

# Ovulationshemmer

Bei der oralen Form der Ovulationshemmung sollte grundsätzlich mit einem möglichst niedrigen Gesamtsteroidanteil begonnen werden, wie der Überblick über den aktuellen Stand der hormonellen Kontrazeption zeigt. Besondere Berücksichtigung finden dabei u.a. die Auswirkungen auf Schilddrüse, Migräne und Psyche sowie PCO, Brust und Thromboserisiko.

Doris M. Gruber\*

## Einleitung

Der erste Ovulationshemmer erhielt die Zulassung mit der Indikation „Linderung der Regelbeschwerden“. Bei modernen Ovulationshemmern geht es nicht nur darum, Dysmenorrhöen zu lindern, sondern vorrangig eine Schwangerschaft effizient zu verhüten und auch Ovulations-suppressiv unabhängige Effekte zu erzielen. Die Produktpalette umfasst derzeit mehr als 95 Präparate (Tab. 1).

## Allgemeines

In den letzten 60 Jahren ist es gelungen, die Hormonkonzentration der kombinierten oralen Ovulationshemmer immer mehr zu reduzieren und neue Gestagenkomponenten mit u.a. niedriger androgener Partialwirkung zu entwickeln, wodurch die Verträglichkeit weiter verbessert wurde. Auch die Applikationsmöglichkeiten wurden deutlich erweitert mit einem Hormonhaltigen Implantat, einem Intra vaginalring, Hormonspiralen, Hormonen in Depotform und auch einem Pflaster. Der Applikationsmodus gilt als ein wichtiges Kriterium für die zuverlässige Anwendung. Die Forschung in Richtung „natürliche Hormone“ für die Kontrazeption führte zur Marktreife von zwei Produkten. Bei der Erstverschreibung eines Ovulationshemmers ist eine genaue Eigen- und Familien-Anamnese zu erheben, um ein passendes Präparat verordnen zu können.

Die klassischen oralen Ovulationshemmer bestehen aus 21 Dragees mit sieben Tagen Einnahmepause. Manche Produkte haben 22 oder auch 24 Verum-Dragees sowie sechs beziehungsweise vier Placebo-Dragees. Das transdermale System zur Ovulationshemmung wird dreimal für sieben Tage auf die Haut geklebt; der Hormon-haltige Ring verbleibt drei Wochen in der Scheide. In beiden Fällen folgt eine sieben-tägige Pause mit Entzugsblutung. Die „Dreimonatsspritze“ wird i.m. oder sc. verabreicht. Hormonspirale und subkutanen Implantat verbleiben für drei beziehungsweise fünf Jahre am Ort der Applikation, begleitet von einem variablen Blutungsverhalten oder meist Amenorrhoe. Grundsätzlich sollte vor allem bei der oralen Form der Ovulationshemmung mit einem möglichst niedrigen Gesamtsteroidanteil begonnen werden.

## Inhaltsstoffe kombinierter Ovulationshemmer

### 1. Ethinylöstradiol

In den am Markt befindlichen oralen Ovulationshemmern besteht der östrogene Anteil aus Ethinylöstradiol (EE), das als Derivat des natürlichen Östradiols oral wirksam ist. Der erste Ovulationshemmer in Deutschland (Anovlar®) enthielt 50 µg Ethinylöstradiol mit Norethisteronacetat als Gestagen. Im Lauf der nächsten Jahrzehnte kam es zu schrittweisen Reduktion des Ethinylöstradiol-Anteils und hat derzeit mit 15µg die unterste Grenze erreicht.

### 2. Gestagene

Bereits 1938 entdeckte man, dass ein vom Progesteron strukturell verschiedenes Steroid eine dem Progesteron ähnliche Wirkung besitzt: Äthinytestosteron. Dieses und die in der Folge synthetisierten Verbindungen werden als „Gestagene“ bezeichnet, weil sie die sekretorische Umwandlung des Endometriums in der zweiten Zyklushälfte bewirken, und somit den Eintritt einer Schwangerschaft (Gestatio) vorbereiten.

### 2a. Gestagenderivate

Diese Gruppe trägt einerseits zur Ovulationshemmung und zur Zyklusstabilität bei, zum anderen sind deren Partialwirkungen ge-

fragt. Jedes Gestagen gehört einer speziellen Gruppierung an und definiert somit jeweils die extragenitalen Wirkungen (Haut, Haare, Gewicht etc.). Norethisteron wurde zur Ausgangsverbindung einer Reihe von Gestagenen, die heute Komponenten in oralen Ovulationshemmern sind: Norethisteronacetat, Gestoden, Levonorgestrel, Desogestrel, Chloradinonacetat, Cyproteronacetat, Medroxyprogesteronacetat, Dienogest, Drospirenon, Lynestrenol, Etonogestrel, Norelgestromin und Nomegestrolacetat.

## Wirkungsweise

Hormonelle Ovulationshemmer entfalten Ihre Wirkung durch:

- zentrale Hemmung der ovariellen Steuerungshormone;
- periphere Beeinflussung von Funktionseinheiten im weiblichen Genitaltrakt, welche für Tubenmotilität, Befruchtung und Nidation notwendig sind.

Im Zuge der zentralen Hemmung verändern synthetische Östrogene und Gestagene sowohl die pulsatile Sekretion von Gonado- ➤

**Tab. 1: Die in Österreich verwendeten hormonellen Ovulationshemmer**

Monophasenpräparate (15 µg bis 30 µg EE):	Alliane®, Balancette®, Danselle®, Danseo®, Daylina®, Delia®, Desofemine 20®, Desofemine 30®, Eloine®, Erlidona®, Flow®, Gefemin®, Gynovin®, Harmonette®, Lenea®, Levostrol®, Libere!, Libere! mite®, Loette®, Madonella®, Madonella mite®, Marvelon®, Meliane®, Melleva 100/20®, Melleva 150/30®, Mercilon®, Microgynon30®, Minesse®, Minulet®, Mirelle®, Selina®, Selina mite®, Sylgestrel®, Sylgestrel mite®, Varianta®, Volina®, Volina mite®, Wave®, Xyllette®, Yasmin®, Yasminelle®, Yaz®, Yirala®, Yris®, Yris mite®
Zweiphasenpräparat:	Gracial®
Dreiphasenpräparate:	Triodena®,
Ovulationshemmer mit antiandrogenem Gestagen:	Alisma®, Angiletta®, Balanca®, Beatrice®, Belara®, Bellgyn®, Bilinda®, Bonisara®, Delia®, Diane mite®, Dienorette®, Dienovel®, Larissa®, Madinette®, Mayra®, Mellow®, Midane®, Minerva®, Motion®, Peliette®, Sibilla®, Stella®, Valette®, Xylia®
Orale „Gestagen-only“-Präparate:	Cerazette®, Cycle®, Desirette®, Desofemone®, Moniq®, Tangolita® (Desogestrel 2mg), Lysbet® (Drospirenon 4mg)
Orale „Gestagen-only“-Präparate mit Indikation Endometriose:	Visanne®, Metrisa®, Zafrilla® (Dienogest 2mg)
Ovulationshemmer mit natürlichem Östradiol:	Qlaira®, Zoely®
Ovulationshemmer im Langzyklus:	Seasonique®
Andere Applikationsformen von Ovulationshemmern:	Sayana® (gestagenhaltige „Dreimonatsspritze“ s.c.); Depocon® (gestagenhaltige „Dreimonatsspritze“ i.m.); Evra®, Lisvy® (transdermales System); Implanon NXT® (gestagenhaltiges Implantat); Jadess®, Kyleena®, Levosert®, Mirena® (intrauterines, gestagenhaltiges System); Ginoring®, NuvaRing® (Vaginalring)

Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit

- » tropin-Releasing-Hormonen (GnRH) als auch die hypophysäre Gonadotropinfreisetzung, vor allem aber den mittelzyklischen LH-peak. Über welchen Mechanismus die Steroide auf die hypothalamischen Neurotransmitter wirken und sie blockieren, ist nicht völlig geklärt. Aber auch auf hypophysärer Ebene beeinflussen sie die Sekretion, Speicherung und pulsatile Abgabe der Gonadotropine. Einzeln betrachtet scheint dabei die Östrogenkomponente vor allem die FSH-Sekretion, die Gestagenkomponente eher die LH-Freisetzung zu unterdrücken.

Für die empfängnisverhütende Wirkung von Ovulationshemmern am Endometrium und an der Cervix uteri ist vor allem die Gestagenkomponente verantwortlich. Diese bewirkt eine Hemmung der endometrialen Proliferation und die weitere sekretorische (nicht ganz physiologische) Transformation, was somit die Nidation verunmöglicht.

### Zuverlässigkeit von Ovulationshemmern

Mit dem Pearl-Index wird die Zuverlässigkeit eines Antikonzepktivums gemessen und gibt an, wie viele Schwangerschaften in 100 Frauenjahren zu erwarten sind. Bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr liegt er zwischen 60 und 100. Die oralen Präparate zur hormonellen Kontrazeption weisen einen sehr niedrigen Pearl-Index von 0,03 bis 0,5 auf. Die unter oralen Ovulationshemmern auftretenden Schwangerschaften gehen in einem hohen Prozentsatz auf Einnahmefehler zurück. Man muss damit rechnen, dass rund einem Drittel aller Anwenderinnen innerhalb eines Einnahmezyklus ein Fehler bei der Einnahme unterläuft.

#### **Was ist dann zu tun?**

Für die Sicherheit ist es problematisch, wenn ein Dragee in den ersten sieben bis zehn Tagen vergessen wird und die Differenz mehr als zwölf Stunden beträgt. Die Packung sollte jedenfalls bis zum Ende weitergenommen werden im Hinblick auf die Regelmäßigkeit des Zyklus. Die antikonzeptive Sicherheit ist deutlich reduziert; andere Methoden (u.a. Barrieremethode) müssen zusätzlich eingesetzt werden. Wird ein Dragee in den letzten sieben Tagen des Einnahmezyklus vergessen und beträgt die Differenz zwölf Stunden, hat dies weniger Einfluss auf den antikonzeptiven Schutz. Auch in diesem Fall sollte die Packung bis zum Ende genommen werden.

Auch bei der Anwendung eines Hormon-Pflasters und eines Hormon-Rings kann es – wenn auch seltener – zu Anwendungsfehlern kommen. Sollte dies der Fall sein (falscher Zeitpunkt/Vergessen der Applikation), sind zusätzliche Verhütungsmethoden notwendig.

### Anwendungsbeginn

Der erste Tag der Menstruationsblutung ist auch der Tag, an dem das erste Dragee genommen/das Hormonpflaster ge-

klebt/der Hormonring appliziert wird. Die Dreimonatsspritze, das Hormonstäbchen und die Hormonspirale sollten in den ersten Tagen nach der Blutung appliziert werden. Bei oraler Einnahme sollte die Tageszeit so gewählt werden, dass das Vergessen der Einnahme möglichst verhindert wird. Zwischenblutungen („Spottings“) und Zyklusinstabilitäten sind meist ein kurzes, sich rasch wieder von selbst lösendes Problem, das meist keine ärztliche Intervention erfordert. Sollten nach drei bis vier Monaten noch immer Zwischenblutungen auftreten, ist über einen Präparatewechsel nachzudenken. Bei Blutungsstörungen unter niedrig dosierten monophasischen Ovulationshemmern kann man auf ein Präparat mit einer anderen (höheren) Ethinylöstradiol-Dosis, auf ein anderes Gestagen oder auf ein Mehrphasenpräparat ausweichen (Tab. 1).

### Transdermale und intravaginale Ovulationshemmung

Der Beginn der Anwendung ist ebenso wie bei oralen Präparaten der erste Tag der Blutung. Sowohl im kontrazeptiven Pflaster als auch im kontrazeptiven Ring finden sich Ethinylöstradiol und ein Gestagen. Es gelten die gleichen Bedingungen (Anamnese, Nebenwirkungen) und Sicherheitsmaßnahmen wie bei oralen hormonellen Präparaten – auch im Hinblick auf das thrombo-embolische Risiko.

### Allgemeine Benefizien

Bei bestimmten gynäkologischen und auch extragenitalen Beschwerdebildern werden Ovulationshemmer eingesetzt, ohne dass die Verhütungsfrage im Vordergrund steht. Als frühe „Ovulations-suppressiv unabhängige Indikationen“ gelten Akne und Zyklusunregelmäßigkeiten sowie Dysmenorrhoe bei pubertierenden Mädchen. Weitere benefizielle Wirkungen siehe Tab. 2.

### Ovulationshemmer und Haut

Durch Unterdrückung der Hormone wirkt ein Ovulationshemmer auch hemmend auf Pubertätsakne. In der Pubertät sollte besonders zurückhaltend mit der Verschreibung von Ovulationshemmern vorgegangen werden, da der weibliche Organismus in dieser Phase eine plötzliche hormonelle Ruhigstellung erfährt und die weitere Etablierung eines physiologischen zyklischen-ovariell-gesteuerten Systems gestört werden kann.

Zu den häufigsten dermatologischen Veränderungen unter der Einnahme von Ovulationshemmern gehören Chloasmen. Man versteht darunter gelblich-braune Flecken, die vor allem im Gesicht, aber auch am Körper auftreten können. Sonneneinstrahlung hat bei prädisponierten Frauen einen verstärkenden Einfluss. Es ist empfehlenswert, die Pilleneinnahme auf den

**Abb. 1: Chemische Klassifikation der Gestagene**

Progesteron-Derivate	Testosteron-Derivate
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dydrogesteron</li> <li>• Medrogeston</li> </ul>	<b>Estrane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dienogest (Nicht-ethyl)</li> <li>• Norethisteron</li> </ul>
<b>17-OH Progesteron-Derivate (Pregnane):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlormadinonacetat</li> <li>• Cyproteronacetat</li> <li>• Medroxyprogesteronacetat</li> <li>• Megastrolacetat</li> </ul>	<b>Gonane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desogestrel (Etonogestrel)</li> <li>• Gestoden</li> <li>• Levonorgestrel</li> <li>• Norgestimat (Norelgestromin)</li> </ul>
<b>19-Norprogesteron-Derivate (Norpregnane):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nestoron</li> <li>• Nomegestrolacetat (NOMAC)</li> <li>• Trimegeston</li> </ul>	<b>Spirolacton-Derivate</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drospirenon</li> </ul>

**Tab. 2: Ovulations-suppressiv unabhängige Wirkungen von Ovulationshemmern**

- Verbesserung hyperandrogenämischer Veränderungen: Akne, Seborrhoe, Effluvium, Hirsutismus
- Dysmenorrhoe nimmt ab
- Zyklusregulierung bei Meno-/ Metrorrhagien
- Verbesserung bei Hypermenorrhoe
- Rückbildung ovarieller unspez. zystischer Veränderungen
- Schmerzlinderung bei Endometriose
- Prämenstruelles Syndrom (PMS) verbessert sich
- Weniger Mastalgie
- Erniedrigte Erkrankungsinzidenz bei:
  - Adnexitis
  - benigne und maligne Ovarialtumore
  - benigne und maligne Endometriumproliferation
- verminderte Inzidenz des Dickdarmkarzinoms

Abend zu verlegen. Die vollständige Entfernung von Chloasmen stellt eine große dermatologische Herausforderung dar.

## Ovulationshemmer und depressive Verstimmung sowie PMS/PMDD

Bei vielen Frauen verbessert die Gabe der „Pille“ durch die Verhinderung von Hormonschwankungen die psychische Stabilität, aber auch das Gegenteil kann eintreten. Kommen Gestagene zum Einsatz, wird oft Müdigkeit, Reizbarkeit, Depression und Nervosität beobachtet. Aber auch die Unterdrückung der Androgenspiegel durch Ovulationshemmer macht sich bei manchen Frauen in Form eines Stimmungstiefs bemerkbar. Abhilfe ist durch einen Östrogen-betonten Ovulationshemmer möglich.

Die pathophysiologische Erklärung für das prämenstruelle Syndrom liegt im endokrinen Geschehen während der zweiten Zyklushälfte. Das Beschwerdebild kann monosymptomatisch oder polysymptomatisch sein. Bei stark die Lebensqualität beeinträchtigendem PMS, das bis zur schweren prämenstruellen Dysphorie gehen kann (PMDD, premenstrual dysphoric disorder) und gleichzeitig erforderlichem Empfängnischutz stellt die Anwendung von Ovulationshemmern – speziell jene, die das einnahmefreie Intervall verkürzen – eine gute therapeutische Option dar. Einer aktuellen Studie zufolge neigen Mädchen, die schon sehr früh Ovulationshemmer eingenommen haben, als Erwachsene vermehrt zu Depressionen und Suiziden.

## Ovulationshemmer und PCO

Ovulationshemmer werden weltweit (jungen) Patientinnen mit polyzystischem Ovar (Syndrom; PCO-S) als Therapie

verordnet. Die antiandrogenen Pillenbestandteile bewirken tatsächlich, dass die polyzystisch imponierenden Ovarien im Ultraschall nicht mehr oder deutlich weniger darstellbar sind. Die zuvor amenorrhoeische Patientin blutet regelmäßig, stabilisiert ihr Körpergewicht und die hyperandrogenämischen Stigmata verschwinden. Setzt die Betroffene den Ovulationshemmer allerdings nach einigen Jahren wieder ab, stellen sich bald wieder die ursprünglichen Probleme ein.

So verständlich der Wunsch eines pubertierenden Mädchens nach einem schönen, ebenmäßigen Hautbild ist, so schlecht sind die Auswirkungen der Unterdrückung der männlichen Hormone (und in weiterer Folge der weiblichen) zu diesem Zeitpunkt für die Etablierung der hormonellen Achsen zwischen Hypothalamus, Hypophyse, Eierstock, Gebärmutter und Fettgewebe. Werden Ovulationshemmer in der Pubertät eingesetzt, verharren Eierstock und Uterus in dem Zustand, in dem sich das Organ befindet; beim Ovar ist es meist das polycystische/multifollikuläre Stadium mitten in der Pubertät. Es kommt zum „freezing“; das Ovar verbleibt so lange in diesem Zustand, bis die hormonelle Unterdrückung wieder wegfällt. Je nach dem Zeitpunkt der Unterbrechung ergibt sich das eine oder andere – klinisch sehr vielschichtige – Bild des PCO(-S).

Die klinische Empirie der letzten Jahrzehnte lässt vermuten, dass durch die frühzeitige (pubertäre) Unterdrückung der Eierstockaktivität mit Hilfe von Ovulationshemmern aller Art eine der Ursachen für das gehäufte Auftreten verschiedener Varianten des PCO(-S) darstellt. Zu dieser Frage sind keine Studiendaten verfügbar. Wahrscheinlich liegt es zum einen am oft sehr jungen Alter der Anwenderinnen (Zustim- »

- » mung für klinische Studien ab dem 18. Lebensjahr) und zum anderen an der Tatsache „sex beats reproductiv health“.

### Ovulationshemmer und Effluvium

Durch die Unterdrückung der hormonellen Schwankungen im Monatszyklus mittels Ovulationshemmer werden auch die Haare „geschützt“; die meisten Frauen berichten über eine schöne und stabile Haarpracht. Vor allem durch die Unterdrückung der Androgene kann Haarausfall effizient gestoppt werden. Dies ist aber nur transient und hält selten nach Absetzen des Ovulationshemmers über einen längeren Zeitraum hinaus an. Selten klagen Frauen, dass es während der Pilleneinnahme zu Haarausfall kommt. Nur bei sehr langer Anwendung der Pille (> zehn Jahre) kann lokal ein relativer Hormonmangel entstehen. Ebenso kann es während der Pilleneinnahme zu einem Mangel an Folsäure und Cobalamin kommen; beide Spurenelemente sind für den Haarzyklus notwendig.

### Ovulationshemmer und Körpergewicht

Vereinzelt findet man Anwenderinnen, bei denen entweder der Appetit steigt, oder die Metabolisierung der Nahrung so verändert ist, dass es zu einer merklichen Gewichtszunahme kommt. Diesen Frauen sollte man raten, während der ersten drei Zyklen der Pilleneinnahme genau auf das Essverhalten zu achten und gegebenenfalls die weitere Anwendung des Ovulationshemmers zu hinterfragen. Die Anwendung von Ovulationshemmern, die der vermehrten Wassereinlagerung entgegenwirken, führt bei den Betroffenen oftmals zur Stabilisierung des Körpergewichts. Problematisch ist die Fragestellung Ovulationshemmer und Körpergewicht (auch bei Anorexie) in der Pubertät zu sehen.

### Ovulationshemmer, Körpergewicht und Wirksamkeit

Ob das erhöhte Verteilungsvolumen und die dadurch veränderte Stoffwechselsituation zu einer verringerten Wirksamkeit von Ovulationshemmern und in weiterer Folge zu ungewollten Schwangerschaften führen kann, wurde 2010 analysiert. In einer von drei Studien mit Angabe des Body-Mass-Index (BMI), in der Frauen Hormonpflaster oder orale Ovulationshemmer verwendeten, zeigte sich ein erhöhtes Schwangerschaftsrisiko für Frauen mit Übergewicht und Fettleibigkeit (BMI >25) im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen. Bei Gewichtsproblemen sollte geraten werden, auf Alkohol zu verzichten. Bariatrische Eingriffe reduzieren auch die Resorption von oralen Ovulationshemmern; deswegen sollten Frauen in den Jahren nach einem solchen Eingriff andere Verhütungsmethoden anwenden.

### Ovulationshemmer und Endometriose

In vielen Fällen können die durch Endometriose bedingten Schmerzen (Dysmenorrhoe, Meno-/Metrorrhagien, unspezifische Unterbauch-Schmerzen, Zystenbildung) gelindert werden. Die Gabe von Ovulationshemmern stellt jedoch keine kausale Therapie dar. Oft wird ein Ovulationshemmer zur Ruhigstellung der Ovarien im Vorfeld eines IVF-Programms eingesetzt. Frauen mit Endometriose, die einen oralen Ovulationshemmer wünschen, sollte man ein Östrogen-armes und Gestagen-betontes Produkt oder eine reine Gestagentherapie (auch Langzeitgabe) empfehlen. Gestagen-only-Produkte mit dem Inhaltsstoff Dienogest (2mg p.o.) für die Indikation Endometriose sind verfügbar.

### Ovulationshemmer und Sicca-Symptomatik

Frauen, die unter Ovulationshemmern eine trockene Scheide oder eine Conjunctivitis sicca entwickeln, sollten eher ein Östrogen-dominiertes Präparat erhalten. Dies ist ebenso wie der Libidoverlust und die Entwicklung der Cellulite auf die Unterdrückung der Testosteronproduktion und die verminderte Versorgung mit körpereigenem Östrogen zurückzuführen.

### Ovulationshemmer und Thrombose

Es ist unbestritten, dass Ovulationshemmer in Verbindung mit Rauchen und Übergewicht sowie Alkoholabusus eine problematische Kombination darstellen. Bei Frauen, die keine Ethinylöstradiol-haltigen Präparate verwenden, ist mit einer Thromboserate von fünf bis zehn Thrombosen pro 100.000 Frauenjahre zu rechnen. Die Einnahme von Ovulationshemmern erhöht das Risiko auf 30 pro 100.000 Frauenjahre. Zum Vergleich: Eine Schwangerschaft ist mit 60 Thrombosen pro 100.000 Frauenjahre verbunden. Die Kombination von oralen Ovulationshemmern und Rauchen erhöht das Thromboserisiko um das Zehn- bis 15-Fache. Weiters können Ovulationshemmer bei prädisponierten Frauen sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck erhöhen.

Die Eigen-/Familien-Anamnese – eine Thrombose in jungen Jahren oder Thrombose bei einem Elternteil vor dem 30. Lebensjahr – kann ein Hinweis für eine Thrombosegefährdung darstellen. Eine APC-Resistenzbestimmung sollte erfolgen. Bei einem pathologischen Wert – die Prävalenz in der Bevölkerung liegt zwischen drei und sieben Prozent – besteht ein acht- bis zehnfach erhöhtes Risiko, eine Thrombose zu entwickeln.

Frauen mit Risikofaktoren – vor allem aber Raucherinnen und Übergewichtigen – darf ein Ovulationshemmer nur mit größter Zurückhaltung und exakter Information verordnet werden; wenn, dann sollte ein „Gestagen only“-Präparat bevorzugt werden.

## Ovulationshemmer und Migräne

Es gibt Pillen-Anwenderinnen, die erst durch die Einnahme von Hormonpräparaten Migräne entwickeln und jene, bei denen die Migräne verschwindet. Ein Spezifikum scheint der Kopfschmerz während der Einnahme-freien Tage (meist sieben Tage) zu sein – vermutlich bedingt durch den Östrogenentzug. Hier muss jedenfalls eine individuelle Abklärung erfolgen. Hilfreich ist möglicherweise ein niedrig dosiertes Östrogenpflaster zu dieser Zeit oder die Ovulationshemmer-Anwendung im Langzeitzyklus.

## Ovulationshemmer und Schilddrüse

Die wenigen Ergebnisse bei der Literatursuche zum Thema Schilddrüse und Ovulationshemmer negieren einen Zusammenhang zwischen Pilleneinnahme und Schilddrüsenfunktionsstörung. Diese Tatsache steht im Gegensatz zur klinischen Beobachtung, dass einerseits Schilddrüsenenerkrankungen bei Frauen häufiger vorkommen als bei Männern und andererseits, dass durch die Ethinylöstradiol vermittelten Veränderungen der Bindungsproteine und die Unterdrückung der Hypophyse ein endokriner Zusammenhang zwischen Pille und Schilddrüse besteht.

Auch wird im klinischen Alltag bei vielen Frauen nach Absetzen von Ovulationshemmern eine Unterfunktion der Schilddrüse diagnostiziert - oft im Zuge der Kinderwunschabklärung. Auch junge Mädchen entwickeln häufig in der Pubertät eine Schilddrüsen-Unterfunktion unter der Einnahme von Ovulationshemmern.

## Ovulationshemmer und Zervix

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der langjährigen Anwendung von Ovulationshemmern und der Inzidenz des Zervixkarzinoms; die Pille per se birgt jedoch kein Risiko, wie eine Re-Analyse von Daten zeigt. Das individuelle Risiko hängt stark mit der Inanspruchnahme von Vorsorgemaßnahmen und zusätzlichen weiteren Faktoren zusammen. Unzweifelhaft gibt es einen kausalen Zusammenhang zwischen High-Risk-HPV-Infektionen und Promiskuität. Bei der Verordnung von Ovulationshemmern sollte die individuelle Lebenssituation besprochen und auch auf die HPV-Impfung hingewiesen werden.

## Ovulationshemmer und Brust

Obwohl man den Zusammenhang zwischen Ovulationshemmern und Brustkrebs nicht als erwiesen ansehen kann, sollte man aus Sicherheitsgründen behutsam vorgehen. Bei einer entsprechenden Vorbelastung in der Familienanamnese sollte es vermieden werden, der betroffenen Frau vor dem 18. Lebensjahr beziehungsweise länger als zehn Jahre

Ovulationshemmer zu verordnen. Diesbezügliche Studien lassen noch keine einheitliche und eindeutige Empfehlung zu. Es ist bekannt, dass Frauen, die orale Ovulationshemmer einnehmen, ein statistisch signifikant geringeres Risiko für Dickdarm-, Rektum-, Uterus- und Ovarial-Karzinome haben.

## Ovulationshemmer und Langzeitzyklusgabe

Mit einer allgemeinen Empfehlung an ein Mädchen in der Pubertät sofort Ovulationshemmer im Langzyklus zu nehmen oder eine Hormonspirale zu verwenden, um gar keine Menstruationsblutung zu haben, sollte man vorsichtig sein. Es gibt aber Situationen im Leben einer Frau, in der eine solche Vorgangsweise sinnvoll sein kann. Für die Einnahme von Ovulationshemmern im Langzeitzyklus spricht zum Beispiel die geringere Anzahl beschwerlicher Phasen im Leben einer Frau bei Dysmenorrhoe, zyklusabhängiger Migräne und/oder anderen Zyklusbeschwerden (Hypermenorrhoe). Ausgedehnte Urlaubsreisen und sportliche Wettkämpfe wären ein weiterer Grund. Ein möglicher Unsicherheitsfaktor bei der Langzeitzyklusanwendung von Ovulationshemmern könnte sein, dass mangels entsprechender Monatsblutung eine Schwangerschaft erst spät bemerkt wird. Mit einem Pearl Index von 1,26 ist die Sicherheit der Langzyklusgabe von oralen Ovulationshemmern etwas geringer.

## Ovulationshemmer mit naturidentem Östrogen

Es gibt zwei orale Ovulationshemmer, die dieses Kriterium erfüllen. Ein Produkt beinhaltet Östradiolvalerat und Dieno-gest mit einem Step-up Step-down Dosierungsschema. Ein weiteres Produkt besteht aus natürlichem Östrogen in Kombination mit dem Gestagen Nomegestrolacetat. Die Zyklusstabilität kombiniert mit einer guten Verträglichkeit und einem niedrigen Pearl-Index (0,40) ist gewährleistet.

## Orale Gestagen-only Ovulationshemmer

Bei dieser Form der Ovulationshemmung wird jeden Tag und ohne Pause das Gestagen Desogestrel oder Drospirenon oral eingenommen. Hauptangriffspunkte der Östrogen-freien hormonellen Ovulationshemmung sind vor allem der Zervixschleim, das Endometrium und die Tuben. Die Östrogen-abhängige Öffnung des Zervixkalkanals sowie die vermehrte Produktion des Zervixschleims fehlen und die physiologische Transformation des Endometriums wird gestört.

Bei der oralen Gestagen-only-Ovulationshemmung muss die tägliche Einnahmezeit exakt eingehalten werden und die Aufklärung über den Verlust der Zykluskontrolle erfolgen. Bei der vaginalen Ultraschallkontrolle fällt bei oraler Gestagen-only Verhütung das vermehrte Auftreten von Ovarialzysten »

- » auf, die allerdings in den meisten Fällen nach Absetzen reversibel sind. Alle Gestagen-only Methoden sind auch für Stillende geeignet.

***Drospirenon-only Ovulationshemmer***

Mit einem 24/4 Schema und einer Dosierung von 4 mg Drospirenon wurden Studiendaten an 18- bis 45-jährigen Frauen erhoben. Bei korrekter Anwendung liegt der Pearl-Index bei 0,73. Entzugsblutungen traten im viertägigen hormonfreien Intervall in den ersten Anwendungsmonaten bis zu 40 Prozent auf; nach neun Monaten waren es 20 Prozent. Es gab keine thrombo-embolischen Komplikationen. Auf den Elektrolythaushalt (antimineralokortikoide Wirkung!) sollte vermehrt geachtet werden.

**Depot-Gestagen-only Ovulationshemmer**

Zu dieser Gruppe zählen die i.m./s.c. Applikation des Depot-Gestagens Medroxyprogesteronacetat (in zwei Dosierungen erhältlich), die subkutane Platzierung des Gestagenstäbchens (Etonogestrel) und die intrauterine Einlage der Gestagen-haltigen Spiralen (Levonorgestrel). Depot-Gestagene bewirken ebenfalls eine Ovulationshemmung mit gleichzeitiger Amenorrhoe. Die Indikation zu diesen Methoden sollte sehr individuell, nicht zu früh und wohlüberlegt gestellt werden und ist bei Kontraindikation für Östrogen-haltige Präparate zu erwägen.

**i.m./s.c Depot-Gestagen-only Ovulationshemmer**

Die jüngere Formulierung von Medroxyprogesteronacetat (MPA) enthält im Vergleich zur altbewährten Dreimonatsspritze eine um 31 Prozent geringere Hormondosis und wird alle drei Monate (13 Wochen +/- 7 Tage) subkutan appliziert. Innerhalb weniger Stunden wird eine stabile Serumkonzentration erreicht. In Studien mit 104 mg MPA konnte ein Pearl-Index von 0 erreicht werden. Ein BMI von <25 bis 30 zeigte keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Methode. Bei einer Langzeitdepot-Gestagen Verabreichung, die in frühen Jahren begonnen wird, ist es wichtig, auf die Knochendicht zu achten. Je vollständiger bei jungen Frauen bereits die peak-bone-mass aufgebaut wurde, umso weniger ungünstig wirkt sich MPA auf den Knochen aus. Laut WHO gibt es keinen Grund für eine Beschränkung der Anwendung und Dauer von MPA bei Frauen im Alter zwischen 18 und 45 Jahren.

Bei allen Gestagen-only Methoden kann das individuelle Blutungsmuster bei den Anwenderinnen nicht vorhergesagt werden. Tendentiell nimmt aber die Amenorrhoe-Rate im Laufe der Anwendung zu und die Regelmäßigkeit der Blutung ab. Auch was die Rückkehr der Ovulation nach Absetzen der Methode betrifft, sollte die Anwenderin entsprechend aufgeklärt werden. Bei fast allen Frauen kommt es meist innerhalb eines Jahres nach Beendigung der Methode zur Refertilisierung mit Ovulation.

**Tab. 3: Kontraindikationen**

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
Schwangerschaft	Manifester Diabetes mellitus
Rezente oder anamnestische Kardiovaskuläre Erkrankung (Schlaganfall, Thrombose)	Gallenerkrankungen
Prädisposition für thrombo-embolische Erkrankungen	Tempoanomalien
Latenter Diabetes mellitus	Epilepsie, Chorea
Hämolytische Anämie	Nikotinabusus
Sichelzellanämie	Alter über 35 Jahren
Hormonabhängige Tumore	Fettstoffwechselerkrankungen
Ungeklärte Genitalblutungen	Immobilisierung
Sexualhormonabhängige maligne Tumoren	Hyperpigmentierung
Migräne mit fokalen Symptomen	Vitiligo
Hypertonie	Ulcus ventriculi
Bestehende oder vorausgegangen schwere Lebererkrankungen (incl. Tumore der Leber)	Colitis ulcerosa
Bestehende oder vorangegangene Pankreatitis (ev. in Verbindung mit schwerer Hypertriglyceridämie)	Multiple sclerose

## Subkutane Gestagen-only Ovulationshemmer

Eine Langzeitform der Gestagen-only Verhütung stellt die subkutane Applikation eines Stäbchens, das Etonogestrel enthält. Die Dauer der Anwendung wird für drei Jahre empfohlen und sollte gut überlegt werden. Die Applikation erfolgt mit Hilfe eines Applikatorsystems im Bereich des nicht-dominanten Oberarms. Die Amenorrhoe-Rate liegt bei rund 70 Prozent; Blutungsepisoden sind möglich. Ebenso kann es zur vermehrten Ausbildung von reversiblen Ovarialzysten und leichten Hautunreinheiten kommen.

## Intrauterine Gestagen-only-Ovulationshemmer

Diese Form der Verhütung beruht auf der kombinierten Wirkung von Spirale und Hormon. Im Schaft des intrauterinen Systems wurde Levonorgestrel so platziert, dass eine drei- bis fünfjährige kontinuierliche Abgabe gewährleistet ist. Die kontrazeptive Wirkung beruht einerseits auf der mechanischen Präsenz des IUDs (in drei Größen erhältlich) und andererseits auf der Gestagenwirkung auf Endometrium und Cervixschleim mit begleitender Ovulationsunterdrückung. Das Blutungsverhalten ist von Frau zu Frau unterschiedlich; die Amenorrhoe-Rate liegt bei 60 bis 100 Prozent. Wie bei allen anderen Gestagen-only Systemen ist auch hier manchmal mit der Ausbildung von reversiblen Ovarialzysten und Hautunreinheiten zu rechnen. Immer wieder berichten Anwenderinnen von verschiedenen Unverträglichkeiten (u.a. Stimmungstiefs bis hin zu Depressionen, Libidoverlust), die ernst genommen werden müssen.

## Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Das Nutzen-/Risikoverhältnis sollte in jedem Fall individuell besprochen werden und die Abschätzung erfolgt gemeinsam mit der zukünftigen Anwenderin, mitgetragen von der Expertise des verordnenden Arztes. Es hat sich in der Praxis bewährt, der Anwenderin eine Information auszuhändigen und gegebenenfalls unterschreiben zu lassen. Auch bei Ovulationshemmern kann man zwischen absoluten und relativen Kontraindikationen unterscheiden, obwohl die Grenzen fließend sein können. Nur für das Gestagen Cyproteronacetat ist eine fruchtschädigende Wirkung bekannt. Bei Verordnung eines diesbezüglichen Präparates muss im Vorfeld eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden (Tab. 3).

## Notfallkontrazeption mit Hormonen

Die Methode der Notfallkontrazeption („Pille danach“) kommt zur Anwendung, wenn zum Zeitpunkt des Eisprungs

ungeschützt Geschlechtsverkehr stattgefunden hat und der Eintritt einer Schwangerschaft verhindert werden soll. Diese Methode sollte dem Notfall vorbehalten sein. Die „Notfallpillen“ mit den Wirksubstanzen Levonorgestrel beziehungsweise Ulipristalacetat sind seit Jahren rezeptfrei in Apotheken erhältlich. Ulipristalacetat ermöglicht eine längere und annähernd gleichbleibende Wirksamkeit bis zum fünften Tag nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr.

Die Nebenwirkungen von Levonorgestrel und Ulipristalacetat sind gering bis moderat und äußern sich in erster Linie in Blutungsunregelmäßigkeiten sowie leichter Übelkeit und Brustspannen. Mit dem Eintritt der nächsten Menstruation ist nach Einnahme einer Notfallkontrazeption mit bis zu sieben Tagen Verspätung zu rechnen.

Die Methode der Notfallkontrazeption zeichnet sich durch folgende Charakteristika aus:

- hohe Effizienz durch Applikation vor der Ovulation;
- niedrige Effizienz durch Applikation nach stattgehabter Ovulation mit einem Zeitfenster von +/- zwei Tagen;
- im Fall einer Befruchtung ungehinderter Eintritt einer intakten Schwangerschaft, da weitere „Postfertilisation-Events“ nicht gestört werden. ☉

### *Literatur bei der Verfasserin*

**\*) Univ. Prof. Dr. Doris M. Gruber**  
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde/Klinische Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, AKH Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien;  
 E-Mail: [doris.gruber@meduniwien.ac.at](mailto:doris.gruber@meduniwien.ac.at)

### *Ärztlicher Fortbildungsanbieter*

Klinische Abteilung für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin/Universitätsklinik für Frauenheilkunde, AKH Wien

### *Lecture Board*

**Univ. Doz. DDr. Anton-H. Graf**

Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Salzburg

**Univ. Prof. DDr. Johannes C. Huber**

Ehem. Klinische Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, AKH Wien





Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ zwei Punkte für das DFP zu erwerben.

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.

**Schicken Sie diese Seite bis 17. August 2020 an:**  
Verlagshaus der Ärzte GmbH, z. Hd. Claudia Chromy  
Nibelungengasse 13, 1010 Wien,  
Faxnummer: 01/376 44 86  
E-Mail: c.chromy@aerzteverlagshaus.at



[www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium](http://www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium)

**Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!**

Name: .....

ÖÄK-Arztnummer: .....-.....

Adresse: .....

E-Mail-Adresse: .....

**Zutreffendes bitte ankreuzen:**

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.  
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30    31–40    41–50    51–60    > 60

<b>1) Welche Gestagenkomponente wirkt vorwiegend antiandrogen?</b> (drei Antworten richtig)	
<input type="checkbox"/>	a) Drospirenon
<input type="checkbox"/>	b) Cyproteronacetat
<input type="checkbox"/>	c) Dienogest
<input type="checkbox"/>	d) Levonorgestrel
<input type="checkbox"/>	e) Chlormadinonacetat
<b>2) Wie groß sollte der Einnahmeabstand zwischen zwei Dragees sein?</b> (drei Antworten richtig)	
<input type="checkbox"/>	a) 24 Stunden
<input type="checkbox"/>	b) 12 Stunden
<input type="checkbox"/>	c) 72 Stunden
<input type="checkbox"/>	d) ein Tag
<input type="checkbox"/>	e) nicht mehr als 36 Stunden
<b>3) Was sagt der Pearl-Index von 10,0 aus?</b> (drei Antworten richtig)	
<input type="checkbox"/>	a) Sicherheit eines Verhütungsmittels
<input type="checkbox"/>	b) mittlere Blutungsstärke unter Pilleneinnahme
<input type="checkbox"/>	c) Einnahme von zehn Pillen
<input type="checkbox"/>	d) mittlerer Pearl-Index von Kondomen
<input type="checkbox"/>	e) von 100 Frauen werden in einem Jahr zehn schwanger
<b>4) Als absolute Kontraindikation für Ovulationshemmer gelten?</b> (zwei Antworten richtig)	
<input type="checkbox"/>	a) Schwangerschaft
<input type="checkbox"/>	b) vorausgegangene oberflächliche Thrombophlebitiden
<input type="checkbox"/>	c) Zustand nach thrombo-embolischem Geschehen
<input type="checkbox"/>	d) Stillperiode
<input type="checkbox"/>	e) Otosklerose
<b>5) Was raten Sie einer Anwenderin, wenn sie die rechtzeitige Einnahme eines Dragees vergessen hat?</b> (drei Antworten richtig)	
<input type="checkbox"/>	a) Bis zu zwölf Stunden kann das fehlende Dragee nachgenommen werden.
<input type="checkbox"/>	b) Zwei Dragees gleichzeitig nehmen
<input type="checkbox"/>	c) Eine zusätzliche Verhütung ist in diesem Zyklus notwendig.
<input type="checkbox"/>	d) Es kann nichts „passieren“.
<input type="checkbox"/>	e) Aufmerksam machen, dass eine Zwischenblutung eintreten kann.
<b>6) Wie gehen Sie vor, um bei einer Erstverschreibung das thrombo-embolische Risiko so gut wie möglich zu evaluieren?</b> (drei Antworten richtig)	
<input type="checkbox"/>	a) Erhebung der Familien- und Eigenanamnese
<input type="checkbox"/>	b) Erhebung des Raucherstatus
<input type="checkbox"/>	c) aPC-R Messung im Labor
<input type="checkbox"/>	d) Bestimmung der Leberfunktionsparameter
<input type="checkbox"/>	e) Ausschluss eines Diabetes mellitus

Zwei Drittel der Fragen richtig beantwortet: 0