



Orale Kontrazeption – ein Leitfaden für die aktuelle Verhütungsberatung

Dr. med. Ludwig N. Baumgartner, Privatpraxis für Frauenheilkunde, Freising

Zusammenfassung

Die „Anti-Baby-Pille“ feiert Geburtstag: 60 Jahre sind seit Markteinführung des ersten oralen Kontrazeptivums vergangen. Die Entwicklung der hormonellen Kontrazeption war ein bedeutender Impuls für die Veränderung der Gesellschaften vieler Industrienationen des letzten Jahrhunderts. Seit einigen Jahren wird die Einnahme von Hormonen jedoch vermehrt kontrovers diskutiert, es entstand regelrecht eine Anti-Hormon-Einstellung. So wechselten in den letzten Jahren immer mehr Frauen von der sicheren Verhütung mittels hormoneller Kontrazeption auf weniger effektive Methoden. Zeitgleich wurde ein Anstieg an Schwangerschaftsabbrüchen und des Verkaufs von Notfallkontrazeptiva verzeichnet.

In Deutschland sind derzeit zahlreiche orale Kontrazeptiva in unterschiedlicher Hormonzusammensetzung verfügbar, wobei das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil variiert. Unterschiede bestehen insbesondere hinsichtlich des Risikos für venöse Thromboembolien (VTE). Im Fall adäquater Einnahme zählen orale Kontrazeptiva jedoch zu den sichersten Verhütungsmethoden.

Um die optimale Kontrazeption für jede Frau im Einzelfall zu klären und der Verunsicherung gegenüber hormonhaltigen Kontrazeptiva zu begegnen, ist eine geeignete Beratung essentiell. Diese bedeutet neben Berücksichtigung der persönlichen Präferenz der Frau die objektive Aufklärung über Möglichkeiten und Grenzen der unterschiedlichen Verhütungsmethoden sowie die individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Entwicklungsgeschichte oraler Kontrazeptiva sowie deren Einfluss auf die Gesellschaft,
- ✓ die Wirkstoffe oraler Kontrazeptiva und ihre unterschiedlichen Wirkungen und Nebenwirkungen,
- ✓ die wichtigsten zu berücksichtigenden Punkte bei der Kontrazeptionsberatung.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Weitere Anerkennungen finden Sie in der Online-Kursbeschreibung.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



EINEITUNG

Die Einführung oraler Kontrazeptiva in den 1960er-Jahren war revolutionär und trug einen wesentlichen Teil zur Unabhängigkeit der Frau bei – sowohl sexuell als auch hinsichtlich Schwangerschaft und Geburt. Die Verfügbarkeit der „Anti-Baby-Pille“ gilt daher als eines der Symbole des gesellschaftlichen Wandels im 20. Jahrhundert.

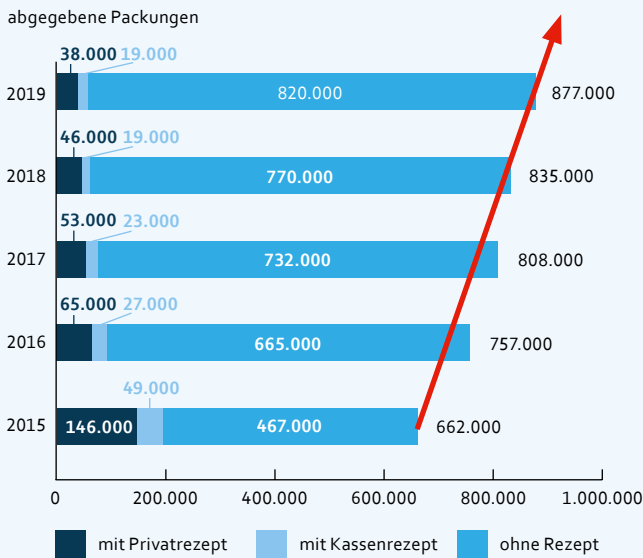
Seit einigen Jahren sind jedoch ein Umdenken und die zunehmend kritische Einstellung von Frauen gegenüber hormonellen Verhütungsmethoden feststellbar [1]. Eine große Rolle spielt dabei die Angst vor Nebenwirkungen, insbesondere dem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). So stellen Frauen mittlerweile vermehrt auf eine hormonfreie Kontrazeption um, beispielsweise durch Einsatz natürlicher Verhütungsmethoden [1].

Empirisch bildet sich die zunehmende Anti-Hormon-Einstellung der Frauen deutlich in den sinkenden Absatzzahlen für Kontrazeptiva in den öffentlichen Apotheken der letzten Jahren ab [2]. Gleichzeitig sind seit Entfallen der Rezeptpflicht für hormonelle Notfallkontrazeptiva im Jahr 2015 deutlich steigende Absatzzahlen dieser Präparate in öffentlichen Apotheken zu verzeichnen (● Abb. 1, links) [2]. Betrachtet man hingegen die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche (Abortio graviditatis) in Deutschland, so belegen Daten des Statistischen Bundesamtes, dass diese im Jahr 2016 zunächst sprunghaft anstieg, was insbesondere auf die Zunahme bei Frauen im Alter von 30 bis 45 Jahren zurückzuführen war. Seither bleiben die Fallzahlen auf einem stabilen Niveau von knapp über 100.000 Fällen jährlich (● Abb. 1, rechts) [3].

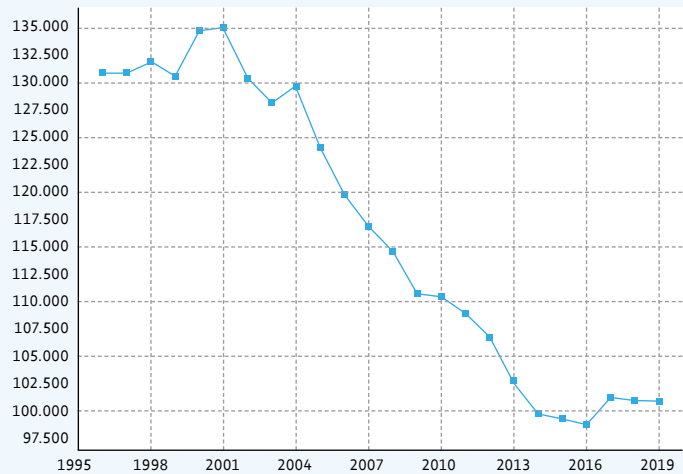
In der Gesellschaft ist eine zunehmend kritische Einstellung zu oralen Kontrazeptiva festzustellen

Abbildung 1
Steigende Absatzzahlen von Notfallkontrazeptiva [2] und Zunahme von Schwangerschaftsabbrüchen [3] in Deutschland

Absatz von Notfallkontrazeptiva in öffentlichen Apotheken



Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche in Deutschland



Mestranol führt zu stabilen Menstruationszyklen, erhöht aber gleichzeitig das Risiko für venöse Thromboembolien

DIE ENTWICKLUNGSGESCHICHTE DER „ANTI-BABY-PILLE“

Das erste überhaupt auf dem Markt verfügbare hormonelle, orale Kontrazeptivum Norethynodrel kam Anfang der 60er-Jahre auf den Markt. Es wurde im Labor des Chemikers und Schriftstellers Carl Djerassi entwickelt, seither gilt Djerassi als „Vater der Pille“. Das Präparat wies seinerzeit eine sehr gute Wirksamkeit hinsichtlich Kontrazeption und Zyklusstabilität auf, gleichzeitig traten jedoch gehäuft VTE auf [4]. Laboruntersuchungen ergaben, dass das verwendete Norethynodrel mit Mestranol verunreinigt war. Mestranol ist ein Prodrug, das im Körper zum eigentlichen Wirkstoff Ethinylestradiol (EE) metabolisiert wird [5].

Daran anschließend erfolgten Maßnahmen, die Pille hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit zu verbessern. Nach Extraktion von Mestranol blieb die gute kontrazeptive Wirkung von Norethynodrel erhalten und VTE traten nicht mehr auf [4]. Die durch Ethinylestradiol vermittelte Zyklusstabilität jedoch konnte nicht aufrechterhalten werden. Viele Frauen litten daher unter Dauerblutungen und lehnten das erneut auf den Markt gebrachte, gereinigte Präparat ab. In der Folge wurde Mestranol im Rahmen der Weiterentwicklung erneut zugesetzt, um die EE-vermittelte Zyklusstabilität wiederherzustellen.

Über die Jahre wurden Präparate mit immer geringerem Anteil an Ethinylestradiol entwickelt, um dessen dosisabhängig negativer Wirkung entgegenzuwirken. Während Norethynodrel anfangs noch 150 µg Mestranol (entsprechend 100 µg EE) enthielt, stehen heutzutage orale Kontrazeptiva mit einem EE-Anteil von 20 µg zur Verfügung [6]. Unterhalb dieser Dosierung kann eine Zyklusstabilität über orale Kontrazeption nicht gewährleistet werden. In vaginal anzuwendenden Präparaten konnte die Dosierung von EE weiterhin auf 15 µg gesenkt werden. Trotz dieser positiven Entwicklung ist die Angst vor den hormonellen Nebenwirkungen in der Gesellschaft nach wie vor vorhanden [1].

ÜBERSICHT DER UNTERSCHIEDLICHEN WIRKSTOFFE ZUR ORALEN KONTRAZEPTION

Die hormonelle Zusammensetzung oraler Kontrazeptiva ist vielseitig und variiert von Präparat zu Präparat. Während Monopräparate lediglich ein kontrazeptiv wirkendes Gestagen enthalten, beinhalten kombinierte Präparate zusätzlich ein zyklusstabilisierend wirkendes Östrogen.

Gestagene

Auf dem deutschen Markt sind aktuell 15 synthetische Gestagene, sogenannte Progestine, zur Kontrazeption verfügbar (● **Tab. 1**). Sie werden klassifiziert in

- Progesteronderivate,
- Testosteronderivate und ein
- Spironolactonderivat [7].

Im klinischen Alltag spielen vor allem die Partialwirkungen der Progestine eine Rolle.

- **Progesteron** weist neben seiner gestagenergen Wirkung eine leicht antiandrogene Partialwirkung auf [8]. Die zusätzlich antimineralecorticoide Partialwirkung ist im klinischen Alltag vernachlässigbar.
- **Levonorgestrel** wirkt gestagenerg [8]. Aufgrund der zusätzlichen, geringfügig androgenen Partialwirkung ist dieses Hormon für Frauen mit Haut-Haar-Problematik weniger geeignet.
- **Cyproteronacetat** vermittelt eine gestagenerge sowie partiell antiandrogene und glucocorticoide Wirkung [8]. Wichtig für die gynäkologische Praxis ist, dass das Dermatologikum nicht zur Kontrazeption zugelassen ist und in dieser Indikation nur off-Label verwendet wird.
- **Drospirenon** wirkt gestagenerg sowie partiell antiandrogen und antimineralecorticoide [8].

Lange Zeit wurde ein negativer gesundheitlicher Effekt der glucocorticoiden [9] und antimineralecorticoiden Partialwirkung vermutet [10]. Mittlerweile ist dies jedoch wissenschaftlich widerlegt [11]. Zusätzlich lassen Daten einer großen Metaanalyse die Vermutung zu, dass Gestagene kein erhöhtes Risiko für VTE darstellen könnten.

Gestagene wirken kontrazeptiv, ohne das Risiko für VTE zu erhöhen

Tabelle 1

Übersicht über die in Deutschland verfügbaren Gestagene (modifiziert nach [7])

PROGESTERONDERIVATE	TESTOSTERONDERIVATE
<ul style="list-style-type: none"> • Dydrogesteron • Medrogeston <p>17-OH-Progesteronderivate (Pregnane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chlormadinonacetat • Cyproteronacetat • Medroxyprogesteronacetat • Megestrolacetat <p>19-Nor-Progesteronderivate (Norpregnane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nestoron • Nomegestrolacetat • Trimegeston 	<p>Estrane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dienogest • Lynestrenol • Norethisteron • Norethynodrel <p>Gonane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desogestrel (Etonogestrel) • Gestoden • Levonorgestrel • Norgestimat (Norelgestromin)
SPIROLACTONDERIVAT	
<ul style="list-style-type: none"> • Drospirenon 	
PROGESTINE	
<ul style="list-style-type: none"> • Chlormadinonacetat • Cyproteronacetat (cave: Zulassung!) • Desogestrel • Dienogest • Drospirenon • Etonogestrel (nur Ring und Implantat) • Gestoden (auch Pflaster) • Levonorgestrel (auch IUS) • Lynestrenol • Medroxyprogesteronacetat (nur „3m“) • Nomegestrolacetat • Norelgestromin (nur Pflaster) • Norethisteron • Norethisteronenantat (nur „3m“) • Norgestimat 	

Östrogene wirken zyklusstabilisierend, haben aber keinen kontrazeptiven Effekt

Östrogene

Östrogene besitzen keine direkte kontrazeptive Wirkung. In kombinierten oralen Kontrazeptiva sind sie primär zur Zyklusstabilisierung enthalten. In Deutschland stehen derzeit drei verschiedene Östrogene zur Verfügung:

- Ethinylestradiol
- Estradiol
- Estradiolvalerat

Estradiolvalerat ist ein Prodrug von Estradiol und nach Abspaltung der Valeriansäure zu diesem identisch.

Neben der Zyklusstabilisierung besitzen Östrogene ebenso die folgenden Wirkungen:

- Stabilisierung des Endometriums
- Reduktion von Hämorrhagien
- Hemmung der Follikelreifung über eine negative Rückkopplung auf die Sekretion des follikelstimulierenden Hormons (FSH)
- Induktion der Progesteronrezeptor-Expression
- Verhinderung eines Östrogenmangels
- Vorbeugung von Osteoporosen

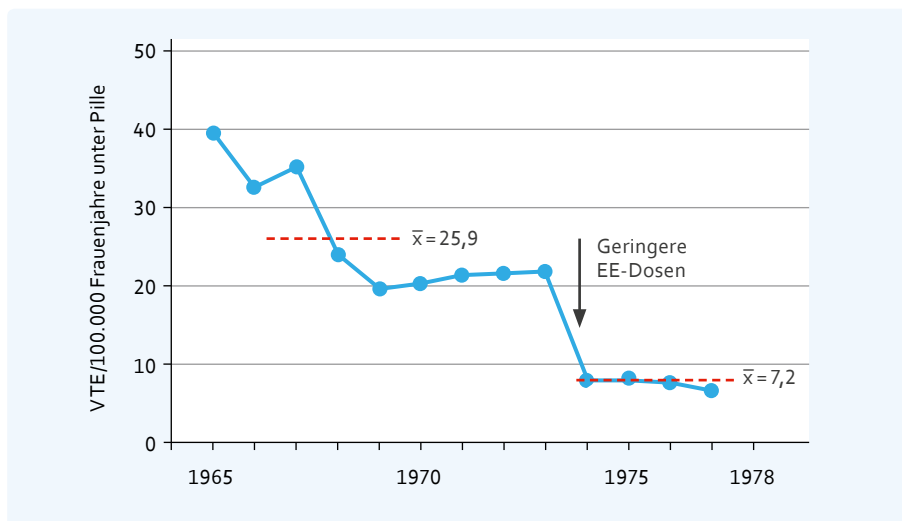
Ethinylestradiol

Ethinylestradiol ist aufgrund seiner Ethinylgruppe biochemisch stabil und zirkuliert über zehn bis 14 Passagen im enterohepatischen Kreislauf, bevor es metabolisiert wird. In diesem Prozess stimuliert EE unter anderem die Expression von Gerinnungsfaktoren in der Leber und induziert eine reversible Resistenz gegen das aktivierte Protein C (APC). Die APC-Resistenz stellt einen der bedeutendsten Risikofaktoren für VTE dar.

Weiterhin wird die Synthese des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) bis zu 600-fach gesteigert [13] und das VTE-Risiko weiter erhöht. Aufgrund seines ebenso Testosteron-bindenden Effektes weist SHBG positive dermatologische Wirkungen auf [14], wodurch gleichzeitig die Libido beeinträchtigt werden kann [15].

Korrelation zwischen Ethinylestradiol-Dosierung und venösen Thromboembolien

Durch eine Reduktion von Ethinylestradiol in den oralen Kontrazeptiva konnte die Inzidenz für VTE erheblich gesenkt werden (● **Abb. 2**) [16]. Ergebnisse einer dänischen Fall-Kontroll-Studie zeigen, dass eine Verringerung der EE-Dosis von 30 µg auf 20 µg das relative Risiko für VTE nochmals erheblich senken kann [17]. Diese Zahlen bestätigen, dass die EE-Dosierung in oralen Kontrazeptiva so niedrig wie möglich gehalten werden sollte.



Estradiol

Das bioidentische Östrogen 17-Beta-Estradiol wird mit einer Halbwertszeit von drei bis vier Minuten in der Leber metabolisiert. Ferner führt Estradiol zur Freisetzung von Stickoxid (NO) im Gefäßendothel, wodurch das Risiko einer APC-Resistenz gesenkt wird [18]. So belegen Studiendaten für ein Estradiol-haltiges Präparat eine statistisch signifikante Reduktion des APC-Resistenzrisikos im Vergleich zu einem EE-haltigen Präparat ($p < 0,001$) [18]. Zudem wird die SHBG-Synthese durch Estradiol nicht beeinflusst [13], und das VTE-Risiko ist bei diesen Präparaten nachweislich geringer [19].

MODULATION UND MULTIFAKTORIALITÄT BEI KOMBINATIONSPRÄPARATEN

In kombinierten oralen Kontrazeptiva ist Ethinylestradiol für das hohe VTE-Risiko verantwortlich, während Gestagene per se kein solches Risiko aufweisen. Progestine können jedoch die EE-Wirkung indirekt modulieren und so das VTE-Risiko beeinflussen (● **Abb. 3**) [20]. Einige Progestine wirken antagonistisch auf die Einflüsse von EE bezüglich Gerinnungssystem und APC-Resistenz. Andere Progestine verstärken hingegen diese Effekte und erhöhen somit noch weiter das VTE-Risiko. Zu den stark antagonistisch wirkenden Progestinen zählt Levonorgestrel.

Ethinylestradiol induziert eine reversible APC-Resistenz und steigert die Synthese von SHBG

Abbildung 2

Sinkende VTE-Inzidenz bei Verringerung der Ethinylestradiol-Dosierung in oralen Kontrazeptiva [16]; die rot gestrichelten Linien geben die mittleren Zahlen für die Jahre 1966 bis 1970 bzw. 1974 bis 1977 an.

Estradiol unterliegt einem im Vergleich zu Ethinylestradiol deutlich ausgeprägteren First-Pass-Effekt in der Leber

Gestagene wirken indirekt modulierend auf die Östrogenwirkung

Abbildung 3
Modulierender Effekt von Gestagenen auf die negativen Wirkungen von EE (modifiziert nach [20])

ETHINYLESTRADIOL	PROGESTINE
<p>→ Gerinnungsfaktoren Stimulation von</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrinogen • Prothrombin • vWF • F VII • F VIII, IX, X • F XII <p>→ APC-Resistenz Induktion einer reversiblen APC-Resistenz</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Starke Antagonisierung: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Androgene Partialwirkung ◦ LNG ◦ NET • Schwache Antagonisierung: <ul style="list-style-type: none"> ◦ GSD ◦ DSG ◦ NGM • Keine Antagonisierung: <ul style="list-style-type: none"> ◦ CMA ◦ CPA ◦ DRSP
<p>Gestagenkomponente von KOK beeinflusst das VTE-Risiko indirekt durch Modulation des EE-Effektes</p>	

Norgestimat und Drospirenon wirken hingegen nur leicht bzw. gar nicht antagonistisch, sodass in Kombinationspräparaten mit EE und diesen Progestinen ein erhöhtes VTE-Risiko zu erwarten wäre. Gemäß Studiendaten besteht jedoch kein Unterschied hinsichtlich des VTE-Risikos für Drospirenon im Vergleich zu Levonorgestrel jeweils in Kombination mit EE [19]. Dieses Ergebnis deutet auf eine multifaktorielle, über die indirekte Modulation hinausgehende Wechselwirkung zwischen Östrogenen und Progestinen hin, was wissenschaftlich bislang jedoch nicht belegt ist.

RISIKEN DER KONTRAZEPTIVA

Einen Überblick über die Risiken der unterschiedlich hormonellen und hormonfreien Kontrazeptiva bietet die Leitlinie zur Risikoklassifizierung von Kontrazeptiva der Weltgesundheitsorganisation (WHO, engl. World Health Organization) [21].

Gemäß der genannten Leitlinie können Kupferspiralen ohne Einschränkung verwendet werden (● **Abb. 4, dunkelgrüne Linie**). Reine Gestagenpräparate, die sogenannten Progesterone-Only Pills (POP), wie solche mit dem Wirkstoff Desogestrel, sind mit sehr geringem Risiko behaftet (● **Abb. 4, hellgrüne Linie**). Sie werden zumeist während der Stillzeit angewendet. Die Anwendung bei nicht stillenden Frauen wird in der gynäkologischen Praxis oftmals vernachlässigt, obgleich die Präparate auch in diesen Fällen eine sichere Kontrazeption erlauben. Kombinierte orale Kontrazeptiva (COC, engl. Combined Oral Contraceptives) sind aufgrund ihres Östrogenanteils mit einem hohen Risiko behaftet (● **Abb. 4, rote Linie**).

Obwohl Kupferspiralen seitens der WHO als risikofrei eingeordnet werden [21], sind auch bei dieser Kontrazeptionsmethode negative Wirkungen zu beachten [22]. Kupfer ist ein Schwermetall, das unter feuchten Bedingungen oxidiert und eine chronische Entzündung in einem inneren Organ hervorruft [22]. Die chronische Entzündung bewirkt eine Behinderung der Spermienaszension. Ferner wird auch die Nidation einer bereits befruchteten Eizelle verhindert. Nebenwirkungen der Kupferspirale sind

- eine oftmals stärker und schmerzhaft verlaufende Menstruation sowie
- ein erhöhtes Risiko für aufsteigende Infektionen.

RISIKOBEWERTUNG ORALER KONTRAZEPTIVA IN DER TÄGLICHEN PRAXIS

In Deutschland stehen zahlreiche orale Kontrazeptiva in unterschiedlichen Hormonkombinationen zur Verfügung. Aufgrund ihres unterschiedlichen Wechselwirkungs- und Nebenwirkungsprofils ist eine differenzierte Risikobeurteilung der einzelnen Präparate in der gynäkologischen Praxis unerlässlich.

Die kontrazeptive Wirkung der Kupferspirale basiert auf den entzündungsfördernden Eigenschaften des Schwermetalls

WHO								
CONDITION	COC	CIC	P/R	POP	DMPA NET-EN	LNG/ETG Implants	Cu-IUD	LNG-IUD
1 = initiation, C = continuation, BF = breastfeeding, NA = not applicable								
HISTORY OF PELVIC SURGERY (see postpartum, including caesarean section)	1	1	1	1	1	1	1	1
SMOKING								
a) Age < 35 years	2	2	2	1	1	1	1	1
b) Age ≥ 35 years								
i) < 15 cigarettes/day	3	2	3	1	1	1	1	1
ii) ≥ 15 cigarettes/day	4	3	4	1	1	1	1	1
OBESITY								
a) ≥ 30 kg/m ² BMI	2	2	2	1	1	1	1	1
b) Menarche to < 18 years and ≥ 30 kg/m ² BMI	2	2	2	1	DMPA=2 NET-EN=1†	1	1	1
BLOOD PRESSURE MEASUREMENT UNAVAILABLE	NA†	NA†	NA†	NA†	NA†	NA†	NA†	NA†
CARDIOVASCULÄR DISEASE								
MULTIPLE RISK FACTORS FOR ARTERIAL CARDIOVASCULAR DISEASE (such as older age, smoking, diabetes and hypertension)	3/4†	3/4†	3/4†	2†	3†	2†	1	2
HYPERTENSION								
a) History of hypertension where blood pressure CANNOT be evaluated (including hypertension during pregnancy)	3†	3†	3†	2†	2†	2†	2	2
b) Adequately controlled hypertension, where blood pressure CAN be evaluated	3†	3†	3†	1†	2†	1†	1	1
c) Elevated blood pressure levels (properly taken measurements)								
(i) systolic 140–159 or diastolic 90–99 mmHg	3	3	3	1	2	1	1	1
(ii) systolic ≥ 160 or diastolic ≥ 100 mmHg	4	4	4	2	3	2	2	2
d) Vascular disease	4	4	4	2	3	2	2	2
HISTORY OF HIGH BLOOD PRESSURE DURING PREGNANCY (where current blood pressure is measurable and normal)	2	2	2	1	1	1	1	1

† Please consult the tables in the text for a clarification to this classification

Über wesentliche Risiken wird unter anderem in den Rote-Hand-Briefen des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) informiert. So wird beispielsweise im Rote-Hand-Brief zu kombinierten hormonellen Kontrazeptiva das relative Risiko (RR) für VTE im Vergleich zum Standardpräparat Lenovogestrel ausgewiesen (● **Abb. 5**) [23]. Das jährliche Risiko wird bei Lenovogestrel-Anwenderinnen im Vergleich zu nicht schwangeren Nichtanwenderinnen etwa dreifach höher eingeschätzt (fünf bis sieben Fälle versus zwei Fälle pro 100.000 Frauen). Die Risiken für Norgestimat und Norethisteron sind vergleichbar zum Standardpräparat (RR 1,0). Dahingegen beträgt das RR bei Dienogest bereits 1,6. Für Estradiolpräparate liegen derzeit noch keine Daten vor.

Bei der Risikobewertung ist zu berücksichtigen, dass alltägliche Risikofaktoren wie Rauchen und Adipositas für die Entwicklung einer VTE eine wesentlich größere Rolle spielen als die orale Kontrazeption.

Abbildung 4

Risikoklassifizierung der WHO zu Kontrazeptiva (modifiziert nach [21])

- 1 = Verwendung ohne Einschränkung
- 2 = Die Vorteile überwiegen die Nachteile
- 3 = Die Nachteile überwiegen die Vorteile
- 4 = Hohes Risiko

Gestagen im KHK (Ethinylestradiol-haltiges Kombinationspräparat, sofern nicht anders angegeben)	Relatives Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel	Geschätzte Inzidenz (pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr)
Nichtschwangere Nichtanwenderinnen	–	2
Levonorgestrel	Referenz	5–7
Norgestimat/Norethisteron	1,0	5–7
Dienogest	1,6	8–11
Gestoden/Desogestrel/Drospirenon	1,5–2,0	9–12
Etonogestrel/Norelgestromin	1,0–2,0	6–12
Chlormadinon/Nomegestrolacetat (E2)	Noch zu bestätigen ¹	Noch zu bestätigen ¹

Abbildung 5

Rote-Hand-Brief des BfArM zu kombinierten hormonellen Kontrazeptiva [23]

E2: Estradiol

¹Um aussagekräftige Daten für das Risiko dieser Präparate erheben zu können, werden weitere Studien durchgeführt.

Zielsetzung einer Kontrazeptionsberatung ist die Identifikation der für die Frau individuell optimalen Kontrazeptionsmethode

Zum Gesprächsalgorithmus einer suffizienten Kontrazeptionsberatung gehört neben der zielgerichteten und objektiven Aufklärung auch die individuelle Risiko-Nutzen-Bewertung

LEITFADEN FÜR DIE KONTRAZEPTIONSBERATUNG

Beratungsgespräche zur Kontrazeption stellen eine der wesentlichen Aufgaben in der gynäkologischen Praxis dar. Die Zielsetzung liegt dabei in der Identifikation der für die Frau individuell optimalen Kontrazeptionsmethode. Voraussetzung dafür ist eine objektive Aufklärung, um möglicherweise vorhandenen Ängsten, beispielsweise vor den Nebenwirkungen hormoneller Präparate, entgegenzuwirken. Dies kann nur in einem engen und vertrauensvollen Dialog erfolgen.

Orientierung zu den Inhalten eines Beratungsgesprächs bieten unter anderem

- das Leitlinienprogramm zur hormonellen Empfängnisverhütung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe [24],
- die Aktuellen Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption des Zürcher Gesprächskreises [25] sowie
- das Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten [26].

GESPRÄCHSALGORITHMUS EINER KONTRAZEPTIONSBERATUNG

Der Gesprächsalgorithmus einer Kontrazeptionsberatung umfasst die Gesprächseröffnung, die zielgerichtete und objektive Aufklärung, eine individuelle Risiko-Nutzen-Bewertung sowie die finale Festlegung einer Kontrazeptionsmethode.

Gesprächsbeginn

Die Gesprächseröffnung besteht aus der Erfassung von

- subjektiven Ängsten und deren Ursachen,
- möglichen Vorurteilen oder Fehlinformationen sowie
- bisherigen Erfahrungen der Frau mit Kontrazeptiva.

Wichtig ist, an dieser Stelle die Patientin frei zu Wort kommen zu lassen. Ängste müssen ernst genommen werden, auch wenn sie auf falschen Informationen basieren.

Zielgerichtete und objektive Aufklärung

Bezugnehmend auf die Äußerungen der Frau erfolgt im nächsten Schritt die zielgerichtete Aufklärung. Im engen Dialog wird objektiv über die Möglichkeiten und Grenzen sämtlicher verfügbaren Kontrazeptionsmethoden und -präparate informiert.

Gleichzeitig ist die Thematisierung der Nebenwirkungen von Hormonpräparaten von besonderer Bedeutung, da die Behandlung nicht aufgrund einer Erkrankung erfolgt und die Gesundheit der Frauen durch die Kontrazeptiva nicht beeinträchtigt werden soll. Insbesondere die positiven und negativen Effekte der Östrogene in Kombinationspräparaten sind herauszustellen. Durch die klare und objektive Darstellung der einzelnen Methoden sollen Ängste und Vorurteile abgebaut werden. Persönliche Präferenzen des beratenden Arztes/der beratenden Ärztin dürfen hier keine Rolle spielen.

Individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung

In einer ausführlichen Anamnese werden familiäre Prädispositionen für Thrombosen oder Schlaganfälle sowie vorliegende Risikofaktoren wie Adipositas oder Rauchen erfasst. Frauen mit generell hohem VTE-Risiko sollte an dieser Stelle von kombinierten oralen Kontrazeptiva abgeraten werden.

Für die Wahl einer passenden Kontrazeptionsmethode sind neben dem individuellen Risikoprofil die persönlichen Präferenzen der Frau relevant:

- Wunsch nach wirksamer Kontrazeption
- Wunsch nach einer bestimmten Methode
- Wunsch nach Zyklusstabilität
- Wunsch nach Zusatznutzen, z. B. dermatologisch

Festlegung einer Kontrazeptionsmethode

Besteht Interesse an einer bestimmten Kontrazeptionsmethode, sind zunächst die verfügbaren Darreichungsformen zu erläutern, wie

- Tabletten,
- Pflaster,
- Spritzen,
- Oberarmimplantate oder
- Spiralen.

Wichtig für die letztendliche Festlegung einer Kontrazeptionsmethode ist, dass die Entscheidung im Konsens mit der Frau gefällt wird.

FAZIT

- In Deutschland stehen zahlreiche hormonelle Kontrazeptiva mit unterschiedlichen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofilen zur Verfügung. Obwohl die hormonellen Nebenwirkungen im Vergleich zu früheren Generationen der „Anti-Baby-Pille“ mittlerweile deutlich reduziert wurden, hat sich in den letzten Jahren eine Anti-Hormon-Einstellung entwickelt. Die kontroverse Haltung vieler Frauen zu hormonhaltigen Kontrazeptiva hat einen zunehmenden Wechsel zu hormonfreien, möglicherweise weniger wirksamen Alternativen zur Folge. Weiterhin ist ein Anstieg an Schwangerschaftsabbrüchen sowie des Absatzes an Notfallkontrazeptiva zu beobachten.
- In der gynäkologischen Praxis ist eine intensive Kontrazeptionsberatung der Frauen essenziell. Durch objektive Aufklärung über die Möglichkeiten und Grenzen der unterschiedlichen Kontrazeptionsmethoden soll vermittelt werden, dass moderne orale Kontrazeptiva eine sichere Kontrazeptionsmethode darstellen. Um die Angst vor eventuellen Nebenwirkungen zu relativieren, ist die konkrete Erläuterung der Hormonwirkungen vor dem Hintergrund des individuellen Risikoprofils der Frau essenziell.

Autor

Dr. med. Ludwig N. Baumgartner
Facharzt für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Marienplatz 3
85354 Freising

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Aristo Pharma GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: Africa Studio – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich. Scannen Sie den untenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



REFERENZEN

1. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). Verhütungsverhalten Erwachsener. Ergebnisse der Repräsentativbefragung 2018. 2018; Available from: <https://publikationen.sexualaufklaerung.de/fileadmin/redakteur/publikationen/dokumente/13317300.pdf> (aufgerufen am 05.10.2020).
2. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (BDA). Die Apotheke – Zahlen, Daten, Fakten 2020. 2020.
3. Statistisches Bundesamt. Schwangerschaftsabbrüche. 2020; Available from: www.destatis.de (aufgerufen am 27.08.2020).
4. Bolt, H.M. Orale Kontrazeption und Stoffwechselwirkungen, in Gestagene in oralen Kontrazeptiva. 1984, Springer, Berlin, Heidelberg. p. 2–4.
5. Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI). CHEBI:6784 – mestranol. 2018; Available from: <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:6784> (aufgerufen am 05.10.2020).
6. Gelbe Liste. Pharmindex. Ethinylestradiol 20 µg + Levonorgestrel 100 µg Tabletten. Available from: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Ethinylestradiol-20-g-Levonorgestrel-100-g-Tabletten-Zum-Einnehmen_26aeaaf5-2106-47e4-a00e-28d9f8ba829b?scope=produkt_2834 (aufgerufen am 05.10.2020).
7. Leidenberger, F., Strowitzki, T., Ortmann, O. Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. 2014, Berlin: Springer-Verlag GmbH.
8. Mueck, A.O., Sitruk-Ware, R., Nomegestrol acetate, a novel progestogen for oral contraception. *Steroids*, 2011; 76(6): 531–9.
9. Birkhäuser, M. Klinische Bedeutung von gestagenen Partialwirkungen. *Gynäkologische Endokrinologie*, 2006; 4(1): 52–64.
10. van Hylckama Vlieg, A., et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*; 2009. 339: b2921.
11. Dinger, J.C., Heinemann, L.A., Kühl-Habich, D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*, 2007;75(5): 344–54.
12. Mantha, S., et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*, 2012; 345: e4944.
13. Mashchak, C.A., et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol*, 1982; 144(5): 511–8.
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Leitlinie Behandlung der Akne (S2k-Level, AWMF-Registry No. 013/017 Stand: 01.12.2010 in Überarbeitung, gültig bis 01.12.2015). 2011; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-017I_S2k_Behandlung_der_Akne_2011-abgelaufen.pdf (aufgerufen am 05.10.2020).
15. Graham, C.A., et al. Does oral contraceptive-induced reduction in free testosterone adversely affect the sexuality or mood of women? *Psychoneuroendocrinology*, 2007; 32(3): 246–55.
16. Böttiger, L.E., et al. Oral contraceptives and thromboembolic disease: effects of lowering oestrogen content. *Lancet*, 1980; 1(8178): 1097–101.
17. Lidegaard, Ø., Edström, B., Kreiner, S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*, 2002; 65(3): 187–96.
18. Klipping, C., et al. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs*, 2011; 11(2): 159–70.
19. Dinger, J., Do Minh, T., Heinemann, K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*, 2016;94(4): 328–39.
20. Birkhäuser, M., et al. Aktuelle Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption – 44. Arbeitstreffen des „Zürcher Gesprächskreises“ vom Mai 2010. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie*, 2011; 21(1): 17–25.
21. World Health Organization (WHO). WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, in Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 2015: Geneva.
22. Tramontana, A. Die Mädchensprechstunde: Kontrazeption Teil V – Intrauterine Kontrazeption ohne Hormone: Kupferspirale-Kupferkette, Kupferperlen-Ball. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie* 2016; 26(1): 24–6.
23. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Kombinierte hormonale Kontrazeptiva – Dienogest/Ethinylestradiol: Informationen über ein leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) bei Frauen, die Dienogest/Ethinylestradiol anwenden, im Vergleich zu Anwenderinnen von Levonorgestrel/Ethinylestradiol-Kombinationen, welche mit einem niedrigeren Risiko verbunden sind. 2018; Available from: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2018/20181212.pdf> (aufgerufen am 27.08.2020).
24. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Hormonal Contraception. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S3-Level, AWMF Registry No. 015/015, November 2019) 2019; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-015I_S3_Hormonelle_Empfaengnisverhuetzung_2020-01.pdf (aufgerufen am 27.08.2020).
25. Birkhäuser, M., et al. 64. Arbeitstreffen des Zürcher Gesprächskreises Juni 2020. Aktuelle Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption 2020; Available from: http://www.zuercher-kreis-hormone.eu/downloads/2019/10%20gebote%20pille%20zgk%20Mai%202019_sc.pdf (aufgerufen am 05.10.2020).
26. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten. *Bundesgesetzblatt*, 2013; 1(9).

CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zur Entwicklung ungewollter Schwangerschaften in Deutschland ist richtig?

- Seit Freigabe der Rezeptpflicht für Notfallkontrazeptiva ist der Absatz dieser Präparate in öffentlichen Apotheken rückläufig.
- Das Statistische Bundesamt erfasst jährlich mehr als 200.000 Schwangerschaftsabbrüche.
- Die Anzahl an Schwangerschaftsabbrüchen steigt seit 2016 kontinuierlich an.
- Der Anteil an Schwangerschaftsabbrüchen ist bei Frauen aller Altersklassen stark angestiegen.
- Der Anteil an Schwangerschaftsabbrüchen ist bei Frauen der Altersklasse von 30 bis 45 Jahren stark angestiegen.

? Welche Aussage zur Entwicklungsgeschichte der oralen Kontrazeptiva ist falsch?

- Das erste auf dem Markt verfügbare orale Kontrazeptivum war das im Labor von Carl Djerassi entwickelte Norethynodrel.
- Norethynodrel wies neben einer guten kontrazeptiven Wirkung auch starke Nebenwirkungen auf, was auf eine Verunreinigung mit Mestranol zurückgeführt werden konnte.
- Nach Aufreinigung und vollständiger Beseitigung von Mestranol aus dem Präparat blieb die gute kontrazeptive Wirkung erhalten, es wurden keine Nebenwirkungen mehr festgestellt. Norethynodrel wurde erfolgreich erneut auf den Markt gebracht.
- Es wurde festgestellt, dass Mestranol, ein Prodrug von Ethinylestradiol, eine zyklusstabilisierende Wirkung vermittelt.
- Im Lauf der Zeit konnte die Konzentration an Ethinylestradiol in oralen Kontrazeptiva von ursprünglich 150 µg auf 20 µg gesenkt werden, ohne die zyklusstabilisierende Wirkung zu gefährden.

? Welche Aussage ist richtig? Synthetische Gestagene, sogenannte Progestine, sind Bestandteil oraler Kontrazeptiva. Sie ...

- vermitteln eine kontrazeptive und zyklusstabilisierende Wirkung.
- werden systematisch in Progesteronderivate, Testosteronderivate und in ein Spironolactonderivat unterteilt.
- weisen unterschiedliche Partialwirkungen auf; für den klinischen Alltag ist unter anderem die glucocorticoide Wirkung von Progesteron relevant.

- vermitteln über ihre Partialwirkungen negative gesundheitliche Effekte, wie mittlerweile wissenschaftlich belegt wurde.
- sind für das erhöhte VTE-Risiko in oralen Kontrazeptiva verantwortlich.

? Welche Aussage zu Östrogenen in oralen Kontrazeptiva ist falsch?

- Östrogene sind nicht für die kontrazeptive Wirkung notwendig.
- Östrogene wirken stabilisierend auf das Endometrium, hemmen die Follikelreifung und steigern die Expression von Progesteronrezeptoren.
- Ethinylestradiol unterliegt einem im Vergleich zu Estradiol verminderten First-Pass-Effekt in der Leber. Dies bewirkt neben einer irreversiblen APC-Resistenz auch die Steigerung der SHBG-Synthese.
- Die VTE-fördernde Wirkung von Ethinylestradiol ist dosisabhängig. Deshalb kann die Inzidenzrate für VTE über eine Verringerung der Ethinylestradiol-Konzentration in oralen Kontrazeptiva deutlich gesenkt werden.
- Im Gegensatz zu Ethinylestradiol wirkt Estradiol über eine Freisetzung von Stickoxid einer APC-Resistenz entgegen.

? Welche Aussage ist richtig? In Kombinationspräparaten mit Gestagen- und Östrogenkomponenten spielen modulierende Wechselwirkungen eine Rolle. Dabei ...

- wirken einige Gestagenkomponenten antagonistisch, andere hingegen agonistisch auf die VTE-fördernde Wirkung von Estradiol.
- wird der modulierende Effekt der Gestagene über eine direkte Wirkung vermittelt.
- wurde für Levonorgestrel und Drospirenon ein agonistischer Effekt nachgewiesen.
- beeinflussen weitere, möglicherweise multifaktorielle Wechselwirkungen die Modulation nicht.
- ist das VTE-Risiko für Kombinationspräparate mit antagonistisch wirkender Gestagenkomponente nicht zwangsläufig niedriger als bei Präparaten mit nicht antagonistisch wirkender Gestagenkomponente.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage hinsichtlich der Risiken verschiedener Kontrazeptiva trifft nicht zu?

- Die Kontrazeption über eine Kupferspirale wird gemäß Leitlinie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in der Kategorie 1 klassifiziert, die Anwendung ist demnach ohne Einschränkung zu empfehlen.
- Bei Anwendung einer Kupferspirale kann es zu stärkeren und schmerzhaft verlaufenden Menstruationen kommen, weiterhin steigt das Infektionsrisiko.
- Die Einnahme reiner Gestagenpräparate ist nach Einschätzung der WHO mit nur geringen Risiken verbunden.
- Kombinierte orale Kontrazeptiva werden von der WHO in Kategorie 3 klassifiziert, die Nachteile überwiegen demnach die Vorteile.
- Die Leitlinie der WHO zur Risikoklassifizierung von Kontrazeptiva beinhaltet eine Klassifizierung in drei Kategorien.

? Ist eine differenzierte Risikobewertung der unterschiedlichen oralen Kombinationspräparate wichtig? Welche Antwort ist richtig?

- Nein, da in allen Kombinationspräparaten dieselben Hormone enthalten sind.
- Nein, denn auf dem deutschen Markt ist nur ein kombiniertes orales Kontrazeptivum verfügbar.
- Ja, denn der Rote-Hand-Brief zu kombinierten hormonellen Kontrazeptiva des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) weist für Estradiol-haltige Präparate ein erhöhtes VTE-Risiko aus.
- Ja, denn das relative VTE-Risiko ist bei Kombinationspräparaten mit Norgestimat und Norethisteron im Vergleich zum Standardpräparat mit Lenovogetrel um das 1,6-Fache erhöht.
- Ja, denn das Nebenwirkungsspektrum der verschiedenen Östrogen- und Gestagenkombinationen unterscheidet sich.

? Welcher Faktor spielt in der täglichen Praxis keine Rolle?

- Die persönliche Präferenz des Arztes/der Ärztin hinsichtlich einer bestimmten Kontrazeptionsmethode.
- Die differenzierte Risikobewertung der verschiedenen Kombinationspräparate zur oralen Kontrazeption.
- Informationen aus den Rote-Hand-Briefen des BfArM.
- Die Berücksichtigung individueller Risikofaktoren wie Adipositas oder Rauchen für die Entstehung von VTE.
- Ein reines Gestagenpräparat, die sogenannte „Stillpille“, stellt auch außerhalb der Stillzeit eine gute und sichere Option zur Kontrazeption dar.

? Welche Aussage ist richtig? Als Informationsquellen zu den Inhalten einer Kontrazeptionsberatung dienen ...

- das Leitlinienprogramm zur hormonellen Empfängnisverhütung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe, die aktuellen Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption des Basler Gesprächskreises sowie das Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten.
- das Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten, das Leitlinienprogramm zur hormonellen Empfängnisverhütung der Deutschen, Niederländischen und Schweizerischen Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie die aktuellen Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption des Zürcher Gesprächskreises.
- das Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten, das Leitlinienprogramm zur hormonellen Empfängnisverhütung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie die aktuellen Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption des Zürcher Gesprächskreises.
- das Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten, das Leitlinienprogramm zur hormonfreien Empfängnisverhütung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie die aktuellen Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption des Zürcher Gesprächskreises.
- das Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten, das Leitlinienprogramm zur hormonellen Empfängnisverhütung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Kontrazeption sowie die aktuellen Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption des Zürcher Gesprächskreises.

? Welche Aussage zum Ablauf einer Kontrazeptionsberatung ist falsch?

- Zu Gesprächsbeginn sollte die Frau ihre persönlichen Ängste und Erfahrungen zu den verschiedenen Kontrazeptionsmethoden frei äußern.
- Die Frau ist objektiv über die verschiedenen verfügbaren Kontrazeptionsmethoden aufzuklären.
- Die Nebenwirkungen der verschiedenen oralen Kontrazeptiva sollten im Gespräch klar erläutert werden.
- Die individuelle Risiko-Nutzen-Bewertung besteht aus der Familienanamnese.
- Die letztendliche Entscheidung über eine Kontrazeptionsmethode und Darreichungsform muss im Konsens und unter Berücksichtigung der persönlichen Präferenzen der Frau getroffen werden.