



Verhütung nur mit Gestagen

Vor- und Nachteile der Gestagen-only-Verhütung

Von Doris Maria Gruber | Die Forschung auf dem Gebiet der hormonellen Ovulationshemmer hat nachgelassen, dennoch erreichen neue Substanzen und Kombinationspräparate für diese Indikation in regelmäßigen Abständen die Marktreife. Drospirenon ist eine solche Substanz. Wir kennen das Gestagen schon seit einigen Jahren als Bestandteil von kombinierten oralen Kontrazeptiva mit dem Kombinationspartner Ethinylestradiol, z. B. als Yasmin®, Yasminelle® oder Yaz®, die aufgrund eines erhöhten Thromboembolie-Risikos in die Schlagzeilen geraten sind. Diese den neueren Gestagenen in Kombinationspräparaten zugeschriebene Problematik, die Frage nach der Verhinderung von Gewichtszunahme bei Anwendung hormoneller Ovulationshemmer sowie die Frage nach stabiler Amenorrhö waren die treibende wissenschaftliche Kraft für die Erforschung von Drospirenon als Gestagen-only-Kontrazeption.

Die Konzeptionsverhütung bei Frauen erfolgt meist durch orale, zum Teil aber auch transdermale, intrauterine oder intramuskuläre Applikation weiblicher Sexualhormone. Als Wirkstoffe dienen entweder eine Kombination eines Estrogens mit einem Gestagen oder ausschließlich ein Gestagen. Da das Gestagen Progesteron wie Estradiol bei parenteraler Applikation nur kurz und bei oraler Gabe wegen eines ausgeprägten First-Pass-Effekts wenig wirksam ist, wurden Progesteron-Derivate mit besseren pharmakokinetischen Eigenschaften entwickelt. Neben den gestagenen Wirkungen, die auf einer Stimulation des Progesteron-Rezeptors beruhen, besitzen die als Arzneistoffe genutzten Gestagene nicht selten auch eine Affinität zu Androgen- bzw. Mineralocorticoid-Rezeptoren. Dadurch ergeben sich substanzspezifische Wirkprofile (s. Tab. 1), die bei der Auswahl des Gestagens beachtet werden sollten. Eine Antikonzeption ist auch mit der alleinigen Gabe von Gestagenen möglich. Ihre

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

kontrazeptive Wirkung beruht vor allem auf der Viskositäts-erhöhung des Zervixschleims, bei einem Teil der Frauen (ca. 30%) wird aber auch die Ovulation gehemmt (s. Kasten „Wie Gestagene wirken“). Alle Gestagen-only-Methoden sind auch für Stillende geeignet.

Orale Gestagen-only-Kontrazeptiva

Bei dieser Form der Kontrazeption wird jeden Tag und ohne Pause das Gestagen Desogestrel (z.B. Cerazette[®], Evakadin[®], Yvette ratiopharm) oder Drospirenon nach dem 24/4-Schema (Slinda[®]) oral eingenommen. Hauptangriffspunkte der Estrogen-freien hormonellen Verhütung sind vor allem der Zervixschleim, das Endometrium und die Tuben. Die Estrogen-abhängige Öffnung der Zervix sowie die vermehrte Produktion des Zervixschleims fehlen, und die physiologische Transformation des Endometriums wird gestört. Bei der oralen Gestagen-only-Kontrazeption 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.

Depot-Gestagen-only-Kontrazeptiva

Zu dieser Gruppe zählen die i.m./s.c. Applikation des Depot-Gestagens Medroxyprogesteronacetat, die subkutane Platzierung des Gestagen-Stäbchens (Etonogestrel) und die intrauterine Einlage der Gestagen-haltigen Spiralen (Levonorgestrel). Bei Depot-Gestagenen steht die Hemmung der Follikelreifung und der Ovulation im Vordergrund, sie gehen mit einer Amenorrhö einher. Die Indikation zu diesen Methoden sollte sehr individuell, nicht zu früh und wohlüberlegt (Langzeitanwendung) gestellt werden und ist bei Kontraindikation für Estrogen-haltige Präparate zu erwägen.

Wie Gestagene wirken

Das nur beim weiblichen Geschlecht aktive Progesteron

- senkt die Zahl der Estrogen-Rezeptoren,
- hemmt die Estrogen-bedingte Proliferation der Uterusschleimhaut und stimuliert die Entwicklung des sekretorischen Endometriums,
- erhöht die Viskosität des Zervixschleims,
- unterdrückt die LH-Ausschüttung der Hypophyse und damit die Ovulation,
- fördert die Drüsenbildung in den Brüsten,
- erhöht die Ruhetemperatur (um ca. 0,5 °C),
- ist als sogenanntes Schwangerschaftshormon für die Erhaltung einer Schwangerschaft unentbehrlich (z. B. Hemmung der Uteruskontraktilität und Menstruation),
- verstärkt die Wirkung der Estrogene auf das Skelettsystem.

(nach [7])

Medroxyprogesteronacetat. Die jüngere Formulierung von Medroxyprogesteronacetat (MPA) (Sayana[®] Injektionssuspension in einer Fertigspritze) enthält im Vergleich zur altbewährten Dreimonatsspritze (Depo-Clinovir[®] Injektionssuspension in einer Fertigspritze) eine um 31% 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 Medroxyprogesteronacetat konnte ein Pearl-Index von 0 erreicht werden. Ein BMI von < 25 bis 30 beeinflusst nicht die Wirksamkeit der Methode. Bei einer Langzeitdepot-Gestagen-Verabreichung, die in frühen Jahren begonnen wird, ist es wichtig, auf die Knochendichte zu achten. Je vollständiger bei jungen Frauen bereits die peak bone →

Tab. 1: **Partialwirkungen ausgewählter Gestagene** (nach [7])

Gestagen	androgen	antiestrogen	antiandrogen	antimineralocorticoid
Progesteron	+	–	(+)	+
Chlormadinonacetat	+	–	+	–
Dienogest	+	–	+	–
Drospirenon	+	–	+	+
Dydrogesteron	+	–	–	(+)
Etonogestrel	+	+	–	–
Levonorgestrel	+	+	–	–
Medrogeston	+	–	–	–
Medroxyprogesteron	+	(+)	–	–
Nomegestrolacetat	+	–	(+)	–
Norethisteronacetat	+	+	–	–

+ Partialwirkung vorhanden, (+) evtl. schwache Partialwirkung, – keine Partialwirkung

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

mass aufgebaut wurde, umso weniger ungünstig wirkt sich Medroxyprogesteronacetat 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 [9].

Etonogestrel-Stäbchen. Eine Langzeitform der Gestagen-only-Verhütung stellt die subkutane Applikation eines Stäbchens dar, das Etonogestrel enthält (z.B. Implanon NXT®, Nexplanon®). Die Dauer der Anwendung wird für drei Jahre empfohlen und sollte gut überlegt werden. Die Applikation erfolgt mithilfe eines Applikatorsystems im Bereich des nicht-dominanten Oberarms. Die Amenorrhö-Rate liegt bei rund 70%; Blutungsepisoden sind möglich. Ebenso kann es zur vermehrten Ausbildung von reversiblen Ovarialzysten und leichten Hautunreinheiten kommen.

Hormon-Spirale. 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 (z.B. Mirena®, Kyleena™, Jaydess®). Mirena® ist inzwischen aufgrund neuerer Daten für eine sechsjährige Kontrazeption zugelassen. Die kontrazeptive Wirkung beruht einerseits auf der mechanischen Präsenz der Intrauterin-pessare und andererseits auf der Gestagen-Wirkung auf Endometrium und Cervixschleim mit begleitender partieller Ovulationsunterdrückung. Das Blutungsverhalten ist von Frau zu Frau unterschiedlich; die Amenorrhö-Rate liegt bei 60 bis 100%. 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 (unter anderem Stimmungstiefs bis Depressionen, Libidoverlust), die ernst genommen werden müssen.

Blutungsmuster unter Gestagen-only-Kontrazeption

Bei allen Methoden, bei denen Gestagene allein eingesetzt werden, kann das individuelle Blutungsmuster bei den Anwenderinnen nicht vorhergesagt werden. Diese Tatsache führt zu Unsicherheiten auf ärztlicher Seite und auch aufseiten der Anwenderinnen. Tendenziell nimmt aber die Amenorrhö-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.

Gestagene mit antimineralocorticoiden Eigenschaften

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) wird sowohl durch das endogen hergestellte 17-beta-Estradiol als

auch durch das synthetische Ethinylestradiol vieler hormoneller Kontrazeptiva beeinflusst. Beide Estrogene bewirken innerhalb von wenigen Tagen in der Leber einen Anstieg des Angiotensinogens um das 3,5-fache. Durch Renin wird das Estrogen-induzierte Angiotensinogen in Angiotensin I und durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) in Angiotensin II umgewandelt, welches neben seinen Effekten auf die glatten Gefäßmuskeln, auf das zentrale Nervensystem und auf den Metabolismus in den Nebennieren auch die Aldosteron-Freisetzung induziert, wodurch die Wasser- und Natrium-Retention verstärkt wird.

Gestagene mit antimineralocorticoiden Eigenschaften wie Drospirenon wirken diesem Effekt entgegen: Aufgrund ihrer großen strukturellen Ähnlichkeiten zum Aldosteron besetzen sie dessen Rezeptor, ohne allerdings seine biologische Wirkung vollständig zu erfüllen; Konsequenz dieser kompetitiven Hemmung ist eine Abnahme der Aldosteron-Wirkung; die Wasserretention und die damit verbundene Gewichtszunahme.

Drospirenon, ein neues Gestagen-only-Kontrazeptivum

Die Gestagene zur hormonellen Kontrazeption leiten sich – mit Ausnahme der 17-alpha-Hydroxyprogesteron-Derivate Cyproteronacetat und Chlormadinonacetat – vom 17-Nortestosteron ab. Drospirenon ist dem Spironolacton nahe verwandt, dieses wiederum hat eine biochemische und pharmakologisch hohe Ähnlichkeit zum Progesteron und erklärt die diuretische Wirkung, die auch dem Progesteron zugeschrieben wird. Im Gegensatz zu Spironolacton bleibt die Kalium-Balance jedoch unter Drospirenon weitgehend bestehen.

Ein zweiter Aspekt ist ebenfalls erwähnenswert: Drospirenon besetzt nicht nur den Aldosteron-Rezeptor und wirkt dadurch antimineralocorticoid, sondern es bindet auch an den Testosteronrezeptor und entfaltet dadurch eine antiandrogene Wirkung – bei hormonellen Kontrazeptiva eine höchst willkommene Eigenschaft. Dabei wirkt es ebenfalls nicht als Agonist, sondern – ähnlich wie Spironolacton – hemmt kompetitiv den Zugang der Androgene zu ihrem Rezeptor. Klinisch ist diese antiandrogene Wirkung zur Behandlung von Akne und Seborrhoe von großer Bedeutung. Das neue Drospirenon-Monopräparat Slinda® enthält 24 weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten mit 4 mg Drospirenon und vier grüne Placebo-Filmtabletten. Es wurde mit einem 24/4-Schema und einer Dosierung von 4 mg Drospirenon bei mehr als 2000 Frauen und mehr als 20.000 Zyklen getestet, um einerseits die Wirksamkeit und Sicherheit zu evaluieren und andererseits Complianceaspekte (Blutungsmuster, Verträglichkeit und Akzeptanz) zu untersuchen. Zwei prospektive, multizentrische Phase-III-Studien mit gesunden Frauen im Alter von 18 bis 45 Jahren wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit dieses neuen Gestagen-only-Kontrazeptivums nachzuweisen. Einer der Endpunkte der Studie war die Ermittlung des Pearl-Index, ein anderer die Erhebung der Anzahl von ungeplanten Blutungs- und/oder

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Spotting-Phasen. Bei korrekter Anwendung liegt der Pearl-Index bei 0,73 [1, 2].

Entzugsblutungen (definiert als Blutung, die während des viertägigen hormonfreien Intervalls auftreten und bis zu acht Tage dauern können) traten im viertägigen hormonfreien Intervall in den ersten Anwendungsmonaten bei bis zu 40% der Frauen auf. Mit der Zeit nahm die Häufigkeit von Blutungen ab, sodass nach einer neunmonatigen Anwendung nur noch weniger als 20% der Probandinnen über Blutungsepisoden berichteten. Diese Daten wurden in einer Vergleichsstudie mit Drospirenon und Desogestrel ermittelt [2]. Es gab keine thromboembolischen Komplikationen. Ein Fall einer Hyperkaliämie wurde beobachtet. Alle weiteren Parameter wie Körpergewicht, Herzfrequenz und Blutdruck sowie die Standard-Laborparameter zeigten keine statistisch signifikanten Veränderungen.

In einer weiteren randomisierten Studie mit 64 gesunden Freiwilligen mit nachgewiesenen ovulatorischen Zyklen wurde über zwei 28-Tage-Zyklen entweder Desogestrel oder Drospirenon in ihrer ovulations-suppressiven Wirkung untersucht. Follikeldurchmesser, Endometriumdicke, Serum-Estradiol-Spiegel und Progesteron-Konzentration sowie Zervix-Score wurden gemessen bzw. bestimmt. Nach Ende der Studie wurde das Wiedereintreten der Ovulation und der Blutung weiter beobachtet. In beiden Gruppen wurde die Ovulation effektiv unterdrückt, die Follikeldurchmesser und die Estradiol-Werte waren ähnlich und belegten die Suppression der Ovulation. Die Studienautoren schlussfolgern, dass trotz viertägigem hormonfreien Intervall eine wirksame Ovulationssuppression gegeben ist [3].

Knochengesundheit bei Estrogen-freier Verhütung

Estrogen und Progesteron beeinflussen den Knochenaufbau und Knochenmasseverlust. Der wichtigste Zeitraum für den Knochenmasseaufbau sind die Jahre der Pubertät. Zeitgleich wird oft mit einer hormonellen Verhütung begonnen, die – wie es sein soll – ovulationssuppressiv wirkt und damit auch die endogene hormonelle Wirkung auf den Aufbau der Knochendichte unterdrückt. Diese Fragestellung wurde im Zusammenhang mit Gestagen-only-Verhütung untersucht, und es gibt auch Daten zum Estrogen-freien Kontrazeptivum mit Drospirenon im Vergleich zu Desogestrel [4]. Das Resultat dieser Untersuchung war, dass bei Gestagen-only-Verhütung ein ausreichender endogener Estradiol-Spiegel vorhanden sein sollte (idealerweise zwischen 30 bis 50 pg/ml) damit es nicht zu einem beschleunigten Knochenabbau führt (Abb. 1).

Risiko hormoneller Ovulationshemmer

Die Meinung zu dieser wichtigen Fragestellung hat sich in den letzten Jahren durch zahlreiche Studien konkretisiert, nämlich dass bei kombinierten hormonellen Ovulationshemmern das Risiko, ein thromboembolisches Ereignis zu entwickeln, tatsächlich um das Dreifache erhöht ist im Vergleich

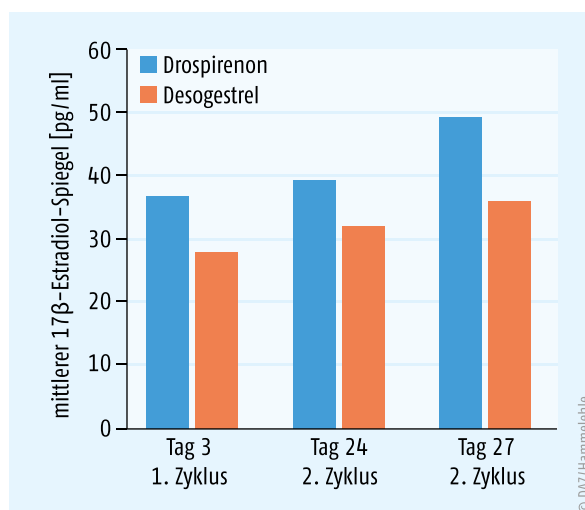


Abb. 1: **Mittlere 17β-Estradiol-Spiegel** der Patienten mit Gesamtmittelwerten unter 51 pg/ml, ausgewertet wurden 19 Fälle mit Drospirenon und 15 Fälle unter Desogestrel [3]. Um einen beschleunigten Knochenabbau zu verhindern, sollte der endogene Estradiol-Spiegel ausreichend hoch sein (idealerweise zwischen 30 bis 50 pg/ml). Dies wird auch bei einer Gestagen-only-Verhütung erreicht.

zur Nichtanwendung. Das Risiko, als nicht schwangere Frau im Alter von 15 bis 49 Jahren ein thromboembolisches Ereignis zu erleben, wird mit einer Inzidenz von 1 bis 3/10.000 Jahren angegeben. Die „Generationen-Debatte“, welches Gestagen risikoreicher in Bezug auf das thromboembolische Risiko ist, resultierte darin, dass einige nationale Fachgesellschaften ein Ranking eingeführt haben und auch Empfehlungen bei Kombinationspräparaten in Richtung zweiter Gestagen-Generation mit Levonorgestrel ausgegeben haben bei gleichzeitig niedriger Ethinylestradiol-Konzentration. →

Auf einen Blick

- Das neue Drospirenon-Monopräparat stellt eine Erweiterung der Palette der Gestagen-only-Kontrazeptiva dar.
- Es erfüllt in gleicher Weise wie die bisherigen Produkte die Anforderungen an die Verhütungssicherheit (niedriger Pearl-Index) und Verträglichkeit.
- Ab dem neunten Anwendungszyklus tritt bei weniger als 20% der Frauen eine Abbruchblutung auf. Es stellt sich eine Amenorrhö ein, was von vielen als Erleichterung angesehen wird.
- Dysmenorrhöen und weitere damit in Verbindung stehende Beschwerden – auch das prämenstruelle Syndrom (PMS) – können dadurch verringert werden.
- Die Parameter der Hämostase werden im Vergleich zu einem anderen Gestagen-only-Präparat nicht wesentlich beeinflusst.
- Durch die antimineralocorticoide und antiandrogene Wirkung ist darüber hinaus Zufriedenheit bei den Anwenderinnen bezüglich Gewichtszunahme und Verbesserung des Hautbildes zu erwarten.

Dadurch werden Frauen, die ein thromboembolisches Risiko per se (z.B. pathologische (aktivierte-Protein-C-Resistenz, familiäres Risiko) haben, von der Anwendung von kombinierten hormonellen Ovulationshemmern ausgeschlossen, sodass die Suche nach anderen hormonellen Möglichkeiten intensiviert wurde.

Von sogenannten Progesteron-only-Pillen weiß man, dass diese das Risiko von Schlaganfall, thromboembolischen Komplikationen oder Myokardinfarkt nicht signifikant über das Grundrisiko erhöhen [5]. In der Fachinformation zum Drospirenon-Monopräparat Slinda® wird darauf hingewiesen, dass epidemiologische Studien wenig Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Gestagen-Monopräparaten und einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkte oder zerebrale Thromboembolien geben. Einige Studien weisen, obwohl statistisch nicht signifikant, auf ein möglicherweise leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) im Zusammenhang mit der Einnahme von Gestagen-Monopräparaten hin. Bei Frauen mit Bluthochdruck kann das Risiko eines Schlaganfalls bei der Einnahme von Gestagen-Monopräparaten leicht erhöht sein [8]. Nennenswerte, weit verbreitete Risikofaktoren in diesem Zusammenhang sind

Adipositas, Nicotin-Abusus und Bewegungsmangel bzw. Immobilisierung.

Das neue Estrogen-freie orale Kontrazeptivum, das nur Drospirenon enthält, wurde auf die Beeinflussung bekannter hämatologischer Parameter im Vergleich zu Desogestrel untersucht [6]. Es wurden folgende Parameter ausgewertet: aPC-Resistenz, Antithrombin III, Protein-C-Reaktivität, Faktor VII, Faktor VIII und D-Dimer. Während des neunmonatigen Beobachtungszeitraums kam es in der Drospirenon-Gruppe zu keinen bedeutsamen Veränderungen der hämostatischen Parameter, und die Autoren ziehen den Schluss, dass somit kein Einfluss auf die Hämostase besteht. |

Literatur

- [1] Palacios S, Colli E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98(12):1549-1557, doi: 10.1111/aogs.13688, Epub 6. August 2019
- [2] Palacios S, Colli E, Regidor PA. A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0,075 mg. *Arch Gynecol Obstet* 2019;300(6):1805-1812, doi: 10.1007/s00404-019-05340-4, Epub 14. November 2019
- [3] Duijkers IJ, Heger-Mahn D, Drouin D, Skouby S. A randomised study comparing the effect on ovarian activity of a progestogen-only pill (POP) containing desogestrel and a new POP containing drospirenone in a 24/4 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015;20(6):419-427
- [4] Hadji P, Colli E, Regidor PA. Bone health in estrogen-free contraception. *Osteoporos Int* 2019;30(12):2391-2400, doi: 10.1007/s00198-019-05103-6, Epub 24. August 2019, PMID: 31446440; PMCID: PMC7203087
- [5] Dinger JC, Heinemann LAJ, 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):344-354, doi: 10.1016/j.contraception.2006.12.019, Epub 23. Februar 2007
- [6] Regidor PA, Colli E, Schindler AE. Drospirenone as estrogen-free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24+4 cycle with desogestrel 75 µg per day. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(9):749-751, doi: 10.3109/09513590.2016.1161743, Epub 30. März 2016, PMID: 27028425
- [7] Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. *Pharmakologie – Klinische Pharmakologie – Toxikologie*. 11., völlig neu bearbeitete Auflage 2020, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
- [8] Fachinformation Slinda 4 mg Filmtabletten der Exeltis Germany GmbH, Stand Februar 2021
- [9] Technical Consultation on the effects of hormonal contraception, Summary Report Geneva, Switzerland 20-21 Juni 2005

Autorin

Univ. Prof. Dr. Doris Maria Gruber, Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Wien, Gastärztin an der Univ. Klinik für Frauenheilkunde (AKH Wien), Turnusärztin im KH Göttlicher Heiland (Wien), ärztliche Tätigkeit in der Krankenanstalt Menox/Cosmex (Wien), Ausbildung zur Fachärztin für Frauenheilkunde an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde (AKH Wien), seit 1999 Frauenärztliche Praxis in Wien mit Schwerpunkt gynäkologische Endokrinologie
 autor@deutsche-apotheker-zeitung.de



Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!