

KOMBINIERTE HORMONALE KONTRAZEPTION

Prof. Dr. med. Sabine Segerer

Gynäkologin am Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch,
Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie in Hamburg

VNR: 2760909012539890016 | Gültigkeit: 27.02.2023 – 27.02.2024

1 EINLEITUNG

Die kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (KHK) in Form der Pille feierten im Jahr 2020 ihr 60-jähriges Jubiläum [Holl 2020]. Die Pille zählt mit ca. 32 % weiterhin zu der am häufigsten verwendeten Kontrazeptionsmethode in Deutschland, trotz eines Rückgangs in der Pillennutzung in den letzten Jahren [UN 2019]. Im Jahr 2018 wurden somit über 210 Millionen Tagesdosen erstattungspflichtig durch die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland vergeben [Strowitzki 2019]. Die Pille gehört neben anderen KHK, wie Hormonpflaster und Hormonring, zu den sichersten Verhütungsmethoden in der Europäischen Union [CDC 2022, Trussell 2011].

KHK basieren auf der Kombination aus Derivaten des weiblichen Geschlechtshormons Estrogen und einem synthetischen Gestagen [BfArM 2022]. Die Estrogenkomponente stabilisiert in erster Linie den Menstruationszyklus [Speroff 1982], während das Gestagen die Ovulation verhindert und somit die primäre Verhütungswirkung vermittelt [Cooper et al. 2022].

In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue KHK-Produkte auf den Markt gebracht, mit dem Ziel, das Nebenwirkungsprofil zu verbessern, die Verträglichkeit zu steigern und den Zusatznutzen zu optimieren. Durch die Senkung der Ethinylestradiol-(EE-)Dosis konnte das Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) deutlich reduziert werden. Natürliche Estrogene führen zu einer geringeren Aktivierung von Gerinnungsfaktoren, auch wenn eine Überlegenheit natürlicher Estrogen-Präparate hinsichtlich des VTE-Risikos im Vergleich zu EE/Levonorgestrel-haltigen Präparaten noch nicht abschließend geklärt ist. Es konnte jedoch die Nicht-Unterlegenheit natürlicher Estrogene gezeigt werden [Morimont et al. 2021; Dinger et al. 2020, Reed et al. 2021a].

Ziel dieser CME ist es, einen Überblick über die Entwicklung von KHK zu geben, den Wirkungsmechanismus der KHK-Komponenten zu erläutern sowie Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Estrogen- und Gestagen-Derivate zu diskutieren.

2 ENTWICKLUNG DER HORMONALEN KONTRAZEPTION UND AKTUELLE TRENDS

Das erste KHK wurde 1957 durch die *Food and Drug Administration* für menstruationsbedingte Beschwerden zugelassen. Drei Jahre später wurde die Indikation Kontrazeption hinzugefügt und auf dem deutschen Markt ist das erste Medikament mit kontrazeptiven Eigenschaften seit 1961 zugelassen [Römer et al. 2021]. Zunächst waren KHK nur für verheiratete Frauen mit Einverständnis des Ehemannes zugänglich und erst seit 1972 dürfen Frauen in Deutschland die Anwendung frei wählen [AWMF 2020]. Stellte die KHK zu Anfang eine Revolution der weiblichen sexuellen Selbstbestimmung dar, sind viele Nutzerinnen heute von dem Wunsch nach einer möglichst natürlichen Verhütung geleitet.

In den letzten Jahren wurde ein Rückgang der Pillennutzung verzeichnet [UN 2019], 2020 wurde dann erstmalig wieder ein Anstieg der Pillenverordnung in

Deutschland gemessen (Abbildung 1) [AOK 2021, AOK 2022]. Im Jahr 2021 sank die Pillennutzung jedoch wieder auf das Niveau von 2019 [AOK 2022]. Im Jahr 2018 gaben 47 % der sexuell aktiven Erwachsenen an, die Pille zu verwenden, was ein Rückgang von 6 % gegenüber 2011 entspricht [BZgA 2019]. Trotz der rückläufigen Zahlen ist die Pille jedoch weiterhin mit 31,7 % die am häufigsten verwendete Kontrazeptionsmethode in Deutschland, gefolgt vom Kondom für Männer mit 10 % und dem Intrauterinpressar mit 6,8 %. Im Jahr 2019 verwendeten somit über 150 Millionen Frauen weltweit die Pille weltweit [UN 2019]. Besonders bevorzugt wird die Pille dabei als Verhütungsmethode von Jugendlichen und jungen Erwachsenen. So wenden 86 % der 14- bis 19-Jährigen die KHK-Pille an, während nur 4,1 % das Kondom als Verhütungsmethode nutzen [Oppelt et al. 2018].

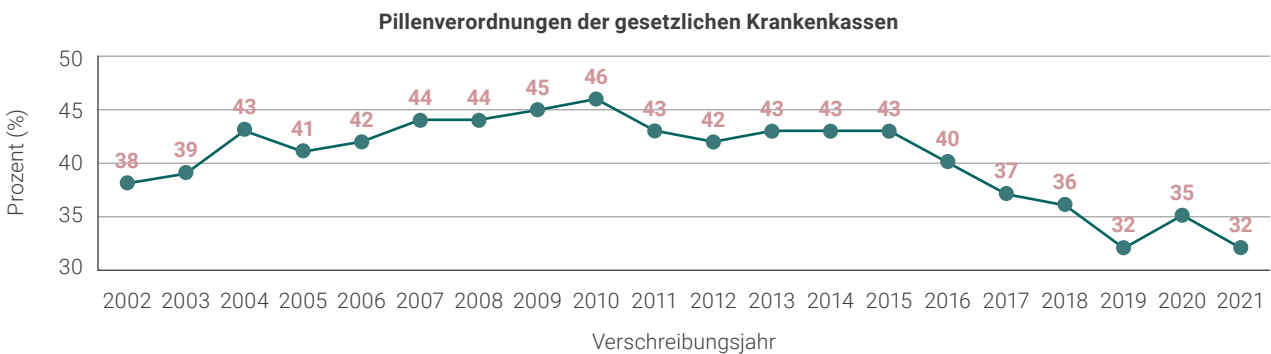


Abbildung 1: Pillenverordnungen der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland auf der Basis definierter Tagesdosen über einen Zeitraum von zehn Jahren; modifiziert nach [AOK 2022].

Die rückläufigen Zahlen sind dabei auf eine Vielzahl von Ursachen zurückzuführen. Auf der einen Seite beruhen diese auf Ängsten vor möglichen Nebenwirkungen wie Thrombosen, Stimmungsschwankungen und Libidoverlust und auf der anderen Seite auf dem Wunsch, hormonfrei verhüten zu wollen [Bitzer et al. 2021, Römer et al. 2021]. Dabei basiert ein Teil dieser Annahmen auf einem fehlenden Kenntnisstand. Die uneingeschränkte Verfügbarkeit von Information mit sehr unterschiedlicher Seriosität über das Internet und soziale Medien führt vielfach zu Verunsicherung und macht das Arztgespräch und eine medizinisch fundierte Aufklärung umso wichtiger. Junge Frauen in Deutschland sind häufig nicht mit den

Wirkungsmechanismen und der Funktion von KHK-Pillen vertraut und lediglich 43 % ist bewusst, dass sie die Ovulation verhindern [Oppelt et al. 2018]. Ein Grund des fehlenden Wissens kann möglicherweise auf mangelnder Aufklärung beruhen. Demnach fühlten sich lediglich 63 % der befragten 19- bis 49-Jährigen im Jahr 2019 sehr gut über das von ihnen verwendete Verhütungsmittel informiert [BZgA 2019]. Zu den Gründen von Frauen in westlichen Industrieländern trotz einer fehlenden Schwangerschaftsabsicht nicht zu verhüten, zählen aber auch die Erwägung eines Kinderwunsches, individuelle und strukturelle Hürden sowie die irrtümliche Annahme, nicht schwanger werden zu können [Helfferich et al. 2021].

3 KOMBINIERTE HORMONELLE KONTRAZEPTIVA

KHK bestehen aus einer Kombination aus Derivaten des weiblichen Geschlechtshormons Estrogen sowie einem synthetischen Gestagen und sind auf dem europäischen Markt als Pille, Hormonpflaster und Hormonring erhältlich [BfArM 2022]. Dabei ist die Sicherheit der verschiedenen KHK-Präparate vergleichbar [CDC 2022, Trussell 2011]. So liegt der Prozentteil der Frauen, die im ersten Jahr der Anwendung ungewollt schwanger werden, bei einer perfekten Anwendung der in der EU zugelassenen Produkte bei 0,3 %. Bei einer typischen Alltagsanwendung kann dieser Prozentteil aber höher liegen.

Traditionell enthält dabei ein Blister einer KHK-Pille 21 aktive und sieben Placebo-Pillen. Neuere Präparate haben jedoch oft kürzere hormonfreie Perioden von vier Tagen, nur eine hormonfreie Periode alle drei Monate oder sogar gar keine [Reed et al. 2021b, Wright und Johnson 2008]. Zu den Gründen, die hormonfreie Periode zu minimieren bzw. zu eliminieren, zählen unter anderem die Reduktion der Stärke der Blutung und der menstruationsassoziierten Schmerzen. Zudem können Nebenwirkungen, die mit dem Hormonentzug assoziiert sind, wie die menstruelle Migräne, vermindert werden. Außerdem haben viele Anwenderinnen den expliziten Wunsch, die Häufigkeit der Blutungen zu reduzieren [Dempsey und Choi 2014, Reed et al. 2021b, Wright und Johnson 2008]. Es wurde ursprünglich angenommen, dass die monatliche Ab-

bruchblutung die Akzeptanz der Pille erhöhen würde, jedoch erfüllt diese monatliche Blutung keine Funktion und ist nicht physiologisch [Wright und Johnson 2008]. KHK-Pillen können monophasisch sein, d. h. die gleiche Konzentration der aktiven Substanzen in allen Pillen des Blisters enthalten, oder multiphasisch. Bei den multiphasischen Pillen variiert die Konzentration einer oder beider Komponenten in den aktiven Pillen über den Einnahmezeitraum [Cooper et al. 2022, IARC 2012]. Multiphasische Pillen erlauben zwar eine an den Zyklus angepasste Dosierung, stellen aber besondere Anforderungen an die Compliance. Neben der Länge der hormonfreien Phase wurde auch die Zusammensetzung der KHK über die Jahre modifiziert und EE wurde durch in der Natur vorkommende Estrogene ersetzt [Morimont et al. 2021].

3.1 GESTAGENE

Gestagene sind eine Gruppe von Steroidhormonen, zu denen sowohl das natürlich vorkommende Progesteron als auch eine große Anzahl synthetischer Verbindungen zählen, die progesteronähnliche Eigenschaften besitzen [Beier und Beier-Hellwig 2004, Gobrecht-Keller 2021]. Dabei werden die synthetischen Gestagene aufgrund ihrer chemischen Struktur in Progesteron-, Testosteron- und Spironolactonderivate unterteilt (Abbildung 2) [Gobrecht-Keller 2021].

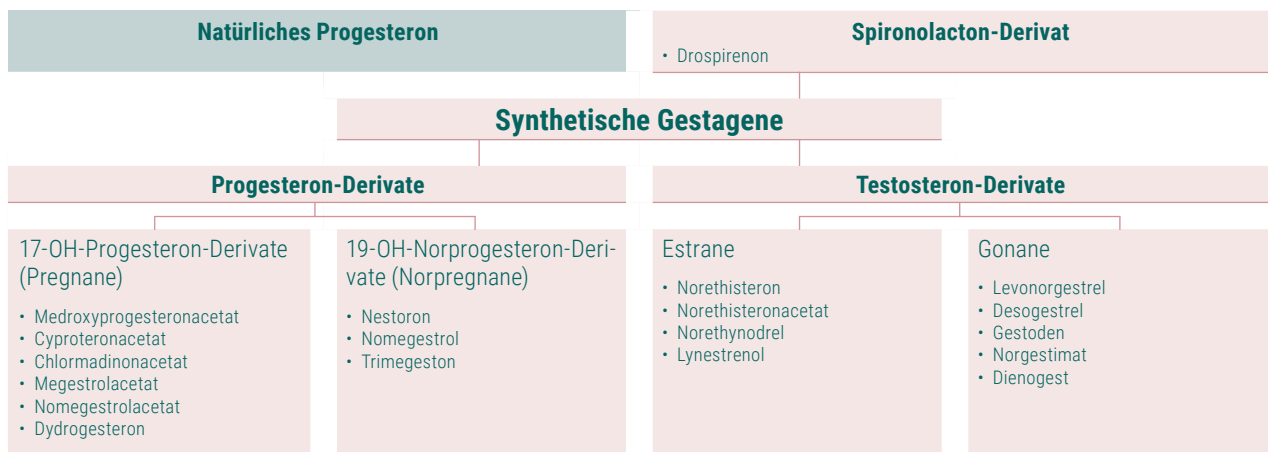


Abbildung 2: Einteilung der Gestagene; modifiziert nach [Gobrecht-Keller 2021].

Progesteron wird nach der Ovulation im *Corpus luteum* gebildet, und fällt bei ausbleibender Befruchtung wieder ab, bis die Menstruation eintritt [Gobrecht-Keller 2021]. Im Fall einer Schwangerschaft übernimmt die Plazenta die Progesteronproduktion [Schindler et al. 2003].

3.1.1 Funktion

Progesteron hat eine Vielzahl von Funktionen in unterschiedlichen Geweben des menschlichen Körpers (Abbildung 3). Zu den wichtigsten Funktionen von Progesteron in der Gebärmutter zählen unter anderem die sekretorische Umwandlung des Endometriums und die Verhinderung von Kontraktionen

des Myometriums während der Schwangerschaft [Gobrecht-Keller 2021]. Progesteron ist somit sowohl schwangerschaftsvorbereitend als auch schwangerschaftserhaltend.

Progesteron sowie auch alle anderen Gestagene vermitteln ihre Wirkung, indem sie an die beiden nuklearen Progesteronrezeptoren binden und mit oberflächlichen Bindungsstellen interagieren. Synthetische Gestagene binden abhängig von ihrer Struktur auch an andere Steroidrezeptoren, zu denen Androgen- Glukokortikoid-, Mineralokortikoid- und Estrogenrezeptoren zählen [Gobrecht-Keller 2021].

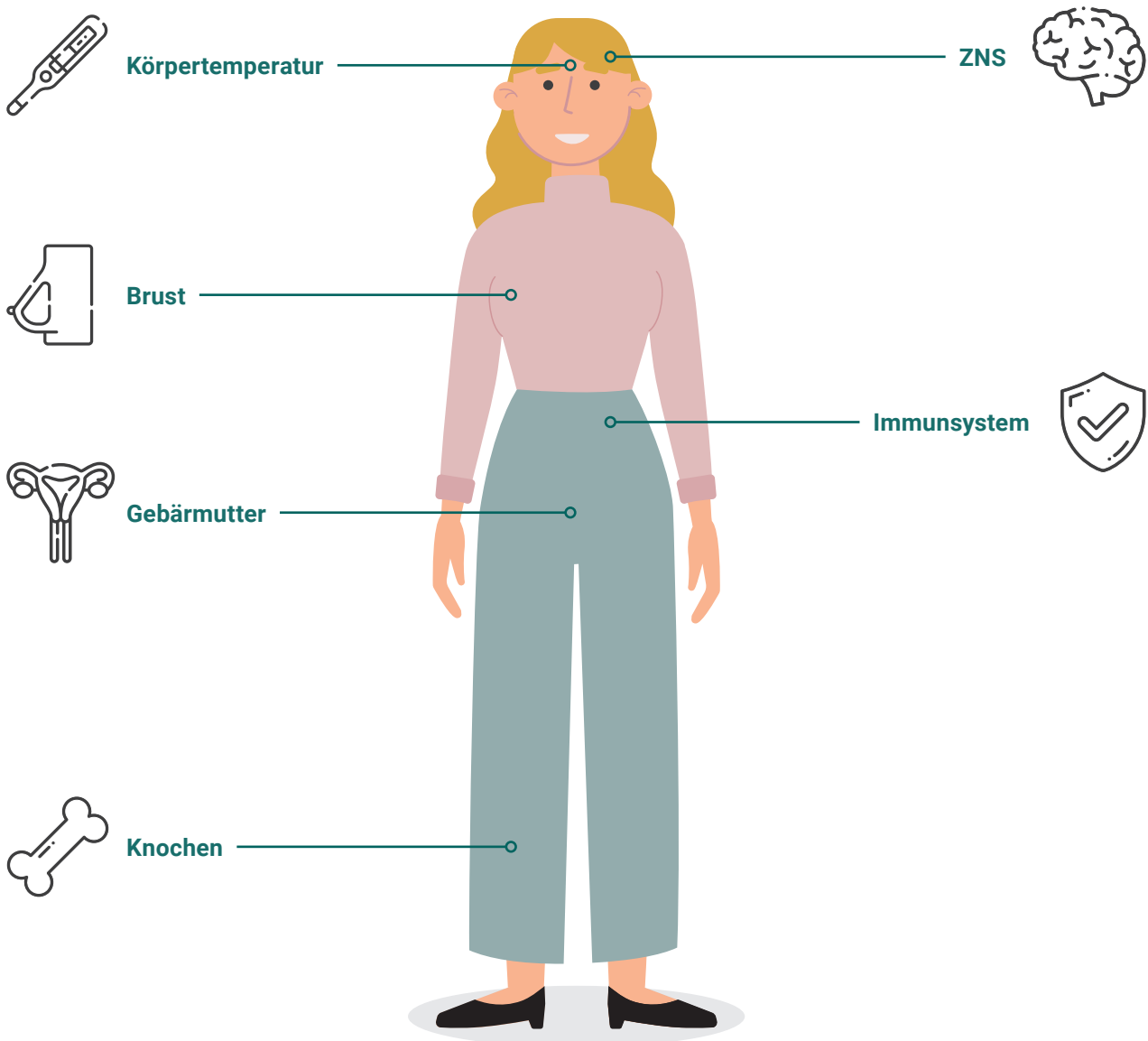


Abbildung 3: Effekte von Progesteron auf den weiblichen Körper; modifiziert nach [Gobrecht-Keller 2021, Lamb et al. 2020, Prior 1990, Scheibl und Zerbe 2000, Schumacher et al. 2012, Steward und Raja 2022]. ZNS: zentrales Nervensystem.

3.1.2 Funktion und Unterschiede der Gestagen-Komponente in KHK

Natürliche Gestagene werden nach einer oralen Einnahme schnell durch die Leber metabolisiert und über die Niere ausgeschieden. Synthetische Gestagene haben hingegen eine längere Halbwertszeit und finden somit Anwendung in KHK-Präparaten [Beier und Beier-Hellwig 2004, Gobrecht-Keller 2021]. Dabei unterscheiden sich synthetische Gestagene in ihrer Halbwertszeit und somit in ihrer kontrazeptiven Wirkung. Nomegestrolacetat weist z. B. eine längere Halbwertszeit als Levonorgestrel auf (46 vs. 22 Std.), was mit einem besseren Schutz vor ungewollten Schwangerschaften assoziiert ist [Reed et al. 2021b].

Die Rolle der Gestagen-Komponente in KHK-Präparaten ist die Unterdrückung der Ausschüttung des luteinierenden Hormons von der Hypophyse, was zur Ovulationshemmung führt. Hinzu kommt, dass die

Gestagen-Komponente die Viskosität des Zervixschleims erhöht und somit den Eintritt von Spermien in den oberen weiblichen Genitaltrakt erschwert. Zudem kommt es zu einer Transformation des Endometriums, sodass die Einnistung eines Embryos verhindert wird [Cooper et al. 2022, Regidor 2018].

3.1.3 Partialwirkungen der Gestagen-Komponente in KHK

Aufgrund der zahlreichen Bindungsmöglichkeiten an verschiedene Klassen von Steroidrezeptoren haben synthetische Gestagene ein breites Spektrum an Partialwirkungen (Tabelle 1) [Gobrecht-Keller 2021] und bieten therapeutische Optionen für z. B. die Behandlung von Akne. Somit kann durch die Verschreibung bestimmter KHK-Präparate auf Wünsche von Anwenderinnen eingegangen und mögliche positive Nebeneffekte erzielt werden.

Tabelle 1: Partialwirkungen von Gestagenen in KHK; modifiziert nach [AWMF 2020].

Gestagen	Antiestrogen	Estrogen	Androgen	Antiandrogen	Glukokortikoide Aktivität	Antimineralokortikoide Aktivität
Chlormadinonacetat	+	-	-	+	+	-
Cyproteronacetat	+	-	-	+	+	-
Dienogest	+	-	-	+	-	-
Drospirenon	+	-	-	+	-	+
Levonorgestrel	+	-	+	-	-	-
Nomegestrolacetat	+	-	-	+	-	-
Norethisteron	+	+	+	-	-	-
Norgestimat	+	-	+	-	?	?

++ stark wirksam, + wirksam, + schwach wirksam, - unwirksam, ? unbekannt

Antiandrogene Effekte zählen zu den Partialwirkungen von synthetischen Gestagenen und werden durch manche der in KHK enthaltenen Gestagene ausgelöst. Sie führen unter anderem zur Reduktion von Akne, Hirsutismus und Seborrhoe. Die Verbesserung des Hautbildes kann dabei in den meisten Fällen bereits 1 – 2 Monate nach Behandlungsbeginn beobachtet werden, während die Reduktion des Haarwuchses an den für Hirsutismus typischen Körperstellen meist erst nach 6 – 9 Monaten sichtbar wird [AWMF 2020]. Eine Körpergewichtszunahme, die häufig mit der Einnahme von KHK in Ver-

bindung gebracht wird, wurde bislang lediglich bei der langfristigen Anwendung von Medroxyprogesteronacetat als Dreimonatsspritzen nachgewiesen [AWMF 2020, FSRH 2019, Gallo et al. 2014]. Bereits nach einem Jahr der Anwendung war diese signifikant gegenüber anderen hormonellen Kontrazeptiva und stieg mit weiterer Anwendungsdauer weiter an. Im Hinblick auf psychische Effekte von synthetischen Gestagenen ist bekannt, dass Drospirenon-haltige KHK zu einer Reduktion von *Premenstrual-Dysphoric-Disorder-Symptomen* führen können [AWMF 2020].

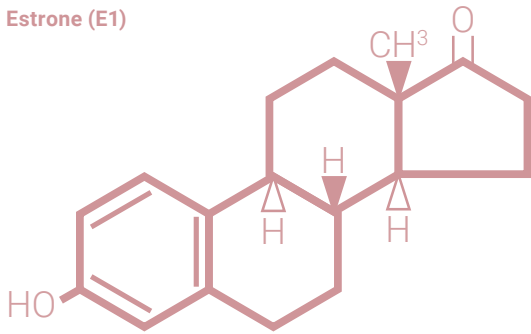
3.2 ESTROGENE

Estrogene sind Steroidhormone, die hauptsächlich in den Ovarien, aber auch in Plazenta, Nebenniere, Hoden und Fettgewebe synthetisiert werden. Zu der Gruppe der Estrogene zählen Estron (E1), Estradiol (E2), Estriol (E3) und Estetrol (E4) (Abbildung 4). E2 ist das wichtigste zirkulierende Estrogen beim Menschen, während E3 und E4 vor allem während der Schwangerschaft und E1 in den Wechseljahren produziert werden [Fuentes und Silveyra 2019]. E4 wird dabei ausschließlich von der fetalen Leber aus E2 und E3 gebildet und erreicht die Zirkulation der Mutter über die Plazenta [Fruzzetti et al. 2021, Fuentes

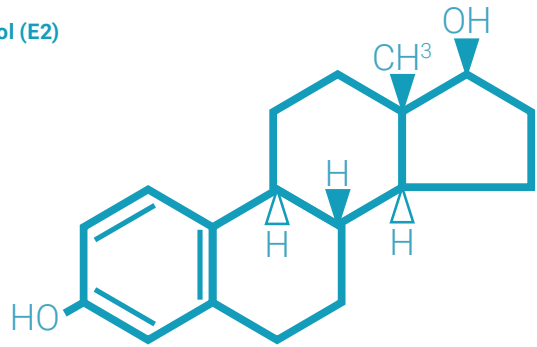
und Silveyra 2019]. E4 ist seit 1965 bekannt und wurde damals im Urin von Schwangeren nachgewiesen [Fruzzetti et al. 2021].

Ausgeschiedenen werden Estrogene über Urin, Faeces und/oder Galle. E2 wird zu E1 und E3 abgebaut, die dann von Mitgliedern der Zytochrom-P450-Familie metabolisiert werden, bevor sie schlussendlich wasserlöslich sind und ausgeschieden werden können [Fuentes und Silveyra 2019]. E4 wird hauptsächlich über den Urin ausgeschieden und durch direkte Glucuronidierung und Sulfatierung metabolisiert, ohne dass es dabei in andere wirksame Estrogenformen umgewandelt wird [Fruzzetti et al. 2021].

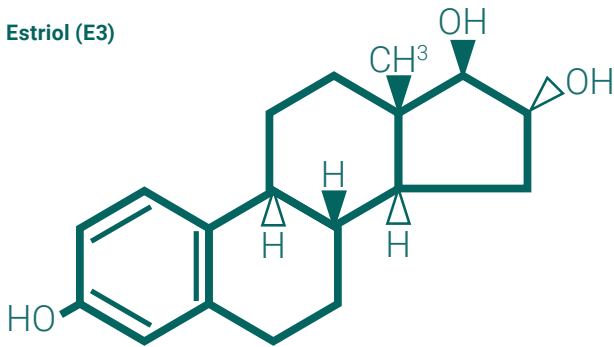
Estrone (E1)



Estradiol (E2)



Estriol (E3)



Estetrol (E4)

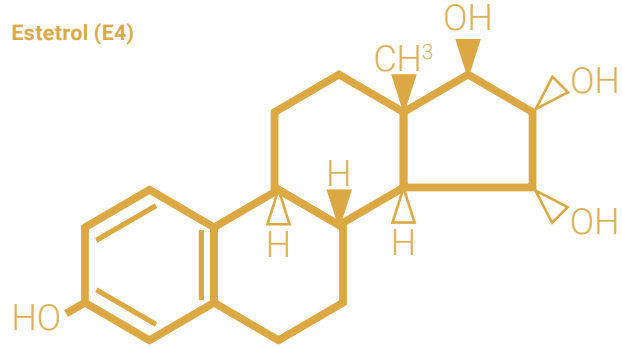


Abbildung 4: Einteilung der Estrogene; modifiziert nach [Fuentes und Silveyra 2019].

3.2.1 Funktion

Estrogene haben eine Vielzahl von Funktionen in fast allen Geweben des menschlichen Körpers (Abbildung 5) [Wend et al. 2012]. Sie regulieren unter anderem den Menstruationszyklus und die Knochendichte, beeinflussen das kardiovaskuläre System, die Gehirnfunktion sowie die Entwicklung von Sexualorganen und modifizieren Entzündungsprozesse

[Fuentes und Silveyra 2019, Wend et al. 2012]. Zudem sind bei Frauen Estrogene z. B. für die Entwicklung von primären und sekundären Geschlechtsmerkmalen zuständig. So wird während der Pubertät die Zellproliferation in der Gebärmutter und der Brust stimuliert und während der Schwangerschaft die Brust auf die Milchproduktion vorbereitet [Fuentes und Silveyra 2019].

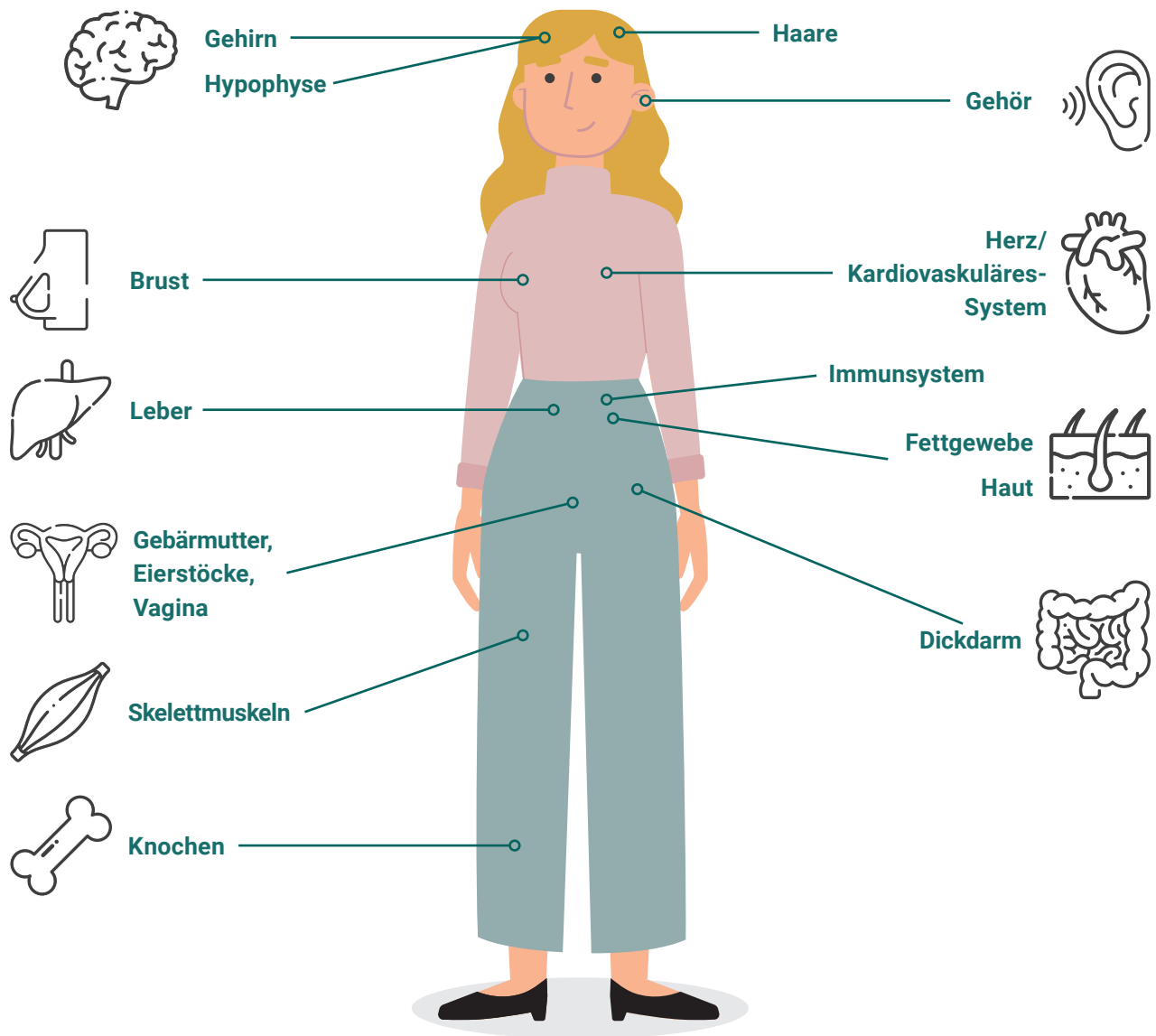


Abbildung 5: Effekte von Estrogenen auf den weiblichen Körper; modifiziert nach [Wend et al. 2012].

Estrogene wirken über die nukleären Estrogenrezeptor-alpha (ER α) und -beta (ER β), die verschiedene Gene regulieren. Die beiden ER sind dabei in unterschiedlicher Menge in verschiedenen Geweben und oft auf verschiedenen Zelltypen exprimiert und regulieren so gewebespezifisch unterschiedliche Gene. Neben der nukleären Form von ER α gibt es auch eine membranständige und zudem können Estrogene über den membrangebundenen Rezeptor *G-Protein-Coupled Estrogen Receptor 1* wirken [Fuentes und Silveyra 2019].

3.2.2 Funktion und Unterschiede der Estrogen-Komponenten in KHK

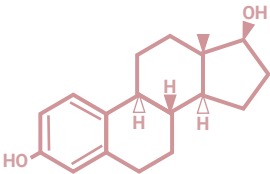
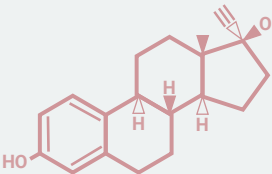
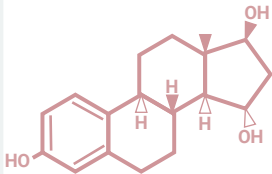
In den KHK kommen Estrogen folgende wichtige Rollen zu: Es übt eine negative Rückkopplung auf die Sekretion von Gonadotropinen aus und erhöht somit die Effektivität der Gestagen-Komponente in ihrer hemmenden Wirkung. Zudem verleiht es der Gebärmutter Schleimhaut Stabilität und verhindert somit ein unregelmäßiges Ablösen und unerwünschte Durchbruchblutungen [Speroff 1982]. Von den natürlich vorkommenden Estrogenen kommen bislang jedoch nur E2 und E4 und deren synthetische Derivate zum Einsatz, während E1 und E3 nicht zur Anwendung kommen. Dass vor allem E2 zur Anwendung kommt, liegt darin

begründet, dass es am potentesten ist und es während der reproduktiven Lebensphase das Estrogen ist, welches das höchste Niveau hat [Tayler et al. 2020].

Das am häufigsten verwendete Estrogen in KHK ist das synthetische E2-Derivat EE [IARC 2012], da es eine bessere orale Bioverfügbarkeit und längere Halbwertszeit als das natürlich vorkommende E2 aufweist (Tabelle 2) [Krattenmacher et al. 1994]. In den letzten Jahren wurden KHK weiterentwickelt und die EE-Konzentration immer weiter reduziert, basierend auf der

Annahme, dass so das Nebenwirkungsprofil positiv beeinflusst werden könnte [Dinger et al. 2020]. In den ersten KHK-Präparaten lag die EE-Dosierung bei 100 – 150 µg. Heutige KHK werden nach ihrer Estrogenkonzentration in hoch- ($\geq 50 \mu\text{g}$), moderat- (30 – 35 µg) und niedrigkonzentrierte (15 – 20 µg) Präparate unterteilt [IARC 2012]. Die Reduktion der EE-Konzentration führte jedoch neben einer Reduktion des Thromboserisikos [Abou-Ismaïl et al. 2020] auch zu einer negativen Beeinflussung des Blutungsprofils [Dinger et al. 2020].

Tabelle 2: Vergleich von E2, EE und E4; modifiziert nach [Morimont et al. 2021].

	E2	EE	E4
Herkunft	Natürlich	Synthetisch	Natürlich
Chemische Struktur			
Dosis in KHK	20 – 50 µg	1 – 3 mg	15 mg
In Kombination mit folgenden Gestagenen	NOMAC, DNG	LNG, NETA, NGM, DSG, GSD, DRSP, CPA, DNG, CMA	DRSP
Pharmakokinetisches Profil			
Bioverfügbarkeit	Niedrig	Gut	Gut
Metabolismus	Hohe Metabolisierung in E1 und E3	Hohe Metabolisierung in einer Vielzahl an Metaboliten	Keine Metabolisierung
Halbwertszeit	≈ 35 Stunden	≈ 12 Stunden	≈ 28 Stunden
Pharmakodynamisches Profil		Hohe Selektivität für ER	Hohe Selektivität für ER, spezifische Wirkung in Geweben
Einfluss auf die Synthese von Proteinen in der Leber	Gering	Hoch	Gering

CMA: Chlormadinonacetat; CPA: Cyproteronacetat; DNG: Dienogest; DRSP: Drospirenon; DSG: Desogestrel; EE: Ethinylestradiol; ER: Estrogenrezeptor; E1: Estron; E2: Estradiol; E3: Estriol; E4: Estetrol; GSD: Gestoden; KHK: Kombiniertes hormonales Kontrazeptivum; LNG: Levonorgestrel; NETA: Norethisteronacetat; NGM: Norgestimat; NOMAC: Nomegestrolacetat

Gestagene haben einen sekretionsfördernden Effekt auf das Endometrium, dem durch die proliferative Wirkung von Estrogenen entgegengewirkt wird. Bei einem ausgewogenen Gestagen- und Estrogenwirkgleichgewicht wird bei KHK so ein stabiles Blutungsmuster mit geplanten Blutungen und ohne Schmier- und Zwischenblutungen erreicht. [Archer et al. 2022] Seit

2009 sind KHK-Präparate auf dem Markt, in denen EE durch das in der Natur vorkommende Estrogen E2 und Estradiolvalerat (E2V) ersetzt wurde. E2 und E2V haben dabei geringere Auswirkungen auf Blutgerinnungsfaktoren [Dinger et al. 2020, Morimont et al. 2021, Reed et al. 2021a]. Für diese konnte bislang der Nachweis ihrer Nicht-Unterlegenheit bezüglich des Thrombose-

risikos gegenüber EE erbracht werden, der Nachweis einer möglichen Überlegenheit steht jedoch noch aus. Pillen, die E2V in Kombination mit Dienogest enthalten, weisen dabei bei > 70 % der Anwenderinnen ein regelmäßiges Auftreten von geplanten Blutungen auf, während Anwenderinnen von E2 in Kombination mit Norethisteronacetat in 68,6 – 82,4 % der Fälle regelmäßige Blutungen aufweisen. Zwischenblutungen treten bei beiden Kombinationen zu Beginn der Behandlung bei ca. 30 % der Anwenderinnen auf, nehmen aber über den Behandlungszeitraum ab. Der Ersatz von EE mit E2 kann zu einer Destabilisierung des Endometriums führen. Ebenso sind Gestagen-Monopräparate wie die Drospirenon-Monopille mit einem höheren Risiko irregulärer Blutungen assoziiert [Archer et al. 2022].

2021, pünktlich zum 60-jährigen Jubiläum der Pille in Deutschland, kam ein neues KHK-Präparat auf den Markt, das das fötale Estrogen E4 in Kombination mit Drospirenon enthält [Lee und Syed 2022, Morimont et al. 2021]. In zwei Phase-III-Studien konnte dabei gezeigt werden, dass die neue Pille ein stabiles Blutungsprofil aufweist und 87,2 – 90,4 % der Teilnehmerinnen regelmäßige Blutungen hatten. Ungeplante Zwischenblutungen nahmen dabei über den Behandlungszeit-

raum ab und beschränkten sich bei 66,5 % der Probandinnen auf Schmierblutungen [Kaunitz et al. 2022]. Damit wirkt sich die Kombination aus E4 und Drospirenon günstiger auf das Blutungsmuster aus als das Drospirenon-Monopräparat [Archer et al. 2022]. Im Vergleich zu E2 hat E4 kein klinisch relevantes Interaktionspotential mit Cytochrom-P450-Leberenzymen und verfügt über eine hohe orale Bioverfügbarkeit von 90 % und mit 28 – 32 Stunden über eine zweifach längere Halbwertszeit als E2 [Fruzzetti et al. 2021]. Im Gegensatz zu anderen Estrogenen ist die Affinität zu ER von E4 geringer und es wirkt selektiv in unterschiedlichen Geweben sowohl als Agonist als auch als Antagonist. Auf Brustkrebs hat es eine mögliche wachstumshemmende Wirkung [Fruzzetti et al. 2021, Lee und Syed 2022], welche noch genauer untersucht werden muss. Trotz der geringeren Affinität von E4 im Vergleich zu E2 können hohe Konzentrationen von E4 jedoch die Proliferation des Endometriums in der Gebärmutter regulieren [Abot et al. 2014] und somit kann es seine Funktion als Estrogen-Komponente in KHK erfüllen. Zusätzlich aktiviert ein E4-haltiges Präparat Gerinnungsfaktoren in einem geringeren Ausmaß als EE-haltige KHK [Fruzzetti et al. 2021, Lee und Syed 2022, Morimont et al. 2021].

4 ZUSATZNUTZEN UND VERTRÄGLICHKEIT

KHK haben Wirkungen über die Verhütung hinaus, zu deren Nutzen sie spezifisch individuell ausgewählt werden können. Insbesondere bei Menstruationsbeschwerden können KHK Abhilfe schaffen. Beim Endometriosemanagement kann die Einnahme von KHK erwogen werden, mit dem Ziel, die Symptome positiv zu beeinflussen [Becker et al. 2022]. Die Einnahme erfolgt zum Endometriosemanagement im Langzyklus und ist daher *Off-Label*.

4.1 KHK BEI DYSMENORRHOE UND HYPERMENORRHOE

KHK finden in der Behandlung von Dysmenorrhoe (*Off-Label*) und Hypermenorrhoe Anwendung. Während es bei der Dysmenorrhoe zu starken Schmerzen

bei der Menstruation kommt, liegen bei der Hypermenorrhoe sehr starke Blutungen vor. Beide Beschwerdebilder sind mit einem negativen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Frauen assoziiert und bringen deutliche Einschränkungen im Alltag, sowie eine starke psychosoziale Belastung mit sich.

Eine Dysmenorrhoe ohne erkennbare Pathologie wird als primäre Dysmenorrhoe bezeichnet und betrifft bis zu 50 % der menstruierenden Frauen, insbesondere jüngeren Alters. Studiendaten zeigten, dass sowohl die Einnahme von EE- als auch von E2-haltigen KHK zu einer Abnahme von Unterleibsschmerzen führen kann [Neri et al. 2017, Petralgia 2014]. Auch wenn KHK nicht zur Behandlung von Dysmenorrhoe zugelassen sind, kann die Linderung von Menstruationsbeschwerden ein positiver Nebeneffekt der Kontrazeption sein.

Von einer Hypermenorrhoe sind insbesondere Frauen über 40 Jahre betroffen, die nur selten eine Uterusanomalie aufweisen. Bis zu 30 % aller Frauen erleben eine zeitweilige Hypermenorrhoe [Hurskainen et al. 2007]. Zur Behandlung einer Hypermenorrhoe kommen neben anderen Medikamenten hormonelle Kontrazeptiva zum Einsatz [AWMF 2020] und auch Präparate mit Estradiolvalerat und Dienogest sind zur Behandlung zugelassen. Studiendaten zur Einnahme von E2V mit Dienogest bei Hypermenorrhoe zeigten einen deutlichen Rückgang des Blutverlustes und damit einhergehende Verbesserungen der Hämoglobin- und Ferritinwerte sowie des Hämatokrit [Fraser et al. 2011].

4.2 EINFLUSS VON KHK AUF DIE LIBIDO

Seit der Einführung der Pille wird eine mögliche Beeinflussung der Libido durch die Einnahme diskutiert und viele Frauen befürchten eine Verschlechterung der Sexualität, was zu einem Absetzen der Pille führen kann [AWMF 2020, Both et al. 2019, Westhoff et al. 2007]. Es ist dabei wichtig zu verdeutlichen, dass die gelebte Sexualität von vielen Faktoren abhängig ist. Inwieweit dabei die kontrazeptive Sicherheit durch die Einnahme der Pille eine befreiende Wirkung haben kann, der ein möglicher negativer Einfluss der Libido durch die Hormonzufuhr gegenüber steht, bleibt bis zum heutigen Zeitpunkt spekulativ [AWMF 2020].

Um den Einfluss der KHK-Einnahme auf die Libido zu erforschen, wurde eine Vielzahl an Studien durchgeführt, die unterschiedliche Ergebnisse aufweisen. Ein häufiger Ansatz war dabei das Messen von freiem Testosteron, da ein Zusammenhang zwischen sexueller Aktivität und Testosteron bekannt ist. Dabei kam heraus, dass es während der KHK-Einnahme häufig zu einer Abnahme von freiem Testosteron kommt, dies aber keinen eindeutigen Effekt auf die Libido hat [AWMF 2020, de Castro Coelho und Barros 2019]. Ein Review, das 8.422 KHK-Anwenderinnen einschloss, ergab, dass 22 % der Frauen eine Zunahme

der Libido verspürten, während 64 % keine Veränderung wahrnahmen und in 15 % der Fälle die Libido reduziert wurde [Pastor et al. 2013]. Dass die Mehrheit keinen Einfluss auf die Libido durch die Einnahme von KHK verspürt, wurde dabei in einem weiteren Review bestätigt [Burrows et al. 2012].

4.3 EINFLUSS VON KHK AUF DIE PSYCHE

Eine Beeinflussung der Stimmung durch die Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva ist ein häufiger Absetzungsgrund [Westhoff et al. 2007]. Jedoch ist bis heute der kausale Zusammenhang unklar, was unter anderem an suboptimalen Studiendesigns liegt, die oft auf subjektiven Aussagen der Anwenderinnen beruhen [AWMF 2020, Lewis et al. 2019]. In einer Studie mit über 9.000 Teilnehmerinnen wurde kein Unterschied zwischen Anwenderinnen und Nichtanwenderinnen von oralen Kontrazeptiva hinsichtlich des Auftretens depressiver Symptome entdeckt [Duke et al. 2007]. Dies wurde durch randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien bestätigt [O'Connell et al. 2007]. Eine Registerstudie zeigte hingegen, dass KHK-Anwenderinnen ein höheres relatives Risiko haben ein Antidepressivum neu verordnet zu bekommen als Nichtanwenderinnen (*Risk Ratio* = 1,23, 95 %-Konfidenzintervall = 1,22 – 1,25) [Skovlund et al. 2016], was in einer weiteren Kohortenstudie bestätigt wurde [Zettermark et al. 2018]. In Bezug auf Suizidversuche und Suizide unter Anwendung von hormonellen Verhütungsmitteln wurde ebenfalls ein Zusammenhang festgestellt. So lag das relative Risiko von Anwenderinnen gegenüber Nichtanwenderinnen für einen Suizidversuch bei 1,97 und für einen Suizid bei 3,08 [Skovlund et al. 2018]. Basierend auf der derzeitigen Forschung ist es somit möglich, dass es bei einer Einnahme von oralen Kontrazeptiva zu Stimmungsschwankungen kommen kann [Lewis et al. 2019]. Wichtig ist daher, bei Wiedervorstellung im Verlauf nach Stimmungsveränderungen bzw. auch nach depressiven Episoden zu fragen und entsprechend zu reagieren.

4.4 VENÖSE THROMBOEMBOLISCHE EREIGNISSE

Das VTE-Risiko ist bei der Einnahme aller zugelassenen KHK-Präparate erhöht. Das spezifische Risiko ist abhängig vom kombinierten Gestagen und bei Hormonpflaster und Hormonring nicht geringer als bei der KHK-Pille (Tabelle 3) [AWMF 2020, Lidegaard et al. 2012].

Tabelle 3: VTE-Risiko; modifiziert nach [AWMF 2020].

Präparat/Situation	Erhöhung des VTE-Risikos
KHK	
Orale KHK	Faktor 2 – 4
Hormonpflaster	Faktor 7,9
Hormonring	Faktor 6,5
Schwangerschaft	Faktor 6
Wochenbett	Faktor 22

KHK: Kombiniertes hormonales Kontrazeptivum; VTE: Venöses thromboembolisches Ereignis

4.4.1 Mechanismus und Risiko der verschiedenen Gestagen-Komponenten

Ein KHK-bedingtes Thromboserisiko basiert auf dem Einfluss der KHK auf die Blutgerinnung und der Förderung von Blutgerinnseln. Das Ausmaß der erworbenen Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC-Resistenz) korreliert nachweislich mit dem Risiko einer VTE [Tans et al. 2003, Tchaikovski et al. 2021]. Es wurde vermutet, dass die Verwendung neuerer KHK, die natürliches E2, Estradiolvalerat (E2V) oder Estetrol (E4) enthalten, mit einem geringeren Risiko für thromboembolische Komplikationen verbunden ist [Linnemann et al. 2022]. Neben der Estrogenkomponente als maßgeblicher Risikofaktor wird das VTE-

Risiko auch von der Art der Gestagen-Komponente in KHK beeinflusst (Tabelle 4) [BfArM 2022].

Tabelle 4: VTE-Risiko nach Gestagen-Komponente; modifiziert nach [BfArM 2022, Schink et al. 2021].

Risikoklasse	Gestagen-Komponente	VTE pro Jahr
1	Levonorgestrel + EE	5 – 7 von 10.000
	Norethisteron + EE	
	Norgestimat + EE	
2	Levonorgestrel im Langzeitzyklus + EE	5 – 15 von 10.000
	Etonogestrel + EE	6 – 12 von 10.000
	Norelgestromin	
3	Dienogest + EE	8 – 11 von 10.000
	Desogestrel + EE	9 – 12 von 10.000
	Drospirenon + EE	
	Gestoden + EE	
	Dienogest + E2V	Etwa gleich wie bei anderen KHK, einschließlich Levonorgestrel-haltigen Kontrazeptiva
	Nomegestrol + E2	
Unbekannt	Chlormadinon + EE	Unbekannt*
	Drospirenon + E4	

*Ein erhöhtes Risiko ist anzunehmen, muss jedoch durch weitere, derzeit laufende Studien bestätigt werden.
 EE: Ethinylestradiol; E2: Estradiol; E2V: Estradiolvalerat; E4: Estetrol; KHK: Kombiniertes hormonales Kontrazeptivum; VTE: Venöses thromboembolisches Ereignis

Das unterschiedliche thrombogene Risiko liegt in der Wechselwirkung des Gestagens mit dem Estrogen begründet. Geringere Estrogeneffekte werden in Kombination mit Gestagenen wie Levonorgestrel gesehen, während höhere durch Kombination mit z. B. Norethynodrel auftreten (Abbildung 6).

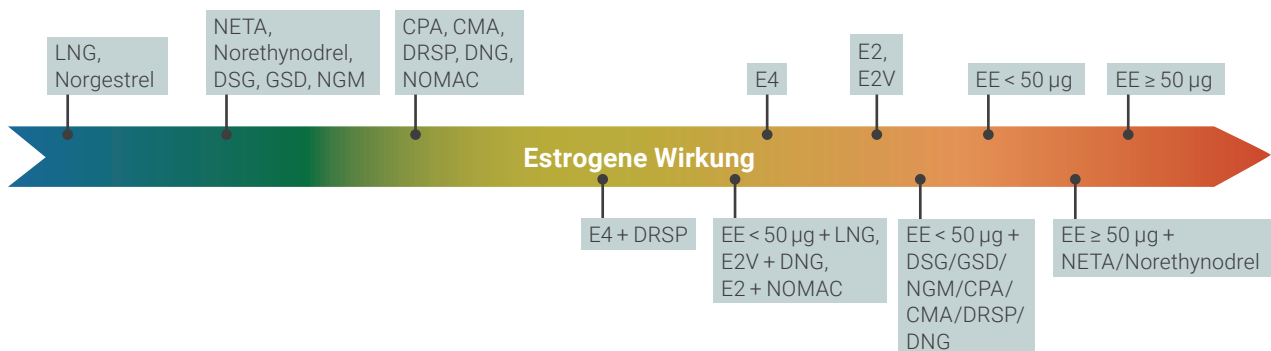


Abbildung 6: Konzept der *Estrogenicity* bei KHK; modifiziert nach [Morimont et al. 2021].

CMA: Chlormadinonacetat; CPA: Cyproteronacetat; DNG: Dienogest; DRSP: Drospirenon; DSG: Desogestrel; EE: Ethinylestradiol; E2: Estradiol; E2V: Estradiolvalerat; E4: Estetrol; GSD: Gestoden; LNG: Levonorgestrel; NETA: Norethisteronacetat; NGM: Norgestimat; NOMAC: Nomegestrolacetat.

Dabei machen tiefe Venenthrombosen mit 81 % die häufigsten VTE-Fälle aus, gefolgt von Lungenembolien mit 21 %. Es ist zudem möglich, dass eine tiefe Venenthrombose gleichzeitig mit einer Lungenembolie auftritt (ca. 1 % der Fälle) [Schink et al. 2021]. Gestagen-Monopräparate sind hingegen nicht mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert. Eine Ausnahme machen jedoch die Depotmedroxyprogesteronacetat-Dreimonatsspritzen, bei denen ein 3,6-fach erhöhtes VTE-Risiko festgestellt wurde [AWMF 2020]. Das Ausmaß der erworbenen Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC-Resistenz) korreliert nachweislich mit dem Risiko einer VTE.

Die verschiedenen KHK werden abhängig von ihrer Markteinführung und ihrer Gestagen-Komponente in Generationen eingeteilt. Dabei werden KHK der ersten und zweiten Generation, der Risikoklasse 1 zugeordnet, während KHK der dritten Generation, sowie der vierten Generation der Risikoklasse 3 zugeteilt werden (Tabelle 4) [Schink et al. 2021]. Ist ein erhöhtes Thrombose-Risiko gegeben, sind Kontrazeptiva ohne Östrogen indiziert. Daher werden Gestagen-Monopräparate insbesondere bei Risikopatientinnen angewendet.

4.4.2 Risikofaktoren

Das VTE-Risiko ist dabei im ersten Anwendungsjahr und nach einer Einnahmeunterbrechung von ≥ 4 Wochen am höchsten [BfArM 2022]. Dabei gibt es Hinweise, dass das Thromboserisiko in den ersten drei Monaten des ersten Anwendungsjahres am höchsten ist (*Odds Ratio* [OR] = 4,1 in den ersten drei Monaten und OR = 2,1 in den ersten zwölf Monaten). Das erhöhte VTE-Risiko hält dabei 6 – 8 Wochen nach Absetzen des KHK an [Rott 2018] und fällt dann auf das Altersniveau ab.

Zusätzlich wird das VTE-Risiko durch verschiedene Risikofaktoren begünstigt. Zu den Risikofaktoren zählen dabei ein Lebensalter > 35 Jahre, ein Body-Mass-Index $> 35 \text{ kg/m}^2$, das Rauchen von Zigaretten, eine prolongierte Immobilität z. B. durch einen chirurgischen Eingriff und eine positive Familienanamnese [AWMF 2020]. Die Risikofaktoren können sich dabei im Laufe des Lebens ändern, sodass regelmäßig eine Neubeurteilung stattfinden sollte [BfArM 2021c].

5 AUSWAHL UND VERSCHREIBUNG VON KHK

Welche Art der Kontrazeption im Einzelfall die passende ist, hängt von der persönlichen Situation ab und bestimmte gesundheitliche Bedingungen spielen dabei eine ausschlaggebende Rolle. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) gibt Aufschluss darüber, wann KHK eingesetzt werden können und wann deren Gebrauch nicht empfehlenswert ist. Die Sicherheit der Methode sollte dabei stets gegen den Nutzen der Verhinderung einer ungewollten Schwangerschaft abgewogen werden [WHO 2015]. Bei Erstanwenderinnen und Anwenderinnen < 30 Jahren sollen KHK mit dem geringsten VTE-Risiko bevorzugt werden [BfArM 2022].

Bei der Verordnung ist es wichtig, dass der verschreibende Arzt oder die verschreibende Ärztin über die Risiken und darüber, wie Anzeichen von Thrombosen entdeckt werden können, aufklärt. Dabei ist es auch

wichtig, über Risikofaktoren wie Rauchen und Übergewicht zu informieren [BfArM 2022]. Um Ärzte und Ärztinnen bei der Verschreibung zu unterstützen, wurde ein Rote-Hand-Brief [BfArM 2021c] und eine Checkliste [BfArM 2021a] entwickelt. Zusätzlich wurde eine Anwenderinnenkarte konzipiert, die vom verschreibenden Arzt oder der verschreibenden Ärztin bei Neuverschreibungen ausgehändigt werden kann. Diese enthält wichtige Informationen über das Thromboserisiko und darüber, wie dieses frühzeitig erkannt werden kann [BfArM 2021b]. Eine besondere Bedeutung kommt der ärztlichen Beratung zu, wenn junge Erstanwenderinnen nach bestimmten Präparaten fragen. Dann ist es für Behandelnde wichtig, die Einnahmemotivation zu erkennen und Risiken zu erläutern. Hervorzuheben ist insbesondere, dass KHK keine Lifestyle-Produkte sind und nicht aus kosmetischen Gründen eingenommen werden sollten [BfArM 2022].

6 ZUSAMMENFASSUNG

Seit 1961 sind Medikamente mit kontrazeptiven Eigenschaften auf dem deutschen Markt erhältlich [Römer et al. 2021]. Heute zählen KHK, trotz eines Rückgangs in der Nutzung, weiterhin zu den am häufigsten verwendeten Kontrazeptionsmethoden in Deutschland [UN 2019]. Sie sind dabei eine der sichersten Verhütungsmethoden [CDC 2022, Trussell 2011] und werden insbesondere von Jugendlichen und jungen Erwachsenen vorzugsweise genutzt [Oppelt et al. 2018].

Die Pille wurde in den letzten Jahren immer weiterentwickelt, um das vorhandene Nebenwirkungsprofil zu verbessern, und das synthetische EE wurde immer häufiger durch die in der Natur vorkommenden Estrogene E2 und E4 ersetzt [Morimont et al. 2021]. Ob dabei

Kombinationspräparate, die diese Estrogene enthalten, ein geringeres VTE-Risiko haben, bleibt zu bestätigen. Surrogatparameter geben jedoch Grund zur Hoffnung. VTE sind seit langem bekannte und seltene Nebenwirkungen von KHK [BfArM 2022], die durch verschiedene Risikofaktoren begünstigt werden [AWMF 2020]. Trotz der vorhandenen Nebenwirkungen kam 2013 die *European Medicines Agency* (EMA) jedoch zu dem Schluss, dass der Nutzen der KHK bei der Verhütung einer ungewollten Schwangerschaft die Risiken überwiegt [EMA 2014]. Welche Art der Kontrazeption dabei im Einzelfall die passende ist, hängt von der persönlichen Situation ab. Bei Erstanwenderinnen und Anwenderinnen < 30 Jahren sind KHK mit dem geringsten VTE-Risiko empfehlenswert [BfArM 2022].

7 REFERENZEN

- Abot A**, Fontaine C, Buscato M, et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Molecular Medicine* 2014;6(10):1328 – 46
- Abou-Ismaïl MY**, Citla Sridhar D, Nayak L. Estrogen and thrombosis: a bench to bedside review. *Thromb Res* 2020;192:40 – 51
- AOK**. Pressemitteilung: Erstmals seit zehn Jahren wieder mehr Verordnungen der Pille zur Verhütung. 2021. https://aok-bv.de/imperia/md/aokbv/presse/pressemitteilungen/archiv/pm_210804_verordnungen_pille.pdf, abgerufen am: 21.07.2022
- AOK**. Pressemitteilung: Immer weniger junge Frauen verhüten mit der klassischen Pille. 2022. https://aok-bv.de/imperia/md/aokbv/presse/pressemitteilungen/archiv/immer_weniger_frauen_verhueten_mit_klassischer_pille_170822.pdf, abgerufen am: 07.09.2022
- Archer DF**, Mansour D, Foidart JM. Bleeding patterns of oral contraceptives with a cyclic dosing regimen: an overview. *J Clin Med* 2022;11(15)
- AWMF**. S3-Leitlinie: Hormonelle Empfängnisverhütung. 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-015l_S3_Hormonelle_Empfaengnisverhuetung_2020-09.pdf, abgerufen am: 29.06.2022
- Becker CM**, Bokor A, Heikinheimo O, et al., ESHRE Endometriosis Guideline Group (ESHRE) guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022 Feb 26;2022(2)
- Beier H**, Beier-Hellwig K. Chlormadinonacetat: Ein progesteronähnliches Gestagen mit antiandrogener Partialwirkung in der oralen Kontrazeption. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie-Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology* 2004;1(4):308 – 17
- BfArM**. Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärztinnen und Ärzte. 2021a. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/kombinierte-hormonelle-kontrazeptiva-aerzte.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 29.06.2022
- BfArM**. Informationskarte für die Anwenderin. 2021b. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/kombinierte-hormonelle-kontrazeptiva-patienten.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 29.06.2022
- BfArM**. Rote-Hand-Brief: Kombinierte hormonale Kontrazeptiva, 2021c. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-khk.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 29.06.2022
- BfArM**. Venöse Thromboembolien und kombinierte hormonale Kontrazeptiva. 2022. <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Themen-dossiers/Kombinierte-hormonelle-Kontrazeptiva/KOK.html>, abgerufen am: 29.06.2022
- Bitzer J**, Oppelt PG, Deten A. Evaluation of a patient-centred, needs-based approach to support shared decision making in contraceptive counselling: the COCO study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2021;26(4):326 – 33
- Both S**, Lew-Starowicz M, Luria M, et al. Hormonal contraception and female sexuality: position statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med* 2019;16(11):1681 – 95
- Burrows LJ**, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. *The Journal of Sexual Medicine* 2012;9(9):2213 – 23
- BZgA**. Verhütungsverhalten Erwachsener, 2019. https://www.bzga.de/fileadmin/user_upload/PDF/pressemitteilungen/2019/19_09_19_PM_Studie_Verhuetungsverhalten_190919_Final.pdf, abgerufen am: 06.07.2022

- CDC.** Birth control methods, 2022. <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/index.htm>, abgerufen am: 30.06.2022
- Cooper DB, Patel P, Mahdy H.** Oral contraceptive pills. (Hrsg.), StatPearls. Treasure Island (FL), 2022
- de Castro Coelho F, Barros C.** The potential of hormonal contraception to influence female sexuality. *Int J Reprod Med* 2019;2019:9701384
- Dempsey A, Choi A.** Strategies to improve compliance among oral contraceptive pill users: a review of the literature. *Open Access Journal of Contraception* 2014;5:17
- Dinger J, Möhner S, Heinemann K.** Combined oral contraceptives containing dienogest and estradiol valerate may carry a lower risk of venous and arterial thromboembolism compared to conventional preparations: results from the extended INAS-SCORE study. *Frontiers in Women's Health* 2020;5
- Duke JM, Sibbritt DW, Young AF.** Is there an association between the use of oral contraception and depressive symptoms in young Australian women? *Contraception* 2007;75(1):27 – 31
- EMA.** Combined hormonal contraceptives. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/combined-hormonal-contraceptives>, abgerufen am: 21.07.2022
- Fruzzetti F, Fidicicchi T, Montt Guevara MM, et al.** Estetrol: a new choice for contraception. *J Clin Med* 2021;10(23)
- FSRH.** FSRH guideline: overweight, obesity and contraception, 2019. <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-clinical-guideline-overweight-obesity-and-contraception/>, abgerufen am: 16.09.2022
- Fraser IS, Parke S, Mellinger U, et al.** Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16(4)
- Fuentes N, Silveyra P.** Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2019;116:135 – 70
- Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, et al.** Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10.1002/14651858.CD003987. pub5(1):Cd003987
- Gobrecht-Keller U.** Gestagengabe in der Menopause: Was sind Unterschiede, Vorteile und Nachteile der einzelnen Präparate? *Journal für Gynäkologische Endokrinologie/Schweiz* 2021;24(2):58 – 68
- Helferich C, Holz JL, Knittel T, et al.** "Risk it" - Why women who do not intend to get pregnant do not use contraception: results of the BZgA study "Women's lives 3. Family planning in women's lives". *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2021;64(11):1408 – 15
- Holl K.** Die Pille wird 60. 2020. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/die-pille-wird-60-115929/>, abgerufen am: 30.06.2022
- Hurskainen R, Grenman S, Komi I, et al.** Diagnosis and treatment of menorrhagia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(6):749 – 57
- IARC.** Combined estrogen-progesterone contraceptives, 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304327/>, abgerufen am: 14.07.2022
- Kaunitz AM, Achilles SL, Zatik J, et al.** Pooled analysis of two phase 3 trials evaluating the effects of a novel combined oral contraceptive containing estetrol/drospirenone on bleeding patterns in healthy women. *Contraception* 2022
- Krattenmacher R, Knauth R, Parczyk K, et al.** Estrogen action on hepatic synthesis of angiotensinogen and IGF-I: direct and indirect estrogen effects. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;48(2 – 3):207 – 14
- Lamb CA, Fabris VT, Lanari C.** Progesterone and breast. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2020;69:85 – 94
- Lee A, Syed YY.** Estetrol/drospirenone: a review in oral contraception. *Drugs* 2022; 10.1007/s40265-022-01738-8
- Lewis CA, Kimmig AS, Zsido RG, et al.** Effects of hormonal contraceptives on mood: a focus on emotion recognition and reactivity, reward processing, and stress response. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21(11):115
- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, et al.** Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *Bmj* 2012;344:e2990
- Linnemann B, Rott H, Zotz R, et al.** Venous thromboembolism issues in women. *Hamostaseologie.* 2022 Oct;42(5):290 – 299.
- Morimont L, Haguet H, Dogné J-M, et al.** Combined oral contraceptives and venous thromboembolism: review and perspective to mitigate the risk. *Frontiers in Endocrinology* 2021;12
- Neri M, Malune ME, Corda V, et al.** Body composition and psychological improvement in healthy premenopausal women assuming the oral contraceptive containing micronized estradiol (E2) and norgestrel acetate (NOMAC). *Gynecol Endocrinol* 2017;33(12):958 – 62
- O'Connell K, Davis AR, Kerns J.** Oral contraceptives: side effects and depression in adolescent girls. *Contraception* 2007;75(4):299 – 304
- Oppelt PG, Fahlbusch C, Heusinger K, et al.** Situation of adolescent contraceptive use in Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018;78(10):999 – 1007
- Pastor Z, Holla K, Chmel R.** The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013;18(1):27 – 43
- Petraglia F, Parke S, Serrani M, et al.** Estradiol valerate plus dienogest versus ethinylestradiol plus levonorgestrel for the treatment of primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;125(3):270 – 4
- Prior JC.** Progesterone as a bone-trophic hormone. *Endocr Rev* 1990;11(2):386 – 98
- Reed S, Koro C, DiBello J, et al.** Prospective controlled cohort study on the safety of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate (2.5mg) and 17 β -oestradiol (1.5mg) (PRO-E2 study): risk of venous and arterial thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2021a;26(6):439 – 46
- Reed S, Koro C, DiBello J, et al.** Unintended pregnancy in users of norgestrel acetate and 17 β -oestradiol (NOMAC-E2) compared with levonorgestrel-containing combined oral contraceptives: final results from the PRO-E2 study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2021b;26(6):447 – 53
- Regidor PA.** The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: present status and future developments. *Oncotarget* 2018;9(77):34628 – 38
- Römer T, Hadji P, Meisel D, et al.** Die neue Estetrol-Drospirenon-Kombinationspille Drovelis®. *Frauenarzt* 2021 (7):472 – 5
- Rott H.** Kontrazeption und venöse Thromboembolie. *Phlebologie* 2018;47(06):338-43
- Scheibl P, Zerbe H.** Effect of progesterone on the immune system in consideration of bovine placental retention. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 2000;107(6):221 – 7
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al.** Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003;46 Suppl 1:S7 – s16

- Schink T**, Princk C, Haug U. Risiko venöser Thromboembolien bei Einnahme von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva. 2021. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2021/2-2021.pdf?__blob=publicationFile&v=3, abgerufen am: 19.07.2022
- Schumacher M**, Hussain R, Gago N, et al. Progesterone synthesis in the nervous system: implications for myelination and myelin repair. *Frontiers in Neuroscience* 2012;6
- Skovlund CW**, Mørch LS, Kessing LV, et al. Association of hormonal contraception with suicide attempts and suicides. *Am J Psychiatry* 2018;175(4):336 – 42
- Skovlund CW**, Mørch LS, Kessing LV, et al. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry* 2016;73(11):1154 – 62
- Speroff L**. The formulation of oral contraceptives: does the amount of estrogen make any clinical difference? *Johns Hopkins Med J* 1982;150(5):170 – 6
- Steward K**, Raja A. Physiology, ovulation and basal body temperature. (Hrsg.), StatPearls. Treasure Island (FL), 2022
- Strowitzki T**. Sexualhormone. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, et al. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2019;979 – 96
- Tans G**, van Hylckama Vlieg A, Thomassen MCLGD, et al. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test predicts for venous thrombosis in men and women. *Br J Haematol* 2003;122(03):465 – 470
- Tayler H**, Pal L, Seli E. *Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility* 2020. Publisher: Lippincott Williams & Wilkins (LWW) ISBN: 978-1-45-118976-6
- Tchaikovski SN**, Thomassen MCLGD, Stickeler E, et al. Resistance to activated protein C and impaired TFPI activity in women with previous hormone-induced venous thromboembolism. *Thromb Res* 2021;207:143 – 149
- Trussell J**. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011;83(5):397 – 404
- UN**. Contraceptive use by method. 2019. https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2019_contraceptiveusebymethod_databooklet.pdf, abgerufen am: 30.06.2022
- Wend K**, Wend P, Miranda S. Tissue specific effects of loss of estrogen during menopause and aging. *Frontiers in endocrinology* 2012;3:19
- Westhoff CL**, Heartwell S, Edwards S, et al. Oral contraceptive discontinuation: do side effects matter? *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(4):412.e1 – 6; discussion .e6 – 7
- WHO**. Medical eligibility criteria for contraceptive use (5th edition), 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf, abgerufen am: 29.06.2022
- Wright KP**, Johnson JV. Evaluation of extended and continuous use oral contraceptives. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(5):905 – 11
- Zettermark S**, Perez Vicente R, Merlo J. Hormonal contraception increases the risk of psychotropic drug use in adolescent girls but not in adults: a pharmacoepidemiological study on 800 000 Swedish women. *PLOS ONE* 2018;13(3):e0194773



<https://cmemedipoint.de/gynaekologie/kontrazeption/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welchem Anteil von Nutzerinnen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) in Form der Pille ist die Verhinderung der Ovulation als primärer Wirkmechanismus **bekannt**?
 - a) Ca. 5 %
 - b) Etwas weniger als der Hälfte
 - c) Etwas mehr als der Hälfte
 - d) Ungefähr drei Vierteln
 - e) Annähernd allen

2. Wie unterscheidet sich die **Sicherheit** der auf dem europäischen Markt erhältlichen KHK?
 - a) Die Pille ist am sichersten, gefolgt vom Hormonpflaster und dann vom Hormonring.
 - b) Die Pille ist am sichersten, gefolgt vom Hormonring und dann vom Hormonpflaster.
 - c) Der Hormonring ist am sichersten, gefolgt von der Pille und dann vom Hormonpflaster.
 - d) Das Hormonpflaster ist am sichersten, gefolgt von der Pille und dann vom Hormonring.
 - e) Die Sicherheit der verschiedenen auf dem europäischen Markt erhältlichen KHK-Präparate ist vergleichbar.

3. Welche Aussage zu den mono- und multiphasischen KHK-Pillen ist **richtig**?
 - a) Es gibt keine Gründe die hormonfreie Periode zu minimieren.
 - b) Bei der monophasischen Pille variiert die Konzentration einer oder beider Komponenten in den aktiven Pillen.
 - c) Die monatliche Abbruchblutung unter der KHK-Pille erfüllt keine Funktion und ist nicht physiologisch.
 - d) Neuere KHK-Pillen haben oft längere hormonfreie Perioden.
 - e) Die Einnahme einer KHK im Langzyklus verstärkt menstruationsassoziierte Symptome.

4. Welche der folgenden Aussagen zu Gestagen-Komponenten in KHK ist **falsch**?
 - a) Die Gestagen-Komponente der KHK unterdrückt die Ausschüttung des luteinisierenden Hormons von der Hypophyse und führt zur Ovulationshemmung.
 - b) Synthetische Gestagene haben ein breites Spektrum an Partialwirkungen und bieten somit therapeutische Optionen.
 - c) Für die meisten Gestagen-Komponenten kann eine Körpergewichtszunahme nachgewiesen werden.
 - d) Drospirenon-haltige KHK können zu einer Reduktion von *Premenstrual-Dysphoric-Disorder*-Symptomen führen.
 - e) Antiandrogene Effekte führen zur Reduktion von Akne, Hirsutismus und Seborrhoe.

5. Welche der folgenden Aussagen zur Estrogen-Komponente in KHK ist **falsch**?
 - a) Estrogen übt eine negative Rückkopplung auf die Sekretion von Gonadotropinen aus.
 - b) Estrogen verleiht der Gebärmutterschleimhaut Stabilität und verhindert unerwünschte Durchbruchblutungen.
 - c) Estrogen erhöht die hemmende Wirkung der Gestagen-Komponente.
 - d) Die Reduktion der Estrogen-Konzentration führte neben einer Reduktion des Thromboserisikos auch zu einer positiven Beeinflussung des Blutungsprofils.
 - e) Heutige KHK werden nach ihrer Estrogenkonzentration in hoch-, moderat- und niedrigkonzentrierte Präparate unterteilt.

6. Welche Substanzen sind natürlich vorkommende Estrogene?

- a) Estradiol (E2) und Estetrol (E4)
- b) Ethinylestradiol (EE) und E4
- c) EE und E2
- d) E2, EE und E4
- e) Ausschließlich E2

7. Um welchen Faktor können orale KHK das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) erhöhen?

- a) 2 – 4
- b) 6
- c) 6,5
- d) 7,9
- e) 22

8. Welcher Faktor trägt nicht zu einem erhöhten Risiko von VTE bei der Einnahme von KHK bei?

- a) Einnahme im Verlauf der ersten drei Monate des ersten Anwendungsjahres
- b) Ein Lebensalter > 35 Jahre
- c) Ein Body-Mass-Index > 35 kg/m²
- d) Das Rauchen von Zigaretten
- e) Starke Regelschmerzen

9. Worin kann ein zusätzliches medizinisch induziertes Einsatzgebiet von KHK bestehen?

- a) Linderung von Urtikaria
- b) Linderung von Dysmenorrhoe
- c) Verbesserung des Blutdrucks
- d) Verbesserung des Blutzuckerspiegels
- e) Linderung von Parodontose

10. Was ist bei der Auswahl und Verschreibung von KHK zu beachten?

- a) Zusatznutzen und persönliche gesundheitliche Bedingungen sind irrelevant für die Auswahl hormoneller Kontrazeptiva.
- b) Erstanwenderinnen und Anwenderinnen > 30 Jahre dürfen auf keinen Fall KHK erhalten.
- c) Eine ärztliche Beratung ist unerheblich und die Verschreibung sollte sich maßgeblich am Anwenderinnenwunsch orientieren.
- d) Es ist für Behandelnde wichtig, die Einnahmehaltung zu erkennen und Risiken zu erläutern.
- e) Erstanwenderinnen sollten keine Informationen zu Thromboserisiko und Erkennung ausgehändigt werden, um nicht zu verunsichern.