der günstige Einfluss auf Androgenisierungserscheinungen, verringert sind, ist ungeklärt.

Auch die kontrazeptive Wirksamkeit müsste geringer sein als bei höher dosierten OH, insbesondere bei schlechter Compliance oder gleichzeitiger Anwendung von Medikamenten, welche die

Inaktivierung der kontrazeptiven Steroide verstärken. Kompensiert werden kann eine verminderte Effizienz durch die kontinuierliche Einnahme oder eine Verkürzung des hormonfreien Intervalls, z.B. von 7 auf 4 Tage.

Ein wichtiger Einflussfaktor für die Compliance ist die Zykluskontrolle, die durch eine Reduktion der EE-Dosis beeinträchtigt wird. Da es ein optimales Verhältnis zwischen der Dosis des EE und des jeweiligen Gestagens gibt, kann eine einseitige Senkung der EE-Dosis zu einer erhöhten Zwischenblutungsrate führen. Aufgrund der grossen inter- und intraindividuellen Variationen der Serumkonzentrationen des EE und der Gestagenkomponente werden ultra-niedrig dosierte OH für einen Teil der Frauen wegen der unbefriedigenden Zykluskontrolle nicht in Frage kommen, für andere jedoch das geeignete Präparat darstellen.

Eine Analyse von randomisierten Studien, welche über mindestens 3 Einnahmezyklen die Wirkungen von Präparaten mit 20 µg EE mit denen von Kombinationen mit 30 µg oder mehr verglichen, ergab keinen Unterschied in der kontrazeptiven Wirksamkeit [1]. Bei den modernen Präparaten beruht diese auf der Gestagenkomponente, die meist in der doppelten Ovulationshemmdosis vorliegt. Allerdings beendete ein höherer Anteil der mit 20 µg EE-Präparaten behandelten Frauen vorzeitig die Einnahme aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen, wobei Blutungsstörungen im Vordergrund standen [1]. Unter der konventionellen Behandlung mit ultra-niedrig dosierten OH wurden sowohl Durchbruchblutungen und Schmierblutungen als auch ausbleibende Entzugsblutungen häufiger beobachtet. Dabei schien die Zykluskontrolle bei Präparaten mit Gestoden etwas besser zu sein als mit Desogestrel und Levonorgestrel [1]. Vorteilhaft wirkte sich die Reduktion der EE-Dosis auf 20 µg hinsichtlich der Inzidenz von Brustspannen aus.

Die Bewertung des relativen Risikos seltener Erkrankungen erfordert eine langfristige Anwendung durch eine grosse Zahl von Frauen, so dass es bisher nur wenige epidemiologische Studien mit ultra-niedrig dosierten OH gibt. Deshalb werden häufig Surrogatparameter für eine Risikoabschätzung herangezogen. Hinsichtlich des Einflusses auf den Fettstoffwechsel und den Kohlenhydratmetabolismus wurden kaum Unterschiede zwischen OH mit 20 µg EE und solchen mit 30 µg EE beobachtet. Die Veränderungen vieler Hämostasefaktoren und das Ausmass der reversiblen APC-Resistenz, die sich rasch unter der Einnahme von östrogendominanten OH entwickelt, waren dagegen unter der Behandlung mit Präparaten mit 20 µg EE etwas geringer als mit höher dosierten OH [2].

Dementsprechend wurde auch ein niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen vermutet. Die vorliegenden epidemiologischen Daten können dies jedoch in den meisten Fällen nicht bestätigen. So fand eine Meta-Analyse über das Herzinfarktrisiko unter OH-Anwendung eine Korrelation zwischen Risiko und EE-Dosis. Das relative Risiko betrug 3,6 für OH mit ≥ 50 µg EE, 1,97 für OH mit 30–49 µg EE und war nicht erhöht für OH mit 20 µg EE [3]. Dagegen war in einer dänischen 5-Jahres-Studie die Inzidenz zerebraler Insulte nicht verringert; das relative Risiko lag für OH mit 30–40 µg EE bei 1,6 und für OH mit 20 µg EE bei 1,7 [4]. Auch für das Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen war das relative Risiko unter der Behandlung mit OH mit 20 µg EE nicht geringer, sondern sogar höher als bei Präparaten mit 30 µg EE. Allerdings waren die Fallzahlen klein und der Anteil der Frauen im Alter von >35 Jahren bei den Anwenderinnen der 20 µg EE-Präparate höher [5].

Die Ergebnisse der bisher vorliegenden Studien zu den Wirkungen der ultra-niedrig dosierten OH auf das Skelett sind widersprüchlich. Die meisten klinischen Studien fanden keine ungünstige Wirkung der OH mit 20 µg EE auf die Knochendichte, son-

dern sogar eine leichte Zunahme [6]. In einer randomisierten Doppelblindstudie wurde nach 3-jähriger Behandlung mit einem OH mit 20 µg EE keine signifikante Veränderung der Knochendichte und kein Unterschied gegenüber einem OH mit 30 µg EE hinsichtlich der Wirkung auf den Knochen-Turnover gefunden [7]. Ein ähnliches Ergebnis zeigte eine randomisierte Studie mit einer Kombination von 15 µg EE und 60 µg Gestoden (mit verkürztem hormonfreiem Intervall von 4 Tagen) [8]. Zu den Auswirkungen der OH mit 20 µg EE auf die Knochenmasse («peak bone mass») wurden bisher keine Ergebnisse veröffentlicht.

Klinische Studien zeigten, dass auch ultra-niedrig dosierte OH einen günstigen Einfluss auf Akne und Seborrhö haben [9]. Ebenso lässt sich mit Präparaten mit 20 µg EE bei jungen Frauen <19 Jahren mit mittlerer bis schwerer Dysmenorrhö eine deutliche Besserung erreichen [10].

Literatur

- 1 Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Schulz KF: Twenty micrograms vs >20 µg estrogen oral contraceptives for contraception: systematic review of randomized controlled trials. *Contraception* 2005;71:162–169.
- 2 van Vliet HAAM, Frolich M, Christella M, et al: Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens. *Hum Reprod* 2005;20:563–568.
- 3 Khader YS, Rice J, John L, Abueita O: Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception* 2003;68:11–17.
- 4 Lidegaard O, Kreiner S: Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002;65:197–205.
- 5 Farmer RDT, Lawrenson RA: Oral contraceptives and venous thromboembolic disease: the findings from database studies in the United Kingdom and Germany. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:S78–S86.
- 6 Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P: Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception* 2000;61:77–82.
- 7 Endrikat J, Mih E, Düsterberg B, et al: A 3-year double-blind, randomized, controlled study on the influence of two oral contraceptives containing either 20 µg or 30 µg ethinylestradiol in combination with levonorgestrel on bone mineral density. *Contraception* 2004;69:179–187.
- 8 Nappi C, Di Spizio Sardo A, Acunzo G, et al: Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contraception* 2003;67:355–359.
- 9 Huber J, Walch K: Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses. *Contraception* 2006;73:23–29.
- 10 Davis AR, Westhoff C, O'Connell K, Gallagher N: Oral contraceptives for dysmenorrhea in adolescent girls: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;106:97–104.

Ovulationshemmer – ein Krebsrisiko ?

Im August 2005 wurde im «Lancet» eine Ankündigung der IARC (International Agency for Research on Cancer) veröffentlicht, die auf eine Neubewertung der Karzinogenität von Sexualsteroiden hinwies [1]. Die Gesamtveröffentlichung ist bisher nicht erschienen, so dass eine seriöse wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den IARC-Daten nicht möglich ist. Leider hat diese Vorankündigung bereits zu einer erheblichen Verunsicherung hinsichtlich der OH geführt.

In 5 Bereichen sollen neue Erkenntnisse die Bewertung beeinflussen:

- 1 Mammakarzinom
- 2 Zervixkarzinom
- 3 Hepatozelluläres Karzinom

- 4 Endometriumkarzinom
- 5 Ovarialkarzinom

In den vorangegangenen Veröffentlichungen der IARC war ein Zusammenhang zwischen OH und einer Karzinogenität im Hinblick auf die 5 genannten Organe nicht beschrieben worden [2].

Bei der Betrachtung der einzelnen Themen kann derzeit nicht nachvollzogen werden, warum die bisher publizierten Schlussfolgerungen keine Gültigkeit mehr haben sollten, da in den letzten Jahren bis zur angekündigten Neubewertung keine Daten bekannt geworden sind, die diese Aussagen unterstützen könnten.

Mammakarzinom

2002 wurde eine Fall-Kontroll-Studie von Marchbanks et al. [3] vorgestellt. Mit einer Probandinnenzahl von 9257 Frauen (4575 Brustkrebs-Patientinnen, 4682 Kontrollen) zählt diese Studie zu den grossen Fall-Kontroll-Studien. Die Auswertung ergab ein relatives Brustkrebsrisiko von 1,0 (Konfidenzintervall 0,8–1,0) für Frauen, die aktuell einen OH einnahmen und von 0,9 (Konfidenzintervall 0,8–1,0) für Frauen, die früher einmal einen OH angewandt hatten. Es gab in dieser Studie keinen Zusammenhang zwischen der Dauer der Anwendung eines OH oder der ethnischen Abstammung der Frauen. Auch der Zeitpunkt der erstmaligen Anwendung des OH war ohne Bedeutung.

Bei Frauen, die ein familiäres Risiko für Brustkrebs trugen, hatte die Einnahme eines OH keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. Heftig wurde die Anwendung von OH bei Frauen mit familiärem Brustkrebsrisiko diskutiert. Es wurde die Befürchtung geussert, dass durch die therapeutische Zuführung chemisch veränderter Steroide das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, weiter ansteige. Neueste Studien belegen, dass durch die Einnahme eines OH das Brustkrebsrisiko dieser Frauen nicht weiter zunimmt. Im Gegenteil, eine langfristige Anwendung wurde mit einem tendenziell niedrigeren Erkrankungsrisiko assoziiert [4]. In einigen Untersuchungen wurde beschrieben, dass vor allem BRCA-1-Trägerinnen einen Vorteil durch OH haben [5].

Im Hinblick auf das Mammakarzinom kann also aus den derzeit bekannten Daten kein erhöhtes Risiko abgelesen werden. Insbesondere ist es nicht zu rechtfertigen, von einer OH-Anwendung unter diesem Aspekt abzuraten. Dies gilt speziell für Frauen, die ein hereditäres Brustkrebsrisiko tragen.

Zervixkarzinom

Die Situation beim Zervixkarzinom ist wegen der grossen Zahl möglicher Einflussparameter kaum richtig zu beschreiben. Die Infektion mit bestimmten Gruppen von Papillomaviren gilt als ein Hauptrisiko bei der Entstehung dieses Plattenepithelkarzinoms. Die Papillomaviren werden durch Sexualkontakte übertragen. Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* erhöhen das Karzinomrisiko zusätzlich [6]. Andererseits steigt das Risiko auch durch Rauchen an [7]. Viele Faktoren tragen also zur Entstehung und Wachstumspromotion eines Zervixkarzinoms bei. In diesem Zusammenhang wird ein höheres Erkrankungsrisiko bei Frauen beobachtet, die einen OH benutzen. Es ist jedoch nicht wirklich sicher, ob OH tatsächlich ein eigenständiges Risiko bedeuten, oder ob ein erhöhtes Infektionsrisiko aufgrund von häufigeren Sexualkontakten die eigentliche Ursache ist. Deshalb ist eine regelmässige Vorsorgeuntersuchung mit zytologischem Abstrich der Zervix unabdingbar. Unter diesem Aspekt sollte man vor allem Frauen mit häufigerem Partnerwechsel als Infektionsprophylaktikum die Verwendung von Kondomen zusätzlich zu OH anraten [8].

Hepatozelluläres Karzinom

Extrem schwierig wird die Beurteilung des Risikos für das hepatozelluläre Karzinom. Beim Blick in die Literatur findet man oftmals lediglich Fallberichte, die kein zuverlässiges Bild vermitteln können. Sicher ist, dass fokale noduläre Hyperplasien und Leberzelladenome, beides benigne Veränderungen des Lebergewebes, durch 17-alkylierte Steroide verursacht werden können. Natürliche Sexualsteroiden besitzen diese Eigenschaft nicht. Da diese Erkrankungen unter OH nur sehr selten auftreten, scheint zusätzlich eine, vielleicht genetische, Prädisposition erforderlich zu sein [9]. Ohne auf weitere Risikofaktoren einzugehen, die für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms als gesicherte Ursachen anzusehen sind, muss die Frage der Ko-Kausalität von OH offen bleiben [10]. Schwangerschaften und eine späte Menopause sind Schutzfaktoren [11]. Als gesicherte ursächliche Faktoren für Leberkrebs gelten chronische Hepatitis-B- und -C-Infektionen, hoher Alkoholkonsum und diätetische Aufnahme von Aflatoxinen [11–13]. Daher erklärt sich die regional unterschiedliche Inzidenz dieses Krebses [14, 15]. In Industrieländern ist eine Assoziation zwischen der Anwendung von OH und Leberzellkarzinomen nicht nachgewiesen [16]. Die Anwendung von OH scheint die Prognose des hepatozellulären Karzinoms zu verbessern [17].

Ovarial- und Endometriumkarzinom

Die Inzidenz von Endometriumkarzinomen und Ovarialkarzinomen wird durch OH über die Menopause hinaus gesenkt [18]. Dies wird auch bereits in der Vorabveröffentlichung der IARC festgestellt. Besonders gilt dies für Frauen, die hereditär ein erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom tragen [5]. Hinsichtlich des Endometriumkarzinoms wirken OH langfristig protektiv [19]. Beide Effekte werden durch die Ruhigstellung der funktionellen Veränderungen während der Menstruationszyklen erklärt. Die Senkung des relativen Erkrankungsrisikos für Ovarial- und Endometriumkarzinome durch OH hält wohl 20 Jahre vor [20].

Literatur

- 1 Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, WHO International Agency for Research on Cancer: Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005;6:552–553.
- 2 Thomas DB: The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: the influence of combined oral contraceptives on risk of neoplasms in developing and developed countries. *Contraception* 1991;43:695–710.
- 3 Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, Ursin G, Strom BL, Norman SA, Wingo PA, Burkman RT, Berlin JA, Simon MS, Spirtas R, Weiss LK: Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:2025–2032.
- 4 Silvera SA, Miller AB, Rohan TE: Oral contraceptive use and risk of breast cancer among women with a family history of breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2005;16:1059–1063.
- 5 Milne RL, Knight JA, John EM, Dite GS, Baluena R, Ziogas A, Andrusis IL, West DW, Li FP, Southey MC, Giles GG, McCredie MR, Hopper JL, Whittemore AS: Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:350–356.
- 6 Smith JS, Bosetti C, Munoz N, Herrero R, Bosch FX, Eluf-Neto J, Meijer CJ, Van Den Brule AJ, Franceschi S, Peeling RW, IARC multicentric case-control study: *Chlamydia trachomatis* and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Int J Cancer* 2004;111:431–439.
- 7 International collaboration of epidemiological studies of cervical cancer: Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative re-analysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;118:1481–1495.

- 8 Epstein RJ: Primary prevention of human papillomavirus-dependent neoplasia: no condom, no sex. *Eur J Cancer* 2005;41:2595–2600.
- 9 Scalori A, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, Colombo M: Oral contraceptives and the risk of focal nodular hyperplasia of the liver: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:195–197.
- 10 Brambilla G, Martelli A: Are some progestins genotoxic liver carcinogens? *Mutat Res* 2002;512:155–163.
- 11 Yu MW, Chang HC, Chang SC, Liaw YF, Lin SM, Liu CJ, Lee SD, Lin CL, Chen PJ, Lin SC, Chen CJ: Role of reproductive factors in hepatocellular carcinoma: impact on hepatitis B- and C-related risk. *Hepatology* 2003;38:1393–1400.
- 12 Yu MC, Yuan JM, Govindarajan S, Ross RK: Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Can J Gastroenterol* 2000;14:703–709.
- 13 Yu MC, Yuan JM: Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(Suppl 1):S72–S78.
- 14 Bosch FX, Ribes J: Epidemiology of liver cancer in Europe. *Can J Gastroenterol* 2000;14:621–630.
- 15 Libbrecht L, Craninx M, Nevens F, Desmet V, Roskams T: Predictive value of liver cell dysplasia for development of hepatocellular carcinoma in patients with non-cirrhotic and cirrhotic chronic viral hepatitis. *Histopathology* 2001;39:66–73.
- 16 Speroff L: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.
- 17 Lam CM, Yong JL, Chan AO, Ng KK, Poon RT, Liu CL, Lo CM, Fan ST: Better survival in female patients with hepatocellular carcinoma: oral contraceptive pills related? *J Clin Gastroenterol* 2005;39:533–539.
- 18 Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, Purdie DM, Risch HA, Vergona R, Wu AH: Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002;155:217–224.
- 19 Deligeoroglou E, Michailidis E, Creatas G: Oral contraceptives and reproductive system cancer. *Ann NY Acad Sci* 2003;997:199–208.
- 20 ESHRE Capri Workshop Group: Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod* 2001;16:1527–1535.