16. Arbeitstreffen des Zürcher Gesprächskreises (April 1996)

Empfehlungen zur oralen Kontrazeption

G.		Bettendorf ^a
W.		Braendle ^a
M.		Breckwoldt ^b
P.J.		Keller ^c
H.		Kuhl ^d
B.		Runnebaum ^e

^aHamburg, ^bFreiburg, ^cZürich, ^dFrankfurt, ^eHeilderberg

Prof. Dr. P.J. Keller, Klinik für Endokrinologie, Universitätsspital, Frauenklinikstrasse 10, CH-8091 Zürich (Schweiz)

Die Einnahme von Ovulationshemmern (OH) ist die zuverlässigste Methode der reversiblen Empfängnisverhütung. Sowohl die zusätzlichen günstigen als auch die unerwünschten Wirkungen sind abhängig von der Östrogen- und Gestagenkomponente. Es gibt keine «stoffwechselneutralen» OH.

Grundsätzlich sind vor der Verschreibung von OH eine Eigen- und Familienanamnese zu erheben und Risikofaktoren sorgfältig auszuschliessen. Für die Auswahl des Präparats sind die Östrogendosis sowie Art und Dosis des Gestagens Orientierungshilfen. Es gibt grosse Unterschiede in der Pharmakologie der kontrazeptiven Steroide, wobei sich Ethinylöstradiol (EE) und die Gestagene gegenseitig beeinflussen. Voraussetzung für die kontrazeptive Sicherheit ist die korrekte Einnahme, denn die meisten unerwünschten Schwangerschaften beruhen auf Einnahmefehlern. Daher ist eine sorgfältige Beratung besonders bei der Erstverordnung erforderlich.

Östrogene und Gestagene hemmen in synergistischer Weise die Ovulation. Die kontrazeptive Wirkung wird in erster Linie durch das Gestagen gewährleistet, eine adäquate Kombination mit EE ist vor allem für die Zykluskontrolle wesentlich. Werden Tabletten vergessen, steigt das Risiko für Zwischenblutungen und unerwünschte Schwangerschaften; dies trifft besonders für die erste Einnahmewoche zu.

Wie bei jeder Pharmakotherapie gilt auch für die Verschreibung von OH das Prinzip «So viel wie nötig, so wenig wie möglich». Für EE ist mit 20 µg/Tag die Untergrenze vermutlich noch nicht erreicht. Eine weitere Reduzierung der EE-Dosis könnte aber zulasten der Zykluskontrolle gehen. Die Dosierung von 20 µg EE ist ausreichend, um – gemeinsam mit dem Gestagen – einen östrogenmangelbedingten Knochenabbau zu verhindern. Die Dosis des Gestagens richtet sich nach der jeweiligen Wirkungsstärke (Ovulationshemmdosis). OH und andere Medikamente können sich durch pharmakologische Interaktionen in ihrer Wirkung verstärken oder abschwächen. Bei langfristiger Anwendung von Medikamenten, welche die kontrazeptive Sicherheit beeinträchtigen können (z.B. Antikonvulsiva, bestimmte Antibiotika), ist eine ununterbrochene Einnahme von monophasischen Kombinationspräparaten, vorzugsweise mit 30-50 µg EE, zu empfehlen.

Ernsthafte Nebenwirkungen treten unter der Einnahme von OH sehr selten auf und sind meistens von der individuellen Disposition abhängig. Voraussetzungen für die Verordnung von OH sind deshalb eine sorgfältige Anamnese sowie eine allgemeine und gynäkologische Untersuchung. Bei der Anamnese sind zu beachten: familiäre Häufung von Herz- und Kreislauferkrankungen sowie Gerinnungsstörungen; in der Eigenanamnese: zusätzliche Risikofaktoren, z.B. Rauchen, Übergewicht und Hypertonie. Die Untersuchung muss Blutdruckmessung und Zervixzytologie einschliessen. Bei anamnestischen Hinweisen auf eine entsprechende Disposition ist eine fachspezifische Abklärung erforderlich (z.B. Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel, Analytik des Hämostasesystems).

OH dürfen nicht verordnet werden bei akuten und chronisch progredienten Lebererkrankungen, Störungen der Gallensekretion, intrahepatischer Cholestase (auch in der Anamnese), vorausgegangenen oder bestehenden Lebertumoren, thromboembolischen Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen mit sekundären Gefässschäden, schwer behandelbarem Bluthochdruck, schwerer Hypertriglyzeridämie. Bei relativen Kontraindikationen muss über die Verordnung individuell entschieden werden. Vor geplanten Operationen mit erhöhtem Thromboembolie-risiko sowie bei langfristiger Immobilisierung sollten OH rechtzeitig (4-6 Wochen vorher) abgesetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollten sie – unter geeigneter Thromboseprophylaxe – weiter eingenommen werden.

Bei gesunden Frauen, die nicht rauchen, sind kardiovaskuläre Erkrankungen unter der OH-Einnahme sehr selten. An der Entstehung arterieller und venöser Erkrankungen können die Östrogen- und die Gestagenkomponente beteiligt sein. Das Risiko einer Atherosklerose wird auch durch eine langjährige Einnahme von OH nicht erhöht.

OH-induzierte Leberzelladenome sind eine extrem seltene Komplikation. Sie bilden sich nach Absetzen der OH weitgehend zurück. Leberzellkarzinome treten noch seltener auf, wobei andere Faktoren, z.B. Hepatitis, eine entscheidende Rolle spielen. Es gibt keine überzeugenden Beweise für eine Steigerung des Mammakarzinomrisikos durch die Einnahme von OH: Die in einzelnen Fallkontrollstudien gefundene leicht erhöhte Inzidenz in bestimmten Untergruppen lässt sich durch methodische Mängel erklären. Es gibt keine gesicherten Erkenntnisse über den Einfluss von OH auf Prognose und Verlauf eines behandelten Mammakarzinoms. Ob eine erhöhte Rate von Zervixdysplasien durch die kontrazeptiven Steroide selbst oder durch begleitende andere

KARGER

E-Mail karger@karger.ch Fax+ 41 61 306 12 34 <http://www.karger.ch>

© 1996 S. KargerAG, Basel

Faktoren, insbesondere Virusinfektionen, hervorgerufen wird, ist ungeklärt. Unabhängig von ihrer Genese wird die Prognose dieser Erkrankungen durch regelmässige Früherkennungsmassnahmen, die vor und während der Einnahme von OH obligat sind, entscheidend verbessert. Der vermutete Zusammenhang zwischen OH und malignem Melanom konnte nicht bestätigt werden.

9. Nach der Menarche steht der Verordnung von OH nichts im Wege. Sie können bei Jugendlichen zur symptomatischen Therapie von Zyklusstörungen eingesetzt werden. Treten nach Absetzen der OH unregelmässige Zyklen oder Amenorrhöen auf, so sind diese meist dispositionsbedingt und nicht eine Folge der vorherigen Behandlung. Frauen über 40 Jahren können die Einnahme von niedrig dosierten Präparaten fortsetzen, wenn gesundheitliche Risiken sorgfältig ausgeschlossen wurden.

10. OH verhindern zuverlässig ungewollte Schwangerschaften und die damit verbundenen Komplikationen. Darüber hinaus sind folgende günstige Wirkungen zu nennen: OH reduzieren

das Risiko des Endometrium- und Ovarialkarzinoms erheblich. Dieser protektive Effekt nimmt mit der Einnahmedauer zu und bleibt auch nach Absetzen erhalten. Ausserdem vermindern OH die Inzidenz verschiedener Erkrankungen und Beschwerden, z.B. gutartiger Brusterkrankungen, Ovarialzysten, Blutungsstörungen, Dysmenorrhö, und schützen vor den Folgen einer Hyperandro-genämie. OH haben keine langfristigen Auswirkungen auf die Fertilität und keine nachteiligen Wirkungen auf eine nachfol-gende Schwangerschaft, auch wenn diese unmittelbar nach Absetzen eintritt. Es gibt keine Hinweise auf teratogene Effekte, wenn während der Frühschwangerschaft versehentlich OH einge-nommen wurden. Während der Laktationsphase sind reine Ge-stagenpräparate (Minipille) zu bevorzugen.

Kommentar

Risiko thromboembolischer Erkrankungen unter oralen Kontrazeptiva

Die Ergebnisse verschiedener epidemiologischer Untersuchun-gen lassen vermuten, dass Präparate mit Gestagenen der dritten Generation (Desogestrel, Gestoden) das Risiko venöser thromboembolischer Erkrankungen starker erhöhen als niedrig dosierte OH mit Gestagenen der zweiten Generation (Levonorgestrel). Wegen der Sel-tenheit dieser Erkrankungen ist es schwierig, eine exakte Inzidenz zu ermitteln. Dabei sollte nicht übersehen werden, dass bei Präparaten mit anderen Gestagenen die bisherige Datenlage eine vergleichende Wertung nicht zulässt. Es gibt Hinweise darauf, dass im Zusammenhang mit der aktuellen Diskussion über das Thromboembolierisiko unter oraler Kontrazeption viele Frauen die Pille abgesetzt haben, was zu einer Zunahme unerwünschter Schwangerschaften und zu Abtreibungen geführt hat.

Grundsätzlich stellen eine thromboembolische Erkrankung in der Vorgeschichte sowie eine eindeutig belastete Familienanamnese eine Kontraindikation für die Anwendung von OH dar. Das Risiko steigt mit der Zahl der Familienmitglieder, die vor dem Alter von 40 Jahren eine Thrombose erleiden. Auch bei thrombophiler Disposition ist das absolute Risiko gering. Deshalb ist ein allgemeines labor-analytisches Screening zur Erfassung einer Thrombophilie nicht zu rechtfertigen. Vielmehr ist eine sorgfältige Anamnese erforderlich, die gegebenenfalls in einem zweiten Gespräch erneut überprüft werden muss. Sollte trotz bestehenden Verdachts auf eine thrombophile Disposition der Wunsch nach einer Verordnung von OH vorhanden sein, ist eine vorherige Abklärung des Risikos in einem hämostaseo-logisch-angiologischen Zentrum möglich. Es ist jedoch zu beachten, dass sich auch durch eine umfassende Analytik einschliesslich einer APC-Resistenzbestimmung bzw. eines Genmutationsnachweises nur etwa die Hälfte der Thrombophilien erfassen lässt. Da sich eine

entsprechende Disposition überwiegend im ersten Einnahmejahr manifestiert, kann man davon ausgehen, dass das Thromboserisiko bei Frauen, die schon länger Ovulationshemmer einnehmen, relativ gering ist. Besteht dennoch der Wunsch nach einer Abklärung des individuellen Risikos, so ist zunächst eine erneute sorgfältige Eigen-und Familienanamnese zu empfehlen und bei Verdacht auf Thrombophilie eine entsprechende Abklärung vorzunehmen. Nach dem bisherigen Wissensstand erhöhen reine Gestagenpräparate (Depotge-stagene, Minipille) das Thromboserisiko nicht, kommen also als Alternative in Frage. Hinsichtlich des Risikos arterieller Erkrankungen (Herzinfarkt, Hypertonie, zerebrale Insulte) lassen sich auf der Basis der gegenwärtigen Erkenntnisse keine Risikounterschiede zwischen den niedrig dosierten OH feststellen.

Hormonbestimmungen während der Anwendung von Ovulationshemmern

Gelegentlich wird die Frage gestellt, ob es sinnvoll sei, während der Behandlung mit OH die Serumkonzentration des Östradiols zu bestimmen, um einen möglichen Östrogenmangel

auszuschliessen. Für eine solche Massnahme gibt es keine Indikation, weil das mit der Pille eingenommene EE allein eine ausreichende östrogene Wirkung gewährleistet. EE wird weder bei der radioimmunologischen Bestimmung von Östradiol erfasst noch nach der Einnahme in Östradiol umgewandelt. Deshalb lässt ein niedriger Östradiolwert nicht auf einen Östrogenmangel schliessen. Es besteht auch kein Grund, Gonadotropine oder andere Hormone zu untersuchen, um die Wirksamkeit der oralen Kontrazeptiva zu überwachen. Bei Verdacht auf eine endokrine Störung sollte der OH abgesetzt und eine weitergehende Diagnostik durchgeführt werden.

16. Arbeitstreffen des Zürcher Gesprächskreises, April 1996