

## 70. Arbeitstreffen des Zürcher Gesprächskreises am 11.05.2023 in Heidelberg

### Aktuelle Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption

Prof. Martin Birkhäuser (Basel)  
PD Dr. Bettina Böttcher (Innsbruck)  
Prof. Ariane Germeyer (Heidelberg)  
Prof. Peyman Hadji (Frankfurt)  
Prof. Bruno Imthurn (Zürich)  
Prof. Alfred O. Mueck (Tübingen/Peking)  
Prof. Joseph Neulen (Aachen)  
Prof. Petra Stute (Bern)  
Prof. Christian Thaler (München)  
Prof. Inka Wiegratz (Frankfurt)  
Prof. Ludwig Wildt (Innsbruck)

---

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

Grundsätzlich sind vor der Verschreibung von hormonalen Kontrazeptiva (Pille, Vaginalring, Pflaster, Spritze, Implantat, IUD) eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese zu erheben und Risikofaktoren, z.B. Thrombophilie, Lebererkrankungen, maligne Erkrankungen, Stoffwechselstörungen, Rauchen, Adipositas, Alter, Hypertonie, psychische Erkrankungen und Ko-Medikation zu bewerten.

Für die Auswahl der kombinierten Ovulationshemmer (KOH) sind Typ und Dosis der Estrogen- und Gestagenkomponente Orientierungshilfen. Es stehen Kombinationen mit Ethinylestradiol, mit Estradiolvalerat, Estradiol und Estetrol zur Verfügung. Klinisch relevante Partialwirkungen der verschiedenen Gestagene können sich individuell bemerkbar machen und erfordern ein empirisches Vorgehen. Dafür ist eine exakte Anamneseerhebung vor bzw. während der Anwendung erforderlich (z.B. Blutungsstörungen, Hautreaktionen, körperliche und psychische Befindlichkeit). Primär ist die Verordnung möglichst niedrig dosierter KOH – bezogen auf die jeweilige Estrogendosis - 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 Wirkungs- und 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. Aber auch Arzneimittelwechselwirkungen müssen berücksichtigt werden. Daher ist eine sorgfältige Beratung besonders bei der Erstverordnung erforderlich. Die erstmalige Einnahme sollte am ersten Tag der Regelblutung erfolgen. Die Verlängerung des vorgegebenen hormonfreien Intervalls – insbesondere durch Vergessen der ersten Tabletten im Folgezyklus – erhöht das Risiko für das Eintreten einer Schwangerschaft.

1. Estrogene und Gestagene hemmen in synergistischer Weise die Ovulation. Die kontrazeptive Wirkung wird in erster Linie durch das Gestagen gewährleistet, so dass sich bei ausreichender Gestagendosierung eine sichere Kontrazeption erzielen lässt. Einen Anhaltspunkt für die adäquate Dosierung der Gestagenkomponente stellt die jeweilige Ovulationshemmdosis dar. Wird Desogestrel oder Levonorgestrel ohne Estrogen verabreicht, ist die kontinuierliche Anwendung für eine sichere Kontrazeption notwendig. Bei Drospirenon mono Anwendung ist eine sichere Kontrazeption auch bei zyklischer Einnahme (24+4) gewährleistet. Eine adäquate Kombination mit einem geeigneten Estrogen 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 drei Einnahmezyklen auf und gehen bei Fortführung der Einnahme zurück. Ein Präparatewechsel oder Abbruch wegen Zwischenblutungen ist deshalb in den ersten drei Monaten nicht sinnvoll.

2. Durch ihren Einfluss auf die Follikelreifung reduzieren KOH die endogene Estrogenproduktion. Bei oraler Applikation ist normalerweise EE in einer Dosierung von 20-30 µg bzw. Estradiol oder Estradiolvalerat in einer Dosierung von 1,5 -2,0 mg ausreichend, um Estrogenmangelscheinungen zu verhindern. Dies gilt möglicherweise nicht für junge Frauen mit eingeschränkter endogener Estradiolproduktion (z.B. durch Leistungssport, Anorexia nervosa), da auch niedrig dosierte KOH die Ovarien zusätzlich supprimieren und so das Erreichen der Peak-Bone-Mass gefährden können, was auch für parenteral verabreichte KOH und Gestagen-Monopräparate anzunehmen ist. Für Estetrol liegen noch keine Langzeitdaten bezüglich klinischer Endpunkte vor. Für die Zykluskontrolle spielt das Verhältnis zwischen Estrogen- und Gestagenwirkung eine Rolle. Die Anwendung von reinen Gestagenpräparaten ist häufig – zumindest während der ersten Monate - mit unregelmäßigen Blutungen verbunden.

3. Hormonale Kontrazeptiva und andere Medikamente können sich durch pharmakologische Interaktionen in ihrer Wirkung abschwächen oder verstärken (z.B. Enzyminduktion oder -hemmung in der Leber und im Intestinaltrakt, 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 bzw. die Blutungsstabilität beeinträchtigen können, ist eine Einnahme im Langzyklus bzw. eine kontinuierliche Einnahme von monophasischen Kombinationspräparaten empfehlenswert. Bei einer kurzfristigen medikamentösen Therapie (z.B. gewisse Antibiotika), welche die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva abschwächen könnte, sind zusätzliche nicht-hormonale kontrazeptive Maßnahmen anzuraten. Auch der Wirkverlust durch Diarrhoen und Emesis sollte beachtet werden.

**4.** Ernsthafte Nebenwirkungen treten unter der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva selten auf und sind meistens von der individuellen Disposition abhängig. Vor der Erstverordnung sind eine sorgfältige Anamnese und Allgemeinuntersuchung, incl. Blutdruckmessung erforderlich. Zu diesem Zeitpunkt sollte eine HPV-Impfung thematisiert werden. Die gynäkologische Untersuchung, einschließlich der Brust und ggf. der Entnahme einer Zervixzytologie/HPV-Testung sind anzuraten. Bei der Anamnese sind zu beachten: familiäre Häufung von thromboembolischen und anderen vaskulären Erkrankungen, maligne Erkrankungen; in der Eigenanamnese: zusätzliche Risikofaktoren wie z.B. Übergewicht, Rauchen, Hypertonie, entzündliche Darmerkrankungen, längere Immobilisierung und psychische Erkrankungen. Die Patientin sollte über die Symptome schwerwiegender Komplikationen (z.B. Thrombose, Lungenembolie, Depression) informiert werden. Eine regelmäßige jährliche Überprüfung der Risikofaktoren (z.B. thrombo-embolische Anamnese, Hypertonie, Rauchen, Gewichtsveränderungen, neu aufgetretene Grunderkrankungen) ist obligat, speziell eine Kontrolle des Blutdrucks und ggf. der Zervixzytologie/HPV-Testung. 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. Das Risiko für arterielle wie auch für venöse Erkrankungen steigt mit dem Alter signifikant an und wird durch Rauchen und Adipositas erhöht.

Die Anwenderin sollte angehalten werden, bei Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen umgehend den behandelnden Arzt zu kontaktieren.

**5.** KOH dürfen nicht verordnet werden bei thromboembolischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen und anderen Erkrankungen mit manifesten sekundären Gefäßschäden, schwer behandelbarem Bluthochdruck und ausgeprägter Hypertriglyzeridämie, akuten und chronisch progredienten Lebererkrankungen, Störungen der Gallensekretion, intrahepatischer Cholestase, vorausgegangenen oder bestehenden Leberadenomen, -angiomen und -karzinomen sowie Mamma- und Endometriumkarzinomen. Die Fokal-noduläre Hyperplasie stellt keine Kontraindikation dar.

Bei relativen Kontraindikationen (z.B.: Nikotinabusus >15 Zigaretten/d oder BMI $\geq$ 35) muss über die Verordnung individuell auf der Basis des aktuellen Wissensstandes entschieden werden. Bei thromboembolischen Erkrankungen können Gestagen-mono-Präparate angewendet werden. Depot-Medroxyprogesteronacetat ist jedoch ungeeignet. Frauen können niedrig dosierte Präparate bis zur Menopause weiter einnehmen, wenn keine gesundheitliche Risiken vorliegen. Über Alternativen soll die Patientin beraten werden und Nutzen und Risiko individuell abgewogen werden.

**6.** KOH erhöhen das relative Risiko thromboembolischer Erkrankungen, insbesondere im ersten Einnahmejahr. Das thromboembolische Risiko wird durch den Estrogentyp und die Estrogenosis entscheidend beeinflusst. Gestagene modulieren diesen Effekt in unterschiedlichem Ausmaß. Das thromboembolische Risiko bei der Anwendung des kontrazeptiven Pflasters oder Vaginalrings ist im Vergleich zur kombinierten Pille nicht vermindert. Das bei Langstreckenflügen erhöhte Thromboserisiko lässt sich durch geeignete Präventivmaßnahmen reduzieren. Eine Studie mit Estradiolvalerat/Dienogest zeigt im Vergleich zu allen KOH mit EE ein niedrigeres Thromboserisiko. Der Vergleich zur allerdings kleinen EE/LNG Subgruppe zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied. Auch bei Estradiol/NOMAC zeigte sich kein signifikanter Unterschied für thromboembolische Risiken im Vergleich zu EE/LNG KOH. Für Estetrol/Drospirenon liegen noch keine Langzeitdaten hinsichtlich des thromboembolischen Risikos vor. Bei Vorliegen einer Thrombophilie kann die Anwendung oraler Gestagen-Monopräparate, subcutaner Implantate oder eines Hormon- oder Kupfer-IUD in Erwägung gezogen werden.

**7.** Bei jungen, nicht adipösen Frauen, die nicht rauchen, sind vaskuläre Erkrankungen unter der KOH-Einnahme sehr selten. Für die Entstehung arterieller Erkrankungen (z.B. Hypertonie, koronare Herzkrankungen) ist die individuelle Disposition von Bedeutung. Bei Vorliegen von Gefäßschäden können KOH dieses Risiko – vor allem durch die vasokonstriktorische Wirkung der Gestagenkomponente - erhöhen. Bei bestehenden Gefäßschäden können KOH akute Ereignisse (z.B. durch Destabilisierung vorhandener atherosklerotischer Plaques, Blutdruckerhöhung) auslösen. Die Entwicklung einer Atherosklerose wird durch die Einnahme von KOH nicht gefördert.

**8.** EE-induzierte gutartige Lebertumore sind sehr seltene Komplikationen. Sie können sich nach Absetzen der KOH zurückbilden und stellen – auch bei Persistenz - keine Kontraindikation für eine nachfolgende Schwangerschaft dar, da selbst hohe Konzentrationen endogener Steroide das Wachstum dieser Tumore nicht fördern. Leberzelladenome und Leberangiome stellen eine Kontraindikation für hormonale Kontrazeptiva, einschließlich der Gestagen-mono-Präparate, dar. Fokal-noduläre Hyperplasien sind keine Kontraindikationen, sollten aber regelmäßig sonographisch überwacht werden. Bei der Entstehung der extrem seltenen Leberzellkarzinome spielen andere Faktoren, wie z.B. Hepatitis B und C, eine Rolle. Bei Leberzellkarzinomen sind KOH kontraindiziert.

**9.** Es gibt keine Beweise, dass hormonale Kontrazeptiva Mammakarzinome induzieren. Ob sie das Brustkrebsrisiko beeinflussen, bleibt auch nach aktueller Datenlage kontrovers. Dem möglicherweise in absoluten Zahlen gering erhöhten Brustkrebsrisiko unter der Behandlung mit Kombinationspräparaten stehen zahlreiche gesicherte günstige Effekte gegenüber. Hierzu zählen das signifikant verminderte Risiko für Ovarial-, Endometrium- und kolorektale Karzinome sowie eine signifikant verminderte Gesamtmortalität. Der protektive Effekt nimmt mit der Anwendungsdauer zu.

Auch Frauen mit familiär erhöhtem Risiko für gynäkologische Tumoren (z.B. BRCA1/2 Mutationen) können KOH ohne weitere Risikosteigerung hinsichtlich des Mammakarzinoms einnehmen. Auch bei diesen Patientinnen sinkt das Risiko für Ovarialkarzinomesignifikant ab.

Insgesamt steigt die Rate an Zervixkarzinomen mit der Dauer der Einnahme von KOH an. Dabei spielt das Sexualverhalten eine Rolle, da für die Entstehung von Zervixdysplasien onkogene Papillomaviren, die beim Sexualverkehr übertragen werden, verantwortlich sind. Die Bedeutung kontrazeptiver Steroide für die Pathogenese des Zervixkarzinoms ist ungeklärt. Durch regelmäßige, sachgerechte Vorsorgeuntersuchungen, die während der Anwendung von KOH obligat sind, lassen sich Zervixveränderungen frühzeitig erkennen und behandeln. Eine frühzeitige aktive Immunisierung gegen pathogene HPViren bietet einen weitgehenden Schutz vor der Entwicklung von Zervixdysplasien und damit auch von Zervixkarzinomen.

**10.** KOH sind - neben der Kontrazeption - zur symptomatischen Therapie von Zyklusstörungen, Dysmenorrhoe, Endometriose, Androgenisierungserscheinungen und katamenialen Erkrankungen, auch bei Jugendlichen, geeignet.

Bei Kontrazeptionsbedarf und ausgeprägter Akne, Hirsutismus, androgenetischer Alopezie oder Seborrhoe sind KOH, insbesondere mit antiandrogen wirksamen Gestagenen (Chlormadinonacetat, Dienogest, Drospirenon) in Kombination mit EE zu empfehlen. Cyproteronacetat mit EE ist nicht primär zur Kontrazeption zugelassen, wenngleich eine sichere Ovulationshemmung gegeben ist. Es ist zur Behandlung von schweren klinischen Androgenisierungserscheinungen nach Versagen von topischen Therapien indiziert. Gegebenenfalls muss eine zusätzliche Antiandrogengabe erfolgen.

Treten nach Absetzen der KOH unregelmäßige Zyklen oder Amenorrhöe auf, so sind diese nicht Folge der vorherigen Behandlung. Auch zur Therapie dysfunktioneller Blutungen sind KOH geeignet. Bei perimenopausalen Frauen verhindern sie gleichzeitig einen durch Estrogenmangel bedingten Knochendichteverlust.

**11.** Mit der Anwendung von KOH sind folgende günstige Wirkungen verbunden:

KOH vermindern die Inzidenz verschiedener Erkrankungen wie z.B. gutartige Brustveränderungen, Ovarialzysten, ascendierende bakterielle Genitalinfektionen, Blutungsstörungen sowie Dysmenorrhoe. Zusätzlich reduzieren sie die Beschwerden bei Endometriose und verschiedenen zyklusabhängigen Erkrankungen, insbesondere bei Anwendung des Langzyklusschemas.

**12.** Auch durch eine langfristige Anwendung von KOH wird die Fertilität nach Absetzen nicht beeinträchtigt. Allerdings kann der Eintritt einer Schwangerschaft um einige Wochen verzögert werden. Nach Absetzen von Depot-Medroxyprogesteronacetat kann die Fertilität bis zu einem Jahr oder länger reduziert sein.

KOH haben keine nachteiligen Auswirkungen auf eine nachfolgende Schwangerschaft (z.B. Abortrisiko, Fehlbildungsrate), selbst wenn diese unmittelbar nach Absetzen eintritt. Es gibt keine Hinweise auf teratogene Effekte der KOH bei Einnahme während einer nicht erkannten Frühschwangerschaft.