

Antikonzeptiva

Kombinierte orale Kontrazeptiva, Intrauterinpressare

G. Merki-Feld, M. Münch

Einführung

Der folgende Artikel kann aus Platzgründen nur einen Überblick geben über die am häufigsten angewandten Kontrazeptiva und die wichtigsten Aspekte bei der Anwendung. Der erste Teil dieses Artikels befasst sich mit den kombinierten Pillen und den Intrauterinspiralen. In Teil 2 wird auf die Gestagenmethoden eingegangen. Die Sterilisation und das Präservativ als häufig angewandte Methoden werden nur erwähnt. Hingewiesen sei hier auf die Doppelfunktion des Präservativs: Kontrazeptive Wirkung und Schutz vor sexuell übertragbaren Erkrankungen.

Bei der Kontrazeptionsberatung trägt die ausführliche Information über die zur Verfügung stehenden Methoden und die diversen Applikationsweisen dazu bei, dass die für den Einzelfall optimale Antikonzeptionsmethode gefunden werden kann. Von ärztlicher Seite ist die Erhebung der Eigen- und Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse unerlässlich.

Dr. med. Gabriele S. Merki-Feld
Klinik für Endokrinologie
Department für Frauenheilkunde
Universitätsspital
CH-8091 Zürich

Auch die verschiedenen Möglichkeiten zur Interzeption (z.B. Pille danach) sollten angesprochen werden. Das individuelle Risiko für sexuell übertragbare Erkrankungen ist abzuschätzen und die Patientin zu beraten, wie sie sich schützen kann.

Kombinierte orale Kontrazeptiva

Kombinierte orale Kontrazeptiva enthalten Ethinylestradiol und ein synthetisches Gestagen der zweiten oder dritten Generation. Mikropillen sind solche kombinierten oralen Kontrazeptiva, die einen Ethinylestradiolgehalt von weniger als 50 µg haben. Sie sind zu unterscheiden von den Minipillen, welche nur ein Gestagen enthalten und deren Einnahme nicht assoziiert ist mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos. Seit etwa einem Jahr sind niedrigstdosierte kombinierte orale Kontrazeptiva mit 15 µg Ethinylestradiol auf dem Markt. Die kontrazeptive Sicherheit ist trotz Dosisreduktion vergleichbar mit den älteren Präparaten (Tab. 1).

Wirkungsmechanismus

Kombinierte orale Kontrazeptiva wirken kontrazeptiv, indem sie durch Hemmung der Gonadotropinsekretion den Eisprung unterdrücken. Zudem wirken das unter der Pille veränderte Endometrium und der schlecht penetrierbare Zervixschleim einer Befruchtung und Nidation entgegen.

Anwendung

Die meisten Anwenderinnen der Mikropille sind junge Frauen, die noch nicht geboren haben, und eine sichere Antikonzeption wünschen. Vor Verschreibung der Mikropille sollte eine gynäkologische Untersuchung erfolgen mit Blutdruckkontrolle und ausführlicher Anamnese. Eine zweite Konsultation drei Monate nach Neuverschreibung kombinierter oraler Kontrazeptiva dient der erneuten Blutdruckkontrolle und der Evaluation von Nebenwirkungen. Bestehen keine Probleme, erfolgen die weiteren Untersuchungen jährlich.

Bei der Verschreibung kombinierter oraler Kontrazeptiva sollte so niedrig wie möglich dosiert werden. Ausgenommen von dieser Regel sind Adolescentinnen, bei denen wegen der noch nicht entwickelten peak bone mass Pillenpräparate mit 30–35 µg Ethinylestradiol zu bevorzugen sind.

Kontraindikationen

Die meisten Kontraindikationen (Tab. 2) gegenüber oralen Kontrazeptiva lassen sich anamnestisch ausschliessen. Sie umfassen vor allem kardiovaskuläre Risiken in der Eigen- und Familienanamnese (Tab. 3). Alter über 35 Jahre ist

Tabelle 1. Kontrazeptive Sicherheit verschiedener Methoden.

Kontrazeptionsmethode	Pearl-Index (Schwangerschaften / 100 Frauenjahre)
Mikropille (<50 µg Ethinylestradiol)	0,2–0,4
<i>Gestagene</i>	
Minipille (Exlutona, Micronovum, Microlut®)	0,2–2,5
Ovulationshemmende Gestagenpille (Cerazette®)	0,1–0,4
Dreimonatsspritze (Depo-Provera®)	0,1–1
Gestagenimplantat (Implanon®)	0–0,1
<i>Intrauterinpressare (IUP)</i>	
Gynefix®	1,0–1,5
Multiload 375®	0,5–0,7
Nova T 380®	0,2–0,5
Gestagen-IUP (Mirena®)	0,1–0,2
Kondom	0,9–14
Sterilisation/Vasektomie	0–0,5

als eigenständiger Risikofaktor anzusehen. Eine Thrombose in der Eigenanamnese ist eine absolute Kontraindikation für Pillen mit Ethinylestradiol. Bestehen Thrombosen in der Familien-

anamnese, so ist abzuklären, ob bei der Patientin eine hereditäre Gerinnungsstörung vorliegt. Besteht eine Thrombophilie, so sind kombinierte orale Kontrazeptiva absolut kontraindiziert, aber auch wenn die Familienanamnese positiv ist und keine Gerinnungsstörung vorliegt, ist das Risiko für eine Thrombose unter der Mikropille leicht erhöht und somit sorgfältig abzuwägen, ob eine kombinierte Pille verschrieben werden sollte. Rauchen erhöht vor allen Dingen zusammen mit dem Risikofaktor Alter die Gefahr für einen zerebralen Insult oder einen Myokardinfarkt unter der Pille [1–4]. Die hohe Mortalität, mit der diese Ereignisse assoziiert sind (Tab. 4), verdeutlicht, wie wichtig es ist, Risikofaktoren zu beachten. Pillenanwendung bei Frauen mit Migräne (mit und ohne Aura) erhöht das relative Risiko für einen ischämischen Insult um das 13fache [5, 6]. Migräne mit Aura ist auch bei jungen Frauen als absolute Kontraindikation für kombinierte Pillen anzusehen. Dagegen darf jungen Nichtraucherinnen mit einer einfachen Migräne die Pille verschrieben werden. Bei Verschlechterung der Migräne oder Neuauftreten einer Migräne müssen kombinierte orale Kontrazeptiva abgesetzt werden. Die Blutdruckkontrolle bei Pillenanwenderinnen ist wichtig, um eine durch die Pille induzierte oder spontan neu aufgetretene Hypertonie zu erkennen. Hypertonie erhöht das kardiovaskuläre Risiko unter Pilleneinnahme altersabhängig um das 3–10fache [7].

Tabelle 2. Kontraindikationen kombinierter oraler Kontrazeptiva.

Absolute Kontraindikationen	Status nach Herzinfarkt, Thrombose, zerebralem Insult
	Herzerkrankungen: Kardiomyopathien, Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen
	Hereditäre Thrombophilie
	Hyperhomozysteinämie
	Migräne mit Aura, Migränetherapie mit Ergotaminen
	Lebererkrankungen: Hepatitis, Zirrhose, Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, Cholestase, Leberadenom, Status nach Schwangerschaftslebererkrankung
	Akute Porphyrie
	Diabetes mit Gefässkomplikationen
	Schwere Fettstoffwechselstörung
	Lupus erythematodes
	Hormonabhängige Tumoren (Mammakarzinom)
	Längere Immobilisation
	Schwangerschaft
	Vorliegen mehrerer relativer Kontraindikationen
	Relative Kontraindikationen
Hypertonie	
Herzvitien	
Hyperlipidämien	
Diabetes mellitus	
Thrombophlebitis	
Nikotin	
Adipositas	
Migräne	
Epilepsie	
Porphyrie	
Otosklerose	

Benefits

Den Risiken durch die Pilleneinnahme stehen eine Reihe von Benefits gegenüber. So treten bei Pillenanwenderinnen das Ovarial- und Endometriumskarzinom seltener auf [8]. Gutartige Brustkrankungen werden positiv beeinflusst. Die gynäkologische Anamnese gibt Hinweise dafür, ob eine Dysmenorrhoe, Hypermenorrhoe oder Neigung zu Ovarialzysten besteht. Diese gynäkologischen Probleme können durch die kombinierte Pille therapiert werden.

Alle kombinierten oralen Kontrazeptiva haben eher einen positiven Effekt auf Haut und Haare. Bei starker Akne oder Androgenisierungerscheinungen sind Präparate mit einem antiandrogenen Gestagen (Cyproteronazetat) vorzuziehen.

Häufige Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen verschwinden nach längerer Einnahme spontan. Bei Neuauftreten von ernsthaften Nebenwirkungen, wie Migräne, Thrombose, Herzinfarkt, zerebralem Insult und Hypertonie, sind kombinierte orale Kontrazeptiva sofort abzusetzen.

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über das kardiovaskuläre Risiko unter der kombinierten Pille. Letzteres setzt sich zusammen aus den Risiken für Thrombose, Herzinfarkt, hämorrhagischen und ischämischen Insult. Die bisher vorliegen-

Tabelle 3. Faktoren, die das kardiovaskuläre Risiko im Zusammenhang mit der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva erhöhen.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Zustand nach: Thrombose, Embolie, Herzinfarkt, Schlaganfall
	Hereditäre Thrombophilien
	Alter >35 Jahre
	Hypertonie
	Nikotin
	Migräne
	Hyperhomozysteinämie
	Diabetes mit Gefässveränderungen
	Lupus erythematodes

den Studien beziehen sich fast ausschliesslich auf Präparate mit 30–35 µg Ethinylestradiol. Somit kann nicht definitiv Stellung genommen werden zu der Frage, ob die weitere Dosisreduktion auf 20 µg und 15 µg Ethinylestradiol in den letzten Jahren das kardiovaskuläre Risiko unter der Mikropille weiter reduziert. Die Inzidenz an kardiovaskulären Ereignissen ist mit 51–142 pro Million Frauenjahre (Mill. FJ) bei Frauen im reproduktiven Alter niedrig [7]. Die Einnahme der Mikropille erhöht das kardiovaskuläre Risiko um den Faktor 2–3. Das individuelle Risiko steigt mit zunehmendem Alter und multipliziert sich mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (Tab. 4). Die Faktoren Alter 40–44 Jahre, Pille und Rauchen sind mit einer Risikoerhöhung um den Faktor 12 assoziiert [7]. Falls ein oder mehrere Risikofaktoren vorliegen, ist die Mikropille absolut oder relativ kontraindiziert. Dies gilt auch für die neuen niedrigdosierten Präparate mit 15 µg Ethinylestradiol. Mögliche Alternativen mit auch hoher kontrazeptiver Sicherheit wären hier Gestagenmethoden, Intrauterinpressare oder die Sterilisation bei abgeschlossener Familienplanung. Blutungsstörungen oder auch eine Amenorrhoe treten unter den niedrigdosierten Präparaten häufiger auf. Trotzdem sollte jeweils eine organische Ursache ausgeschlossen werden. Infekte (Chlamydien) manifestieren sich häufig zuerst als Metrorrhagie unter der Pille. Weitere Ursachen für Blutungsstörungen können Einnahmefehler sein, Schwangerschaft (EUG) oder Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Findet man keine Ursache für die Blutungsstörun-

gen, ist es sinnvoll, auf eine Mikropille mit höherer Ethinylestradioldosis zu wechseln. Besteht längerfristig eine Mastodynie, so kann versucht werden, ein Präparat mit möglichst niedriger Östrogendosis (15 µg Ethinylestradiol) und gleichzeitig ausreichender Suppression des Ovars einzusetzen. Monophasenpräparate sind hier günstiger, weil sie ein konstanteres Hormonprofil gewährleisten. Kopfschmerzen in der Pillenpause bessern sich in der Regel unter Präparaten mit verkürztem pillenfreien Intervall (15 µg Ethinylestradiol) oder durch einen Wechsel des Einnahmeregimes (durchgehende Pilleneinnahme für 3 Monate, dann 7 Tage Pause). Berichten Frauen unter der Mikropille über eine verminderte Libido, so ist es möglich, entweder die Ethinylestradioldosis zu erhöhen, oder als Gestagen Levonorgestrel oder Norethisteron einzusetzen.

Intrauterinpressar

Der Gebrauch des Intrauterinpressars (IUP) von 85 Millionen Frauen weltweit unterstreicht die grosse Bedeutung dieser Kontrazeptionsmethode. Bei korrekter Anwendung ist das moderne IUP eine zuverlässige nebenwirkungsarme Verhütungsmethode, die das sexuelle Erleben nicht beeinträchtigt. Intrauterinpressare werden vorzugsweise angewandt bei Frauen, die bereits geboren haben und keine hormonellen Methoden anwenden möchten. Häufig bestehen auch Kontraindikationen gegenüber kombinierten oralen Kontrazeptiva, wie Rauchen, Alter oder Hypertonie.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die in der Schweiz am häufigsten verwendeten IUP und deren kontrazeptive Sicherheit. Diese ist bei einigen Pessartypen vergleichbar mit hormonalen Methoden. Kupferspiralen der Drittgeneration mit einem Kupfergehalt von 350–380 mm² wie das Multiload 375[®] und das Nova T 380[®] verfügen im Vergleich zu älteren Zweitgenerations-Kupferpressaren über einen günstigeren Pearl-Index und eine geringere Rate an Unterleibsinfektionen (PID) [9, 10].

Wirkungsmechanismus

Kupferpressare induzieren eine Fremdkörperreaktion im Endometrium, die zu einer sterilen Entzündung mit Gewebsschädigung und kleinen Nekrosen führt. Die Freisetzung von Kupfer-Ionen ins Uteruscavum bewirkt eine vermehrte Prostaglandinsynthese, die zusammen mit der Ausschüttung zytotoxischer Zytokine einen spermiziden Effekt hat. Die Fremdkörperreaktion kann zur verstärkten und verlängerten Menstruation bei der Pessarträgerin führen. Das Levonorgestrel-IUP (Mirena[®]) setzt über die Dauer von 5 Jahren Gestagen in das

Tabelle 4.
Inzidenz und Mortalität an kardiovaskulären Ereignissen bei Pillenanwenderinnen und -nichtanwenderinnen unterschiedlicher Altersgruppen mit und ohne den Risikofaktor Nikotin (nach WHO 1998).

Ereignisse pro Million Frauenjahre	Inzidenz ohne COC*	Inzidenz mit COC*	Inzidenz mit COC* und Nikotin	Mortalität mit COC* und Nikotin
Alter 20–24 Jahre				
Herzinfarkt	0,1	0,2	2	0
Zerebraler Insult	18	22	56	16
Venenthrombose	32	97	96	2
Total	51	119	154	18
Alter 40–44 Jahre				
Herzinfarkt	21	32	255	77
Zerebraler Insult	62	116	279	81
Venenthrombose	59	178	178	3
Total	142	326	712	161

* COC = Kombinierte orale Kontrazeptiva.

Uteruscavum frei. Neben einer Fremdkörperreaktion tragen die gestagenbedingte Atrophie des Endometriums, die veränderte Konsistenz des Zervixschleims und die Störung der Follikelreifung zur kontrazeptiven Wirkung bei.

Anwendung

Vor der Einlage eines IUP ist abzuklären, ob Kontraindikationen vorliegen (Tab. 5). Dies geschieht neben der Anamnese durch die gynäkologische Untersuchung mit Entnahme eines Abstriches für die Zytologie. Der zytologische Abstrich sowie Nativpräparat, Kolposkopie und Chlamydienscreening müssen unauffällig sein. Bei unklarem Palpationsbefund sollten durch eine Sonographie Deformationen und Fehlbildungen des Uteruscavums ausgeschlossen werden. Die Einlage des IUP erfolgt normalerweise frühzyklisch, post partum nach sechs Wochen, unter möglichst aseptischen Bedingungen. Sonographische Lagekontrollen vor allem zum Ausschluss von Dislokationen sind erstmals sechs Wochen nach Einlage, später jährlich indiziert. Die Pessartypen Multiload 375®, Nova T 380®, Gynefix® und Mirena® haben eine Wirkdauer von 5 Jahren.

Kontraindikationen

Absolute und relative Kontraindikationen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Benefits

Für Frauen mit kardiovaskulären Risikofaktoren und anderen Kontraindikationen für hormonale Methoden sind Intrauterinpressare eine wichtige Alternative. Die Sicherheit der Methode ist unabhängig von der Anwenderin. Viele Frauen entscheiden sich nach jahrelanger hormonaler Verhütung gerne nach der ersten Schwangerschaft für eine IUP-Einlage. Während der Stillzeit wird der kindliche Organismus nicht oder nur wenig (Mirena®) mit Hormonen belastet. Menorrhagien und Hypermenorrhoeen bessern sich unter dem Mirena®-IUP, was therapeutisch genutzt werden kann bei Blutungsproblemen in der Perimenopause oder Uterus myomatosus mit normalem Uteruscavum. Darüber hinaus hat dieses Pessar auch einen günstigen Einfluss auf Dysmenorrhoeen.

Risiken und Nebenwirkungen

Kupferpressare können zu einer verlängerten, verstärkten Menstruationsblutung und gelegentlich auch zu einer Dysmenorrhoe führen. Deshalb ist für Frauen mit diesen Beschwerden das Levonorgestrel-IUP die günstigere Verhütungsmethode. Blutungsstörungen im Sinn von Metrorrhagien können ein Hinweis sein auf eine Unterleibsinfektion, eine Eileiterschwangerschaft oder auch eine Dislokation. Sie bedürfen genauso wie neu auftretende Schmerzen im Unterbauch der sofortigen Abklärung. Das bei IUP-Anwenderinnen erhöhte PID-Risiko und die damit verbundene Gefahr einer späteren Infertilität lassen sich erheblich reduzieren durch Abklärung des individuellen Infektrisikos in der Anamnese und ein Screening zum Ausschluss sexuell übertragbarer Erkrankungen (STD) vor jeder IUP-Einlage. Unter diesen Voraussetzungen liegt das PID-Risiko für Frauen, die bereits geboren haben, unter 1/1000 Frauenjahren (FJ) [10]. Betrachtet man die PID-Rate bei den unterschiedlichen Pessartypen, so findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den modernen Drittgenerationskupferpressaren und dem Levonorgestrel-IUP [9, 10]. Dagegen ist die PID-Rate um das Sechsfache erhöht innerhalb der ersten 20 Tage nach Insertion, um das Vierfache bei Frauen unter 24 Jahren und um das 10fache bei nulliparen Frauen [10]. Diese Daten bestätigen, dass die Empfehlungen zum möglichst keimfreien Vorgehen bei der IUP-Einlage und zum STD-Screening sinnvoll sind. Junge nullipare Frauen haben ein besonders hohes PID-Risiko unter Intrauterinpressaren und sollten anderen Kontrazeptionsmethoden den Vorzug geben. Falls ausnahmsweise dennoch eine IUP-Einlage bei nulliparen Frauen indiziert sein

Tabelle 5. Kontraindikationen für die Einlage eines Intrauterinpressars.

Absolute Kontraindikationen

Nachweis pathologischer Keime im Zervikalabstrich (Chlamydien)
Akute oder chronische Infektion des Genitaltraktes
Pathologischer Abstrich nach Papanicolaou
Nicht abgeklärte Kolposkopiebefunde
Nicht abgeklärte Blutungsstörungen
Schwangerschaft
Uterusfehlbildungen, Cavumanomalien
Uterussondenlänge >9–9,5 cm
Immunschwäche oder medikamentöse Immunsuppression
Therapie mit Antikoagulantien
Zustand nach Extrauterin gravidität bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung

Relative Kontraindikationen

Nulliparität und Alter unter 20 Jahren
Lebensstil mit erhöhtem STD-Risiko
Status nach Adnexitis
Herzklappenvitium
Endometriose
Anämie*
Zustand nach Extrauterin gravidität*
Hypermenorrhoe*
Dysmenorrhoe*

* Keine Kontraindikation für Gestagen-IUP.

sollte, hat sich das Levonorgestrel-IUP als besser verträglich erwiesen als Kupfer-IUP.

Die Rate an Extrauteringraviditäten ist abhängig von der Kupferoberfläche der Pessare. Bei Kupferpessaren der dritten Generation und dem Levonorgestrel-IUP sind Extrauterinravi-

ditäten ein seltenes Ereignis (0,02/100 FJ) [11]. Die Gefahr einer Dislokation ist im ersten Jahr nach Einlage etwas höher als im späteren Verlauf (2–3%) [9]. Im Vergleich zu diesen Daten ist die Expulsionsrate beim Gynefix® signifikant höher (5–9%) [12, 13].

Literatur

- 1 WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997;349:1202–9.
- 2 Lewis MA, Heinemann LA, Spitzer WO, MacRae KD, Bruppacher R. The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women. Results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Contraception* 1997;56:129–40.
- 3 Mant J, Painter R, Vessey M. Risk of myocardial infarction, angina and stroke in users of oral contraceptives: an updated analysis of a cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:890–6.
- 4 Dunn N, Thorogood M, Faragher B, de Caestecker L, MacDonald TM, McCollum C, et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999;318:1579–83.
- 5 Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 1995;310:830–833.
- 6 Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. *BMJ* 1999;318:13–18.
- 7 World Health Organization Scientific Group on cardiovascular disease and steroid hormone contraception: report of a World Health Organization Scientific Group. World Health Organization technical report series: 877. Geneva, Switzerland: WHO, 1998.
- 8 Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25-year follow-up of cohort of 46000 women from Royal College of General Practitioners. *BMJ* 1999;318:96–100.
- 9 Sivin I, Stern J, Coutinho E, Mattos CE, el-Mahgoub S, Diaz S, et al. Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the Copper T380 Ag IUD. *Contraception* 1991;44:473–80.
- 10 Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen JH, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992;28:785–8.
- 11 Sivin I. Dose- and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstet Gynecol* 1991;78:291–8.
- 12 The TCU 380A IUD and the frameless IUD «the FlexiGard»: interim three-year data from an international multicenter trial. UNDP, UNFPA, and WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, World Bank: IUD Research Group. *Contraception* 1995;52:77–83.
- 13 Rosenberg MJ, Foldes R, Mishell DR Jr, Speroff L, Waugh MS, Burkman R. Performance of the TCU380A and Cu-Fix IUDs in an international randomized trial. *Contraception* 1996;53:197–203.