

Kontrazeption

Gründe für die Wahl des kontrazeptiven Verfahrens

Im Vordergrund stehen Sicherheit und Zuverlässigkeit, einfache Anwendung, geringe Nebenwirkungen und gute Verträglichkeit.

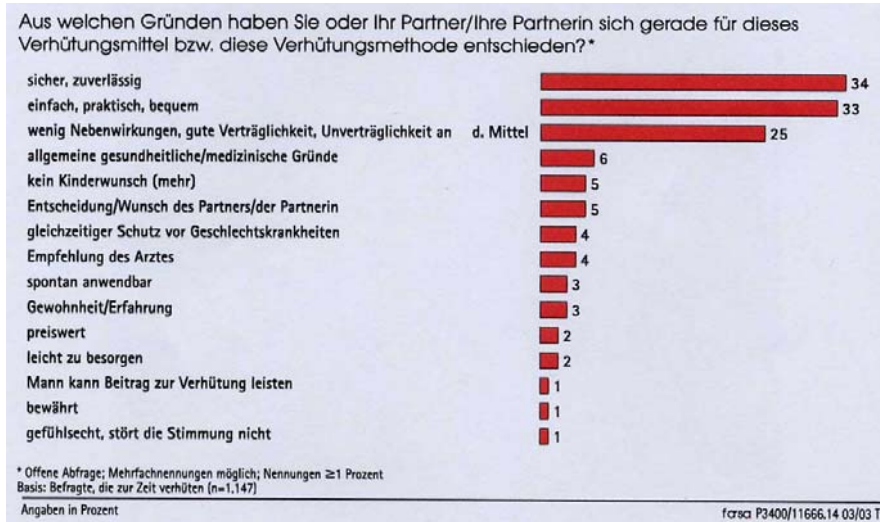


Abb.1: Gründe für die Wahl der angewandten Verhütungsmethode (Umfrage Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung 2003).

Angewandte Verhütungsmittel bzw. -methoden

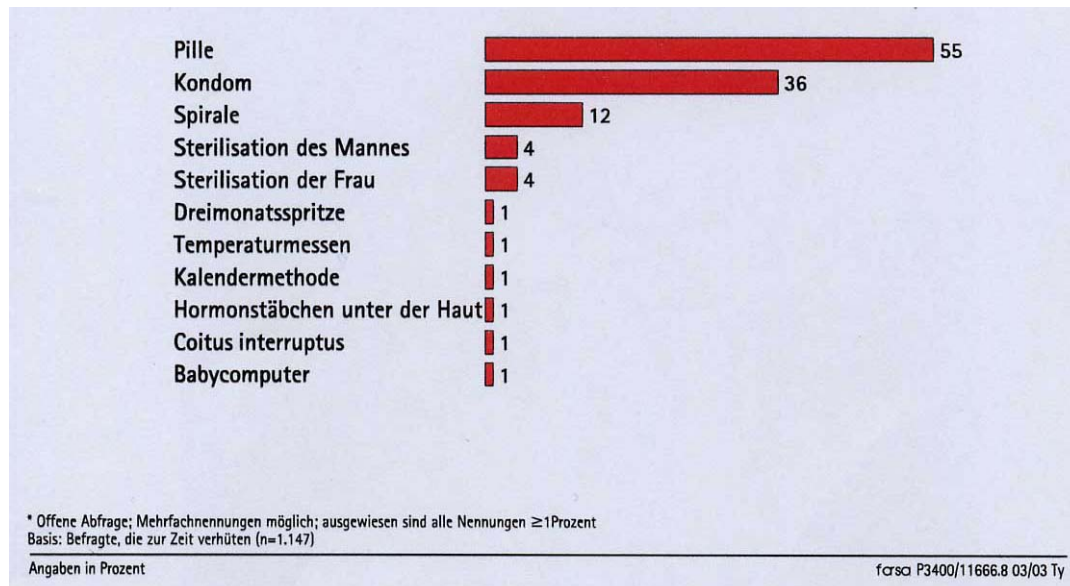


Abb.2: Angewandte Verhütungsmethode (Umfrage Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung 2003).

Da die hormonellen Methoden im Vordergrund stehen, sind sie hier besonders ausführlich dargestellt.

Sicherheit

Die Sicherheit eines kontrazeptiven Verfahrens wird als Pearl-Index (Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre oder 1.200 Anwendungsmonate) angegeben. Eine Übersicht gibt die folgende Abbildung:

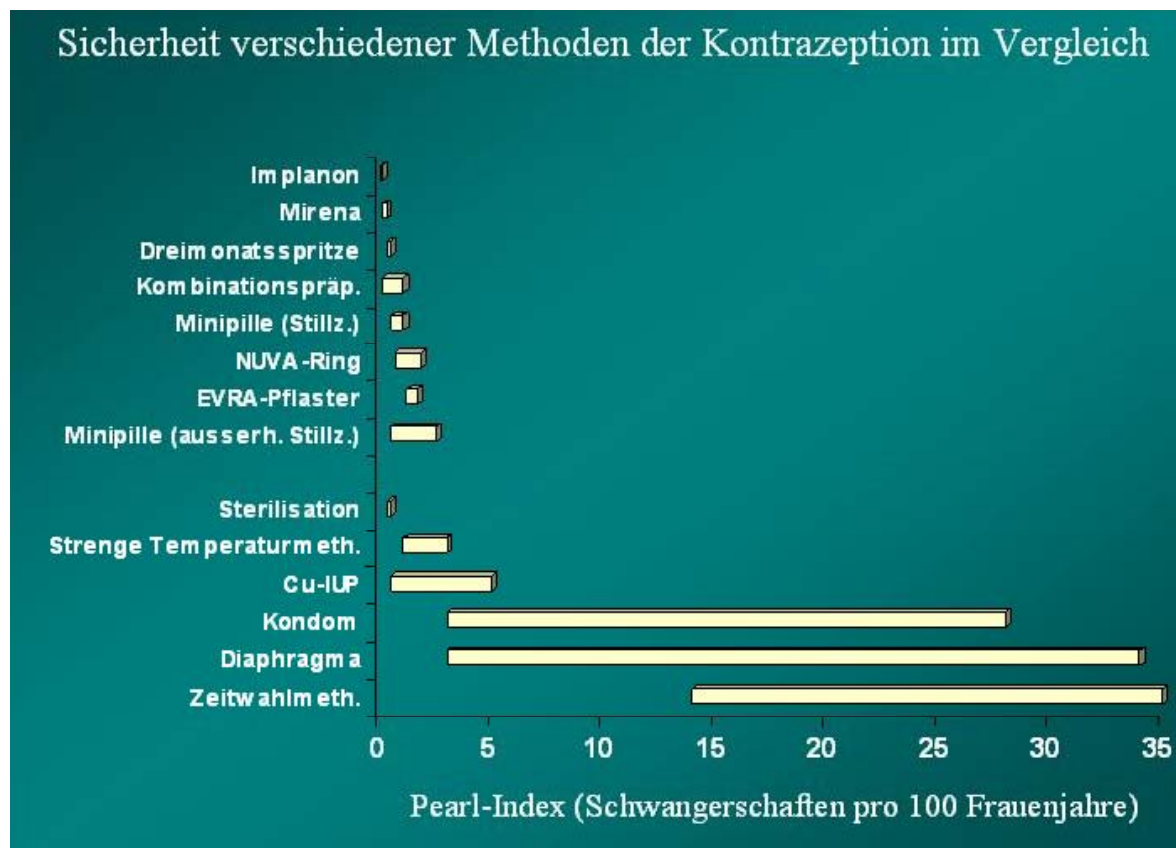


Abb 3: Pearl-Indizes verschiedener kontrazeptiver Methoden. Die Länge des Balkens gibt die Schwankungsbreite der einzelnen Verfahren an. Diese ist bei den Verfahren am höchsten, die eine gewisse Erfahrung voraussetzen (Kondom, Diaphragma).

Kondom

Die Anwendung ist vor allem bei wechselnden Partnern oder erst kurzfristiger Bekanntschaft zu empfehlen. Das Kondom ist das einzige Verfahren, das auch vor Infektionen schützt.

Diaphragma

Ein Diaphragma muss vor Anwendung vom Arzt oder einer Beratungsstelle angepasst werden. Die zusätzliche Anwendung spermizider Cremes wird dringend empfohlen. Das richtige Einsetzen muss geübt werden. Nach dem Verkehr muss das Diaphragma mindestens 6 Stunden in der Vagina verbleiben.

Zeitwahlmethode

Dieses Verfahren ist auch als Knaus-Ogino-Methode bekannt. Es ist wegen unvorhersehbarer Zyklusunregelmäßigkeiten nicht zu empfehlen.

Temperaturmethode

Die Messung der Aufwachtemperatur erlaubt die Bestimmung des Ovulationstermins: Anstieg der Basaltemperatur. Drei Messungen sollten um mindestens $0,3^{\circ}\text{C}$ über den mittleren Temperaturen der vorherigen Messungen liegen, dann ist die sicher unfruchtbare Zeit erreicht (Strenge Temperaturmethode). In der Zeit vor dem Eisprung darf kein ungeschützter Verkehr erfolgen. Die Methode kann durch Beobachtung des Zervixschleims verbessert werden.

Intrauterinpeessar

Im Vordergrund stehen das Kupfer-IUP und die Hormonspirale (s. u.). Die Kupferspirale wird während einer Blutung in die Gebärmutter eingelegt und kann 5 Jahre liegen bleiben. Es kann darunter zu verstärkten und schmerzhaften Blutungen kommen, die Infektionsgefahr ist erhöht. Nach Ansicht vieler Gynäkologen sollte Frauen, die noch keine Kinder geboren haben, die Spirale nicht eingesetzt werden.

Tab. 1: Kontraindikationen und Nebenwirkungen des Intrauterinpeessars

Kontraindikationen	Schwangerschaft Entzündungen, Neigung zu Entzündungen Uterusfehlbildungen Uterus myomatosus? Ungeklärte Blutungsstörungen Hämophilie Nullipara?
Nebenwirkungen	Dysmenorrhoe Hypermenorrhoe Blutungsstörungen Erhöhtes EUG-Risiko Perforation, unbemerkter Verlust

Sterilisation

Die Sterilisation ist gegenüber allen genannten Verfahren irreversibel. Sie sollte daher erst jenseits des 35. Lebensjahres durchgeführt werden. Im Vordergrund steht die laparoskopische Koagulation beider Tuben. Daneben gibt es zahlreiche andere operative Verfahren. Alle Verfahren haben Versagerquoten. Es sollte auf eine Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von bis zu 2 % nach Sterilisation hingewiesen werden, besonders wichtig ist der Hinweis auf die Möglichkeit der Entstehung von Extrauteringraviditäten nach Tubensterilisation.

Hormonelle Kontrazeption

Ovulationshemmer wurden 1959 erstmals in den USA eingeführt. In Deutschland kam 1961 das Präparat Anovlar[®] (50 µg Äthinylöstradiol (EE) und 4 mg Norethisteronazetat) in den Handel. Hormonelle Kontrazeptiva werden in Deutschland inzwischen von etwa einem Drittel der Frauen im reproduktionsfähigen Alter verwendet. Im Vordergrund stehen Ovulationshemmer (OH), der Anteil reiner Gestagenpräparate ist demgegenüber gering.

Hinsichtlich der Verwendung von OH gibt es erhebliche Unterschiede zwischen den Altersgruppen: Von 74 % in der Gruppe der unter 30jährigen Frauen sinkt der Anteil auf 45 % in der Gruppe der 30 - 45jährigen (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung 2003).

Hormonelle Kontrazeptiva lassen sich in Kombinationspräparate, orale Gestagenpräparate (Minipillen), langwirkende Gestagenapplikationen (Dreimonatsspritze, gestagenhaltiges IUP, subdermales Gestagendepot) und Präparate zur postkoitalen Kontrazeption (Pille danach) unterscheiden.

Die Pearl-Indizes (Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre) der verschiedenen Anwendungen gehen aus Tabelle 2a hervor. Anzumerken ist, dass auch Anwendungsfehler, z. B. Vergessen der Pille, in den Pearl-Index eingehen. In einer neueren Darstellung der WHO werden die Ergebnisse der perfekten und der typischen Anwendung verglichen (2b).

Tab. 2: Sicherheit verschiedener hormonaler Kontrazeptiva.

a) modif. nach (Kuhl, H. and Jung-Hoffmann, C. 1999);

b) (WHO 2001)

a)

Methode	Pearl-Index
Ovulationshemmer (OH)	0,1 – 1,0
Minipille	0,5 – 3,0
Dreimonatsspritze	0,3 – 1,5
Gestagenhaltiges IUP	0,1
Subdermales Gestagenimplantat	0,0
postkoitale Kontrazeption:	1 – 3 % *

* Für die postkoitale Kontrazeption kann kein Pearl-Index angegeben werden. Es wird stattdessen die Versagerquote in % angegeben.

b)

Methode	Schwangerschaften pro 100 Frauen während des 1. Jahrs der Anwendung	
	Typische Anwendung	Perfekte Anwendung
Injizierbare Hormonkombinationen	0,3	0,3
Dreimonatsspritze	0,3	0,3
Mirena (LNG-haltiges IUP)	0,1	0,1
Norplant (Implanon)	0,1	0,1
Minipille (während des Stillens)	1,0	0,5
Ovulationshemmer (OH)	5 – 8	0,1
Minipille (nicht stillend)	5,0	0,5

Kombinationspräparate

In Kombinationspräparaten sind oral wirksame Östrogene und Gestagene enthalten. Östrogene und Gestagene hemmen in synergistischer Weise die Ovulation. Die kontrazeptive Wirkung wird in erster Linie durch das Gestagen gewährleistet, die Kombination mit dem Östrogen ist vor allem für die Zykluskontrolle von Bedeutung. Als Östrogen enthalten nahezu alle Präparate Äthinylöstradiol (EE). Nur noch in einem Präparat ist statt EE Mestranol enthalten. Mestranol, der 3-Methyläther von EE, bindet nicht an den zellulären Östrogenrezeptor, es muss in der Leber zunächst durch Demethylierung in EE umgewandelt werden.

Alle zur Kontrazeption verwendeten Gestagene sind wirksame Antagonisten des EE. Insbesondere hemmen sie die östrogeninduzierte Endometriumproliferation. Sie führen zur sekretorischen Umwandlung des Endometriums und beeinflussen den Zervixschleim und die Tubenmotilität. Gestagene binden mit unterschiedlicher Affinität nicht nur an den Progesteron-, sondern auch an den Androgen-Glucocorticoid- und Mineralocorticoidrezeptor.

Die meisten der in OH enthaltenen Gestagene stammen entweder vom 19-Nortestosteron oder vom 17-OH-Progesteron. Grundsätzlich haben die vom 19-Nortestosteron stammenden Gestagene eine mehr oder minder ausgeprägte androgene Restwirkung, die 17- α -OH-Progesteronderivate wirken dagegen antiandrogen. Dienogest als Nortestosteronderivat hat jedoch keine androgene, sondern eine antiandrogene Wirkung (Tab. 3).

Tab. 3: In OH enthaltene Gestagene

Nortestosteronderivate	Gestagen	„Generation“	
	Norethisteron Norethisteronazetat Lynestrenol	1. Generation	
	Levonorgestrel Norgestrel Norgestimat	2. Generation	
	Gestoden Desogestrel Dienogest	3. Generation - -	
	17-α-Hydroxyprogesteronderivate	Chlormadinonazetat Cyproteronazetat	- -
	Spirolaktonderivat	Drospirenon	-

In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Entwicklung wurden die in OH enthaltenden Gestagene in „Generationen“ eingeteilt:

- Bei den Gestagenen der „1. Generation“ handelt es sich um Norethisteron und Norethisteronderivate. Letztere werden erst durch Metabolisierung in Norethisteron biologisch aktiv. Sie zeichnen sich durch eine relativ deutliche androgene Restwirkung aus.
- Bei Gestagenen der „2. Generation“ ist die androgene Wirkung deutlich reduziert. Bei Norgestrel handelt es sich um ein Racemat aus d- und l-Norgestrel. Biologisch wirksam ist allein das d-Norgestrel (Levonorgestrel). Norgestimat kam zur etwa gleichen Zeit wie Desogestrel und Gestoden auf den Markt, es wird daher häufig zu den Gestagenen der „3. Generation“ gerechnet. Biologisch aktiv sind allerdings vorwiegend die Abbauprodukte Levonorgestrel und dessen Metabolite, Norgestimat ist daher eher als Gestagen der 2. Generation einzustufen (Speroff, L., Glass, R. H. *et al.* 1999).
- Die weitere Entwicklung führte zu den Gestagenen der „3. Generation“. Mitte der 90er Jahre häuften sich Hinweise auf eine erhöhte Rate thrombembolischer Komplikationen unter Anwendung von OH mit Gestagenen der 3. Generation. In der Folge kam es zu Anwendungsbeschränkungen seitens des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Die Beschränkungen wurden zwischenzeitlich aufgehoben. Aktuelle Hinweise des BfArM siehe unten.
- Bei Drospirenon handelt es sich um eine erst kürzlich eingeführte Neuentwicklung. Wegen der Verwandtschaft zu dem Aldosteronantagonisten Spironolakton kommt es bei Einnahme von Drospirenon zu einer verminderten Wassereinlagerung und damit zu einer verminderten Gewichtszunahme bzw. zu einer Gewichtsreduktion. Der Effekt ist allerdings recht gering (Gewichtsabnahme im Mittel 0,1 bis 0,7 kg gegenüber dem Ausgangswert).

Einphasen-, Mehrstufen - und Zweiphasenpräparate, Mikropillen

Einphasenpräparate enthalten die Kombination aus EE und dem Gestagen in allen 21 Pillen. *Zweiphasenpräparate* enthalten in den ersten 7 Pillen lediglich EE, in den folgenden 15 Pillen ist zusätzlich das Gestagen enthalten. Der fehlende Gestageneinfluss in den ersten 7 Tagen der Einnahme bedingt eine leicht verminderte kontrazeptive Sicherheit. Das einnahmefreie Intervall wird daher auf 6 Tage verkürzt, d. h. es werden insgesamt 22 Pillen pro Zyklus verabreicht (Abb. 4).

Unterschiede zwischen den einzelnen Präparaten gibt es vor allem hinsichtlich der EE-Menge: Hochdosierte Präparate enthalten 50 µg, die niedrigst dosierten 20 µg pro Pille. Präparate mit einer EE-Dosis von bis zu 35 µg pro Pille werden als *Mikropillen* bezeichnet. Da bei Einphasenpräparaten 21 Pillen pro Zyklus genommen werden (anschließend folgt eine 7tägige Einnahmepause in der es zur Entzugsblutung kommt) werden pro Zyklus 420 bis 1.050 µg EE verabreicht.

Mit dem Ziel, die Gesamthormondosis pro Zyklus bei Erhalt der Zyklusstabilität zu vermindern, enthalten einige Einphasenpräparate im Verlauf des Zyklus unterschiedliche Mengen EE und Gestagen (*Zwei- bzw. Dreistufenpräparate, Abb. 4*). Vorteile dieser Applikationsform sind nicht bewiesen (Van Vliet, H. A., Grimes, D. A. *et al.* 2002).

EE hat eine dem Östradiol vergleichbare Bindungsaffinität zum Östrogenrezeptor, wird aber wesentlich langsamer inaktiviert, da die Äthylgruppe metabolisierende Enzyme blockiert. Besonders ausgeprägt ist die Wirkung auf den hepatischen Metabolismus und auf die Gerinnungsparameter. Diese Wirkungen werden z. T. für das erhöhte Thromboserisiko unter OH verantwortlich gemacht.

Praktische Anwendung

Der Beginn der erstmaligen Anwendung erfolgt am besten ab dem ersten Tag der Regelblutung. Die Einnahme erstreckt sich über 21 oder 22 Tage, es folgt eine 7- oder 6tägige Einnahmepause. In dieser Einnahmepause kommt es zur Abbruchblutung. Die erneute Einnahme beginnt unabhängig von der Blutung an dem Wochentag, an dem auch die erste Pille genommen wurde. Da es im einnahmefreien Intervall zum Heranreifen eines Follikels kommen kann, lässt sich die Sicherheit der Kontrazeption durch Wegfall oder Verkürzung des einnahmefreien Intervalls verbessern (Langzyklus). Diese Variante kann auch bei zyklusabhängigen Beschwerden empfohlen werden. Die Einnahme kann sowohl kontinuierlich ohne Pause als auch über 3 Monate mit sich daran anschließender 7tägiger Einnahmepause erfolgen. In den USA ist ein Präparat zur 84tägigen Einnahme unter dem Namen Seasonal[®] im Handel. Unter kontinuierlicher Einnahme kommt es meist zur Atrophie des Endometriums und zur Amenorrhoe.

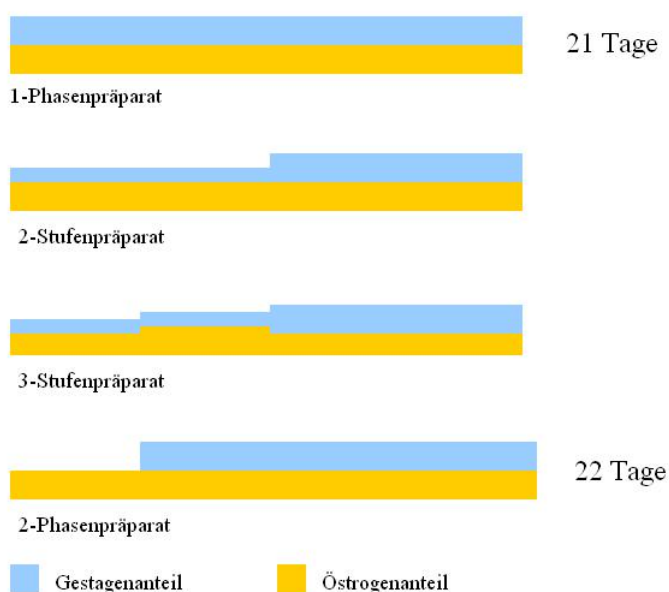


Abb 4: Ein- und Zweiphasen-, bzw. Ein- und Mehrstufenpräparate

Erstverordnung

Grundsätzlich sollten niedrig dosierte Präparate verordnet werden, die Verordnung von höher dosierten Präparaten ist nur bei Zusatzindikationen gerechtfertigt. Vor der Erstverordnung sind Kontraindikationen durch Erhebung einer gründlichen Eigen- und Familienanamnese auszuschließen. Laboruntersuchungen und insbesondere Hormonbestimmungen sind nur unter bestimmten Bedingungen gerechtfertigt. Das geeignete Präparat kann durch Hormonbestimmungen nicht ermittelt werden. Unter Einnahme von OH werden meist niedrige Östradiolspiegel gemessen, da EE mit dem Östradiolassay nicht erfasst wird. Das in den OH enthaltene EE verhindert jedoch die Entstehung von Östrogenmangelerscheinungen.

Zur Untersuchung gehören: Zytologischer Abstrich der Portio, Palpation der Mammae (ggf. Mammasonographie, bzw. Mammographie), Ausschluss einer Gravidität, **Messung des Blutdrucks**, Dokumentation von Gewicht und Größe, Beachtung einer Hyperandrogenämie.

Bei der Eigen- und Familienanamnese sollte die Frage nach Thrombosen, Embolien, Bluthochdruck, Lebererkrankungen und Fettstoffwechselstörungen im Vordergrund stehen, von großer Bedeutung ist des weiteren die Frage nach dem Nikotinabusus.

Da die routinemäßige Untersuchung aller Risikofaktoren aus ökonomischen Gründen nicht vertretbar ist, steht die sorgfältige Eigen- und Familienanamnese im Vordergrund. Kontraindiziert sind OH bei Frauen mit vorausgegangenen venösen Thrombosen und auch dann, wenn enge Verwandte (Eltern oder Geschwister) betroffen sind.

Schädigende Wirkungen der synthetischen Sexualhormone auf eine bestehende Schwangerschaft sind nicht bekannt, dennoch sollten OH nicht bei bestehender Schwangerschaft genommen und bei Feststellung einer Schwangerschaft sofort abgesetzt werden.

Als absolute Kontraindikationen gelten

- vorausgegangene oder bestehende venöse thrombembolische Erkrankungen,
- bekannte Thrombophilie,
- arterielle Erkrankungen (z. B. Herzinfarkt, zerebrovaskulärer Insult) in der Anamnese,
- bestehende Gefäßveränderungen (Angiopathien, Aneurysmen, Herzvitien),
- Hypertonus ab 140/90 mm Hg (unbehandelt),
- Diabetes mellitus mit Angiopathien,
- bestimmte Formen der Hypertriglyceridämie,
- akute und chronisch progrediente Lebererkrankungen,
- Leberzelladenome,
- Störungen der Gallensekretion,
- intrahepatische Cholestase
- bestehende oder vorausgegangene östrogenabhängige Tumoren,
- dauernde Immobilisierung,
- Adipositas per magna.

Thromboserisiko

Östrogene in pharmakologischen Dosen steigern die Synthese von Gerinnungsfaktoren. Alle OH führen weitgehend unabhängig vom Typ des enthaltenen Gestagens zu einem Anstieg des Risikos für venöse Thrombosen. Das Risiko ist jedoch abhängig von der Menge des enthaltenen Östrogens.

Bei Frauen mit belasteter Eigen- oder Familienanamnese sollte vor Verordnung von OH eine Thrombophiliediagnostik erfolgen. Empfehlenswert ist die Überprüfung folgender Parameter: Antithrombin, Protein-C, Protein-S, APC-Resistenz als Hinweis auf den Faktor-V-Leiden, Homocystein als Hinweis auf die MTHFR-Mutation, Lupus-Antikoagulanz, Prothrombinmutation. Belastete Patientinnen, bei denen diese Diagnostik unauffällig ist, können eventuell OH einnehmen. Wegen des Restrisikos sollten jedoch Alternativen erwogen werden. Das Risiko für venöse Thrombosen bei verschiedenen Populationen geht aus der Tabelle 4 hervor. Varikosis ist nur in sehr exzessiven Fällen ein Risikofaktor.

Tab.4: Risiko und Inzidenz venöser Thrombosen, modif. n. (Speroff, L., Glass, R. H., and Kase, N. G. 1999) u. BfArM

Population	RR	Inzidenz Fälle auf 100.000 Frauen/Jahr
Gesamtpopulation junger Frauen	1	4 – 5
Schwangere	12	48 – 60
Frauen unter Einnahme hoch dosierter OH	6 – 10	24 – 50
Frauen unter Einnahme niedrig dosierter OH	3 – 4	12 – 20
OH mit < 50 µg EE + Levonorgestrel	4	20
OH mit 20 µg EE + Gestoden od. Desogestrel	7 - 8	30 - 40
Faktor-V-Leiden heterozygot vorhanden	6 – 8	24 – 40
Faktor-V-Leiden heterozygot + OH	30	120 – 150
Faktor-V-Leiden homozygot	80	320 - 400

Eine aktuelle Arbeit (Kemmeren, J. M., Algra, A. *et al.* 2001) hat die Vermutung einer erhöhten Rate venöser Thrombosen bei Einnahme von OH mit Gestagenen der „dritten Generation“ erneut bestärkt. Nach dieser Metaanalyse liegt die Rate venöser Thrombosen bei Einnahme von OH mit Desogestrel und Gestoden höher als bei Präparaten, die Levonorgestrel enthalten.

Die Bedeutung der Gestagene, insbesondere der modernen Gestagene der dritten Generation, für das venöse Risiko ist umstritten. Die derzeit gültigen Hinweise des Bundesinstituts für Arzneimittelsicherheit (BfArM) aus dem Jahr 2001 sind nachfolgend auszugsweise wiedergegeben:

- Venöse Thromboembolien sind eine seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkung aller KOK-Arten.
- Das VTE-Risiko ist niedrig, und insgesamt weisen die verfügbaren KOK ein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis auf.
- Dieses Risiko ist im ersten Jahr einer erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten.
- Daten weisen darauf hin, dass bei der Anwendung von KOK, die mindestens 30 µg EE in Kombination mit Desogestrel oder Gestoden enthalten, gegenüber den levonorgestrelhaltigen KOK mit der gleichen Menge an EE ein etwas erhöhtes VTE-Risiko besteht. Die Abschätzungen des relativen VTE-Risikos dieser KOK im Vergleich zu dem der levonorgestrelhaltigen KOK wiesen in den einzelnen epidemiologischen Studien erhebliche Unterschiede auf. Nach gründlicher Auswertung aller verfügbaren Daten liegt die beste Schätzung des relativen Risikos zwischen 1,5 und 2.
- Für desogestrelhaltige KOK mit 20 µg EE weisen die verfügbaren epidemiologischen Daten nicht auf ein niedrigeres VTE-Risiko als für KOK mit 30 µg EE hin.
- Es liegen zur Zeit keine epidemiologischen Studien vor, in denen gestodenhaltige KOK mit 20 µg EE mit levonorgestrelhaltigen KOK verglichen werden. Da jedoch in den Studien mit Zubereitungen mit 30 µg EE kein Unterschied im VTE-Risiko zwischen Desogestrel und Gestoden festgestellt wurde, kann in Analogie angenommen werden, dass kein Unterschied im VTE-Risiko zwischen gestodenhaltigen KOK mit 20 µg EE gegenüber denen mit 30 µg EE besteht.

- Zur Zeit liegen keine Daten zum VTE-Risiko von KOK mit weniger als 20 µg EE vor.
- Es liegen nur unzureichende Daten zum VTE-Risiko bei KOK mit anderen Gestagenen als Levonorgestrel, Desogestrel oder Gestoden vor.

Myokardinfarkt

Auf Grund einiger Studien wurde ein durch OH verursachtes erhöhtes Risiko für das Auftreten von Myokardinfarkten vermutet. Die Datenlage ist weiterhin unklar. Möglicherweise ist das Risiko bei Verwendung von OH mit Gestagenen der zweiten Generation höher als bei OH mit Gestagenen der dritten Generation (Tanis, B. C., van den Bosch, M. A. *et al.* 2001). Allerdings nahmen 87 % der Frauen, die im Alter unter 45 Jahren einen Myokardinfarkt erlitten, keine OH. Von den Frauen, die einen Myokardinfarkt erlitten hatten, wiesen 88 % einen oder mehrere bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Der entscheidende Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist bei jungen Frauen der Nikotinabusus (Dunn, N., Thorogood, M. *et al.* 1999).

Schlaganfall

Das Risiko für einen Schlaganfall steigt bei jungen Frauen in erster Linie durch erhöhten Blutdruck und durch Nikotinabusus. Dies gilt insbesondere für Frauen, die bereits unter Migräne leiden. Mikropillen haben keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko eines Infarkts, erhöht wird das Risiko dagegen durch OH mit höherem EE-Gehalt, insbesondere bei zusätzlich erhöhtem Blutdruck und Nikotinabusus (Chang, C. L., Donaghy, M. *et al.* 1999).

KH-Stoffwechsel

OH erhöhen die periphere Insulinresistenz. Die meisten Frauen gleichen dies durch eine erhöhte Insulinsekretion aus und es findet sich kein signifikanter Unterschied im oralen Glucosetoleranztest, wenngleich die Einstundenwerte leicht erhöht sind. Die Insulinresistenz wird in erster Linie durch die Gestagenkomponente beeinflusst. Ein zusätzlicher Östrogeneffekt kann jedoch auf den Lipidmetabolismus, die Leberenzyme und durch eine Erhöhung des freien Cortisols auftreten. Bei Verordnung von niedrig dosierten OH ist kein Effekt auf den Insulinbedarf von Diabetikerinnen zu erwarten. Allerdings wird das Risiko für das Auftreten thrombembolischer Komplikationen minimal erhöht. Eine Steigerung des Risikos von Retinopathien und Nephropathien ließ sich nicht nachweisen.

Leber

Von allen extragenitalen Organen wird die Leber durch Einnahme von OH am meisten betroffen. Dennoch konnte für Verwenderinnen von OH kein erhöhtes Risiko von schweren Lebererkrankungen nachgewiesen werden. Absolute Kontraindikationen für die Einnahme von OH sind akute oder chronische cholestatische Lebererkrankungen, Zirrhose und eine vorausgegangene Hepatitis werden nicht beeinflusst. In den ersten Jahren der OH-Einnahme kann es zur Zunahme von Gallensteinen kommen. Leberadenome können sowohl durch Östrogene als auch durch Androgene verursacht werden. Das Problem dieser Läsionen besteht in der möglichen Blutungsgefahr. Das Risiko hängt offenbar von der Dauer und der Menge der verabreichten Östrogene ab.

Das Auftreten von bösartigen Lebertumoren und Genveränderungen (z. B. Addukten) durch Steroidhormone (z.B. CPA) hat 1994 zu einer Diskussion über die Risiken der CPA-Einnahme geführt. Bei mehr als 210 Millionen verordneten Zyklen von Diane 35[®] (35 µg Ethinylestradiol/2mg CPA) bis 1994 zeigte sich jedoch kein Hinweis auf Induktion von Leberzellkarzinomen. Die in der Literatur beschriebenen 4 Leberkarzinome beziehen sich auf Patientinnen, die hochdosiert, außerhalb der Therapierichtlinien mit CPA behandelt wurden (Rabe, T., Feldmann, K. *et al.* 1994).

Andere metabolische Effekte

Übelkeit, Brustbeschwerden und Gewichtszunahme gehören zu den unerwünschten Wirkungen. Diese Effekte sind normalerweise in den ersten Einnahmemonaten besonders ausgeprägt und dann rückläufig. Das Auftreten eines Chloasmas ist durch Verwendung niedrig dosierter Präparate deutlich seltener geworden. Gelegentlich kommt es unter OH zum Auftreten von Depressionen und zu Libidoverlust.

Krebsrisiko

OH schützen vor einem Endometrium-Ca. Der höchste Effekt wird bei einer Anwendung von über 3 Jahren erreicht. Dieser Effekt persistiert über 20 oder mehr Jahre nach Absetzen des Präparats.

Das Risiko von Ovarialkarzinomen wird ebenfalls durch Einnahme von OH gesenkt. Das relative Risiko sinkt zeitabhängig nach mehr als 3 – 4jähriger Einnahme unter 0,5. Die Schutzwirkung hält auch nach Absetzen des OH an.

Unter Einnahme von OH erhöht sich allerdings das Zervixkarzinomrisiko. Das relative Risiko steigt für HPV-positive Frauen nach einer Einnahmedauer von 5 – 9 Jahren auf 1,6 und nach 10 und mehr Jahren auf 2,2. (Smith, J. S., Green, J. *et al.* 2003). Regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen sind daher angezeigt.

Angesichts der hohen Prävalenz von Brustkrebs ist für die Anwenderinnen von OH eine mögliche Erhöhung des Risikos von großer Bedeutung. Nach einer aktuellen Studie an 4.575 Frauen mit Brustkrebs und 4.682 Kontrollpatientinnen erhöhen OH entgegen früheren Vermutungen jedoch nicht das Brustkrebsrisiko (Marchbanks, P. A., McDonald, J. A. *et al.* 2002).

Eine kürzlich veröffentlichte Studie zur Mortalität bei Verwenderinnen von OH beruht auf einer Reanalyse der RCGP-Studie nach einer Beobachtungszeit von 25 Jahren. In der Gruppe der Patientinnen die OH einnahmen oder innerhalb der letzten 10 Jahre eingenommen hatten fand sich gegenüber der Gruppe der „never user“ eine Risikoreduktion für das Ovarialkarzinom (RR 0,2; CI 0,1 – 0,7), aber eine leichte Risikozunahme für das Zervixkarzinom (RR 2,5; CI 1,1 - 6,1) und für zerebrovaskuläre Erkrankungen (RR 1,9; CI 1,2 -3,1). Für Mammakarzinome fand sich auch in dieser Studie keine Veränderung (RR 1,2; CI 0,8 – 1,7). Das Mortalitätsrisiko war (unabhängig von der Todesursache) 10 Jahre nach Absetzen der Pille nicht mehr erhöht (Beral, V., Hermon, C. *et al.* 1999).

Zyklusstörungen: 20 bis 30 % der Anwenderinnen von Kombinationspräparaten haben im ersten Zyklus Zwischenblutungen. Bis zum dritten Monat sinkt dieser Anteil auf unter 10 %. Von diesen anfänglichen Blutungsstörungen zu unterscheiden sind die Fälle, in denen es nach mehrmonatiger oder jahrelanger Anwendung zu Zwischenblutungen kommt. Zwischenblutungen sind nicht mit verminderter kontrazeptiver Sicherheit verbunden. Nikotinabusus erhöht die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Zwischenblutungen, eine weitere Ursache sind zervikale Infektionen, z. B. durch Chlamydien. In den meisten Fällen sind die Blutungen jedoch auf unregelmäßige Einnahme des Präparats zurückzuführen. Da es sich häufig um Gestagendurchbruchblutungen mit einer Pseudoatrophie des Endometriums handelt, kann die zusätzliche Östrogengabe, z. B. 2 mg Östradiol über 7 Tage, erfolgreich sein.

Unter Einnahme von OH kann es bei unter 5 % der Patientinnen durch Atrophie des Endometriums zur Amenorrhoe kommen (silent menstruation). Außer der Verunsicherung der Patientin hinsichtlich einer möglicherweise eingetretenen Schwangerschaft hat die Amenorrhoe keine weiteren Nachteile.

Tab. 5: Wechselwirkung von OH mit anderen Medikamenten

Medikament	Bedeutung	Wirkmechanismus
Phenytoin, Barbiturate, Carbamazepin, Rifampicin, Griseofulvin	+++	beschleunigte Steroidelimination
Penicillin und Derivate, Tetracyclin u. verschiedene andere Antibiotika	(+)	verminderter enterohepatischer Kreislauf
Johanniskraut	?	vermutlich beschleunigte Steroidelimination

Wechselwirkungen mit Medikamenten

Verschiedene Medikamente können die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva beeinflussen. Im Vordergrund stehen die in Tab. 5 aufgeführten Präparate. Bei den in der ersten Zeile der Tab. 4 genannten Präparate ist die kontrazeptive Sicherheit hormoneller Kontrazeptiva nicht gewährleistet. Bei den anderen Präparaten ist ggf. die Verordnung höher dosierter OH angezeigt. Die nicht seltene Einnahme von Johanniskrautpräparaten wird bei der Anamnese meist nicht erfasst. Wechselwirkungen machen sich häufig durch Durchbruchblutungen bemerkbar.

Therapeutische Anwendung:

- **Menorrhagie** wird durch Einnahme von OH günstig beeinflusst. Im Mittel wird eine Reduktion des Blutverlustes um 50 % erreicht.
- **Dysmenorrhoe:** OH führen bei primärer Dysmenorrhoe zu einer deutlichen Reduktion der Beschwerden.
- **Endometriose:** Eine Abnahme der Beschwerden wird auch bei einer durch Endometriose verursachten sekundären Dysmenorrhoe erreicht. Empfehlenswert ist bei diesen Indikationen die kontinuierliche Einnahme bzw. der Langzyklus.
- **Funktionelle Ovarialzysten:** Geeignet sind höher dosierte Einstufenpräparate mit 50 µg EE. Wenn es unter Einnahme dieser Präparate zur Rückbildung der Zysten kommt, kann eine operative Intervention vermieden werden.
- **Benigne Brusterkrankungen** werden durch OH günstig beeinflusst.
- **Hyperandrogenämie:** Nach Abklärung ev. adrenaler Ursachen der Hyperandrogenämie und dem Ausschluss tumorverdächtiger Androgenspiegel eignen sich OH zur Therapie der Hyperandrogenämie und hyperandrogenämisch bedingter Erkrankungen (Hirsutismus, Akne, Seborrhoe). OH hemmen Androgene durch Suppression der Gonadotropine und durch direkte Hemmung der Steroidproduktion in den Ovarien und der NNR. Zusätzlich bewirkt EE einen Anstieg des SHBG und senkt damit das freie Testosteron. Antiandrogen wirksame Gestagene blockieren den Androgenrezeptor und vermindern damit die Wirkung von Testosteron und Dehydrotestosteron. CPA hat die stärkste antiandrogene Wirkung. Wird die Wirkung von CPA mit 100 % angesetzt, so haben Dienogest, Drospirenon und Chlormadinonazetat Wirkungen von 40 %, 30 % bzw. 20 %. Zu einer leichten

antiandrogenen Wirkung kommt es allerdings auch durch den östrogenbedingten SHBG-Anstieg bei allen anderen Präparaten.

- **Verschiebung der Menstruation:** Bei Anwendung von Einstufenpräparaten wird die Einnahme ohne Pause bis zur erwünschten Blutung fortgesetzt. Die Vorverlegung der Menstruation kann durch Weglassen der letzten Pillen (maximal 7) erreicht werden. Die Verschiebung der Menstruation bei Frauen, die keine OH einnehmen ist möglich, wenn rechtzeitig in der Lutealphase (ab Tag 21.- 23) mit der Einnahme eines Einstufenpräparats begonnen wird.

OH-Neuentwicklungen

Seit Februar 2003 ist in Deutschland ein hormonhaltiger Vaginalring auf dem Markt. Das Präparat (Nuva-Ring[®]) gibt über die Dauer von 3 Wochen kontinuierlich EE und Etonogestrel ab, es entspricht damit weitgehend dem OH Lovelle[®]. Gegenüber der Pille ist die kontinuierliche Freisetzung der Hormone vorteilhaft, außerdem entfallen Einnahmefehler. Der Pearl-Index entspricht dem gängiger Kombinationspillen.

Seit August 2003 ist in Deutschland ein „Verhütungs-Pflaster“ auf dem Markt. Das Präparat Evra[®] gibt kontinuierlich EE und Norelgestromin (Norgestimatderivat) ab. Das Pflaster wird wöchentlich gewechselt, nach dreiwöchiger Anwendung folgt eine einwöchige Pause. Der Pearl-Index liegt bei 0,9 (in einer Studie an 3.319 Frauen wurden 15 schwanger). Bei Frauen mit einem Körpergewicht über 90 kg kann die Wirkung vermindert sein. Vorteile sind ebenfalls die kontinuierliche Freisetzung der Hormone und die Reduktion von Einnahmefehlern.

Minipille

Unter der Minipille versteht man ein reines Gestagenpräparat, welches kontinuierlich in niedriger Dosis eingenommen wird. Zur Anwendung kommen Levonorgestrel und Desogestrel. Im Gegensatz zu OH wirkt die Minipille in erster Linie durch Beeinträchtigung des Zervixschleims und eine dadurch eingeschränkte Aszension der Spermien sowie durch Veränderung des Endometriums und der Tubenmucosa. Häufig kommt es aber auch zusätzlich zu einer Ovulationshemmung. Da die Wirkung nur 24 Stunden anhält, ist die regelmäßige Einnahme besonders wichtig. Abweichungen der täglichen Einnahme dürfen 3 Stunden nicht überschreiten. Der Pearl-Index ist bei den meisten Präparaten höher als bei den Kombinationspräparaten (s. Tab. 1). Bei dem desogestrelhaltigen Präparat (Cerazette[®]) besteht eine sichere Ovulationshemmung, der Pearl-Index liegt im Bereich gängiger Kombinationspillen (Rice, C. F., Killick, S. R. *et al.* 1999).

Indiziert ist die Minipille für Frauen, bei denen Kontraindikationen gegen EE bestehen. Besonders empfehlenswert ist die Verwendung bei stillenden Frauen und bei Frauen jenseits des 40. Lebensjahres, da in diesen Fällen die Konzeptionswahrscheinlichkeit ohnehin herabgesetzt ist.

Der Hauptgrund für die seltene Verwendung der Minipille ist die schlechte Zykluskontrolle. Bei etwa der Hälfte der Anwenderinnen kommt es zu Schmier- und Durchbruchblutungen, bei etwa 20 % zu längerfristigen Amenorrhöen. Zusätzliche Probleme sind funktionelle Ovarialzysten und Mastodynien.

Gestagenimplantat

Vergleichbar mit der Minipille ist das subdermale Gestagenimplantat (Implanon[®]). Das Gestagen Etonogestrel (Desogestrelderivat) wird über einen Zeitraum von drei Jahren kontinuierlich frei gesetzt. Die Wirkungen und Nebenwirkungen entsprechen weitgehend der Minipille. Allerdings ist die kontrazeptive Sicherheit wesentlich besser, da Anwendungsfehler nicht vorkommen. Der Pearl-Index wird z. Zt. mit 0 angegeben. Vor Insertion des Implantats

ist die etwa 3monatige Anwendung der desogestrelhaltigen Minipille (Cerazette®) empfehlenswert, unerwünschte Wirkungen können auf diese Weise rechtzeitig festgestellt werden.

Dreimonatsspritze

Depot-Gestagene stehen in Form von Depot-Medroxyprogesteronazetat und Norethisteronenanthat zur Verfügung. Die Präparate werden im Abstand von 3 Monaten intramuskulär injiziert, bei Norethisteronenanthat müssen die ersten vier Injektionen im Abstand von jeweils 8 Wochen gegeben werden. Depot-Gestagene hemmen in höherer Dosis die Follikelreifung und die Ovulation. Bei abnehmenden Serumspiegeln wird die Konzeption durch die der Minipille vergleichbare Gestagenwirkung auf den Zervixschleim, das Endometrium und die Tubenmucosa verhindert.

Nebenwirkungen und Kontraindikationen: Während es zunächst zu Zwischenblutungen kommen kann, ist bei längerer Anwendung mit dem Auftreten einer Amenorrhoe zu rechnen. Die Amenorrhoe kann auch nach Absetzen des Präparats relativ lange anhalten. Unerwünschte Wirkungen sind vor allem eine Zunahme des Körpergewichts, Übelkeit, Mastodynie und Depressionen. Bei disponierten Frauen kann es zur Zunahme von Akne kommen. Als Kontraindikationen gelten ein erhöhtes Risiko für Arteriosklerose und anderer arterieller Erkrankungen, schwer einstellbarer Hypertonus, akute Hepatitis, Lebertumoren, Leberzirrhose und chronische systemische Erkrankungen.

Unter der Gestagendepotgabe kommt es zu einer messbaren Abnahme der Knochendichte. Dieser Effekt ist jedoch offenbar nach Absetzen reversibel. Unter Implanon® bleibt die Knochendichte dagegen offenbar unverändert (Cundy, T., Ames, R. *et al.* 2003) (Beerthuizen, R., van Beek, A. *et al.* 2000)

Gestagenhaltiges IUP

In Deutschland ist ein levonorgestrelhaltiges IUP verfügbar (Mirena®). Täglich werden zunächst 20 µg, nach längerer Liegezeit 15 µg LNG freigesetzt. Die lokale Gestagenwirkung führt zu einer Atrophie des Endometriums, hinzu kommen die bereits für die Minipille erwähnten Gestagenwirkungen. Kontraindikationen und Risiken gelten wie für andere IUP-Systeme. Die gestagenbedingten Nebenwirkungen sind wegen der niedrigen Serumkonzentration gering. Problematisch kann das Auftreten unregelmäßiger Blutungen sein. Durch die Atrophie des Endometriums nimmt die Blutungsstärke jedoch deutlich ab. Die wichtigste Indikation ist daher die Reduktion des Blutverlustes bei Menorrhagie, vor allem bei Frauen jenseits 35 Jahren.

Postkoitale Kontrazeption

Zur postkoitalen Kontrazeption werden 750 µg Levonorgestrel zweimalig im Abstand von 12 Stunden verabreicht. Die erste Einnahme soll spätestens 72 Stunden nach dem ungeschützten Verkehr erfolgen. Die Yuzpe-Methode (ÄÄ + LNG) ist inzwischen verlassen worden. Das bisher verwendete Tetragnon® ist in Deutschland nicht mehr auf dem Markt.

Mögliche Wirkmechanismen sind die Störung der Follikelreifung, der Ovulation, der Spermien- und Eizellwanderung sowie der Implantation.

Die Erfolgsrate liegt bei 56 – 89 %, im Mittel 74 %. Da jedoch nur etwa 2 % aller Frauen, die die postkoitale Pille anwenden, tatsächlich schwanger werden, bedeutet diese Aussage, dass von den zu erwartenden Schwangerschaften 74 % verhindert werden.

In einer WHO-Studie wurden nach Einnahme von LNG 11 von 976 Frauen (1,1 %) schwanger, in der Yuzpe-Gruppe waren es 31 von 979 (3,2 %). Die Rate „verhinderter“ Schwangerschaften betrug 85 % in der LNG-Gruppe und 57 % in der Yuzpe-Gruppe. Unter

LNG war des weiteren die Nebenwirkungsrate niedriger (Übelkeit in der Yuzpe-Gruppe 50 %, in der LNG-Gruppe 23 %, Erbrechen 19 % bzw. 6 %) (Croxatto, H. B., Devoto, L. *et al.* 2001).

Die Effektivität der „Pille danach“ korreliert mit dem nach dem ungeschützten Verkehr vergangenen Zeitraum. Die Schwangerschaftsrate beträgt 0,5 % in der ersten 12-Stundenperiode und 4,1 % in der fünften 12-Stundenperiode (Piaggio, G., von Hertzen, H. *et al.* 1999).

Wenn der Zeitraum von 72 Std. überschritten ist, kann die Insertion eines Kupfer-IUP innerhalb eines Zeitraums von 7 Tagen nach dem ungeschützten Verkehr die Einnistung verhindern.

Abkürzungen:

CI	= 95 %-Confidenzintervall
CPA	= Cyproteronacetat
DSG	= Desogestrel
EE	= Äthinylöstradiol,
GSD	= Gestoden
KOK	= kombinierte orale Kontrazeptiva
LNG	= Levonorgestrel
OH	= Ovulationshemmer
VTE	= venöse Thromboembolie

Literatur

1. Beerthuisen,R., van Beek,A., Massai,R. *et al* (2000) Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum.Reprod.*, **15**, 118-122.
2. Beral,V., Hermon,C., Kay,C. *et al* (1999) Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ*, **318**, 96-100.
3. Chang,C.L., Donaghy,M., and Poulter,N. (1999) Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ*, **318**, 13-18.
4. Croxatto,H.B., Devoto,L., Durand,M. *et al* (2001) Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception*, **63**, 111-121.
5. Cundy,T., Ames,R., Horne,A. *et al* (2003) A randomized controlled trial of estrogen replacement therapy in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, **88**, 78-81.
6. Dunn,N., Thorogood,M., Faragher,B. *et al* (1999) Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case- control study. *BMJ*, **318**, 1579-1583.
7. Kemmeren,J.M., Algra,A., and Grobbee,D.E. (2001) Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ*, **323**, 131-134.
8. Kuhl,H. and Jung-Hoffmann,C. (1999) Kontrazeption. Thieme, Stuttgart.

9. Marchbanks,P.A., McDonald,J.A., Wilson,H.G. *et al* (2002) Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N.Engl.J Med.*, **346**, 2025-2032.
10. Piaggio,G., von Hertzen,H., Grimes,D.A. *et al* (1999) Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet*, **353**, 721.
11. Rabe,T., Feldmann,K., Grunwald,K. *et al* (1994) Liver tumours in women on oral contraceptives. *Lancet*, **344**, 1568-1569.
12. Rice,C.F., Killick,S.R., Dieben,T. *et al* (1999) A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily. *Hum.Reprod.*, **14**, 982-985.
13. Smith,J.S., Green,J., Berrington,d.G. *et al* (2003) Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*, **361**, 1159-1167.
14. Speroff,L., Glass,R.H., and Kase,N.G. (1999) The endocrinology of pregnancy. In Speroff,L., Glass,R.H., and Kase,N.G. (eds), *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 275-335.
15. Tanis,B.C., van den Bosch,M.A., Kemmeren,J.M. *et al* (2001) Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N.Engl.J Med.*, **345**, 1787-1793.
16. Van Vliet,H.A., Grimes,D.A., Helmerhorst,F.M. *et al* (2002) Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception: a Cochrane review. *Hum.Reprod.*, **17**, 870-873.
17. WHO (2001) Improving access to quality care in family planning medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO/RHR/00.2.