

Richtige Patientenauswahl entscheidend

Langzeitkontrazeption mit Gestagen

Bernd Kleine-Gunk

Neben den herkömmlichen oralen Kontrazeptiva sind injizierbare Depotgestagene zur dauerhaften, hormonbasierten Kontrazeption eine gute Alternative. Die Vor- und Nachteile der Methode sind bei jeder Patientin anders zu gewichten: Mehr denn je bedeutet Kontrazeption personalisierte Medizin.



Bis zu 50% aller Frauen, die auf orale Kontrazeption vertrauen, vergessen während eines Zyklus einmal die Pille oder nehmen sie zu spät ein.

hen zwei Präparate zur Verfügung. Depo-Clinovir® enthält ein 150-mg-Depot Medroxyprogesteronacetat (DMPA) und wird alle drei Monate intramuskulär gespritzt. Seit 2009 steht mit Sayana® ein zweites Präparat zur Verfügung, das mit 104 mg eine um 30% reduzierte Menge DMPA enthält und subcutan ebenfalls alle drei Monate verabreicht wird.

Wirkungsweise

Depotgestagene wirken, wie andere hormonelle Kontrazeptiva auch, über mehrere Mechanismen. Im Vordergrund steht dabei die Hemmung der Follikelreifung und der Ovulation. Weitere Faktoren, die zur Empfängnisverhütung beitragen, sind eine Erhöhung der Viskosität des Zervikalsekrets und damit eine erschwerte Spermienasension, sowie eine Supprimierung des Endometriums und eine Beeinflussung der Tubenmotilität. Ein Konzeptionschutz besteht bereits 24 Stunden nach Injektion. Zu beachten ist allerdings, dass nach Absetzen von DMPA das Wiedereintreten einer Ovulation und einer Menstruation – und damit der Fertilität – bis zu einem Jahr verzögert sein kann [1, 2].

Nonkontrazeptiver Benefit

Hauptcharakteristikum der Verhütung mit Gestagenen ist die langfristige Unterdrückung hormonell bedingter Schwankungen sowie eine effektive Suppression des Endometriums. Das macht Depotgestagene zu einer geeigneten Methode für Frauen, die unter Hypermenorrhoeen, Menorrhagien, Dysmenorrhoeen und Endometriose leiden. Auch zyklusabhängige Befindlichkeitsstörungen werden positiv beeinflusst.

Bei regelmäßiger Anwendung alle drei Monate entwickelt sich unter DMPA allmählich eine Atrophie des Endomet-

Seit vor mehr als 60 Jahren das erste kombinierte orale Kontrazeptivum (KOK) auf den Markt kam, hat sich das Spektrum der hormonellen Empfängnisverhütung enorm erweitert. Neben den klassischen Kombinationspräparaten spielen dabei rein gestagenhaltige Kontrazeptiva eine zunehmende Rolle. Durch ihren Einsatz lassen sich eine Reihe östrogenbedingter Risiken und Nebenwirkungen reduzieren. Injizierbare Depotgestagene verbessern da-

bei die kontrazeptive Sicherheit, da Anwendungsfehler verhindert werden. Darüber hinaus kommen sie dem zunehmenden Wunsch vieler Frauen nach einer blutungsfreien Empfängnisverhütung entgegen. Entscheidend für den medizinischen Erfolg und die Patientenzufriedenheit ist allerdings die richtige Indikationsstellung.

In Deutschland werden Depotgestagene bereits seit den 1980er Jahren zur Kontrazeption eingesetzt. Derzeit ste-

© iStock/ThinkStock (Symbolbild mit Fotomodel)

riums, die in vielen Fällen zu einer vollständigen Amenorrhoe führt. Bereits nach sechs Monaten berichten 30 % aller Anwenderinnen über eine vollständige Blutungsfreiheit. Nach einem Jahr sind es mehr als Hälfte, nach zwei Jahren knapp 70 % [3].

Endometriose

Die Suppression des Endometriums beeinflusst auch das Krankheitsbild der Endometriose positiv. So wirkt sich die Anwendung von DMPA auf die Dysmenorrhoe von Endometriosepatienten signifikant besser aus als eine Kombinationsbehandlung von oralen Kontrazeptiva mit Danazol [4]. Die endometriose-typische Pelvipathie wird unter DMPA ähnlich gut reduziert wie durch den GnRH-Agonisten Leuprorelin [5].

Migräne

Zu den häufigsten zyklusabhängigen Beschwerden gehört die menstruelle Migräne. Auslöser dieser speziellen Form von Migräne ist offensichtlich das Absinken der Geschlechtshormone am Ende der zweiten Zyklusphase, beziehungsweise das Absetzen oraler Kontrazeptiva zum Auslösen einer Hormonabbruchsblutung. Dementsprechend besteht ein Therapieansatz in der Verordnung kombinierter oraler Kontrazeptiva in Form von Langzyklen [6]. Allerdings ist zu beachten, dass bei einer Migräne mit Aura, also mit zusätzlichen neurologischen Symptomen oder Sehstörungen, der Einsatz von Kombinationspräparaten kontraindiziert ist. Für rein gestagenhaltige Kontrazeptiva gilt diese Kontraindikation nicht. Die klassische Minipille ist allerdings zur Behandlung der Migräne nicht geeignet, da sie keine Ovulationshemmung bewirkt und somit auch die hormonelle Fluktuation des normalen ovariellen Zyklus nicht beeinflusst. Sehr gute Effekte auf den Verlauf der menstruellen Migräne weisen dagegen Gestagenpräparate mit Ovulationshemmung auf, also Desogestrel-haltige Monopräparate und MPA-basierte Depotgestagene [7].

Thromboserisiko

Ein häufiger Grund für den Wechsel von KOK auf ein reines Gestagenpräparat ist ein thromboembolisches Ereignis in der

persönlichen oder in der Familienanamnese, respektive das Vorliegen von Thromboserisikofaktoren wie Rauchen, Adipositas oder Immobilisation. Auch wenn in den letzten Jahren eine intensive Diskussion über die unterschiedliche Beeinflussung des Thromboserisikos durch verschiedene Gestagene entbrannt ist, bleibt doch festzuhalten: Hauptverantwortlich für die Erhöhung des Thromboserisikos sind die Östrogene. Dies gilt sowohl für das klassische „Pillenöstrogen“ Ethinylestradiol als auch – solange epidemiologische Studien keine gegenteiligen Ergebnisse erbringen – für neue Kombinationspräparate mit körperidentischem Estradiol. Reine Gestagenpräparate dagegen werden von der WHO auch im Falle eines erhöhten thrombolischen Risikos unter der Kategorie 2 eingestuft: Der Nutzen ist im Allgemeinen größer als die theoretischen oder nachgewiesenen Risiken. Die Methode kann also – mit sorgfältiger Nachkontrolle – angewendet werden.

Die Studienlage zum Thromboserisiko der Depotgestagene ist allerdings sowohl spärlich als auch uneinheitlich: Einige Untersuchungen legen gegenüber Levonorgestrelpillen sogar ein leicht erhöhtes Risiko nahe [8, 9]. Falls also hämostasebedingte Risiken den Wechsel auf ein reines Gestagenpräparat notwendig machen, sollten Depotgestagene nicht an erster Stelle der Alternativen stehen.

Krebsrisiko

Die Sorge um ein erhöhtes Krebsrisiko begleitet hormonelle Kontrazeptiva seit ihrer Markteinführung. Während ältere Untersuchungen tatsächlich eine Risikoerhöpfung für Brustkrebs zeigten, konnten Metaanalysen der jüngsten Zeit einen solchen Effekt allenfalls noch in minimaler Ausprägung nachweisen [10, 11]. Auch unter Depotgestagenen zeigen einige Studien für die Anwenderinnen ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko [12,13]. Kontrovers diskutiert wird dabei allerdings noch die Frage, ob tatsächlich die Erkrankungsrate oder lediglich die Diagnoserate steigt, da bei Frauen unter Langzeitkontrazeption schlicht häufiger gynäkologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden.

Das einzige Karzinom, das unter hormonalen Kontrazeptiva tatsächlich signifikant häufiger auftritt, ist das Zervixkarzinom. Dies konnte auch für Depotgestagene gezeigt werden [14]. Diesbezüglich überwiegt allerdings die Meinung, dass es sich hier nicht um eine direkte Arzneimittelwirkung handelt, sondern eher um einen „Lebensstil-Bias“: Frauen, die hormonale Kontrazeptiva verwenden, neigen offensichtlich eher zu einem häufigen Wechsel der Sexualpartner. Damit steigt auch das Risiko einer HPV-Infektion und so konsekutiv auch die eines Zervixkarzinoms [15].

Bei der Diskussion um den Zusammenhang zwischen hormonaler Kontrazeption und Krebsrisiko sollte allerdings nicht vergessen werden, dass für eine ganze Reihe von Malignomen das Erkrankungsrisiko unter KOK nicht erhöht, sondern signifikant gemindert wird. Dies gilt insbesondere für das Ovarialkarzinom mit einer Risikoreduktion von bis zu 50 % bei einer Anwendungsdauer von mehr als zehn Jahren. Dieser Schutzeffekt bleibt auch nach Absetzen der KOK noch für mindestens 15 Jahre erhalten [16]. Aber auch für das Endometriumkarzinom konnte eine Risikoreduktion von mehr als 30 % bei ähnlich langer Anwendungsdauer gezeigt werden [17]. Dieser „krebsprophylaktische Effekt“ beruht für das Ovarialkarzinom offensichtlich im Wesentlichen auf der Hemmung der Ovulation, für das Korpuskarzinom auf der Suppression des Endometriums. Beides sind Wirkungen, die auch bei der Anwendung von Depotgestagenen auftreten. Entsprechend lässt sich für diese beiden Karzinome ebenfalls eine Risikoreduktion durch DMPA nachweisen, die der von oralen Kontrazeptiva vergleichbar ist [18, 19].

DMPA und Knochendichte

Zu den unerwünschten Begleiteffekten, die bei der langfristigen Verordnung von DMPA berücksichtigt werden müssen, gehört eine potenzielle Verminderung der Knochendichte. Bei kontinuierlicher Anwendung von Depotgestagenen über einen langen Zeitraum sinken die Serumöstrogenspiegel, was sich negativ auf die Knochendichte auswirkt [20]. Bei



© andresr / Getty Images / iStock (Symbolbild mit Fotomodellen)

Depotgestagene bieten sich bei wechselnden Tagesrhythmen oder prä- und perimenopausal abgeschlossener Familienplanung als Kontrazeptiva an.

DMPA-Anwenderinnen liegt die Knochendichte im Allgemeinen unter derjenigen von Nichtanwenderinnen, bleibt jedoch innerhalb des Normbereiches [21]. Nach Beendigung der Langzeitkontrazeption mit DMPA nimmt die Knochendichte wieder zu [22]. Für die Verordnung bedeutet dies: Unter langfristiger DMPA-Anwendung empfiehlt sich eine Knochendichtemessung in regelmäßigen Abständen. Frauen mit einem erhöhten Osteoporoserisiko sollten andere Formen der Verhütung wählen.

DMPA und Körpergewicht

Zu den vor allem von den Anwenderinnen selbst gefürchteten Nebenwirkungen einer hormonellen Kontrazeption gehören mögliche Veränderungen des Körpergewichts [23, 24]. In der Tat berichten einige DMPA-Nutzerinnen über eine Gewichtszunahme von bis zu 5 kg bei einer Anwendungsdauer von zwölf bis 24 Monaten. Insgesamt ist es schwer vorhersehbar, ob und inwieweit es zu einer Gewichtszunahme kommt. Gefährdet scheinen insbesondere Frauen zu sein, die unter DMPA bereits innerhalb der ersten sechs Anwendungsmonate mehr als 5 % an Gewicht zulegen [25].

Patientenauswahl

Die spezifischen Charakteristika einer Empfängnisverhütung mit Depotgesta-

genen macht eine genaue Selektion der möglichen Anwenderinnen erforderlich. Vor allem die Tatsache, dass nach Absetzen von DMPA die Rückkehr zur Fertilität verzögert sein kann, schließt all jene Patientinnen aus, die nur eine kurzfristige Kontrazeption wünschen oder lediglich einen begrenzten Zeitraum zwischen zwei Schwangerschaften überbrücken wollen. Heranwachsende sowie Frauen unter 18 Jahren sollten prinzipiell nicht mit Depotgestagenen behandelt werden.

Große Vorteile hat die Methode dagegen für alle jene Frauen, die eine langfristige und sichere Kontrazeption wünschen und dabei nicht täglich an die Einnahme einer Pille denken wollen oder können. Eine solch eingeschränkte Compliance kann als Folge bestehender Grunderkrankungen vorliegen, beispielsweise bei Patientinnen mit geistiger Behinderung. Darüber hinaus haben auch viele Frauen mit wechselnden Tagesrhythmen wie Schichtarbeiterinnen oder Flugbegleiterinnen häufig Schwierigkeiten mit der regelmäßigen KOK-Einnahme. Offensichtlich ist das Problem der pünktlichen Einnahme aber nicht nur auf solche klar identifizierbaren Spezialfälle begrenzt: Amerikanische Studien berichten, dass auch unter „ganz normalen“ KOK-Anwenderinnen bis zu 50 % aller Frauen während eines Zyklus die Pille vergessen oder zu spät einnehmen [26]. Hier haben Depotgestagene aufgrund ihrer anwendungsunabhängigen Wirkung zweifellos große Vorteile. Ebenfalls als positiv wird von vielen Frauen die Unterdrückung der Menstruation unter DMPA empfunden. Insgesamt sehen wir bereits seit Jahren einen zunehmenden Trend hin zur Kontrazeption ohne Menstruation, sei es in Form von KOK-Langzyklen oder levonorgestrelhaltigen, intrauterinen Systemen. Vor allem aber profitieren von Depotgestagenen Frauen, die prä- und perimenopausal ihre Familienplanung abgeschlossen haben, gleichzeitig aber noch eine sichere Empfängnisverhütung benötigen und Blutungsanomalien unterdrücken wollen.

Kontrazeption – wie lange?

Bei dem Einsatz von DMPA in der Prä- und Perimenopause stellt sich in

der Praxis immer wieder die Frage, bis wann eine Kontrazeption noch durchgeführt werden muss. Da es unter dem langfristigen Einsatz von Depotgestagenen zumeist zu einer (klinisch durchaus erwünschten) Amenorrhö kommt, entfällt das Kriterium der unregelmäßig werdenden bis gänzlich ausbleibenden Menstruation als äußeres Zeichen der versiegenden Ovarialfunktion.

Im Praxisalltag hat es sich bewährt, die kontrazeptiven Maßnahmen bis zum 50. Lebensjahr durchzuführen, ohne durch Auslassversuche oder spezielle Laboruntersuchungen den genauen Menopausenstatus zu überprüfen. Ab dem 50. Lebensjahr leistet die Bestimmung des FSH wertvolle Hilfe. Ein einmalig erhöhter FSH-Wert reicht allerdings für die Diagnosestellung nicht aus. Bei zwei konsekutiven Tests im Abstand von sechs bis 12 Wochen, die jeweils einen deutlich erhöhten FSH-Wert zeigen, kann bei einer Patientin über 50 jedoch davon ausgegangen werden, dass eine Kontrazeption nicht weiter erforderlich ist [27]. Die Tatsache, dass es nach dem Absetzen von Depotgestagenen häufig zu einem verzögerten Einsatz der Fertilität kommt, erweist sich hierbei als zusätzlicher Vorteil [28].

Fazit

Individualisierte Kontrazeption bedeutet inzwischen, für jede Patientin diejenige Methode zu finden, welche die größte Sicherheit mit den geringsten Nebenwirkungen verbindet. Darüber hinaus sollte die Anwendung mit dem Lebensstil der Patientin optimal kompatibel sein und idealerweise auch noch einen nonkontrazeptiven Zusatznutzen mit sich bringen. Depotgestagene bieten dabei mit ihrem sehr spezifischen Wirkspektrum zumindest für ein sorgfältig ausgewähltes Patientenklientel eine begrüßenswerte Erweiterung der kontrazeptiven Möglichkeiten.

Literatur unter springermedizin.com

Prof. Dr. med. Bernd Kleine-Gunk
Metropol Medical Center
Virnsberger Straße 79
90431 Nürnberg
E-Mail: kleine-gunk@mmc-nuernberg.de