

Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption

38. Arbeitstreffen des «Zürcher Gesprächskreises», April 2007

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

Studien der letzten Jahrzehnte haben gezeigt, dass eine adäquate Information über die korrekte Anwendung kontrazeptiver Massnahmen zum deutlichen Rückgang ungewollter Schwangerschaften und damit auch von Schwangerschaftsabbrüchen führt; Schwangerschaftsabbrüche können nicht als verantwortungsbeusste Familienplanung angesehen werden.

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. Rauchen, Adipositas, Hypertonie, Thrombophilie, Lebererkrankungen oder Fettstoffwechselstörungen, 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 (Addendum 3), 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, sodass 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 aufgrund von Zwischenblutungen 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 Östrogenmangelerkrankungen 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 und dritten Woche zu einer Ovulation führen. Eine Verkürzung oder das Auslassen des pillenfreien Intervalls führt 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; Langzyklus, kontinuierliche Langzeiteinnahme) 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 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 idiopathischen thromboembolischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen mit manifesten sekundären Gefässschäden, schwer behandelbarem Bluthochdruck und ausgeprägter Hypertriglyzeridämie, akuten und chronisch progredienten Lebererkrankungen, Störungen der Gallensekretion, intrahepatischer Cholestase, vorausgegangen 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 (Addendum 2).

5. OH erhöhen das relative Risiko thromboembolischer Erkrankungen, insbesondere im ersten Einnahmejahr. Bei Frauen mit Thrombophilie sind Gestagenmonopräparate – Minipille, Levonorgestrel (LNG) enthaltendes Intrauterinpressar – aufgrund der vorliegenden Studiendaten nicht kontraindiziert. 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 gering 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.

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 Papillomviren, 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.

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 durch OH günstig beeinflussen. In ausgeprägten Fällen sind Präparate mit antiandrogen wirksamen Gestagenen zu bevorzugen. 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 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) und reduzieren die Beschwerden bei Endometriose. Dieser therapeutische Effekt kann durch eine Behandlung im Langzyklus oder eine kontinuierliche Einnahme (z.B. bei zyklusabhängiger Migräne) 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.

Addendum 1: Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva bei Jugendlichen

Die hormonale Kontrazeption wird zunehmend von Adolescenten als sicherste Verhütungsmethode beansprucht [1]. Hierbei sind verschiedene Aspekte vor einer Verordnung abzuwägen:

1. **Einsichtsfähigkeit:** Grundsätzlich sollte man sich von der Einsichtsfähigkeit im Aufklärungsgespräch überzeugen und dies entsprechend dokumentieren. Aus juristischen Gründen sollte bei Jugendlichen unter 16 Jahren das Einverständnis von Erziehungsberechtigten eingeholt werden. (Dies gilt für Deutschland, nicht jedoch für andere Länder, wie z.B. die Schweiz.) In der Regel stellt dies kein Problem dar, da die Eltern eine frühe Schwangerschaft fürchten und einsehen, dass Verbote und Drohungen gegenüber ihren Töchtern wirkungslos bleiben [2]. Zwischen 16 und 18 Jahren ist das Einverständnis zur Verordnung eines Kontrazeptivums durch Erziehungsberechtigte nicht erforderlich.
2. **Medizinische Überlegungen:** Die Voraussetzungen für die Verordnung von Kontrazeptiva entsprechen denjenigen im Erwachsenenalter. Eine Familien- und Eigenanamnese sollte Risiken aufdecken wie z.B. Thrombosen oder Embolien. Der zytologische Abstrich zur Vorsorge ist obligatorisch. Ebenso muss der Blutdruck eingangs gemessen und nach etwa 3 Monaten kontrolliert werden [3]. Vor der Verordnung sollte ein

Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Die Beratung über die zusätzliche Anwendung von Kondomen zur Infektionsprophylaxe ist eindringlich zu führen [4]. Zusätzlich muss über die Möglichkeit der prophylaktischen Impfung gegen das humane Papillomvirus (HPV) informiert werden. Die Applikationsform (Pille, Ring, Pflaster, Implantat, Injektionsdepot, intrauterines Freisetzungssystem) sollte individuell beraten werden. Tricks zur Vermeidung von Applikationslücken sind wichtig (z.B. Einwickeln des Pillenblisters in die Nachtwäsche). Die häufigsten Einnahmefehler ereignen sich zu Beginn des Einnahmezyklus [5]. Es kann unterstellt werden, dass etwa 80% der Frauen ein Kontrazeptivum regelmässig zuverlässig anwenden. Gründe für unzuverlässige Anwendung sind körperliche Probleme (Übelkeit, Zwischenblutungen, Mastalgie) oder schlechte Information [6]. Bei fehlender Anwendungssicherheit (z.B. Minderbegabung) sind Implantate oder gegebenenfalls auch intrauterine Freisetzungssysteme zu bevorzugen [7]. Der freie Zugang zur «Pille danach» in einigen Ländern hat das Verhalten und den Gebrauch von Kontrazeptiva zur Prophylaxe nicht verändert [8].

Spezielle gesundheitliche Risiken, die sich bereits bei Jugendlichen ergeben, sind bei der Verordnung zu berücksichtigen:

- 1 Osteoporose: Das Risiko einer frühzeitigen Osteoporose ist bei Jugendlichen unter der Anwendung von Pillen mit 20 µg EE oder weniger zu befürchten, wenn zusätzlich eine Hochleistungsportart betrieben wird. Offensichtlich reicht in solchen Situationen die östrogene Substitution nicht aus. Bei diesen Patientinnen entfällt die endogene Östrogenproduktion komplett. Es sollten daher Präparate mit einer höheren EE-Dosis verordnet werden [9].
- 2 Zystische Fibrose stellt keine Kontraindikation zur Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva dar [10].
- 3 Nierentransplantationen stellen eine relative Kontraindikation für hormonelle Kontrazeptiva dar. Insbesondere muss der Blutdruck regelmässig überwacht werden. Andererseits bieten sie zusätzlichen Nutzen durch die Beherrschung von Blutungsstörungen und Meno-Metrorrhagien [11].
- 4 Von grosser praktischer Relevanz sind die Wechselwirkungen zwischen Antiepileptika (Phenytoin, Barbiturate, Carbamazepin, Topiramate, Lamotrigin und Oxcarbazepin) und hormonalen Kontrazeptiva in beiderlei Richtungen aufgrund der Induktion von zwei Enzymgruppen in der Leber: Cytochrom-P450-Oxidase sowie der UDP-Glukuronyltransferase. Es ist zu beachten, dass die Lamotriginserumkonzentration nach 1-monatiger Pillenanwendung um durchschnittlich 50% sinkt [12]. Es ist grundsätzlich zu beachten, dass bei langfristiger Anwendung von Medikamenten, welche die kontrazeptive Sicherheit beeinträchtigen können, eine ununterbrochene Einnahme von monophasischen Kombinationspräparaten (ohne einnahmefreies Intervall) sinnvoll ist.
- 5 Bei (hereditärer) thromboembolischer Prädisposition, insbesondere in der Eigenanamnese, ist die Verordnung von östrogenhaltigen hormonalen Kontrazeptiva auch bei Jugendlichen kontraindiziert. Dies gilt auch für Pflaster und Ring [13].
- 6 Das Risiko von Brustkrebs unter der Einnahme einer Pille bei Jugendlichen ist extrem niedrig. Es wird auf 1:20 000 nach 5-jähriger Pillenanwendung geschätzt [14]. Dieses Risiko bewegt sich in der normalen Inzidenz.
- 7 Die Anwendung hormoneller oraler Kontrazeptiva (OC) wird vor allem bei HPV-infizierten Frauen mit einem Risiko für zervikale Veränderungen assoziiert [15]. Offensichtlich steigt das Risiko für zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) mit der Dauer der OC-Anwendung [16]. Es gibt zwei Hypothesen, wie OC die Entwicklung von CIN begünstigen könnten:

- Schutz vor unerwünschten Schwangerschaften erhöht die sexuelle Aktivität. Folglich steigt damit das Risiko für eine HPV-Infektion [17].
- Von einigen Östradiolmetaboliten wird angenommen, dass sie das Wachstum von CIN in Folge einer HPV-Infektion begünstigen. Vor allem wird von 16α-OH-Östron vermutet, dass es die Onkogenität und das Wachstum des HPV-infizierten Zervikalepithels aktiviert [18, 19]. EE, das in allen vorhandenen kombinierten OH als östrogene Komponente benutzt wird, zeigt in vitro einen inhibierenden Effekt auf die Aktivität der 16α-Steroid-Dehydrogenase. Zumindest werden bei OH-Anwendung 16α-Metaboliten von Östrogenen nicht in grösserer Menge produziert. Folglich ist eine direkte Begünstigung der Onkogenität und des Wachstums von CIN durch östrogene Komponenten der OH unwahrscheinlich.

Literatur

- 1 Harden A, Ogden J: Sixteen to nineteen year olds' use of, and beliefs about, contraceptive services. *Br J Fam Plann* 1999;24:141–144.
- 2 Harper C, et al: Adolescent clinic visits for contraception: support from mothers, male partners and friends. *Perspect Sex Reprod Health* 2004; 36:20–26.
- 3 Nawrot TS, et al: Blood pressure, serum total cholesterol and contraceptive pill use in 17-year-old girls. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10:438–442.
- 4 Woods JL, et al: Patterns of oral contraceptive pill-taking and condom use among adolescent contraceptive pill users. *J Adolesc Health* 2006; 39:381–387.
- 5 Aubeny E, et al: Oral contraception: patterns of non-compliance: the Coraliance study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002;7:155–161.
- 6 Rosenberg MJ, et al: Use and misuse of oral contraceptives: risk indicators for poor pill taking and discontinuation. *Contraception* 1995;51: 283–288.
- 7 Tafelski T, Boehm KE: Contraception in the adolescent patient. *Prim Care* 1995;22:145–159.
- 8 Moreau C, et al: The determinants and circumstances of use of emergency contraceptive pills in France in the context of direct pharmacy access. *Contraception* 2006;74:476–482.
- 9 Hartard M, et al: Age at first oral contraceptive use as a major determinant of vertebral bone mass in female endurance athletes. *Bone* 2004; 35:836–841.
- 10 Fitzpatrick SB, et al: Use of oral contraceptives in women with cystic fibrosis. *Chest* 1984;86:863–867.
- 11 Pietrzak B, et al: Combined oral contraception in women after renal transplantation. *Neuroendocrinol Lett* 2006;27:679–682.
- 12 Crawford P: Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(suppl 9):117–124.
- 13 Black C, et al: Clinical risk factors for venous thromboembolism in users of the combined oral contraceptive pill. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53: 637–640.
- 14 Kubba AA: Breast cancer and the pill. *J R Soc Med* 2003;96:280–283.
- 15 Moreno V, et al: Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085–1092.
- 16 Smith JS, et al: Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1159–1167.
- 17 de Villiers EM: Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2003;103:705–708.
- 18 Newfield L, et al: Estrogen metabolism and the malignant potential of human papillomavirus immortalized keratinocytes. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217:322–326.
- 19 Numazawa M, Satoh S: Kinetic studies of inhibition of estradiol 2- and 16alpha-hydroxylases with 17alpha-ethinyl and 17beta-cyano steroids: preferential inhibition of the 16alpha-hydroxylase. *J Steroid Biochem* 1989;32:85–90.

Spiegels auf ein Maximum von 125 pg/ml. Die Berechnungen der AUC ergaben, dass die Exposition gegenüber EE bei oraler Anwendung von EE/DG doppelt so hoch ist wie mit dem Vaginalring [3, 6]. Unter der Behandlung mit EE/DG wird 1–2 h nach der Einnahme eine maximale KDG-Konzentration von 1,6 ng/ml erreicht, während der mittlere Serumspiegel des KDG bei Anwendung des Vaginalrings im Bereich von 1,5 ng/ml liegt. Die Berechnung der AUC zeigte, dass die Exposition gegenüber KDG unter dem OC nur geringfügig höher ist als mit dem Vaginalring [6].

Einfluss auf östrogenabhängige hepatische Serumparameter

In einer randomisierten Studie wurde festgestellt, dass unter der Behandlung mit dem kontrazeptiven Pflaster einige östrogenabhängige hepatische Proteine signifikant stärker ansteigen als unter der Einnahme von EE/NGM (Tab. 1) [4]. Während der Anstieg des Sexualhormon bindenden Globulins (SHBG) und Thyroxin bindenden Globulins unter der Anwendung des Pflasters um 40 bzw. 20% höher ist als bei Einnahme von EE/NGM, sind die Veränderungen des Kortikosteroid bindenden Globulins und des C-reaktiven Proteins in beiden Gruppen ähnlich (Tab. 1) [4]. Die Ergebnisse zeigen, dass die Östrogenbelastung der Leber unter der Behandlung mit dem Pflaster deutlich stärker ist als unter der Einnahme von EE/NGM [7].

In einer Überkreuz-Studie wurde ein Anstieg des SHBG-Spiegels unter der Behandlung mit dem Vaginalring auf 220 nmol/l und mit EE/DG auf 250 nmol/l beobachtet, d.h. der Effekt des OC war nur um etwa 10% stärker als der des Vaginalrings [6].

In einer anderen Studie wurde der Effekt des Vaginalrings auf verschiedene Hämostaseparameter mit dem eines OC mit 30 µg EE und 150 µg LNG (EE/LNG) verglichen [8]. Unter der Behandlung mit dem Vaginalring steigen die prokoagulatorischen Faktoren Fibrinogen und Faktor VII stärker an als unter EE/LNG, während die Zunahme des Plasminogens sowie die Reduktion des Gewebe-Plasminogenaktivators und des Plasminogenaktivator-Inhibitors 1 bei den Frauen mit Vaginalring weniger ausgeprägt ist. Insgesamt scheint die prokoagulatorische Aktivität unter dem Vaginalring nicht geringer, sondern eher höher zu sein als unter EE/LNG [8].

Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen

Die häufigsten ernsthaften Komplikationen, die unter der Anwendung von OH auftreten, sind venöse thromboembolische Erkrankungen. Verschiedene Untersuchungen kamen zu dem Schluss, dass die Behandlung mit OC der so genannten 3. Generation (EE/DG oder 30 µg EE + 75 µg Gestoden) mit einem etwa doppelt so hohen Thromboserisiko verbunden ist wie unter der Einnahme von EE/LNG [9–12].

In einer Fall-Kontroll-Studie wurde festgestellt, dass bei Anwendung des kontrazeptiven Pflasters das relative Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen mit dem der Einnahme von EE/NGM vergleichbar ist [13].

Eine kürzlich veröffentlichte Kohortenstudie, die 340 000 Frauen über einen Zeitraum zwischen April 2002 und Dezember 2004 erfasste, fand für das kontrazeptive Pflaster sogar ein mehr als doppelt so hohes Thromboserisiko im Vergleich zu OC, die 35 µg EE und NGM enthielten (Tab. 2). Dies galt gleichermassen für Frauen, die zum ersten Mal ein OC anwandten, wie auch für Frauen mit längerfristiger Einnahme [1]. Andererseits traten bei den mit OC behandelten Frauen 10 Schlaganfälle auf, während in der Pflastergruppe kein Fall beobachtet wurde (Tab. 2) [1].

Für den Vaginalring liegen noch keine validen Daten zum Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen vor, doch kann aufgrund der relativ konstanten Belastung der Leber durch EE angenommen werden, dass das Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen mit dem unter der Einnahme von EE/NGM ver-

Tabelle 1. Mittlere Veränderungen des Sexualhormon bindenden Globulins (SHBG), Thyroxin bindenden Globulins (TBG) und Kortikosteroid bindenden Globulins (CBG) sowie des C-reaktiven Proteins (CRP) nach Anwendung des kontrazeptiven Pflasters EE/NGMN oder der Einnahme des OC mit 35 µg EE und 250 µg NGM über 3 Zyklen

Parameter	Transdermal EE/NGMN, %	Oral EE/NGM, %	Unterschied
SHBG	+449	+274	signifikant
TBG	+66,0	+51,9	signifikant
CBG	+121	+139	
CRP	+582	+569	

Tabelle 2. Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen unter der Behandlung mit dem kontrazeptiven Pflaster oder mit OC, die EE und NGM enthalten

Erkrankung	Pflaster 20 µg EE + NGMN		Oral 35 µg EE + NGM		Inzidenzrate Pflaster:OC
	Fälle	Inzidenz/ 100,000 FJ	Fälle	Inzidenz/ 100,000 FJ	
VTE	20	40,8	37	18,3	2,2 (1,3–3,8)
AMI	3	6,1	7	3,5	1,8 (0,5–6,8)
Schlaganfall	0	0,0	10	4,9	–

VTE = Venöse thromboembolische Erkrankung; AMI = akuter Myokardinfarkt; FJ = Frauenjahre. Inzidenzrate mit Vertrauensintervall in Klammern.

gleichbar ist. Aus den Veränderungen einiger hepatischer Parameter (Hämostase, Triglyceride, SHBG) unter der Behandlung mit dem Vaginalring bzw. der Einnahme von EE/NGM lässt sich nämlich schliessen, dass der Effekt des EE auf den hepatischen Metabolismus unter der Anwendung des Vaginalrings ähnlich ist wie beim OC.

Von der WHO wurden die gesundheitlichen Risiken und Kontraindikationen für das kontrazeptive Pflaster und für den Vaginalring als vergleichbar mit denen der OC eingestuft [14]. Beim kontrazeptiven Pflaster waren die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen Brustspannen und Kopfschmerzen, während bei Anwendung des Vaginalrings Kopfschmerzen, Leukorrhö und Kolpitis am meisten genannt wurden [3, 14]. Die Ergebnisse zweier randomisierter Studien zeigen, dass die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen des Vaginalrings mit der von OC vergleichbar ist [14].

Parenterale versus orale Behandlung:

Unterschied zwischen Östradiol und Ethinylöstradiol

Grundsätzlich ist die AUC des EE ein guter Massstab für die Hormonexposition des Organismus. Hinsichtlich der Wirkungen und Nebenwirkungen spielt jedoch auch die Kinetik, d.h. der Verlauf der EE-Spiegel nach der Applikation, eine wichtige Rolle.

Die allgemein verbreitete Meinung, dass ein möglichst gleichmässig verlaufender Hormonspiegel günstiger sei als das tägliche Auf und Ab bei einer oralen Behandlung, ist spätestens seit den

Ergebnissen der Untersuchungen mit der pulsatilen Östrogen-substitution widerlegt. Die intranasale Applikation von 300 µg Östradiol, bei der innerhalb weniger Minuten extrem hohe Östradiolspiegel von 1200 pg/ml erreicht werden, verursacht nur halb so viele Mastodynien wie die transdermale Applikation von 50 µg Östradiol, bei der ein relativ gleichmässiger Östradiolspiegel von etwa 40–60 pg/ml gemessen wird. In beiden Fällen ist die AUC des Östradiols ähnlich [2].

Lediglich hinsichtlich der Auswirkungen auf den hepatischen Metabolismus bedeutet die transdermale Östradioltherapie nur eine geringe Belastung, da das in gleichmässig niedriger Konzentration ankommende natürliche Östrogen in der Leber so rasch abgebaut wird, dass nur marginale Veränderungen der östrogen-abhängigen Leberparameter beobachtet werden. Dagegen kann nach oraler Gabe von 1–2 mg Östradiol das in kurzer Zeit anflutende Östradiol während der ersten Leberpassage nur teilweise inaktiviert werden, sodass es zu deutlichen Veränderungen verschiedener hepatischer Parameter kommt [2]. Dieser Unterschied, der sich auch hinsichtlich der Wirkung auf die Hämostase bemerkbar macht, kann erklären, warum das Thromboserisiko unter der oralen Hormonsubstitution erhöht ist, dagegen unter der transdermalen Östrogen-therapie nicht ansteigt [2].

Zwischen Östradiol und EE gibt es jedoch fundamentale Unterschiede: EE wird nicht an SHBG gebunden und aufgrund der Ethinylgruppe wird EE relativ langsam inaktiviert, sodass auch das in gleichmässig niedrigen Konzentrationen in die Leber gelangende EE zahlreiche östrogenabhängige hepatische Parameter signifikant verändert. Dazu zählt auch die Hämostase und es ist anzunehmen, dass entsprechende Veränderungen für das erhöhte Thromboserisiko verantwortlich sind.

Literatur

- 1 Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM: Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol* 2007;109:339–346.
- 2 Kuhl H: Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005;8(suppl 1):3–63.
- 3 van den Heuvel MW, van Bragt AJM, Alnabawy AKM, Kaptein MCJ: Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* 2005;72:168–174.
- 4 White T, Özel B, Jain JK, Stanczyk FZ: Effects of transdermal and oral contraceptives on estrogen-sensitive hepatic proteins. *Contraception* 2006;74:293–296.
- 5 Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc: ORTHO EVRA Approved Labeling 2006, pp 1–62.
- 6 Timmer CJ, Mulders TMT: Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:233–242.
- 7 Wiegatz I, Kuhl H: High estrogenic impact on the liver by transdermal contraceptive patch. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2007;2:15–18.
- 8 Magnusdottir SD, Bjarnadottir RI, Sigurdardottir K, Ónundarson PT, Dieben TOM: The contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and hemostasis: a comparative study. *Contraception* 2004;69:461–467.
- 9 Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS: Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000;321:1190–1195.
- 10 Bloemenkamp KWM: Epidemiology of oral contraceptive related thrombosis. *Thromb Res* 2005;115(suppl):1–107.
- 11 Gomes MPV, Deitcher SR: Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004;164:1965–1976.
- 12 Tchaikovski S, Tan G, Rosing J: Venous thrombosis and oral contraceptives: current status. *Women's Health* 2006;2:761–772.
- 13 Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H: Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 µg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2006;73:223–228.
- 14 Gaffield ME, Curtis KM, Mohllajee AP, Peterson HB: Medical eligibility criteria for new contraceptive methods: combined hormonal patch, combined hormonal vaginal ring and the etonogestrel implant. *Contraception* 2006;73:134–144.