

# Antikonzeptiva

## Gestagenmethoden

G. Merki-Feld, M. Münch

### Einführung

Reine Gestagenpräparate (Tab. 1) sind nach bisherigem Wissen im Gegensatz zu kombinierten oralen Kontrazeptiva nicht assoziiert mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos [1]. Frauen mit kardiovaskulären Risikofaktoren dürfen Gestagenpräparate zur Kontrazeption anwenden. Bei den wenigen Kontraindikationen stehen schwere Lebererkrankungen und nicht abgeklärte Blutungsstörungen an erster Stelle. Die meisten Gestagenmethoden können risikolos in der Stillzeit angewandt werden. Das Spektrum an unterschiedlichen Applikationsweisen erlaubt es der Patientin, die für sie passendste Einnahmeform zu wählen. Gestagenimplantate und Depotinjektionen sind vor allem geeignet für Anwenderinnen mit unregelmässigem Lebensrhythmus, oder solche Frauen, die sich nicht zutrauen, an die regelmässige Pilleneinnahme zu denken. Das unregelmässige Blutungsmuster und teilweise auch die Amenorrhoe bei Anwendung von Gestagenen zur Kontrazeption können gelegentlich zu Compliance-

problemen führen. Es ist wichtig, potentielle Anwenderinnen vorher über diese Veränderungen zu informieren. Je nach Dosierung des Gestagens ist die ovarielle Suppression unterschiedlich, was zu niedrigen Östrogenspiegeln führen kann. Ob diese ausreichen, um in der Adoleszenz die Entwicklung der maximalen Knochendichte noch zu gewährleisten, wird besonders für Depo-Provera® diskutiert.

### Besondere Aspekte der Kontrazeption mit Gestagenen

#### Blutungsstörungen

Gestagenpräparate induzieren Veränderungen des Blutungsmusters von Dauerschmierblutungen hin bis zur Amenorrhoe. Welches dieser Blutungsmuster bei der einzelnen Frau auftritt, ist nicht vorherzusagen. Der Anteil von Anwenderinnen mit Dauerschmierblutungen (Blutungsepisoden von mehr als 14 Tagen), häufigen Blutungen (mehr als 5 Episoden in 3 Monaten), regelmässigen Zyklen, seltenen Blutungen (weniger als 3 Blutungsepisoden in 3 Monaten) oder Amenorrhoe variiert von Präparat zu Präparat. Damit das veränderte Blutungsmuster nicht zur Verunsicherung der Anwenderinnen führt, sollte man vor Verschreibung dieser Substanzen die Patientin entsprechend informieren. Regelmässige Zyklen beobachtet man fast nur unter der Minipille (64%). Depo-Provera® ist das Präparat, bei

**Tabelle 1. Gestagenmethoden.**

Gestagene	Wirkstoff	Pearl-Index	Wirkungsmechanismus	Einnahmemodus/Liegedauer
<b>3-Monats-Spritze</b>				
Depo-Provera®	Medroxyprogesteronacetat	0,1–1	Ovulationshemmung Verdickung des Zervixschleims Endometriumatrophie	Injektion alle 12 Wochen
<b>Minipille</b>				
Exlutona® Microlut® Micronovum®	Lynestrenol Levonorgestrel Norethisteron	0,2–2,5	Verdickung des Zervixschleims Veränderung des Endometriums Störung des ovariellen Zyklus	Täglich 1 Tbl. zur gleichen Zeit
<b>Gestagenpille</b>				
Cerazette®	Desogestrel	0,1–0,4	Ovulationshemmung Verdickung des Zervixschleims Endometriumatrophie	Täglich 1 Tbl.
<b>Implantat</b>				
Implanon®	Etonogestrel	0–0,1	Ovulationshemmung Verdickung des Zervixschleims Endometriumatrophie	3 Jahre

dem der grösste Anteil an Frauen eine Amenorrhoe (46%) oder seltene Blutungen (34%) hat [2–4]. Neben regelmässigen Zyklen sind diese Blutungsmuster am besten akzeptiert. Dauerschmierblutungen und häufige Blutungen sind störend und führen oft zum Absetzen der Methode. 10% der Frauen mit Minipille oder Depo-Provera<sup>®</sup> und etwa 20% der Frauen unter Cerazette<sup>®</sup> oder Implanon<sup>®</sup> behalten ein solches Blutungsmuster auch nach längerer Anwendung [2–6]. In den ersten Monaten findet sich dieses unerwünschte Blutungsmuster bei allen Methoden noch häufiger. Unter Cerazette<sup>®</sup> und Implanon<sup>®</sup> haben knapp 50% der Anwenderinnen nach sechs Monaten eine Amenorrhoe oder seltene Blutungen und etwa 32%–40% eine irreguläre Blutung (3–5 nicht vorhersehbare Blutungsepisoden in 3 Monaten) [5, 6].

### Knochendichte

Die Minipillen supprimieren die ovarielle Hormonproduktion nur wenig. Ein negativer Einfluss dieser Methode auf die Knochendichte ist deshalb unwahrscheinlich.

Depo-Provera<sup>®</sup> ist die Gestagenmethode, unter der die Östrogenspiegel am niedrigsten sind. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass Depo-Provera<sup>®</sup> ungünstig ist für die Knochenentwicklung in der Adoleszenz [7, 8], dagegen scheint Depo-Provera<sup>®</sup> keinen negativen Einfluss zu haben auf den Erhalt der Knochendichte bei Frauen im Alter zwischen 30 und 45 Jahren [8, 9]. Da im Vergleich zu Depo-Provera<sup>®</sup> die Östrogenspiegel unter Implanon<sup>®</sup> und Cerazette<sup>®</sup> eher höher sind [10], ist auch hier kein wesentlicher negativer Einfluss auf die Knochendichte bei prämenopausalen Frauen zu erwarten. Ob die zuletzt genannten Methoden die Entwicklung der peak bone mass beeinträchtigen, können nur prospektive Langzeituntersuchungen zeigen.

### Stillzeit

Gestagene spielen neben den Intrauterinpeßaren eine wichtige Rolle für die Kontrazeption in der Stillzeit. Der hohe kontrazeptive Schutz durch volles oder partielles Stillen in den ersten sechs Monaten nach der Geburt ist ausreichend belegt [11]. Daher ist eine niedrige Hormondosis, wie die in der Minipille (Exlutona<sup>®</sup>, Microlut<sup>®</sup>, Micronovum<sup>®</sup>), ausreichend sicher und belastet den kindlichen Organismus mit nur geringen Hormonmengen [12]. Höher dosierte Präparate wie Cerazette<sup>®</sup>, kombinierte Pillen oder Depo-Provera<sup>®</sup> sollten nur bei spezieller Indikation eingesetzt werden. Neben der Minipille ist Depo-Provera<sup>®</sup> die Gestagenmethode, welche am besten untersucht ist hinsichtlich Hormondosis beim Säugling und der Langzeitentwicklung des Kindes. Im Vergleich zu Depo-Provera<sup>®</sup> ist die Gestagenpille Cerazette<sup>®</sup> niedriger dosiert. Es liegen jedoch bisher keine

Daten zum Plasmaspiegel beim Säugling und zur Langzeitentwicklung des Kleinkindes vor.

### Ergänzende Anmerkungen zu den in der Schweiz verfügbaren Gestagenmethoden

**Minipille** Exlutona<sup>®</sup>, Microlut<sup>®</sup>, Micronovum<sup>®</sup>: Die niedrige Hormondosis der Minipille reicht nicht aus, um den Eisprung zuverlässig zu hemmen. Follikelreifungen finden in vielen Zyklen statt, auch wenn es nur selten zur Ovulation kommt. So ist eine ausreichende ovarielle Östrogensynthese gewährleistet und bei vielen Frauen ein regelmässiger Zyklus [2, 3]. Nicht rupturierte Follikel können die Bildung von Ovarialzysten begünstigen. Die kontrazeptive Wirkung beruht hauptsächlich auf der Viskositätssteigerung des Zervixschleims. Um auf diese Weise eine ausreichende kontrazeptive Sicherheit zu erreichen, muss die Pilleneinnahme regelmässig täglich um die gleiche Zeit erfolgen. Die Minipille ist neben den Intrauterinpeßaren die Methode der ersten Wahl in der Stillzeit. Weiterhin ist sie geeignet für zuverlässige Frauen mit Kontraindikationen gegenüber kombinierten Pillen.

**Ovulationshemmende Gestagenpille** Cerazette<sup>®</sup>: Die Desogestrel-haltige Gestagenpille Cerazette<sup>®</sup> ist höher dosiert als die herkömmlichen Minipillen und gewährleistet so eine sichere Ovulationshemmung. Die Einnahmezeit ist variabler als bei der Minipille bei gleichzeitig höherer kontrazeptiver Sicherheit. Diesem wichtigen Vorteil gegenüber steht das etwas ungünstigere Blutungsmuster, welches zu einer Absetzrate von etwa 20% führt [6]. Abgesehen davon ist die Verträglichkeit sehr gut. Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Mastodynie oder Akne sind sehr selten [6]. Eine Dysmenorrhoe oder menstruelle Migräne können positiv beeinflusst werden.

### Gestagenimplantat Implanon<sup>®</sup>:

Implanon ist ein Etonogestrel-freisetzendes Gestagenimplantat mit einer Liegedauer von drei Jahren. Die Insertion erfolgt unter Lokalanästhesie am 1.–5. Zyklustag an die Innenseite des Oberarms. Der einlegende Arzt sollte sich genau mit der Einlagetechnik vertraut machen. Nach der Insertion muss das Implantat palpabel sein. Aus forensischen Gründen empfiehlt es sich, auch die Patientin das Implantat tasten zu lassen und dies in der Krankengeschichte zu dokumentieren. Im späteren Verlauf nicht mehr palpable Implantate lassen sich nur sonografisch nachweisen, wenn diese oberflächlich liegen. In der Tiefe bedarf es komplexer MRI-Untersuchungen zum Wiederauffinden des Implanon<sup>®</sup>.

Ovulationshemmende Konzentrationen sind bereits acht Stunden nach der Einlage erreicht.

Die relativ hohen Serumspiegel in den ersten Wochen nach Einlage können anfänglich Nebenwirkungen verursachen, die sich im weiteren Verlauf zurückbilden. Daher sollte man ein solches Implantat nicht zu früh wieder entfernen. Seltene Nebenwirkungen unter Implanon® können Kopfschmerzen, Mastodynie oder Gewichtszunahme sein. Auf die häufiger auftretenden störenden Zyklusveränderungen wurde oben bereits eingegangen. Sie führen zu einer Absetzrate von bis zu 20% [5]. Diese hohe Abbruchrate lässt sich am besten durch gute Aufklärung der Patientin vor der Einlage reduzieren. Frauen, die ein Kontrazeptivum nicht regelmässig einnehmen können, profitieren von Implantaten mit hoher kontrazeptiver Sicherheit. Bereits drei Monate nach Entfernen von Implanon® traten bei 94% der Frauen wieder Ovulationen auf. Dies ist ein deutlicher Vorteil gegenüber Gestagendepotinjektionen, unter denen die Fertilität oft noch Monate reduziert ist.

#### Depotinjektionen Depo-Provera®:

Depo-Provera® (150 mg Medroxyprogesteronacetat) wird im Abstand von 12 Wochen intramuskulär injiziert. Bei Frauen, welche enzyminduzierende Medikamente einnehmen, kann

das Injektionsintervall verkürzt werden, dagegen ist in solchen Situationen eine sinnvolle Dosisanpassung bei den anderen Gestagenmethoden schwierig. Falls eine Injektion mehr als zwei Wochen verspätet erfolgt, sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der ausgeprägte gestagene Effekt auf das Endometrium führt bei den meisten Frauen nach längerer Anwendung zur Amenorrhoe. Anfängliche Dauerschmierblutungen lassen sich therapieren mit natürlichen Östrogenen für 7–10 Tage. Seltene Nebenwirkungen sind Brustspannen, Stimmungsschwankungen, Nervosität und Gewichtszunahme. Ob im Einzelfall die Methode trotz Nebenwirkungen weiter angewandt werden soll, muss zusammen mit der Patientin entschieden werden. Therapeutisch kann Depo-Provera® eingesetzt werden bei Uterus myomatosus, Dymenorrhoe oder Endometriose [13]. In der Adoleszenz ist eine längerfristige Anwendung nach heutigem Wissen wegen der Auswirkungen auf die Knochenentwicklung nicht mehr zu empfehlen [7, 8]. Weil die Fertilität nach Absetzen erst nach Monaten zurückkehrt [13], ist Depo-Provera® nicht geeignet für Frauen mit Kinderwunsch in 1–2 Jahren.

## Literatur

- 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: World Health Organization, 1998.
- Belsey EM. Vaginal bleeding patterns among women using one natural and eight hormonal methods of contraception. *Contraception* 1988; 38:181–206.
- Broome M, Fotherby K. Clinical experience with the progestogen-only pill. *Contraception* 1990;42: 489–95.
- Said S, Omar K, Koetsawang S, Kirawat O, Srisatayapan Y, Kazi A, et al. A multicentered phase III comparative clinical trial of depot-medroxyprogesterone acetate given three-monthly at doses of 100 mg or 150 mg: II. The comparison of bleeding patterns. World Health Organization. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception* 1987;35:591–610.
- Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon. *Contraception* 1998;58:99S–107S.
- Collaborative Study Group on the Desogestrel-containing Progestogen-only Pill. A double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 micrograms/day or levonorgestrel 30 micrograms/day. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998;3:169–78.
- Cromer BA, Blair JM, Mahan JD, Zibners L, Naumovski Z. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), levonorgestrel (Norplant), or oral contraceptives. *J Pediatr* 1996;129:671–6.
- Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM, Ichikawa LE, Barlow WE. Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Obstet Gynecol* 1999;93:233–8.
- Merki-Feld GS, Neff M, Keller PJ. A prospective study on the effects of depot medroxyprogesterone acetate on trabecular and cortical bone after attainment of peak bone mass. *BJOG* 2000;107:863–9.
- Rice CF, Killick SR, Dieben T, Coelingh-Bennink H. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily. *Hum Reprod* 1999;14:982–5.
- World Health Organization Task Force on Methods for the Natural Regulation of Fertility. The World Health Organization multinational study of breast-feeding and lactational amenorrhea. III. Pregnancy during breast-feeding. *Fertil Steril* 1999;72:431–40.
- Diaz S, Zepeda A, Maturana X, Reyes MV, Miranda P, Casado ME, et al. Fertility regulation in nursing women. IX. Contraceptive performance, duration of lactation, infant growth, and bleeding patterns during use of progesterone vaginal rings, progestin-only pills, Norplant implants, and Copper T 380-A intrauterine devices. *Contraception* 1997;56:223–32.
- Kaunitz AM. Injectable depot medroxyprogesterone acetate contraception: an update for U.S. clinicians. *Int J Fertil Womens Med* 1998;43:73–83.