

Aktuelle Empfehlungen des Zürcher Gesprächskreises (ZGK) zur hormonalen Kontrazeption

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, Hormonspirale) **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, vor allem bei der Erstverordnung. 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 Estrogenkomponente – angezeigt. Es gibt grosse individuelle Unterschiede in der Pharmakologie der kontrazeptiven Steroide, wobei sowohl die Disposition als auch äussere Einflussfaktoren eine Rolle spielen (Nahrung wie z. B. Grapefruit, Medikamente etc.).

Aufgrund der bereits sehr unterschiedlichen gestagenen Wirkungen (z. B. Ovulationshemmdosis, Transformationsdosis) und der vielfältigen organabhängigen Partialwirkungen ist eine Einteilung in allgemeine Gestagenpotenzen nicht möglich. Das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil wird von der verwendeten Gestagenkomponente beeinflusst. 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 oraler Präparate sollte am ersten Tag der Regelblutung erfolgen. Die Verlängerung des vorgegebenen hormonfreien Intervalls sowie das Vergessen von Tabletten im Folgezyklus innerhalb der ersten sieben Tage erhöhen 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 Gestagensierung 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 Drosipronon 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 gilt besonders für die erste Einnahmewoche. Zwischenblutungen treten vor allem während der ersten drei Einnahmeweeken auf und gehen bei Fortführung der Einnahme zurück. Ein Präparatwechsel oder Abbruch wegen Zwischenblutungen ist deshalb in den ersten drei Monaten meist 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 Estrogenmangelerscheinungen 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 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 der Prävention von Estrogenmangelerscheinungen 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 anzu raten. Auch der Wirkverlust durch Diarrhöen und Emesis sollte beachtet werden.



Zürcher Gesprächskreis (von links nach rechts): PD Bettina Böttcher, Innsbruck; Prof. Bruno Imthurn, Zürich; Prof. Ariane Germeyer, Heidelberg; Prof. Ludwig Wildt, Innsbruck; Prof. Joseph Neulen, Aachen; Prof. Christian Thaler, München; Prof. Petra Stute, Bern; Prof. Inka Wiegartz, Frankfurt; Prof. Peyman Hadji, Frankfurt. Es fehlen die beiden Ehrenmitglieder Prof. Martin Birkhäuser, Basel, und Prof. Alfred O. Mueck, Tübingen/Peking

4 Ernsthaftige 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 im Verlauf 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 und/oder Medikamenteneinnahme) 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/die Arzt/Ärztin zu kontaktieren.

5 KOH dürfen nicht verordnet werden u.a. bei thromboembolischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen und anderen Erkrankungen mit manifesten sekundären Gefässschäden, schwer behandelbarem Bluthochdruck und ausgeprägter Hyper-

triglyzeridämie, 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 ≥ 35) muss über die Erst- bzw. ggf. Folgeverordnung 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 KOH bis zur Menopause weiter einnehmen, wenn keine gesundheitlichen Risiken vorliegen. Über Alternativen soll die Patientin beraten werden und Nutzen und Risiko sollen individuell abgewogen werden.

6 KOH erhöhen das relative Risiko thromboembolischer Erkrankungen, insbesondere im ersten Einnahmehr Jahr. Das thromboembolische Risiko wird durch den Estrogentyp und die Estrogendosis 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 aktuelle Meta-Analyse von 4 RCT hat gezeigt, dass das VTE-Risiko mit E2(V)-haltigen KOH mit einem signifikant niedrigeren Risiko im Vergleich zu EE-haltigen KOH verbunden ist. Für Estetrol/Drospirenon liegen noch keine Langzeittabellen hinsichtlich des thrombo-embolischen Risikos vor. Bei erhöhtem Thromboserisiko kann die Anwendung oraler Gestagen-Monopräparate, subkutaner 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 Herzerkrankungen) 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 Anamnestisch vorbestehende **Leberzelladenome und Leberangiome stellen eine Kontraindikation für hormonale Kontrazeptiva, einschliesslich der Gestagenmono-Präparate, dar.** Hingegen sind Fokal-Noduläre Hyperplasien 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 Risiko für eine Brustkrebsdiagnose 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 Gesamt mortalität. 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. Ebenso sinkt bei diesen Patientinnen das Risiko für Ovarialkarzinome signifikant 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 auch während der Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva obligat sind, lassen sich Zervixveränderungen frühzeitig erkennen und behandeln. Eine frühzeitige aktive Immunisierung gegen pathogene HP-Viren bietet einen weitgehenden Schutz vor der Entwicklung von Zervixdysplasien und damit auch von Zervixkarzinomen.

Zürcher Gesprächskreis (in alphabetischer Reihenfolge): Martin Birkhäuser (Basel), Bettina Böttcher (Innsbruck), Ariane Germeyer (Heidelberg), Peyman Hadji (Frankfurt), Bruno Imthurn (Zürich), Alfred O. Mueck (Tübingen/Peking), Joseph Neulen (Aachen), Petra Stute (Bern), Christian Thaler (München), Inka Wiegratz (Frankfurt), Ludwig Wildt (Innsbruck) / www.zuercher-kreis-hormone.eu

Anmerkung: Der Zürcher Gesprächskreis (ZGK; www.zuercher-kreis-hormone.eu) ist ein Forum ausgewählter deutschsprachiger Expertinnen und Experten aus dem Bereich der gynäkologischen Endokrinologie. Er tagt zweimal jährlich und veröffentlicht industrieunabhängig Empfehlungen und Statements zur hormonalen Kontrazeption und zur Hormontherapie in der Peri und Postmenopause. Die vorliegende Zusammenfassung beruht auf aktueller Literatur und persönlicher Expertise des Gremiums, wobei keine einzelnen Referenzen zitiert werden. Sie spiegelt die Einschätzung des Gremiums zur jeweiligen Thematik wider und hat keinen Leitliniencharakter, sondern soll eine Hilfestellung im klinischen Alltag bieten. Die Treffen des Zürcher Gesprächskreises werden von den teilnehmenden Mitgliedern vollständig selbst finanziert. Dies beinhaltet Reise-, Unterkunfts-, Verpflegungs- und Raumkosten. Ein Sponsoring, z. B. durch die pharmazeutische Industrie, ist ausgeschlossen.

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

Ferner sind mit der Anwendung von KOH folgende günstige Wirkungen verbunden: Sie vermindern die Inzidenz verschiedener Erkrankungen wie z. B. gutartige Brustveränderungen, Ovarialzysten, aszendierende bakterielle Genitalinfektionen, Blutungsstörungen sowie Dysmenorrhoe. Zusätzlich reduzieren sie die Beschwerden bei verschiedenen zyklusabhängigen Erkrankungen, insbesondere bei Anwendung des Langzyklusschemas. Bei Kontrazeptionsbedarf und ausgeprägter Akne, Hirsutismus, androgenetischer Alopezie oder Seborrhoe sind KOH, insbesondere mit antiandrogen wirksamen Gestagenen (Chlormadinonacetat, Dienogest, Drosipronon) 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.

Treten nach Absetzen der KOH unregelmässige Zyklen oder Amenorrhoe auf, so sind diese nicht Folge der vorherigen Behandlung. Auch eine prämature Ovarialinsuffizienz (POI) kann durch eine KOH- Einnahme maskiert werden. Bei perimenopausalen Frauen verhindern sie gleichzeitig einen durch Estrogenmangel bedingten Knochendichteverlust.

11 Angesichts französischer Registerdaten wird diskutiert, ob Gestagene der Pregnan- und Norpregnangruppe mit einer erhöhten Inzidenz von Meningeomen assoziiert seien. Bisher wurde kein kausaler Zusammenhang für die in KOH enthaltenen gering dosierten Gestagene (z. B. Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Nomegestrolacetat) bewiesen. Unabhängig davon gilt, dass **hormonale Kontrazeptiva bei vorbestehenden Meningeomen kontraindiziert** sind.

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.

Hormonale Kontrazeptiva haben keine nachteiligen Auswirkungen auf den Verlauf einer nachfolgenden Schwangerschaft (z. B. Abortrisiko, Fehlbildungsrate), selbst wenn diese unmittelbar nach Absetzen eintritt. Es gibt keine Hinweise auf teratogene Effekte hormonaler Kontrazeptiva bei Einnahme während einer nicht erkannten Frühschwangerschaft.