

# Checkliste hormonelle Kontrazeption

## Was ist bei den Wirkungsprofilen und Indikationen zu beachten?

Zur oralen Kontrazeption werden vor allem synthetische Derivate der natürlichen Hormone eingesetzt, wobei der Östrogenanteil primär für die Zykluskontrolle und die Gestagene für die Ovulationshemmung verantwortlich sind. Checklisten der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) helfen bei der Erstverschreibung und der Evaluation von Kontraindikationen.

### THOMAS HESS

In der Schweiz verwenden rund 40 Prozent der 15- bis 34-jährigen und noch rund 14 Prozent der 35- bis 49-jährigen Frauen eine hormonelle Kontrazeption. Dazu gehören die klassischen Ovulationshemmer (v.a. Mikropillen < 35 µg Ethinylestradiol [EE]) und reine Gestagenprodukte wie die Minipille, die Depotinjektion (Depoprovera®) und Gestagenimplantate (Implanon®) sowie die Gestagenspirale (Mirena®) (Tabelle 1).

Ein hormonelles Verhütungsmittel für den Mann, die sogenannte «Pille für den Mann», gibt es bis heute noch nicht, und es ist fraglich, ob dies überhaupt möglich sein wird.

Zur oralen Kontrazeption werden vor allem synthetische Derivate der natürlichen Hormone (Estradiol, Progesteron) eingesetzt, wobei der Östrogenanteil vor allem für die Zykluskontrolle und die Gestagene für die Ovulationshemmung verantwortlich sind. Die Gestagene haben unterschiedliche pharmakologische Profile und Eigenschaften (Tabelle 2). Die

Gestagentypen sind nicht nur für die Nebenwirkungen und möglichen Unverträglichkeiten bestimmend, sondern auch für gezielte positive Wirkungen und Effekte (z.B. antiandrogene Eigenschaften).

Kombinationspräparate aus Östrogenen und Gestagenen, wie die klassische Antibabypille, wirken neben der Ovulationshemmung auch durch die Veränderung des Zervixschleims (Pfropf) mittels Blockierung der Spermien. Die Wirksamkeit wird als Pearl-Index (PI) angegeben, das heisst die Anzahl der Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre unter der Anwendung der Kontrazeption.

Mit den meisten Pillen wird ein regelmässiger «Zyklus» herbeigeführt, indem nach 21 Tagen Pilleneinnahme 7 Tage lang entweder gar keine Pille oder ein Placebo eingenommen wird. Da in der Einnahmepause keine Hormone zugeführt werden, setzt eine künstliche Entzugsblutung ein. Die Menstruationsblutung wird durch die Pilleneinnahme in der Regel deutlich schwächer, deshalb kann die Pille auch als Mittel gegen starke Regelblutungen eingesetzt werden, vorausgesetzt, eine Empfängnisverhütung ist ebenfalls gewünscht. Beim sogenannten Langzeitzyklus wird die Pille durchgehend eingenommen, und es kommt zu keiner Entzugsblutung mehr.

Die frühen Antibabypillen enthielten hohe Hormondosen. Heutzutage bieten niedriger dosierte Pillen (Mikropille < 35 µg EE) die gleiche Sicherheit bei geringeren Nebenwirkungen.

Weiterhin gibt es die Minipille (progestine only pill), die kein Östrogen enthält und für eine sichere Kontrazeption einer sehr regelmässigen Einnahme bedarf. Unter niedrig dosierten Gestagenpräparaten kann es in einigen Fällen zum Eisprung kommen (Durchbruchovulation). Die Befruchtung der Eizelle wird in diesen Fällen durch eine veränderte Endometriumschleimhaut und das zähere Sekret des Gebärmutterhalses verhindert, das als Barriere für Spermien wirkt.

Neben der Verwendung als Verhütungsmittel wird die Antibabypille auch gegen Menstruationsbeschwerden, für einen geregelten Monatszyklus, gegen Akne oder übermässige Körperbehaarung, die Hypertrichose, verschrieben.

In der Schweiz werden Ovulationshemmer grundsätzlich nicht von den Krankenkassen vergütet und müssen mit einem ärztlichen Rezept verordnet werden.

Nor-Levo® Uno ist eine «Pille danach» (1,5 mg Levonorgestrel p.o. bis spätestens nach 72 Stunden), die rezeptfrei in der Apotheke erhältlich ist. Alternativ kann eine Interzeption auch mittels intrauteriner Spirale (IUD; Kupfer- oder Hormonspirale) durchgeführt werden.

Checklisten der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) zur Erstverschreibung, zu

## Merksätze

- ❖ Neben der Verwendung als Verhütungsmittel wird die Antibabypille auch gegen Menstruationsbeschwerden, für einen geregelten Monatszyklus, gegen Akne oder übermässige Körperbehaarung verschrieben.
- ❖ Die Pille ist nicht geeignet für Frauen mit thromboembolischen oder Lebererkrankungen sowie bei schwer behandelbarem Bluthochdruck oder schwerem Diabetes mellitus mit Gefässveränderungen.
- ❖ Raucherinnen über 35 Jahre sollten grundsätzlich ärztlich beraten werden, bevor sie sich für die Pille entscheiden.

Tabelle 1:

## Hormonelle Kontrazeption

Methode	Beschreibung	Pearl-Index
Antibabypille	enthält Östrogene und Gestagene, als Mikropille niedriger dosiert	0,1–0,9
Minipille	enthält Gestagene: Veränderung des Zervikalschleims	0,14–3
Dreimonatsspritze	enthält nur Gestagen	0,3–1,4
Vaginalring	Hormonring mit Östrogen und Gestagen	0,25 bzw. 1,18
Hormonpflaster	enthält Östrogen und Gestagen	0,72–0,9
Verhütungstäbchen	Hormonimplantat mit einem reinen Gestagen (Implanon®)	0–0,08
Hormonspirale	intrauterine Spirale (IUD) mit Gestagenen (Mirena®)	0,16
Pille danach	postkoitale Verhütung, sog. Interzeption	1–5 (Yuzpe) 2 (Levonorgestrel)

Tabelle 2:

## Wirkungsprofile der Gestagene

Gestagentyp	Gestagene	Androgene	Anti-Androgene	Aldosteron-Antagonismus	Glukokortikoide
Progesteron	+	—	(+)	+	—
Drosperinon	+	—	+	+	—
Cyproteron	+	—	+	—	(+)
Dienogest	+	—	+	—	—
Levonorgestrel	+	(+)	—	—	—
Medroxyprogesteron	+	(+)	—	—	(+)
Norethisteron	+	(+)	—	—	—
Tibolon	+	+	—	—	—
Trimegeston	+	—	(+)	(+)	—
Norgestimant	+	(+)	—	—	—
Dydrogesteron	+	—	—	—	—

Kontraindikationen, Thromboserisiken und zur Absetzung der oralen Kontrazeption sind in den Tabellen 3 bis 6 zusammengefasst.

### Verminderung der kontrazeptiven Wirksamkeit

Durchfall und Erbrechen können die Wirksamkeit der Pille vermindern. Vorsicht ist geboten, wenn zusätzlich zur Pille andere Medikamente eingenommen werden. Unter anderem können folgende Arzneimittelgruppen die Wirksamkeit der Pille beeinträchtigen: Antibiotika, echtes Johanniskraut, Diazepam, Alprazolam, Antiepileptika (z.B. Carbamazepin), Antazida sowie Schlankheitspräparate, deren Wirkung auf der Bindung von Nahrungsfetten basiert.

### Nebenwirkungen, Risiken und Kontraindikationen

Die Pille kann zu unerwünschten Wirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Gewichtszunahme, Spannungsgefühlen in den Brüsten, Stimmungsveränderungen und zur Absenkung der Libido bis hin zur Frigidität führen. In seltenen Einzelfällen

können auch schwerere Nebenwirkungen wie Bluthochdruck, Thrombosen oder Störungen der Leberfunktion auftreten.

Die Pille ist nicht geeignet für Frauen mit vorausgegangenem oder bestehenden thromboembolischen Erkrankungen. Dazu zählen beispielsweise Thrombosen der tiefen Beinvenen, Lungenembolien sowie Schlaganfälle. Sie ist auch nicht geeignet für Frauen mit akuten oder chronischen Lebererkrankungen und Frauen, die unter schwer behandelbarem Bluthochdruck oder schwerem Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen leiden. Frauen, die über 35 Jahre alt sind oder rauchen, sollten grundsätzlich ärztlich beraten werden, bevor sie sich für die Pille entscheiden.

### Erhöhtes Krebsrisiko?

Im Jahr 2003 fanden Valerie Beral von der Cancer Research UK Epidemiology Unit in Oxford und ihre Kollegen Hinweise darauf, dass die längerfristige Einnahme der Antibabypille bei Frauen das relative Risiko für die Entstehung eines Zervixkarzinoms erhöhen könnte. Studien aus dem Jahr 2005 bestätigten dies, es gibt jedoch auch dem widersprechende Studien.

Das Brustkrebsrisiko könnte aufgrund der vermehrten Östrogenstimulation durch die Antibabypille erhöht sein, und es gibt Studien, die dies bestätigen. Ausserdem wird ein Zusammenhang zwischen oralen Kontrazeptiva und anderen Krebsarten diskutiert, ohne dass bis anhin eindeutige Ergebnisse vorliegen.

Das Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms wird durch die langjährige Einnahme von oralen Verhütungsmitteln hingegen auf die Hälfte verringert, und das Risiko für Endometriumkarzinom ist ebenfalls niedriger. Umfassende epidemiologische

Daten liefert hierzu die Nurses' Health Study in den USA seit 1976.

Auf der Grundlage der bisher veröffentlichten Forschungsergebnisse kam die International Agency for Research on Cancer (IARC) der WHO im Sommer 2005 zu dem Schluss, dass die Antibabypille die Wahrscheinlichkeit für einige Krebsarten senke, die Wahrscheinlichkeit, an anderen Krebsarten zu erkranken, hingegen erhöhe und dass wahrscheinlich ein insgesamt positiver Nutzen für die Volksgesundheit bestehe. Die IARC stellte 2005 ebenfalls fest, dass das Risiko für Mamma-, Zervix- und Leberkarzinom erhöht und dasjenige für Ovarial- und Endometriumkarzinom verringert sei. Eine britische Langzeitstudie, die von 1968 bis 2007 die Daten von 46 000 Frauen auswertete, widerlegte ein erhöhtes Krebsrisiko aufgrund hormoneller Kontrazeption teilweise. Sie zeigte, dass ein solches Risiko nur von den älteren Präparaten ausgehe. Tatsächlich verringerte sich mit den neueren Präparaten die Wahrscheinlichkeit, an einigen Krebsarten zu erkranken, um 12 Prozent.

Tabelle 3:

## Checkliste bei der Erstverschreibung hormoneller Kontrazeptiva

Familienanamnese	Persönliche Anamnese	Allgemeine und gynäkologische Untersuchung (1- bis 2-mal jährlich zu kontrollieren)
Gerinnungsstörungen, tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien Herzinfarkt, kardiovaskuläre Krankheiten arterielle Hypertonie zerebrovaskuläre Ereignisse familiäre Hyperlipidämien Diabetes mellitus Bluterkrankungen Leberadenome östrogenabhängige Karzinome Missbildungen (v.a. Herz-Kreislauf-System)	thromboembolische Erkrankungen Gerinnungsstörungen Rauchen kardiovaskuläre Krankheiten arterielle Hypertonie Diabetes mellitus Dyslipidämien Lupus erythematodes Lebererkrankungen östrogenabhängige Karzinome zerebrovaskuläre Ereignisse neurologische Krankheiten, Epilepsie Migräne Einnahme von Medikamenten bevorstehende Flugreisen oder Wahleingriffe	Blutdruck, Puls Body-Mass-Index vollständige gynäkologische Untersuchung (inkl. Mammae) Labor: in Funktion der Anamnese: Blutzucker, Lipidstatus, Leberwerte

Tabelle 4:

## Kontraindikationen für hormonelle Kontrazeption (1- bis 2-mal jährlich zu überprüfen)

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
bestehende Schwangerschaft Status nach tiefer Venenthrombose oder thromboembolischem Ereignis; bekannte oder vermutete Thrombophilie hormonabhängige maligne Tumoren; Verdacht auf Brustkrebs nach Herzinfarkt, bekannte kardiovaskuläre Erkrankung nach zerebrovaskulärem Ereignis unbehandelte/instabile arterielle Hypertonie stark eingeschränkte Leberfunktion, akute Hepatitis bis zur Rückkehr der Leberenzymwerte in den Normalbereich Diabetes mellitus mit Angiopathien nicht abgeklärte abnorme vaginale Blutungen Raucherinnen über 35 Jahre, starke Raucherinnen unter 35 Jahren (> 10 Zigaretten/Tag) schwere Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie Immobilisation Vorliegen mehrerer relativer Kontraindikationen	gut eingestellte arterielle Hypertonie erhöhtes familiäres Risiko für koronare Herzkrankheit Migräne Adipositas Rauchen bis 10 Zigaretten/Tag oberflächliche Thrombophlebitis starke Varicosis Diabetes mellitus ohne Angiopathie, Schwangerschaftsdiabetes kontrollierte leichte Hyperlipidämien Lupus erythematodes Uterusmyome Wahleingriffe Epilepsie Lebererkrankungen, Cholestase in der Schwangerschaft Gallenblasenerkrankungen Sichelzellanämie

### Neuere Entwicklungen in der hormonellen Kontrazeption

Qlaira® ist ein 4-Phasen-Step-up-Kombinationspräparat ohne Ethinylestradiol. Es enthält Estradiol-Valerat, das kaum eine Beeinflussung des Zytochrom-P-450-Systems oder der Koagulation aufweist, und Dienogest zur potenten Ovulationshemmung mit antiandrogener Wirkung; trotzdem besteht auch für dieses Präparat eine Kontraindikation bei Thromboserisiko und Thrombophilie.

EllaOne® ist eine «Pille danach» mit dem Antiprogesteron Ulipristal (30 mg p.o.). Sie ist seit 2009 für Europa zugelassen

(nicht in CH, Stand 1.9.10) und für die Notfallkontrazeption effizienter als die bisherigen Methoden, weil das Präparat bis zu 5 Tage nach dem Geschlechtsverkehr noch anwendbar ist.

### Besondere Situationen

**Adoleszenz:** Die Anwendung von Ovulationshemmern ist sicher nicht wegzudenken, empfohlen werden wegen der Mineralisation der Knochen normal dosierte Präparate (30 µg Ethinylestradiol) und zusätzlich Kalzium/Vitamin-D<sub>3</sub>-Nahrungsmittelergänzungen.

Tabelle 5:

## Checkliste Thromboserisiko

Anamnestische Risikofaktoren	Erkrankungen mit ungünstigen Zirkulationsverhältnissen	Empfohlene gerinnungsphysiologische Gesamtabklärung bei Risikofaktoren
steigendes Alter Rauchen positive Familienanamnese für venöse oder arterielle Thromboembolien bei einem Geschwister oder einem Elternteil Adipositas (BMI > 30) Störungen des Fettstoffwechsels (Dyslipoproteinämie) Hypertonie Migräne Herzklappenerkrankungen Vorhofflimmern längerfristige Immobilisierung, grössere chirurgische Eingriffe, jeder chirurgische Eingriff an den Beinen, schwere Verletzungen	Diabetes mellitus systemischer Lupus erythematodes (SLE) hämolytisch-urämisches Syndrom chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) Sichelzellanämie Migräne	Fibrinogen Homocystein Antiithrombin III Protein C und Protein S APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden-Mutation) Antiphospholipid-Antikörper (Lupus-Antikoagulans, Antikardiolipin-Antikörper) Bei negativem Resultat dieser Tests und weiter bestehendem Verdacht auf Thrombophilie: konsiliarische Überweisung an einen Gerinnungsspezialisten

Tabelle 6:

## Checkliste Gründe für das sofortige Absetzen

- ❖ erstmaliges Auftreten oder Exazerbation von Migräne: häufigeres Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen
- ❖ plötzliche Seh-, Hör-, Sprech- oder sonstige Wahrnehmungsstörungen
- ❖ erste Anzeichen thromboembolischer Erscheinungen, insbesondere Atemnot, unklare Thoraxschmerzen oder Husten unklarer Ursache
- ❖ unklare Schmerzen in einer Extremität und/oder Schwellung eines Beines, v.a. nach Flug- und Busreisen
- ❖ mindestens 4 Wochen vor geplanten Operationen und während Immobilisation (z.B. nach Unfall oder Operation): wo nicht möglich, gezielte Thromboseprophylaxe
- ❖ signifikanter Blutdruckanstieg (bei wiederholter Messung)
- ❖ Verdacht auf Herzinfarkt oder koronare Herzkrankheit
- ❖ Verdacht auf zerebrovaskuläres Ereignis, TIA
- ❖ Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus
- ❖ starke Oberbauchschmerzen oder Lebervergrösserung
- ❖ Schwangerschaft oder Verdacht auf Schwangerschaft

*Thrombose und Thrombophilie:* Orale Kontrazeptiva sind kontraindiziert, der Einsatz ist unter Antikoagulation vorstellbar, dann aber auch zeitlich beschränkt. Minipille und reine Gestagene dürfen eingesetzt werden.

*Diabetes mellitus:* Eine Frau mit gut eingestelltem Diabetes mellitus ohne Angiopathien kann orale Kontrazeption verwenden, sofern regelmässige Kontrollen erfolgen.

*Epilepsie und Kontrazeption:* Bei der Anwendung von enzym-induzierenden (Zytochrom P 450) Antiepileptika empfiehlt es sich, dementsprechend höher dosierte Ovulationshemmer einzusetzen, um die kontrazeptive Sicherheit weitgehend zu gewährleisten. Ferner ist zu prüfen, ob nicht doch ein Antiepileptikum infrage kommt, das keine Enzyminduktion bewirkt.

### Umweltprobleme durch Ovulationshemmer

Das synthetische Östrogen Ethinylestradiol wird oral verabreicht und über Urin und Stuhl ausgeschieden. Kläranlagen können diese Chemikalien nicht entfernen, wodurch sie in den natürlichen Wasserkreislauf gelangen und letztlich unter Umständen ins Trinkwasser. Diese Form der Umweltverschmutzung kann Auswirkungen auf das Ökosystem haben. Nachgewiesen sind Effekte auf Wasserlebewesen, einschliesslich Fische, Frösche und Zooplankton. Die Feminisierung männlicher Fische und Sterilität sind bekannte Effekte. Auch lassen sich Veränderungen an Niere und Leber feststellen sowie eine Verlangsamung des Fortpflanzungszyklus. Dieser Mechanismus ist vor allem bei den oralen Ovulationshemmern relevant, da ein Grossteil der hormonell aktiven Substanzen über den enterohepatischen Kreislauf ausgeschieden werden und so in die Ökosysteme gelangen können. ❖

Dr. Thomas Hess

Direktor Dept. Geburtshilfe und Gynäkologie

Kantonsspital Winterthur

Brauerstrasse 15, 8401 Winterthur

E-Mail: thomas.hess@ksw.ch

Interessenkonflikte: keine deklariert

Literatur: beim Verfasser unter thomas.hess@ksw.ch