

Moderne Empfängnisregelung

VERORDNUNGSFORUM 43

AKTUALISIERTE, 2. AUFLAGE, OKTOBER 2022




Alles Gute.

KVBW 

Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg

Inhalt

- 3 Vorwort
- 4 Die Geschichte der modernen Empfängnisregelung
- 7 Verschiedene Verhütungsmethoden
- 10 Die Qual der Wahl: hormonale Kontrazeptiva
- 16 Zahlen, Daten, Fakten
- 19 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- 23 Interaktionen
- 29 Verordnung von Kontrazeptiva bei Minderjährigen
- 30 Leistungsrechtliche Aspekte bei der Verordnung von Kontrazeptiva
- 34 Systematik der hormonalen Kontrazeptiva
- 40 Glossar der Abkürzungen



In der Neuauflage geänderte Textstellen haben eine Randmarkierung und sind blau eingefärbt.

Hinweis:

Die Medizin und das Gesundheitswesen unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung entsprechen können. Autorinnen und Autoren sowie die Redaktion haben die angegebenen Informationen und Empfehlungen sorgfältig erarbeitet und geprüft.

Der Leser ist aufgefordert, sich über den aktuellen Stand der Wissenschaft in Bezug auf die Thematik zu informieren, Fachinformationen zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren.

Über die Anwendung auf den Einzelfall entscheidet der behandelnde Arzt eigenverantwortlich.

Vorwort



Überblick behalten

Die Wahl des richtigen Verhütungsmittels stellt nicht nur für viele Frauen und auch immer wieder deren Partner eine Herausforderung dar, auch für Sie als behandelnde Ärztinnen und Ärzte ist es manchmal gar nicht so einfach, den Überblick zu behalten. Soll es ein orales hormonales Kontrazeptivum sein, müssen Sie die passenden Präparate und Wirkstoffkombinationen auswählen, mögliche Nebenwirkungen und Interaktionen mit anderen Arzneimitteln bedenken, und nicht zuletzt sollten Sie die leistungsrechtlichen Aspekte der Verordnung beachten – insbesondere in Bezug auf Alter und zugelassene Indikationen.

All diese Aspekte haben wir Ihnen im vorliegenden Heft zusammengestellt. Wir möchten Ihnen damit ein Kompendium für Ihre Praxis an die Hand geben, das Ihnen einen Überblick über alle Methoden der modernen Empfängnisregelung, insbesondere über die oralen und nicht oralen hormonalen Kontrazeptiva, gibt. Ein besonderes Augenmerk haben wir auf das Gefährdungspotenzial mancher Präparate gelegt. Erfreulich dabei: Die Verordnungen derjenigen Medikamente, die in die Risikoklasse III für venöse Thromboembolien fallen, gehen in Baden-Württemberg kontinuierlich zurück. Um dieser Entwicklung noch mehr Nachdruck zu verleihen, haben wir seit 2021 mit den Krankenkassen ein regionales Ziel vereinbart, wonach möglichst risikoarme Kontrazeptiva bevorzugt werden sollen.

Neben den Redaktionsmitgliedern haben vor allem Professor Dr. Klaus Mörke, der ehemalige stellvertretende Leiter der Abteilung Klinische Pharmakologie am Universitätsklinikum Tübingen, sowie Vertreterinnen und Vertreter des Berufsverbandes der Frauenärzte e. V. redaktionell an der Produktion des Heftes mitgewirkt. Wir bedanken uns herzlich für die hochproduktive Mitarbeit.

Ich hoffe, wir können Sie auch mit diesem Heft wieder darin unterstützen, den Überblick zu behalten. Sollten Sie weitere Fragen haben, dann wenden Sie sich gern an uns, die Kontaktdaten der KV-Beratung finden Sie auf Seite 42. Oder Sie schreiben uns eine Mail an verordnungsforum@kvbawue.de.

Herzlichst Ihr

Dr. Norbert Metke

Vorsitzender des Vorstandes

DIE GESCHICHTE DER MODERNEN EMPFÄNGNISREGELUNG

„Kinder kriegen die Leute immer“, sagte 1957 der damalige Bundeskanzler Konrad Adenauer, es ging um die generationenübergreifende Umlagefinanzierung der Rentenversicherung. Dieser legendäre Satz war, wie man heute weiß, – zumindest in Teilen – ein Irrtum.

Schon bald darauf kam im Jahr 1961 die erste Antibabypille auf den deutschen Markt. Doch die Idee einer effektiven Verhütung war zu dem Zeitpunkt nicht neu. Der Boden für deren Entwicklung wurde von Margaret Sanger, eine der führenden Protagonistinnen der Emanzipationsbewegung, bereitet. Gegen stärkste Widerstände eröffnete sie 1916 in Brooklyn die erste Beratungsstelle für Empfängnisverhütung und gründete später die International Planned Parenthood Federation (in Deutschland: Pro Familia) [1].

Das pharmakologische Prinzip der Ovulationshemmung mit Gestagenen wurde bereits 1921 postuliert. In vivo nachgewiesen wurde dieser Effekt erstmals 1944 durch die tägliche Injektion von 20 mg Progesteron. Doch die Möglichkeit einer allgemein anwendbaren hormonalen Kontrazeption eröffnete sich erst durch die synthetische Herstellung von Östrogen- und Gestagenderivaten. Der erste Bericht über die ovulationshemmende Wirkung der synthetischen Gestagene Norethisteron und Norethynodrel wurde 1956 in der Zeitschrift Science veröffentlicht.

Da die öffentliche Meinung hierzu in jener Zeit jedoch sehr kritisch war, wurde die neue Methode quasi mit der gegenteiligen Zielsetzung präsentiert, nämlich als neue Methode zur Therapie kinderloser Frauen: Nach einer Phase der medikamentös supprimierten Ovarialfunktion sollte der „Rebound“-Effekt zur Ovulationsauslösung beitragen. Dementsprechend wurde 1957 das von der Firma Searle eingeführte Präparat Enovid zunächst zur Therapie von Zyklusstörungen zugelassen. Die darin enthaltenen Wirkstoffe Mestranol und Norethynodrel waren mit 150 µg und 10 mg jedoch noch sehr hoch dosiert [1].

Zum 1. Juli 1961 führte die Berliner Schering AG mit Anovlar die erste Antibabypille in der Bundesrepublik Deutschland ein. Mit 50 µg Ethinylestradiol und 4 mg Norethisteron waren die darin enthaltenen Wirkstoffdosierungen für damalige Vorstellungen extrem niedrig [1]. Auch

hier stand in der Packungsbeilage, dass das Medikament bei Menstruationsbeschwerden angewendet werden sollte, und erst am Ende der Beilage stand im Kleingedruckten, dass es vor Empfängnis schützt.

Die DDR zog schnell nach: Im Jahr 1965 wurde das Präparat Ovosiston von VEB Jenapharm (mit den Wirkstoffen Mestranol 80 µg und Chlormadinon 2 mg) ins Arzneimittelregister eingetragen. Der von der DDR propagierte Begriff der „Wunschkindpille“ konnte sich jedoch nicht durchsetzen.

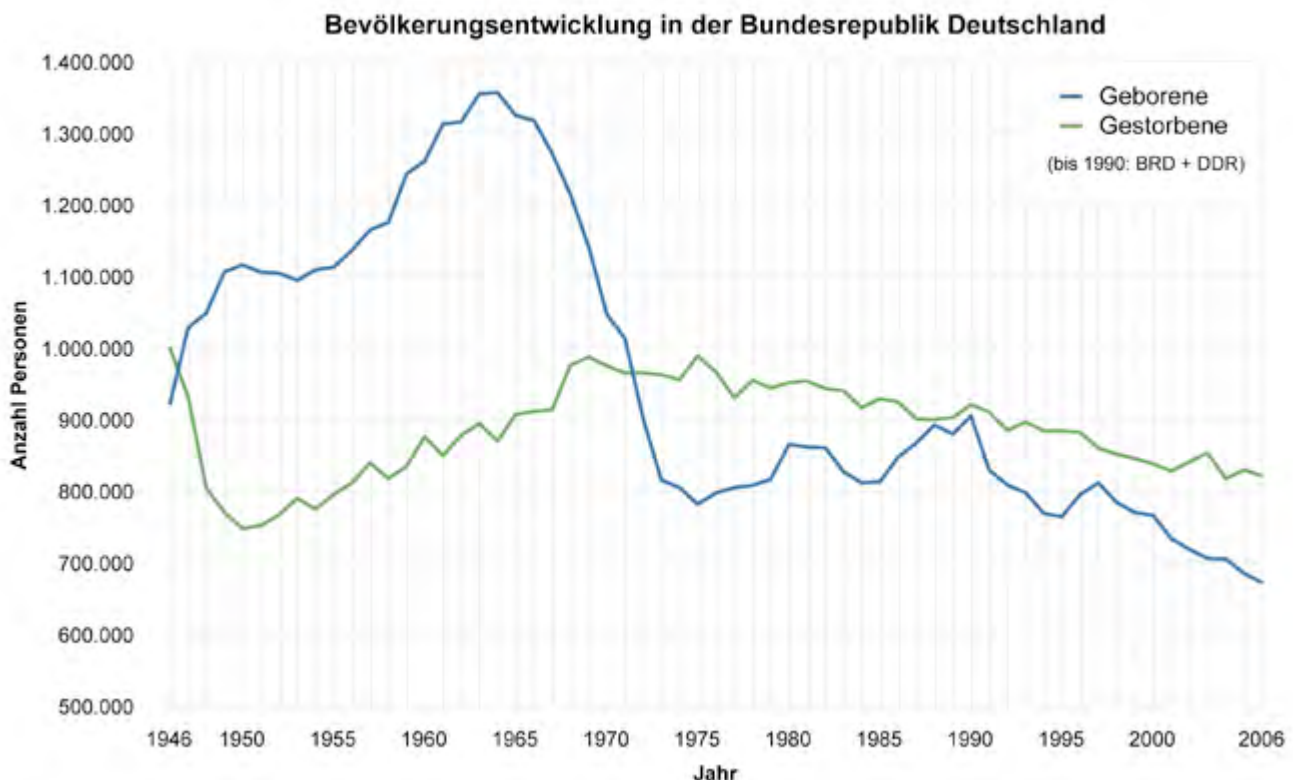
Was in der Folge als „sexuelle Revolution“ bezeichnet wurde, führte gesellschaftlich zur Ablösung der Babyboomer-Generation aus der Nachkriegszeit (1946–1964) durch die Generation X (1965–1978). Das auch als Pillenklick (Abbildung 1) bezeichnete Phänomen war etwa ab 1965 erkennbar und beschreibt die Reduktion der Geburtenrate. Diese lag in Deutschland damals bei 2,5 und beträgt heute etwa 1,5. Es existieren jedoch auch Theorien, dass die Abnahme der Geburtenrate nicht allein auf der Einführung der Antibabypille beruht, sondern mit weiteren Faktoren zusammenhängt. Tatsache ist, dass die Überalterung der Gesellschaft bei gleichzeitig steigender Lebenserwartung die Basis für die Sozialsysteme bröckeln lässt.

Für welche gesellschaftlichen Folgen die Einnahme eines Arzneimittels mitverantwortlich sein könnte, ließ sich in den 1960er-Jahren noch nicht erahnen. Dennoch wurden bereits kurz nach Einführung der Antibabypille kritische Stimmen laut. Die „Tablette zur Familienplanung“ gab es anfangs nur für kinderreiche Ehefrauen, da man sonst den Niedergang von Anstand und Moral befürchtete. Junge Menschen sollten sich demnach in Enthaltensamkeit üben.

Auf der anderen Seite entfiel durch die Einnahme der Pille die weit verbreitete Angst vor einer ungewollten Schwangerschaft. Und die Zahl der Abtreibungen, die damals aus Scheu vor der Öffentlichkeit oft illegal durchgeführt wurden – teilweise mit fatalen Folgen [2] –, verringerte sich.

Die medikamentösen Nebenwirkungen der Antibabypille, die noch in der Anfangszeit stärker ausgeprägt waren, wurden nach und nach reduziert, indem die Dosierung der jeweiligen Wirkstoffe so niedrig wie möglich gewählt wurde

Abbildung 1: Pillenknick (Quelle: Stefan Silies/Statistisches Bundesamt)



– das Ergebnis waren Ethinylestradiol-Dosen im Mikrogramm-Bereich (üblicherweise zwischen 20 und 35 µg), daher die Bezeichnung „Mikropille“. Auch wenn der Nutzen die Risiken nach heutigem Kenntnisstand überwiegt, so wird diese Selbstbestimmung der Frau dennoch durch die Einnahme eines Arzneimittels erkauft, das im ungünstigen Fall zu unterschiedlichen Nebenwirkungen führen kann.

Weltweit verhüten heute rund 100 Millionen Frauen mit den einst so umstrittenen Hormondragees. In Deutschland verwenden derzeit etwa 53 Prozent der jungen Frauen zwischen 14 und 19 Jahren orale kombinierte Kontrazeptiva als Verhütungsmittel [3]. Entsprechende Einphasen-Präparate stellen bis heute die führende hormonale Methode der Empfängnisverhütung dar, wenngleich in den letzten 50 Jahren Modifikationen wie Sequenzpräparate (1963), Zweistufenpräparate (1968) und Dreistufenpräparate (1977) hinzugekommen sind. Zu den ursprünglichen Kombinati-

onspräparaten kamen die Monopräparate (beginnend mit der gestagenhaltigen Minipille im Jahr 1965) hinzu. Neben den oralen Präparaten wurden außerdem weitere Darreichungsformen hormonaler Kontrazeptiva eingeführt wie die Dreimonatsspritze (1964), der Vaginalring (1970), das Intrauterinsystem (1970) und das subkutane Gestagenimplantat (1968) [1]. Das Transdermalpflaster wurde erst relativ spät entwickelt (Markteinführung von Evra® im Jahr 2002).

Es ist bemerkenswert, dass die meisten heute verfügbaren Verhütungsmethoden ausschließlich die Frau betreffen. Für den Mann gibt es allenfalls das Kondom, die Sterilisation und die sogenannte natürliche Empfängnisregelung. Nicht bewährt haben sich Injektionen von einem Gemisch aus Testosteron und Norethisteron; die Methode hat nur bei 90 Prozent der Männer funktioniert, für eine zuverlässige Verhütung ist das zu wenig. Es gibt aber noch weitere Ansätze: So kann die Produktion funktionierender Spermien durch

Erwärmung der Hoden gehemmt werden – beispielsweise durch Ultraschall oder durch den sogenannten Thermo-Slip, der die Hoden in Richtung Körperinneres schiebt. Weitere mögliche Ansätze zur Fertilitätsreduktion bestehen in der Manipulation am Samenleiter durch Injektion eines unfruchtbar machenden Gels, durch Spermien-Filter oder durch das sogenannte Samenstopp-Ventil.

Offensichtlich haben sich auch diese Methoden bisher weder als zuverlässig noch als folgenlos reversibel oder als zu stark nebenwirkungsbehaftet erwiesen. Es darf also abgewartet werden, welche Forschungsergebnisse die Zukunft in diesem Bereich noch bringt, sodass Gleichberechtigung im Sinne gleicher Pflichten auch hier etabliert ist.

Literatur

- [1] Kuhl H, Jung-Hoffmann C: Kontrazeption. 2. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme; 1999
- [2] Stýblová V: The Abortionists. 1961
- [3] Becker S: Entwicklung der Verordnungen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva mit noch unbestimmtem Thromboserisiko. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2017; 2: 3-12

VERSCHIEDENE VERHÜTUNGSMETHODEN

Nachfolgend finden Sie eine Zusammenstellung gängiger Verhütungsmethoden einschließlich ihrer Wirkungsweise und Anwendungsart sowie relevanter Vor- und Nachteile [1]. Bei allen, aber hauptsächlich bei den hormonalen Kontrazeptiva beachten Sie bitte immer die Vorgaben der Hersteller und insbesondere der aktuellen Fachinformationen [2], und informieren Sie sich über den jeweiligen aktuellen wissenschaftlichen Standard.

Der Wirkungsmechanismus der hormonalen Kontrazeptiva lässt sich nach heutigem Kenntnisstand folgendermaßen beschreiben: Die kontrazeptive Wirkung der Kombinationspräparate beruht in erster Linie auf der Ovu-

lationshemmung. Die Gestagenkomponente hemmt im Synergismus mit dem Ethinylestradiol die Follikelreifung und verhindert den Konzentrationsgipfel des luteinisierenden Hormons (LH), der für die Ovulation (= Eisprung) entscheidend ist. Trotz seines Risikopotenzials enthalten die meisten Kombinationspräparate Ethinylestradiol, da es für eine gute Zykluskontrolle entscheidend ist und den ovulationshemmenden Effekt des Gestagens verstärkt.

Gestagene haben durch ihre Wirkung auf den Zervixschleim, die Tubenmotilität und das Endometrium zusätzliche empfängnisemmende Eigenschaften [3].

Tabelle: Übersicht über verschiedene Verhütungsmethoden. Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und enthält lediglich beispielhaft Produkte.

Verhütungsmethode	Wirkung/Anwendung	Für wen geeignet?	Pearl-Index	Vorteile (nicht abschließend)	Nachteile (nicht abschließend)
Mikropille („Pille“) (siehe Seite 34ff.)	Enthält Kombination aus Ethinylestradiol (oder bei einzelnen Präparaten Estradiol bzw. Estradiolvalerat) und einem Gestagen. Hemmung der Follikelreifung, Erhöhung der Endometriumstabilität, Ovulationshemmung, Verringerung der Tubenmotilität. Einnahmebeginn am 1. Zyklustag (Beginn der Menstruation), Einnahmeschemata: 21/7, 21/4 oder Longzyklus	Frauen mit niedrigem Risikoprofil (vgl. Seite 10ff.), Einnahme über 40 Jahre möglich, wenn Frauen gesund sind und niedrig dosierte Präparate einnehmen, nicht für Raucherinnen	0,1–0,9	Hohe Sicherheit, kürzere und schwächere Blutung und damit weniger Schmerzen, antiandrogene Gestagene mit Benefit bei Androgenisierungserscheinungen (unreine Haut, Akne)	Scheidenentzündungen, Spotting, möglicherweise Libidoverlust, Thromboseerisiko
Minipille (z. B. 28 mini®)	Levonorgestrel verändert den Zervixschleim und behindert dadurch die Spermienaszension, Hemmung der Tubenmotilität, Veränderung des Endometriums	Vgl. Mikropille, auch für Frauen mit Östrogen-Unverträglichkeit	0,5–3	Kein Thromboserisiko, kann auch in der Stillzeit verwendet werden	Exakte Einnahme immer zur gleichen Tageszeit nötig, häufig Schmierblutungen, eventuell Zyklusstörungen, weniger sicher als Mikropille, da keine Ovulationshemmung
Neue Minipille (z. B. Cerazette® u. a., siehe Seite 36ff.)	Desogestrel Wirkprinzip wie Levonorgestrel-Monopräparate und zusätzlich Ovulationshemmung	Vgl. Minipille	0,14–0,4	Kann im Ausnahmefall noch bis zu 12 Stunden nach dem eigentlichen Einnahmezeitpunkt eingenommen werden	Schmierblutungen, Zyklusstörungen
„Pille danach“ (siehe Seite 37)	Unterdrückung oder Verzögerung des Eisprungs, kann innerhalb von 72 (Levonorgestrel) bis 120 Stunden (Ulipristal) postkoital eingenommen werden	Frauen, die bei Verhütungsspannen nicht schwanger werden wollen	2–5	Notfallmäßig anwendbar (nicht für Dauer verhütung geeignet)	Blutungsstörungen, Übelkeit, Schwindel
Transdermalpflaster (z. B. Evra®)	Abgabe von Ethinylestradiol und Norelgestromin bzw. Gestoden, selbständiges Aufkleben auf bestimmte Körperstellen	Frauen, die keine orale Einnahme wünschen	0,72–0,9	Bequem und leicht anwendbar, geringe Belastung der Leber	Lokale Reaktion häufig, unregelmäßige Blutungen, Übelkeit

Verhütungsmethode	Wirkung/Anwendung	Für wen geeignet?	Pearl-Index	Vorteile (nicht abschließend)	Nachteile (nicht abschließend)
Vaginalring (z. B. Circlet®, Cyclelle®, Ginoring®, Nuvaring®, Veri-Aristo®)	Abgabe von Ethinylestradiol und Etonogestrel, Ring wird von der Frau in die Scheide eingeführt und drei Wochen dort belassen, anschließend einwöchige Pause mit Regelblutung	Frauen, die keine orale Einnahme wünschen	0,4–0,65	Einfache Handhabung, keine tägliche Erinnerung nötig, geringe Belastung der Leber	Scheidenausfluss, Kopfschmerzen, Scheidenentzündungen, unbemerkter Verlust möglich
Dreimonatsspritze (z. B. Depo-Clinovir®, Depo Provera®, Sayana®)	Medroxyprogesteron bzw. Norethisteron verhindern den Eisprung	Frauen mit normalem Zyklusverlauf, die andere Methoden nicht vertragen	0,3–0,88	Sicherheit für jeweils drei Monate	Knochendichteabnahme bei langfristiger Anwendung, oft schlechte Verträglichkeit, Verabreichung nur durch Arzt
Implantat (z. B. Implanon NXT®, Nexplanon®)	Etonogestrel verhindert den Eisprung, verfestigt den Zervixschleim und führt zu einer Atrophie des Endometriums	Frauen, denen hohe Sicherheit wichtig ist und/oder die keine orale Einnahme wünschen	0–0,08	Keine regelmäßige Einnahme nötig, Kontrazeption bis zu drei Jahren	Blutungsstörungen, Akne, Depression, Dislokation möglich, Einsetzen nur durch Arzt
Hormonspirale (IUS) (z. B. Jaydess®, Kyleena™, Levosert®, Mirena®)	Levonorgestrel verhindert Endometrium-Aufbau durch Gestagene und verursacht zähflüssigen Zervixschleim	Frauen, die keine orale Einnahme wünschen. Kommt bei Nulliparae nur dann in Betracht, wenn andere zuverlässigere Methoden nicht eingesetzt werden können	0,16	Häufig Amenorrhoe oder schwächere und weniger schmerzhafte Periode, Kontrazeption drei bis fünf Jahre	Depressive Verstimmungen, Gewichtsveränderungen möglich, gelegentlich Libidoverlust, Einsetzen nur durch Arzt
Kupferspirale (IUP)	Kupferspirale führt zu Dauerreizung der Gebärmutter und damit Verhinderung der Einnistung durch lokale Reaktion am Endometrium, Verringerung der Spermienmotilität	Vgl. Hormonspirale. Frauen mit Kontraindikationen für hormonale Kontrazeptiva	0,3–0,8	Kontrazeption bis zu fünf Jahren, als „Spirale danach“ auch notfallmäßig anwendbar	Dys-/Hypermenorrhoe, Eileiterentzündungen, gehäuft Extrauterin gravidität, Einsetzen nur durch Arzt
Diaphragma	Versperren der Zervix durch Gummikappe, Anwendung mit spermizidem Gel	Frauen, die die Anwendung beherrschen	1–20	Relativ einfach und nebenwirkungsarm	Übung erforderlich, eingeschränkte Zuverlässigkeit
FemCap™	Weiterentwicklung der Portio-kappe, Anwendung mit spermizidem Gel	Vgl. Diaphragma, Frauen, die nur bei Bedarf verhüten wollen	6	Kein Eingriff ins Körpergeschehen	Übung erforderlich, selten Schleimhautirritationen
Kondom	Auffangen der Samenflüssigkeit	U. a. insbesondere während der Stillzeit und bei unregelmäßigem Zyklus einsetzbar	2–12	Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten	Übung erforderlich
Kondom für die Frau (Femidom)	Vaginalschlauch, der das Zusammentreffen von Ei- und Samenzelle verhindert	Bei Wunsch nach eigenverantwortlichem Infektionsschutz	5–25	Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten	Übung erforderlich
Natürliche Methoden der Familienplanung	Ermittlung der fruchtbaren bzw. unfruchtbaren Tage aus (täglich) Temperaturmessung und Schleimbeobachtung	Frauen, die eine natürliche Alternative suchen	0,4–3	Kein Eingriff ins Körpergeschehen, Möglichkeit zur Selbsterfahrung/-beobachtung	Interpretation muss erlernt werden, regelmäßige Enthaltsamkeit oder andere Verhütungsmethode nötig
Elektronisch assistierte Methoden der Familienplanung	Elektronisch unterstützte Auswertung täglicher Temperaturdaten, Errechnung von sechs fruchtbaren Tagen innerhalb des Zyklus	Frauen, die eine natürliche Alternative suchen	3,6	Kein Eingriff ins Körpergeschehen, Möglichkeit zur Selbsterfahrung/-beobachtung	Hohe Disziplin erforderlich, regelmäßige Enthaltsamkeit oder andere Verhütungsmethode nötig

Verhütungsmethode	Wirkung/Anwendung	Für wen geeignet?	Pearl-Index	Vorteile (nicht abschließend)	Nachteile (nicht abschließend)
Sterilisation	Abklemmen bzw. Durchtrennen der Ei-/Samenleiter	Personen mit abgeschlossener Familienplanung	0,1–0,3	Sicherste Verhütungsmethode, Menstruationszyklus, Klimakteriumsbeginn und die Hormonproduktion (in der Regel) bleiben unbeeinflusst	Aufwendiger Eingriff, keine Garantie auf Refertilisierung

Pearl-Indices zum Vergleich:

- Kalendermethode (reine Orientierung an Zyklustagen): 9
- Coitus interruptus: 4–30
- Keine Verhütung: altersabhängiger Pearl-Index: 85 bei 20-jährigen Frauen, 50 bei 35-jährigen Frauen, 30 bei 40-jährigen Frauen

Pearl-Index

Der Pearl-Index, benannt nach dem amerikanischen Biologen Raymond Pearl (1879–1940), ist ein Maß für die Zuverlässigkeit kontrazeptiver Methoden. Er gibt an, wie hoch der Anteil sexuell aktiver Frauen ist, die trotz Verwendung einer bestimmten Verhütungsmethode innerhalb eines Jahres schwanger werden. Je niedriger der Pearl-Index, desto sicherer ist die Methode.

Beispiel: Ein Pearl-Index von 15 gibt an, dass von 100 Frauen, die mit einer bestimmten Methode ein Jahr lang verhüten, 15 schwanger werden.

Im Pearl-Index sind Parameter wie Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs, Größe der Stichprobe oder eine minimale Grundgesamtheit nicht vorgeschrieben. Dadurch ist der Pearl-Index neuer Verhütungsmethoden,

wie er von Interessengruppen und Herstellern veröffentlicht wird, oft nur eingeschränkt aussagekräftig.

Je verbreiteter und langfristiger eine Verhütungsmethode eingesetzt wird, desto genauer kann der Pearl-Index angegeben werden.

Der Pearl-Index hängt nicht nur von der (objektiven) Methodensicherheit, sondern in vielen Fällen auch von der Anwendungssicherheit ab, somit fließt auch die praxisnahe Berücksichtigung von Anwendungsfehlern – in Abhängigkeit von Kenntnis- und Erfahrungsstand sowie der persönlichen Zuverlässigkeit und Motivation – in die Bestimmung ein. Dies ist der Grund, warum der Pearl-Index zur gleichen Verhütungsmethode je nach Studie stark variieren kann.

Literatur

- [1] Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA): Sicher gehen – Verhütung für sie und ihn. Stand: September 2013
- [2] www.fachinfo.de
- [3] Wiegratz I: Hormonale Kontrazeption. In: Leidenberger F, Strowitzki T, Ortman O (Hrsg.): Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. 5. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2014

DIE QUAL DER WAHL: HORMONALE KONTRAZEPTIVA

Für die Auswahl des geeigneten Kontrazeptivums können unterschiedliche Kriterien zugrunde gelegt werden. So spielen nicht nur die Wünsche der Frau – in Bezug auf Darreichungsform, Handhabung und kontrazeptive Sicherheit – eine Rolle, es müssen auch mögliche Kontraindikationen, Nebenwirkungen (siehe Seite 19ff.), Interaktionen (siehe Seite 23ff.) oder Begleiterkrankungen berücksichtigt werden. Eine tabellarische Übersicht über alle hormonalen Kontrazeptiva finden Sie ab Seite 34.

Kontraindikationen bei Kombinationspräparaten

Als wichtige Kontraindikationen für die Anwendung hormonaler Kombinationspräparate gelten:

- genetisch bedingte Thrombophilie,
- thromboembolische Ereignisse in der Vergangenheit,
- Hypertonie > 160/100 mmHg,
- Diabetes mellitus mit manifester Makro- oder Mikroangiopathie,
- Raucherinnen (> 15 Zigaretten pro Tag) über 35 Jahren,
- Zusammentreffen mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Alter, Rauchen, Adipositas etc.),
- Migräne mit Aura oder Migränepatientinnen über 35 Jahre.

In diesen Fällen sollte auf ein reines Gestagen-Präparat (optimal sind lokal wirkende Hormonspiralen) oder auf nicht-hormonale Verhütungsmethoden ausgewichen werden [1].

Vor der erstmaligen Verordnung eines Kontrazeptivums muss von ärztlicher Seite über mögliche Risiken, Nebenwirkungen und Kontraindikationen aufgeklärt und diese Aufklärung dokumentiert werden. Hierzu dient als Hilfestellung die „Checkliste für die Verschreibung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva“ (siehe Seite 12–13) [2].

Junge Frauen

Bei Jugendlichen ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren sind die hormonalen Kombinationspräparate Mittel der Wahl. Durch entsprechende Auswahl des Präparats können sich gleichzeitig Hautprobleme, Regelschmerzen und Zyklusunregelmäßigkeiten bessern. Bei Compliance-Problemen kann auf Pflaster oder Vaginalring ausgewichen wer-

den. Auch die Einnahme eines Gestagen-Monopräparats ist möglich. Lediglich Depot-Gestagene sind bei Jugendlichen kontraindiziert, da sie das Knochenwachstum hemmen [1].

Stillzeit

Durch das Stillen wird der erste Eisprung hinausgezögert, die Methoden der natürlichen Familienplanung sind daher ohne regelmäßigen Zyklus nicht anwendbar. Gleichzeitig besteht für hormonale Kombinationspräparate während der Stillzeit eine relative Kontraindikation. Drei Wochen nach der Entbindung kann die Einnahme eines hochdosierten Gestagen-Präparates begonnen werden. Alternativ können stillende Frauen mit einem Implantat, der Hormonspirale oder mit Barrieremethoden verhüten [1].

Diabetes mellitus

Bei Diabetikerinnen sollten ungeplante Schwangerschaften durch optimale Kontrazeption vermieden werden. Bei jungen Patientinnen können hormonale Kombinationspräparate kurzzeitig eingesetzt werden, wenn noch keine Makro-/Mikroangiopathie manifest ist. Blutdruck, Blutzucker und Blutfettwerte müssen dabei regelmäßig kontrolliert werden. Alternativ kann eine Verhütung mit Gestagen-Monopräparaten erfolgen [1].

Prä- und Perimenopause

Auch in dieser Zeit kann eine Verhütung geboten sein, weil eine Schwangerschaft grundsätzlich noch möglich ist. Orale Kontrazeptiva sind meist kontraindiziert, da das Risiko thromboembolischer Ereignisse ab 35 Jahren deutlich erhöht ist und gegebenenfalls zusätzliche Risikofaktoren wie Hypertonie oder Adipositas vorliegen können. Methoden der natürlichen Familienplanung sind bei unregelmäßig werdendem Zyklus ebenfalls ungeeignet. Bei abgeschlossener Familienplanung sind Sterilisation, Kupfer- oder Hormonspiralen mögliche Optionen [1].

➔ [Zu den leistungsrechtlichen Aspekten der Auswahl siehe Seite 30ff.](#)

Checkliste und Patienteninformation des BfArM

Für die Verschreibung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva stellt das BfArM auf seiner Internetseite folgende Informationsmaterialien zur Verfügung [3]:

Mit Hilfe der „Checkliste für die Verschreibung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva“ (siehe Seite 12–13) können Sie Patientinnen über mögliche Risiken aufklären und eventuelle Kontraindikationen prüfen.

Die Informationen auf Seite 14–15 dienen Frauen, die mit kombinierten hormonalen Kontrazeptiva verhüten möchten, zur Aufklärung über das Risiko und die Symptomatik thromboembolischer Ereignisse.

Leitlinie Empfängnisverhütung

Es existiert eine Leitlinie „Hormonelle Empfängnisverhütung“ der DGGG, OEGGG und SGGG vom September 2020 [4].

Literatur

- [1] Werner S: Die Qual der Wahl – Welche Verhütungsmethode für wen die richtige ist. Deutsche Apotheker-Zeitung 2014; 154(40): 46-51
- [2] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Checkliste für die Verschreibung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (Stand: September 2021). https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/kombinierte-hormonelle-kontrazeptiva-aerzte.pdf?__blob=publicationFile&v=8
- [3] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Venöse Thromboembolien und kombinierte hormonale Kontrazeptiva - Informationen für Ärzte und Anwenderinnen (Stand: September 2021). https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/KOK/_node.html
- [4] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG): Hormonelle Empfängnisverhütung (S3-Leitlinie, AWMF 015/015, Stand: September 2020). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-015I_S3_Hormonelle_Empfaengnisverhuetung_2020-09.pdf

Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärztinnen und Ärzte

Diese Checkliste wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.



Bitte benutzen Sie diese Checkliste in Verbindung mit der entsprechenden Fachinformation bei jeder Beratung bezüglich einer Verordnung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK).

- Thromboembolien (z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Herzinfarkt und Schlaganfall) sind ein bedeutendes Risiko bei der Anwendung eines KHK.
- Das Risiko bei einer Anwenderin ist auch abhängig von ihrem Grundrisiko für eine Thromboembolie. Bei der Entscheidung, ein KHK anzuwenden, sollten daher auch die Gegenanzeigen und die Risikofaktoren der Anwenderin beachtet werden, insbesondere die Risikofaktoren für eine Thromboembolie - siehe die Listen unten sowie die entsprechende Fachinformation.
- Das Risiko für eine Thromboembolie bei Anwendung eines KHK ist erhöht
 - während des ersten Jahres der Anwendung
 - bei Wiederaufnahme der Anwendung nach einer Anwendungspause von 4 oder mehr Wochen.
- Es wird angenommen, dass KHK, die Ethinylestradiol in Kombination mit Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, das geringste Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) haben.
- Die Entscheidung, ein anderes als eines der KHK mit einem niedrigen VTE-Risiko zu verwenden, sollte erst nach einem Gespräch mit der Anwenderin getroffen werden.
- In dem Gespräch mit der Anwenderin ist sicherzustellen, dass sie Folgendes versteht:
 - das Risiko für eine Thrombose bei Anwendung ihres KHK
 - den Einfluss der intrinsischen Risikofaktoren auf ihr Risiko einer Thrombose
 - dass sie aufmerksam auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose achten sollte.

Verschreiben Sie kein KHK, falls Sie eines der Felder in diesem Abschnitt ankreuzen.	
	Gibt es eine bestehende Thromboembolie oder Thromboembolie in der Vorgeschichte, z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Herzinfarkt und Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Angina pectoris?
	Gibt es bekannte Blutgerinnungsstörungen?
	Ist eine Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen (Aura) bekannt?
	Liegt ein Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung vor?
	Hat die Frau sehr hohen Blutdruck, d. h. systolisch ≥ 160 oder diastolisch ≥ 100 mmHg?
	Hat die Frau sehr hohe Blutfettwerte?
	Steht ein größerer chirurgischer Eingriff oder eine längere Immobilisierung bevor? Falls ja, <u>sollte die Anwendung unterbrochen werden und eine nicht-hormonale Verhütungsmethode für mindestens 4 Wochen vor dem Eingriff und bis 2 Wochen nach der vollständigen Remobilisation verwendet werden.</u> (Dies ist vor dem Hintergrund eines erhöhten Risikos für das Auftreten einer VTE nach Absetzen des KHK für 4 Wochen oder mehr abzuwägen.)

Besprechen Sie die Eignung eines KHK mit der Frau, falls Sie eines der Felder in diesem Abschnitt ankreuzen:	
	Ist ihr BMI über 30 kg/m ² ?
	Ist sie älter als 35 Jahre?
	Raucht sie? Falls ja und wenn sie außerdem älter als 35 Jahre ist, <u>solte ihr dringend dazu geraten werden, mit dem Rauchen aufzuhören oder eine nicht-hormonale Verhütungsmethode anzuwenden.</u>
	Hat sie hohen Blutdruck, d. h. systolisch 140 - 159 oder diastolisch 90 - 99 mmHg?
	Hat ein naher Angehöriger der Frau in jungen Jahren (d. h. jünger als ca. 50 Jahre) ein thromboembolisches Ereignis (siehe Liste oben) gehabt?
	Hat sie oder ein naher Angehöriger hohe Blutfettwerte?
	Hat sie Migräneanfälle?
	Leidet sie an einer kardiovaskulären Erkrankung wie Vorhofflimmern, Herzrhythmusstörungen, koronarer Herzkrankheit, Herzklappenerkrankung?
	Leidet sie an Diabetes mellitus?
	Hat sie in den letzten Wochen entbunden?
	Wird sie in nächster Zeit einen längeren Flug (über 4 Stunden) oder eine Reise mit täglichen Fahrzeiten über 4 Stunden antreten?
	Hat sie eine andere Erkrankung, die das Risiko für eine Thrombose erhöhen kann (z. B. Krebs, systemischer Lupus erythematodes, Sichelzellanämie, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, hämolytisch-urämisches Syndrom)?
	Wendet sie andere Arzneimittel an, die das Risiko einer Thrombose erhöhen können (z. B. Corticosteroide, Neuroleptika, Antipsychotika, Antidepressiva, Chemotherapeutika und andere)?
Bei mehr als einem Risikofaktor sollte ein KHK nicht verordnet werden. Vergessen Sie nicht, dass die Risikofaktoren der Anwenderin sich über die Zeit ändern können. Es ist wichtig, diese Checkliste regelmäßig bei der Konsultation zu nutzen.	

<p>Stellen Sie sicher, dass die Frau/die Anwenderin versteht, dass sie den Angehörigen der Gesundheitsberufe mitteilen muss, dass sie ein kombiniertes Kontrazeptivum anwendet, falls sie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Operation benötigt • eine längere Zeit immobilisiert sein wird (z. B. aufgrund einer Verletzung oder Erkrankung oder weil ein Bein eingegipst ist) ➤ In diesen Situationen wäre es am besten zu besprechen, ob eine nicht hormonale Verhütungsmethode verwendet werden sollte, bis das vorübergehende individuell erhöhte Risiko nicht mehr vorliegt.
<p>Bitte erklären Sie der Frau/der Anwenderin auch, dass ihr Risiko für ein Blutgerinnsel erhöht ist, falls:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sie für längere Zeit reist (z. B. Flüge über 4 Stunden) • sie eine der Kontraindikationen oder einen der Risikofaktoren für das Auftreten einer VTE entwickelt • sie in den letzten Wochen entbunden hat ➤ In diesen Situationen sollte Ihre Patientin besonders aufmerksam auf Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie achten.
<p>Bitte raten Sie der Anwenderin, Sie über jede Veränderung oder Verschlechterung der oben genannten Situationen zu informieren.</p> <p>Bitte bestärken Sie Anwenderinnen besonders darin, die Gebrauchsinformation zu lesen, die jeder Packung eines KHK beiliegt. Diese enthält die Symptome eines Blutgerinnsels, auf die sie achten sollte</p>

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

Informationskarte für die Anwenderin

Bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation

Diese Informationskarte für die Anwenderin wurde als verpflichtender Teil der Zulassung erstellt und mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt. Sie soll als zusätzliche risikominimierende Maßnahme sicherstellen, dass Patienten mit den Besonderheiten der Anwendung des Arzneimittels vertraut sind und dass dadurch das mögliche Risiko für Blutgerinnsel reduziert wird.



Wichtige Informationen über kombinierte hormonale Kontrazeptiva („Pillen“ und andere Verhütungsmittel mit Östrogenen und Gestagenen) und das Risiko für Blutgerinnsel

Alle kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, wie auch das Ihnen verschriebene Präparat, erhöhen das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels. Das Gesamtrisiko für das Auftreten eines Blutgerinnsels unter Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums ist gering, allerdings können Blutgerinnsel schwerwiegend und in sehr seltenen Fällen sogar tödlich sein. Es ist besonders wichtig, dass Sie erkennen, wann Sie ein höheres Risiko für ein Blutgerinnsel haben und auf welche Anzeichen und Symptome Sie achten sollten, und welche Maßnahmen Sie dann ergreifen müssen.

Wann ist das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels am größten?

- im ersten Jahr der Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (auch dann, wenn Sie nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen die Anwendung wieder aufnehmen)
- wenn Sie stark übergewichtig sind
- wenn Sie älter als 35 Jahre sind
- wenn Sie rauchen
- wenn bei einem Ihrer nächsten Angehörigen in relativ jungen Jahren (d. h. jünger als ca. 50 Jahre) ein Blutgerinnsel aufgetreten ist (Gefäßverschlüsse im Bein (Thrombose), in der Lunge (Lungenembolie) oder anderen Organen, Schlaganfall oder Herzinfarkt)
- wenn Sie vor wenigen Wochen entbunden haben

Wenn Sie rauchen und älter als 35 Jahre sind, wird Ihnen dringend geraten, mit dem Rauchen aufzuhören oder ein nicht-hormonales Verhütungsmittel anzuwenden.

Version 3/Stand: September 2021

Suchen Sie umgehend ärztliche Hilfe auf, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen oder Symptome bemerken:

- starke Schmerzen oder Schwellungen eines Beins, die begleitet sein können von Druckschmerz, Erwärmung oder Änderung der Hautfarbe des Beins, z. B. aufkommende Blässe, Rot- oder Blaufärbung. Sie könnten an einer **tiefen Beinvenenthrombose** leiden.
- plötzliche unerklärliche Atemlosigkeit/Atemnot oder schnelle Atmung; starke Schmerzen in der Brust, welche bei tiefem Einatmen zunehmen können; plötzlicher Husten ohne offensichtliche Ursache, bei dem Blut ausgehustet werden kann. Sie könnten an einer schweren Komplikation einer tiefen Beinvenenthrombose leiden, die **Lungenembolie** heißt. Diese entsteht, wenn das Blutgerinnsel vom Bein in die Lunge wandert.
- Brustschmerz (meist plötzlich auftretend), aber manchmal auch nur Unwohlsein, Druck, Schweregefühl, vom Oberkörper in den Rücken, Kiefer, Hals und Arm ausstrahlende Beschwerden, zusammen mit einem Völlegefühl, Verdauungsstörungen oder Erstickungsgefühl, Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl. Sie könnten an einem **Herzanfall** leiden.
- Schwäche oder Taubheitsgefühl des Gesichtes, Arms oder Beins, die auf einer Körperseite besonders ausgeprägt ist; Sprach- oder Verständnisschwierigkeiten; plötzliche Verwirrtheit; plötzliche Sehstörungen oder Sehverlust; schwerere oder länger anhaltende Kopfschmerzen/Migräne. Sie könnten einen **Schlaganfall** haben.

Achten Sie aufmerksam auf die Symptome eines Blutgerinnsels, und fragen Sie Ihren Arzt nach Vorbeugungsmaßnahmen zur Verhinderung von Blutgerinnseln, besonders wenn Sie:

- gerade operiert wurden
- über einen längeren Zeitraum bettlägerig gewesen sind (z. B. aufgrund einer Verletzung oder Krankheit, oder weil ein Bein eingegipst ist)
- auf einer längeren Reise gewesen sind (z. B. Flüge über 4 Stunden)

Denken Sie daran, Ihren Arzt einschließlich den behandelnden Chirurgen oder Krankenschwester darüber zu informieren, dass Sie ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum anwenden, wenn Sie:

- operiert werden müssen oder eine Operation hatten, falls Sie längere Zeit bettlägerig sind oder eine längere Reise (speziell mit längeren Flugzeiten) planen.
- von Angehörigen der Gesundheitsberufe gefragt werden, ob Sie irgendein Arzneimittel nehmen.

Nähere Einzelheiten finden Sie in der Gebrauchsinformation oder unter www.bfarm.de.

Wenn Sie in Zusammenhang mit der Anwendung Ihres kombinierten hormonalen Kontrazeptivums vermuten, eine Nebenwirkung zu erleiden, können Sie dieses Ihrem Arzt oder Apotheker mitteilen oder direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn.

Version 3/Stand: September 2021

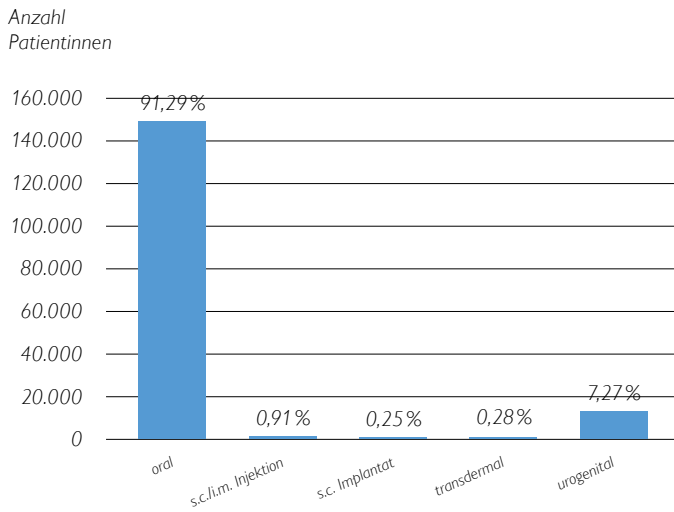
ZAHLEN, DATEN, FAKTEN

Nachfolgende Seiten bieten einen Einblick in das Verordnungsgeschehen von Kontrazeptiva in Baden-Württemberg. Als Grundlage dienen die Apothekenabrechnungsdaten des Jahres 2020. Insgesamt wurden Kontrazeptiva im Wert von rund 13 Millionen Euro zulasten der GKV abgegeben. Verordnet wurden diese zu 80 Prozent von Frauenärzten; die restlichen 20 Prozent stammten zum größten Teil aus dem hausärztlichen Bereich.

Nachfolgende Daten beschränken sich auf Verordnungen für Patientinnen bis zum 22. Geburtstag. Betrachtet werden verschiedene patientenbezogene Aspekte, die im Einzelnen mit einfachen Darstellungen verdeutlicht werden.

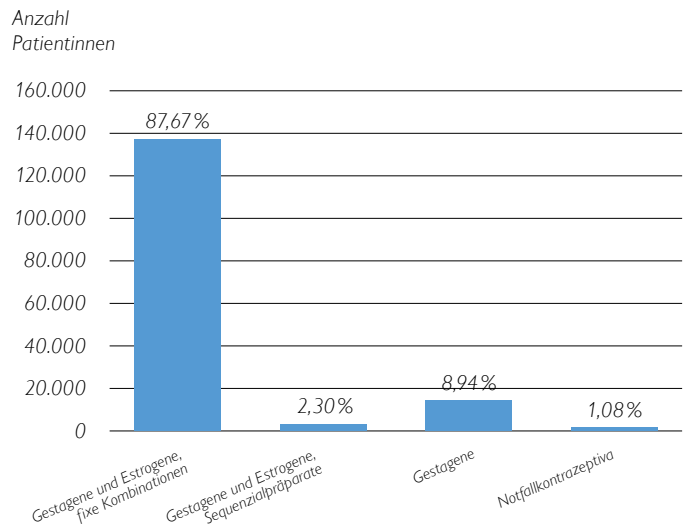
Welche Anwendungsarten werden bevorzugt verwendet?

Die bevorzugte Anwendungsart ist – natürlich – die orale Gabe von Kontrazeptiva.



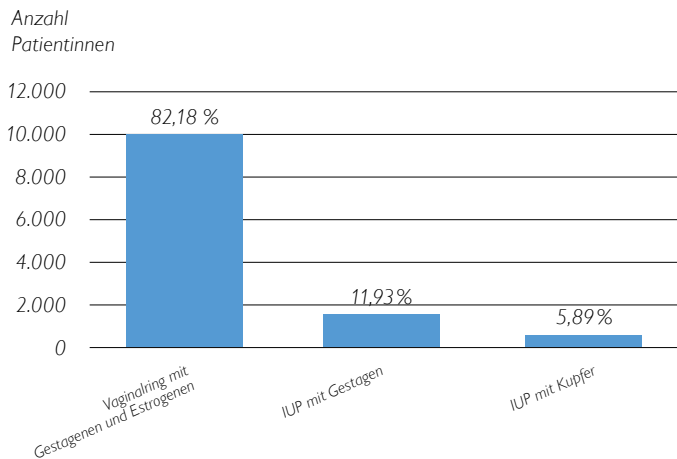
Fixe Kombination oder Sequenzialpräparat?

Innerhalb der verordneten oralen Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen werden klar die fixen Wirkstoffkombinationen aus Gestagenen und Estrogenen bevorzugt.



Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen	Chlormadinon und Ethinylestradiol, Desogestrel und Ethinylestradiol, Dienogest und Ethinylestradiol, Drospirenon und Ethinylestradiol, Gestoden und Ethinylestradiol, Levonorgestrel und Ethinylestradiol, Nomegestrol und Estradiol, Norethisteron und Ethinylestradiol, Norgestimol und Ethinylestradiol
Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate	Chlormadinon und Ethinylestradiol, Desogestrel und Ethinylestradiol, Dienogest und Estradiol, Levonorgestrel und Ethinylestradiol, Norethisteron und Ethinylestradiol
Gestagene	Desogestrel, Levonorgestrel
Notfallkontrazeptiva	Levonorgestrel, Ulipristal

Bei den urogenital verabreichten Kontrazeptiva herrscht die Verordnung von Vaginalringen vor.

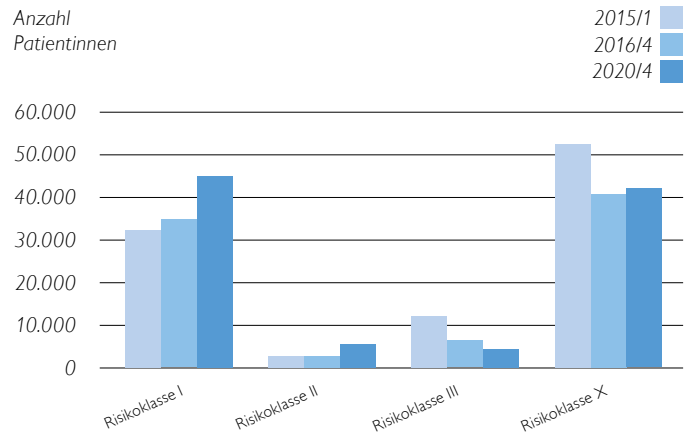


Was kann zum Verordnungsverhalten bezogen auf das Thromboserisiko gesagt werden?

Im Jahr 2013/2014 wurde ein europäisches Risikobewertungsverfahren durchgeführt, das das Thromboserisiko der kombinierten hormonalen Kontrazeptiva überprüft hat [1].

Eine Aktualisierung erfolgte durch einen Rote-Hand-Brief zum erhöhten Thromboembolierisiko unter Dienogest- und Ethinylestradiol-haltigen Präparaten vom Dezember 2018 [2]. Analog zu einer vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Auftrag gegebenen Studie wurde auf Basis der in der Risikobewertung definierten Risikoklassen das Verordnungsverhalten in Baden-Württemberg untersucht. Betrachtet wurde die Situation im ersten Quartal 2015 im Vergleich zum vierten Quartal 2016. Dies geht sogar über die Nachbeobachtungsphase der Studie hinaus.

Es wird deutlich, dass zunehmend zu Präparaten der Risikoklasse I gegriffen wird. Dies ist ein deutliches Zeichen hin zu einer qualitativ besseren und risikoärmeren Patientinnenversorgung.



Risikoklasse I: Geringstes Thromboserisiko (ca. 5–7 von 10.000 Frauen pro Jahr). Wirkstoffe: Levonorgestrel und Ethinylestradiol, Norethisteron und Ethinylestradiol, Norgestimat und Ethinylestradiol

Risikoklasse II: Höheres Thromboserisiko (ca. 6–12 von 10.000 Frauen pro Jahr). Wirkstoffe: Dienogest und Ethinylestradiol, Etonogestrel und Ethinylestradiol (Vaginalring), Norelgestromin und Ethinylestradiol (Transdermalpflaster), Levonorgestrel (im Langzyklus) und Ethinylestradiol (Thromboserisiko: ca. 5–15 von 10.000 Frauen pro Jahr)

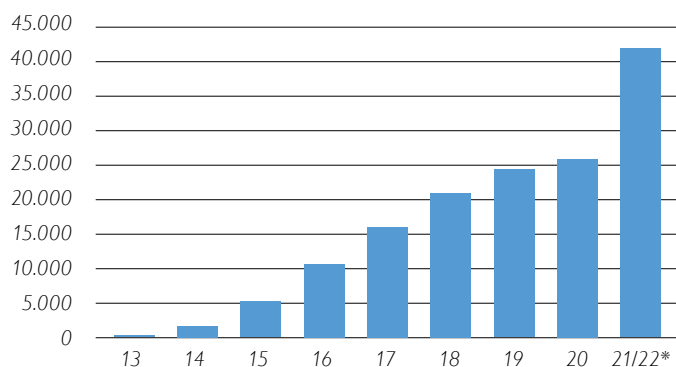
Risikoklasse III: Höchstes Thromboserisiko (ca. 9–12 von 10.000 Frauen pro Jahr). Wirkstoffe: Desogestrel und Ethinylestradiol, Drospirenon und Ethinylestradiol, Gestoden und Ethinylestradiol

Risikoklasse X: Es liegt noch keine abschließende Bewertung des Thromboserisikos vor. Wirkstoffe: Chlormadinon und Ethinylestradiol (Zu den Inzidenzangaben je nach Risikoklasse siehe Infobox auf Seite 39.)

Wie ist die Altersverteilung?

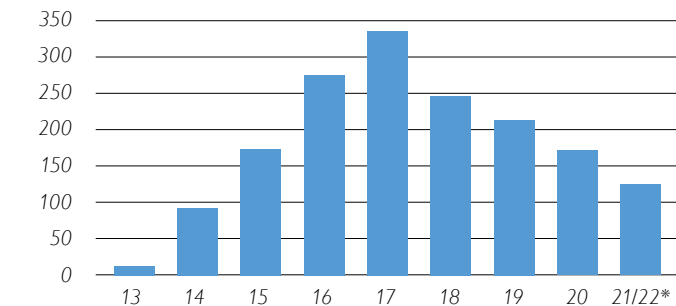
Patientinnen mit Kontrazeptiva

Anzahl
Patientinnen



Patientinnen mit Notfallkontrazeptiva

Anzahl
Patientinnen



* Bei unterjährigem Alterswechsel werden die Patientinnen für die Gesamtjahresbetrachtung der höheren Altersklasse zugeordnet. Da die Altersbestimmung auf einer monatlichen Feststellung beruht, gibt es auch Patientinnen in einer Altersklasse 22, also die Patientinnen, die im Monat der Verordnung ihren 22. Geburtstag feiern. Diese wurde der letzten Klasse 21/22 zugeordnet. Zum Zeitpunkt der Verordnung waren diese aber noch 21 Jahre alt.

Wie zu erkennen ist, steigt die Verordnung von Kontrazeptiva ab einem Alter von 13 Jahren kontinuierlich an. Durch Einbeziehung der Anzahl GKV-versicherter Frauen in Baden-Württemberg kann der Anteil derer berechnet werden, die in der Altersspanne von 15 bis 19 Jahren eine Verordnung von Kontrazeptiva erhalten haben. Im Jahr 2016 waren dies circa 53 Prozent.

Literatur

- [1] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Venöse Thromboembolien und kombinierte hormonale Kontrazeptiva (Stand: 08.10.2021). https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/KOK/_node.html
- [2] Jenapharm GmbH & Co. KG: Rote-Hand-Brief: Kombinierte hormonale Kontrazeptiva – Dienogest/Ethinylestradiol: Informationen über ein leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) bei Frauen, die Dienogest/Ethinylestradiol anwenden, im Vergleich zu Anwenderinnen von Levonorgestrel/Ethinylestradiol-Kombinationen, welche mit einem niedrigeren Risiko verbunden sind. Dezember 2018. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-dienogest-ethinylestradiol.pdf?__blob=publicationFile&v=3

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Auf unerwünschte Wirkungen (UAW) hormonaler Kontrazeptiva wurde man bald nach ihrer Einführung aufmerksam, und sie werden weiterhin zu Recht viel diskutiert. Am häufigsten berichtet werden Kopfschmerzen, gastrointestinale Unverträglichkeit, Spannungsgefühl in der Brust oder Stimmungsschwankungen, die aber oftmals vorübergehender Natur sind [13]. Selten, aber potenziell schwerwiegend sind venöse und arterielle Thromboembolien. Nähere Details erfahren Sie im folgenden Artikel (Grundlage ist die jeweilige aktuelle Fachinformation des Präparates [22]).

Nebenwirkungen im kardiovaskulären System

Die Mechanismen, über die orale Kontrazeptiva der dritten Generation zu Thromboembolien prädisponieren könnten, sind nicht abschließend geklärt. Erworbene Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C ist als ein Mechanismus vorgeschlagen worden. Außerdem haben Gestagene der dritten und zweiten Generation unterschiedliche Wirkungen auf die Pfade der Gerinnungshemmung; und es gibt Hinweise darauf, dass Gestagene der zweiten Generation (z. B. Levonorgestrel) der prothrombotischen Wirkung von Östrogen effektiver als Gestagene der dritten Generation (z. B. Desogestrel) entgegenwirken [2] (vgl. Übersicht auf Seite 39 und Ordnungsdaten auf Seite 17).

Das absolute Risiko einer **venösen Thromboembolie** (VTE) ist unter allen derzeit zugelassenen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (KHK) sehr niedrig (siehe Infobox auf Seite 39). Dazu hat auch die in den letzten Jahren erfolgte Reduktion der Östrogen-Dosis beigetragen. Gleichwohl sind etwaige parallel vorliegende Risikofaktoren sorgfältig zu berücksichtigen und bilden einen zentralen Grund für die fortbestehende Verschreibungspflicht für hormonale Kontrazeptiva (mit Ausnahme der Notfallkontrazeptiva).

Dass das relativ höhere VTE-Risiko auch von der Art des Gestagen-Anteils abhängt, ist ein wichtiges Kriterium für die Auswahl des individuell geeignetsten hormonalen Kontrazeptivums. Denn seit dem Jahr 2009 sind wissenschaftliche Erkenntnisse hinzugekommen, wonach auch in der Art des Gestagen-Anteils in KHKs Unterschiede im VTE-Risiko

bestehen [3, 4]. Das VTE-Risiko unter Drospirenon-haltigen KHKs wird demnach höher als zuvor eingeschätzt [5]. Eine systematische Übersichtsarbeit bestätigte das gegenüber älteren Gestagenen wie Levonorgestrel höhere VTE-Risiko Drospirenon-haltiger KHKs sowie die Dosisabhängigkeit beim Östrogen-Anteil [6].

Auch bei Berücksichtigung des unter Drospirenon höheren relativen VTE-Risikos bleibt das absolute VTE-Risiko noch immer niedrig [7]. Bei Fehlen der entsprechenden Risikofaktoren kann die Verordnung eines Drospirenon-haltigen kombinierten Kontrazeptivums daher weiterhin vertretbar sein. Ob solche Risikofaktoren nach der Erstverordnung im weiteren Verlauf hinzukommen oder nicht, sollte daher immer wieder – auch noch Jahre später – erfragt und beurteilt werden, um das Kontrazeptivum oder die kontrazeptive Methode gegebenenfalls wechseln zu können.

Zur Sinnhaftigkeit einer Thrombophilieabklärung im Hinblick auf Kontrazeptiva (die deutlich überwiegend das venöse System betrifft) führt eine neuere Übersichtsarbeit unter anderem Folgendes aus: „Auch im Hinblick auf die Primärprävention in dieser Zielgruppe variieren die Empfehlungen verschiedener Leitlinien erheblich. Sie reichen von einem breit gefächerten Screening bis hin zu überhaupt keiner Bestimmung. In den meisten Fällen reicht die Familienanamnese, um eine fundierte Entscheidung über die Wahl der Antikonzepktion oder eine Hormonersatztherapie zu treffen. Die vorhandenen Leitlinien empfehlen Frauen mit Angehörigen ersten Grades, östrogenhaltige Kontrazeptiva zu meiden, insbesondere wenn es sich um nicht provozierte Ereignisse oder Ereignisse unter Hormonen bzw. in der Schwangerschaft gehandelt hat.“ [8]

Eine sehr wertvolle Hilfe für die Verschreibung eines individuell geeigneten Kontrazeptivums ist die Checkliste des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (siehe Seite 12–13) [9]. Individuelle Risikofaktoren und Gegenanzeigen werden darin thematisiert. Diese Checkliste enthält auch bestimmte Kriterien für eine Empfehlung, ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum nicht zu verschreiben (siehe auch Blaue-Hand-Brief vom 1. März 2017 [24]). Über weitere Details informiert ein Rote-Hand-Brief des BfArM [10].

Arterielle Thromboembolien (ATE) – dabei z. B. auch Schlaganfall und Myokardinfarkt – sind ebenfalls von Bedeutung. Auch diese Punkte und ihre Bewertung sind in der Checkliste aufgeführt.

Das Thema **Hypertonie** gehört in diesen Kontext. Orale Kontrazeptiva in gegenwärtig üblicher Dosierung erhöhen bei den meisten Frauen den Blutdruck leicht, vereinzelt auch deutlicher. Vor diesem Hintergrund empfehlen die *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (zitiert in [11]) die Vermeidung kombinierter oraler Kontrazeptiva bei folgenden Patientinnen (vgl. Seite 10):

- bekannte Hypertension, auch wenn kontrolliert,
- bekannte ischämische Herzerkrankung oder Kardiomyopathie,
- Alter über 35 Jahre bei Raucherinnen, insbesondere bei > 15 Zigaretten pro Tag,
- Vorgeschichte von tiefer Beinvenenthrombose oder Lungenembolie, insbesondere bei hohem Rezidivrisiko.

Ein weiteres Thema der BfArM-Checkliste im Zusammenhang mit der ATE ist die vorbestehende **Migräne**. Die Daten deuten hier auf ein zwei- bis vierfach erhöhtes Schlaganfallrisiko bei Frauen mit Verwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva im Vergleich zu Nichtverwenderinnen hin. In einer der vier in einer systematischen Übersichtsarbeit [12] eingeschlossenen Studien wurde nach Migräne-Subtypen differenziert; es ergab sich ein höheres Schlaganfallrisiko bei Frauen mit Migräne und Aura, und dieses Risiko war ungeachtet einer Kontrazeptiva-Verwendung ähnlich. Daher werden weitere Studien zu den Risiken hormonaler Kontrazeptiva – unter Einschluss kombinierter und reiner Gestagen-Methoden – bei Frauen mit verschiedenen Migräne-Subtypen benötigt [13]. Für Frauen, bei denen die Frage „Ist eine Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen (Aura) bekannt?“ bejaht wird, empfiehlt die BfArM-Checkliste [9], kein kombiniertes orales Kontrazeptivum zu verordnen.

Nebenwirkungen im psychischen/psychiatrischen Bereich

In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie bei gesunden Frauen fand sich eine statistisch signifikante Reduktion des **allgemeinen Wohlbefindens** durch ein orales Kontrazeptivum der ersten Wahl im Vergleich mit Placebo. Keine statistisch signifikanten Effekte auf depressive Symptome wurden gefunden [14]. UAW auf die **Stimmung** in der Intermenstrualphase sind gering, aber statistisch signifikant mit der Verwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva assoziiert, insbesondere bei Frauen mit UAW durch diese Mittel. Jedoch wurden positive Effekte auf die Stimmung in der Prämenstrualphase beobachtet [15]. Eine Datenanalyse ergab, dass die einzigen konsistenten Stimmungsänderungen bei den meisten Frauen positiv und nur bei einer Subgruppe negativ waren [16]. Bei Frauen mit vorbestehender depressiver oder bipolarer Störung wurde in einer Übersicht über sechs Studien gefunden, dass orale Kontrazeptiva nicht mit schlechterem Verlauf der Erkrankung als bei Frauen mit keiner hormonalen Methode assoziiert waren [17].

Weitere wichtige Beratungsgegenstände

Inhalte von Beratungsgesprächen können auch solche UAWs sein, mit denen nach derzeitigem Kenntnisstand normalerweise **nicht** in relevantem Ausmaß zu rechnen ist. Dazu gehören Themen wie

- **Gewichtszunahme:** Frauen haben oft die Befürchtung, sie würden zunehmen; das kann sie von einer sicheren Verhütung abhalten. Bei der Mehrheit der Frauen bleibt unter hormonalen Kontrazeptiva über die kurze Studiedauer (6–24 Monate) das Körpergewicht stabil (± 3 kg) [18]. Auch andere Daten ergaben keine Anhaltspunkte für eine relevante Gewichtszunahme [2, 19].
- **Missbildungen:** Die Exposition gegenüber oralen Kontrazeptiva direkt vor oder während der Schwangerschaft ist nicht mit einem erhöhten Risiko größerer Geburtsdefekte assoziiert. Eine dänische Untersuchung ergab keine entsprechenden Hinweise [20].

- Krebs: Eine Reanalyse individueller Daten aus 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) bei Frauen ergeben, die aktuell kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden [21]. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach dem Absetzen von kombinierten oralen Kontrazeptiva allmählich wieder zurück (siehe Fachinformationen von Kontrazeptiva z. B. mit den Wirkstoffen Ethinylestradiol und Drospirenon) [22]. Eine aktuell erschienene Studie ergab keine Hinweise für neue Krebsrisiken im späteren Leben bei Frauen, die früher orale Kontrazeptiva verwendet hatten. Die Gesamtbilanz des Krebsrisikos bei ehemaligen Kontrazeptiva-Verwenderinnen war neutral; dabei wurden erhöhte Risiken durch einen mindestens 30 Jahre anhaltenden Nutzen hinsichtlich Endometrium-, Ovarial- und Kolorektalkarzinomen ausgeglichen [23].

Wirkverlust

Eine weitere wichtige UAW ist das Versagen ihrer erwünschten Wirkung [1], das heißt der Eintritt einer ungeplanten Schwangerschaft. Dieses Versagen stellt eine UAW des Typs F (*failure*) dar. Gründe dafür können mangelnde *Compliance* oder *Adherence* und bei bestimmten Konstellation auch Interaktionen sein (siehe Seite 23ff., Szenario 1.1). Insgesamt ist diese UAW des Typs F, wie an ihrem bemerkenswert niedrigen Pearl-Index (siehe Seite 9) sichtbar ist, jedoch selten. Bei der Aufklärung über die Verwendung dieser Mittel bleibt sie dennoch ein wichtiger Gesichtspunkt.

Fazit

- Das Risiko für thromboembolische Ereignisse ist mittels einer Checkliste (BfArM) anhand individueller Risikofaktoren und Kontraindikationen zu prüfen.
- Das niedrigste Risiko für venöse Thromboembolien bei kombinierten hormonalen Kontrazeptiva besteht nach heutigem Kenntnisstand bei Präparaten mit Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat als Gestagen-Komponente.
- Weitere UAW wie Gewichtszunahme oder Geburtsdefekte spielen in der Beratung in der Arztpraxis eine wichtige Rolle, treten jedoch normalerweise nicht in relevantem Ausmaß auf.
- Die Gesamtbilanz des Krebsrisikos scheint nach heutigem Kenntnisstand neutral zu sein.
- Des Weiteren ist auf einen möglichen Wirkverlust hormonaler Kontrazeptiva hinzuweisen. Ursächlich hierfür können neben anderen Faktoren auch unerwünschte Interaktionen sein.

Literatur

- [1] Bitzer J: Kontrazeptive Compliance – warum kommt es immer wieder zum Versagen der kontrazeptiven Therapie? *Ther Umsch* 2009 Feb; 66(2): 137-43
- [2] Martin KA, Douglas PS: Risks and side effects associated with estrogen-progestin contraceptives. *UpToDate* 2017. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-use-of-estrogen-progestin-contraceptives?source=search_result&search=hormonal%20contraceptives&selectedTitle=1~150
- [3] Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C: Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009 Aug 13; 339: b2890
- [4] van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR: The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009 Aug 13; 339: b2921
- [5] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Risiko von venösen Thromboembolien bei Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva, die Drospirenon enthalten (z. B. Yasmin®, Petibelle®). *Drug Safety Mail* 2010-096 vom 26.04.2010. www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2010-096.html
- [6] Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR et al.: Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013 Sep 12; 347: f5298

- [7] Hibbler B: Neue Pillen, höheres Risiko. Dt Ärztebl 2016; 113(1-2): A25
- [8] Angelillo-Scherrer A, Nagler M: Thrombophilieabklärung. Update, Guidelines in den Grauzonen. Therap Umschau 2016; 73(10): 626–34
- [9] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Checkliste für die Verschreibung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva. September 2021. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/kombinierte-hormonelle-kontrazeptiva-aerzte.pdf?__blob=publicationFile&v=8
- [10] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Rote-Hand-Brief: Kombinierte hormonale Kontrazeptiva: Unterschiede hinsichtlich des Thromboembolie-Risikos unterschiedlicher Präparate; Bedeutung von individuellen Risikofaktoren und Beachtung von Anzeichen und Symptomen. 30. Januar 2014. www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-khk.pdf?__blob=publicationFile&v=7
- [11] Basile J, Bloch MJ: Effect of hormonal contraceptives and postmenopausal hormone therapy on blood pressure. UpToDate 2017. https://www.uptodate.com/contents/effect-of-hormonal-contraceptives-and-postmenopausal-hormone-therapy-on-blood-pressure/print?source=search_result&search=hormonal%20contraceptives%20and%20postmenopausal%20hormone%20therapy%20on%20blood%20pressure&selectedTitle=1~150
- [12] Tepper NK, Whiteman MK, Zapata LB, Marchbanks PA, Curtis KM: Safety of hormonal contraceptives among women with migraine: A systematic review. Contraception 2016 Dec; 94(6): 630-40
- [13] Meier CR: Risiken oraler Kontrazeptiva. Ther Umsch 2011; 68 (6): 345-52
- [14] Zethraeus N, Dreber A, Ranehill E et al.: A first-choice combined oral contraceptive influences general well-being in healthy women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Fertil Steril 2017 May; 107(5): 1238-45
- [15] Lundin C, Danielsson KG, Bixo M et al.: Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different phases of the treatment cycle - a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Psychoneuroendocrinology 2017 Feb; 76: 135-43
- [16] Oinonen KA, Mazmanian D: To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? J Affect Disord 2002 Aug; 70: 229-40
- [17] Pagano HP, Zapata LB, Berry-Bibee EN, Nanda K, Curtis KM: Safety of hormonal contraception and intrauterine devices among women with depressive and bipolar disorders: a systematic review. Contraception 2016 Dec; 94(6): 641-9
- [18] Häni D, Imthurn B, Merki-Feld GS: Gewichtsveränderung unter hormonalen Kontrazeptiva: Mythos oder Wahrheit? Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch 2009; 49(2): 87-93
- [19] Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM: Combination contraceptives: effects on weight. Cochrane Database Syst Rev 2014 Jan 29; (1): CD003987
- [20] Charlton BM, Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Wohlfahrt J, Pasternak B, Melbye M: Maternal use of oral contraceptives and risk of birth defects in Denmark: prospective, nationwide cohort study. BMJ 2016 Jan 6; 352: h6712
- [21] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996 Jun 22; 347(9017): 1713-27
- [22] www.fachinfo.de
- [23] Iversen L, Sivasubramanian S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC: Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: The Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Am J Obstet Gynecol 2017 Jun; 216(6): 580.e1-9
- [24] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Checkliste für die Verschreibung Cyproteronacetat- und Ethinylestradiolhaltiger Kombinationspräparate. 1. März 2017. http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/Cyp-EE2-aerzte.pdf?__blob=publicationFile&v=6

INTERAKTIONEN

Bei Wechselwirkungen mit Kontrazeptiva denkt man als erstes an eine Wirkungsabschwächung mit nachfolgender ungewollter Schwangerschaft. Jedoch sind noch weitere pharmakokinetische Interaktionen denkbar. So können Kontrazeptiva nicht nur „Opfer“, sondern auch „Täter“ einer unerwünschten Arzneimittel-Wechselwirkung sein. Im Folgenden erläutern wir die pharmakokinetischen Zusammenhänge anhand des „Täter-Opfer“-Modells sowie deren klinische Relevanz.

In Untersuchungen zu pharmakokinetischen Interaktionen werden oft quantitative Änderungen von Wirkstoffkonzentrationen gefunden. Dann stellt sich immer die Frage, ob diese Änderungen sich klinisch auswirken. Das Ausmaß der Konzentrationsänderungen gibt dafür zwar einen wichtigen Anhalt. Jedoch bleibt so lange eine Unsicherheit, bis dazu Outcome-Daten vorliegen. Bei bestimmten Fragestellungen jedoch – etwa zum Outcome „ungeplante Schwangerschaften“ – sind randomisierte Studien kaum durchführbar, nicht zuletzt aus ethischen Gründen, und daher auch für die Zukunft nicht zu erwarten. Umso größere Bedeutung erlangen dadurch Pharmakovigilanz, Fallberichte, Fallserien und Beobachtungsstudien.

Am Beispiel des enzyminduzierenden Johanniskrautextrakts (siehe Infobox und Szenario 1.1) wird deutlich, dass pflanzliche Arzneimittel „Täter“ bei relevanten Interaktionen sein können. Daraus, dass Johanniskrautextrakt auch rezeptfrei erhältlich ist, ergibt sich außerdem das Problem, dass solche Interaktionen den routinemäßigen Interaktionschecks für in Praxis oder Klinik verschriebene Mittel leicht entgehen können. Die Beratung im Rahmen der Verordnung hormonaler Kontrazeptiva sollte daher explizit auch rezeptfrei erhältliche Mittel einschließen.

Das „Täter-Opfer“-Modell für pharmakokinetische Interaktionen

Arzneimittelwirkungen hängen wesentlich von der Konzentration am Wirkort und damit von der Konzentration im Plasma ab. Eine Interaktion erlangt ein relevantes Ausmaß, wenn die Wirksamkeit und/oder Sicherheit des von der Interaktion betroffenen Mittels beeinflusst wird.

Für pharmakokinetische Interaktionen dient das „Täter-Opfer“-Modell der Einordnung. Hormonale Kontrazeptiva können – je nach Interaktionspartner – beide Rollen einnehmen. Im Wechselspiel mit anderen Arzneimitteln ergeben sich vier mögliche Szenarien (Tabelle 1):

Tabelle 1: Vier mögliche Szenarien einer Auswirkung auf die Konzentration und Wirkung eines Interaktions-„Opfers“ durch die Konzentration und Wirkung eines „Täters“, je nachdem, ob ein hormonales Kontrazeptivum (HC) oder ein anderes Arzneimittel (AA) die Rolle des „Opfers“ oder des „Täters“ einnimmt.

		Auswirkung der Interaktion auf die „Opfer“-Konzentration	
		Erniedrigung der „Opfer“-Konzentration (und ggf. -Wirkung)	Erhöhung der „Opfer“-Konzentration (und ggf. -Wirkung)
Rolle im „Täter-Opfer“-Modell	AA – Täter HC – Opfer	Szenario 1.1 (ungewollte Schwangerschaft als mögliche Folge!)	Szenario 1.2
	HC – Täter AA – Opfer	Szenario 2.1	Szenario 2.2

Szenarien 1:
Andere Arzneimittel verändern die Konzentration (bzw. Wirkung) von hormonalen Kontrazeptiva: Das andere Arzneimittel ist hier „Täter“, und das Kontrazeptivum ist „Opfer“ bei diesen Interaktionen.

Szenario 1.1:
Die Konzentration (und ggf. die Wirkungen) von hormonalen Kontrazeptiva (HC) wird durch ein anderes Arzneimittel (AA) erniedrigt.

Bei diesem Szenario kann es zu einer Beeinträchtigung der empfängnisverhütenden Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva kommen. Enzyminduktoren sind potenzielle Täter, indem sie zu einer beschleunigten Elimination und damit erniedrigten Konzentrationen des hormonalen Kontrazepti-

vums führen. Die Empfängnisverhütung ist dann nicht mehr mit der gewohnten Sicherheit zu gewährleisten.

Beispiele für solche „Täter“ sind nach heutigem Kenntnisstand [10]

- einige enzyminduzierende Antikonvulsiva wie Barbiturate und Primidon, Carbamazepin, Phenytoin, möglicherweise auch Felbamat, Oxcarbazepin und Topiramate (keine „Täter“ im Sinne dieses Szenarios hingegen sind einige neuere Antikonvulsiva wie Levetiracetam; diese Mittel beeinträchtigen die Wirkung hormonaler Kontrazeptiva nicht),
- Bosentan,
- Rifampicin,
- einige zur Behandlung einer HIV-Infektion verwendete Arzneimittel wie Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz,
- möglicherweise Griseofulvin,
- möglicherweise Johanniskrautextrakt.

Johanniskraut und seine Auswirkung auf orale Kontrazeptiva

Die enzyminduzierende Wirkung von Johanniskrautextrakt ist nicht durch eine systematische Untersuchung, sondern beinahe zufällig – außerhalb der Empfängnisregelung – entdeckt worden: Zwei Fälle einer Transplantatabstoßung bei Ciclosporin-behandelten Patienten mit unerwartet niedrigen Ciclosporin-Plasmakonzentrationen sind im Jahr 1999 zunächst aufgefallen. Es stellte sich heraus, dass beide Patienten zuvor selbständig begonnen hatten, Johanniskrautextrakt einzunehmen [1].

Erst dadurch wurde man auf die enzyminduzierende Wirkung von Johanniskrautextrakt aufmerksam. Es folgten einzelne Fallberichte über Frauen, die trotz regelhafter Kontrazeption schwanger wurden und Johanniskrautextrakt verwendeten [2, 3]. Daher ist vorsichtshalber mit einer Beeinträchtigung der Kontrazeption zu rechnen und von der Verwendung von Johanniskrautextrakt mit kombinierten oralen Kontrazeptiva abzuraten [4].

Bei Antidepressiva vom Typ der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) wie Paroxetin, Sertralin und Citalopram, der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNaRIs) wie Venlafaxin und Duloxetin oder bei Mirtazapin ist mit derartigen Interaktionen nicht zu rechnen.

Die Fachinformationen von oralen Kontrazeptiva (z. B. mit den Wirkstoffen Ethinylestradiol und Drospirenon) weisen ferner darauf hin, dass manche Substanzen eine unterschiedliche Wirkung auf die Clearance und damit auf die Konzentrationen und Wirkungen (erhöhend bzw. senkend) von Estrogenen und Gestagenen haben und in einigen Fällen klinisch relevant sein können, wie z. B. viele HIV-/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer.

Daher sollten die Fachinformationen der gleichzeitig verordneten HIV-/HCV-Arzneimittel auf mögliche Wechselwirkungen und damit verbundene Empfehlungen überprüft werden. Im Zweifel sollte von Frauen während einer Therapie mit Proteaseinhibitoren oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern eine zusätzliche Barriere-methode zur Empfängnisverhütung verwendet werden (siehe Fachinformationen von oralen Kontrazeptiva z. B. mit den Wirkstoffen Ethinylestradiol und Drospirenon [10]).

Zu **Lamotrigin** erläutert die Fachinformation von Lamictal® im Abschnitt „Beeinflussung der Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva durch Lamotrigin“ Folgendes: „Eine Wechselwirkungsstudie mit 16 gesunden Probandinnen hat gezeigt, dass bei gleichzeitiger Verabreichung von Lamotrigin und einem hormonalen kontrazeptiven Kombinationspräparat (Ethinylestradiol/Levonorgestrel) die Levonorgestrel-Clearance mäßig ansteigt und sich die FSH- und LH-Spiegel im Serum ändern [...]. Der Einfluss dieser Änderungen auf die Ovulationsaktivität in den Ovarien ist nicht bekannt. Jedoch kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass diese Änderungen bei einigen Patientinnen, die Hormonpräparate zusammen mit Lamotrigin einnehmen, zu einer Verminderung der kontrazeptiven Wirksamkeit führen. Daher sollen Patientinnen angehalten werden, jede Veränderung ihrer Menstruation wie z. B. Zwischenblutungen umgehend zu berichten.“

Frauen mit Lamotrigin-Einnahme sollte dementsprechend ein orales Kontrazeptivum mit einer höheren Ethinylestradiol-Dosierung gegeben werden (0,03 mg/d statt 0,02 mg/d) kombiniert mit einem Gestagen in einer relativ hohen Ovulationshemmdosis (z. B. Cyproteronacetat 2 mg, Dienogest 2 mg oder Levonorgestrel 125 µg). Stufenpräparate mit unterschiedlicher Ethinylestradiol-Dosierung sollten vermieden werden.

Die antikonzeptionelle Wirkung von Levonorgestrel-haltigen (oralen) Präparaten ist möglicherweise leicht herabgesetzt (leichte Erhöhung der Levonorgestrel-Clearance durch Lamotrigin [10]). Eine Abnahme des antikonzeptionellen Schutzes eines Levonorgestrel-haltigen IUS ist hingegen nicht zu erwarten.

Mehr zu Lamotrigin enthält Szenario 2.1 unten mit Lamotrigin in der „Opfer“-Rolle.

Zum etwaigen Einfluss von **Antibiotika** auf die Wirkung hormonaler Kontrazeptiva ist die Datenlage seit Langem uneinheitlich (Übersicht bei [5]). Im Jahr 2002 sprachen die Autoren einer Literaturübersicht über eine solche Interaktion von einem „entlarvten Mythos“, allerdings mit der anerkannten Ausnahme des potenten Enzyminduktors **Rifampicin** (siehe oben) [6]. Während dementsprechend eine große US-amerikanische Studie zum Schluss kam, dass keine Assoziation zwischen einer Antibiotika-Einnahme und dem Risiko einer ungewollten Schwangerschaft bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva gefunden werden konnte [7], berichtet eine niederländische Fallstudie, dass eine Beziehung wahrscheinlich sein könnte [8]. Diese Frage ist nicht abschließend geklärt. Daher ist ratsam, die Empfehlungen der jeweiligen Fachinformationen einzuhalten (vgl. auch Verordnungsforum Ausgabe 36, Seite 33–34).

Unter den **antiretroviralen** Mitteln [9] ist unter anderem zu beachten, dass Efavirenz ein Enzyminduktor ist. Die Fachinformation weist für Ethinylestradiol kombiniert mit Norgestimat darauf hin, dass eine zuverlässige Barrieremethode zusätzlich zu dem Präparat angewendet werden sollte. Dasselbe gilt für Etonogestrel-Implantate und aufgrund der begrenzten zur Verfügung stehenden Daten auch für Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA) zur intramuskulären Injektion.

Auch **Nevirapin** ist ein Enzyminduktor. Dazu besagt die Fachinformation: „Frauen, die Nevirapin [...] einnehmen, sollten keine oralen hormonalen Kontrazeptiva als einzige Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Welche Dosierungen für hormonale Kontrazeptiva (oral oder in anderen Anwendungsformen) in Kombination mit Nevirapin hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit angemessen sind, wurde – mit Ausnahme der Kombination mit DMPA – nicht ermittelt.“

Insgesamt ist für die gynäkologische und hausärztliche Praxis das Szenario 1.1 von besonderer Bedeutung für die Aufklärung und Beratung der Frau bei der Verordnung des Kontrazeptivums, das heißt in diesem Szenario des potenziellen Opfers einer Interaktion durch ein fachfremdes Arzneimittel.

Wichtig ist ferner der **Zeitverlauf** einer Enzyminduktion: Diese kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung und bis zu vier Wochen nach Absetzen des Medikamentes beobachtet werden. Der maximale enzyminduzierende Effekt tritt üblicherweise innerhalb weniger Wochen ein (siehe Fachinformation von oralen Kontrazeptiva z. B. mit den Wirkstoffen Ethinylestradiol und Drospirenon [10]). Daraus ergeben sich folgende Konsequenzen für das praktische Vorgehen:

- Frauen, die kurzzeitig mit enzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode zusätzlich zu dem kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK) anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn eine Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne das übliche einnahmefreie Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KOK begonnen werden [10].
- Bei Frauen, die längerfristig mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen behandelt werden, wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen [10].

Auch die Zuverlässigkeit von **Notfallkontrazeptiva** mit Wirkstoffen wie Ulipristal bzw. Levonorgestrel kann durch die genannten Enzyminduktoren beeinträchtigt werden. Dazu führt die Fachinformation [10] von PiDaNa® (Levonorgestrel) aus: „Für Frauen, die innerhalb der letzten 4 Wochen enzyminduzierende Arzneimittel eingenommen haben und die eine Notfallkontrazeption benötigen, sollte die Anwendung einer nicht-hormonalen Notfallkontrazeption (d. h. eine Kupferspirale) in Erwägung gezogen werden. Für Frauen, die keine Kupferspirale verwenden können oder möchten, ist die Einnahme einer doppelten Dosis Levonorgestrel (z. B. 3.000 Mikrogramm innerhalb von 72 Stunden nach dem ungeschützten Verkehr) eine Alternative, obwohl diese spezielle Kombination (eine doppelte Dosis Levonorgestrel während der gleichzeitigen Einnahme eines Enzyminduktors) nicht untersucht worden ist.“

Ähnliche Hinweise enthält die Fachinformation von ellaOne® (Ulipristal): „*In-vivo*-Ergebnisse zeigen, dass die Gabe von Ulipristalacetat mit einem starken CYP3A4-Induktor wie beispielsweise Rifampicin die Wirkspiegel von Ulipristalacetat deutlich um 90 Prozent oder mehr senkt und die Halbwertszeit von Ulipristalacetat um das 2,2-Fache verkürzt, was einer ca. 10-fachen Verringerung der Ulipristalacetat-Exposition entspricht. Die gleichzeitige Gabe von ellaOne® und CYP3A4-Induktoren [...] setzt somit die Plasmakonzentrationen von Ulipristalacetat herab und könnte zu einer verringerten Wirksamkeit von ellaOne® führen. Für Frauen, die innerhalb der letzten vier Wochen enzyminduzierende Arzneimittel eingenommen haben, wird ellaOne® nicht empfohlen [...] und die Anwendung einer nicht-hormonalen Notfallkontrazeption (d. h. eine Kupferspirale) sollte in Erwägung gezogen werden.“ [10]

Szenario 1.2:

Die Konzentration von hormonalen Kontrazeptiva (HC) wird durch ein anderes Arzneimittel (AA) erhöht.

Eine gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Hemmern kann die Plasmakonzentration von Estrogenen, Gestagenen oder beiden erhöhen. Die klinische Relevanz solcher Interaktionen mit Enzymhemmern ist unbekannt [10].

- Ketoconazol: In einer Multiple-Dose-Studie mit der Kombination Drospirenon (3 mg/d)/Ethinylestradiol (0,02 mg/d) erhöhte sich bei gleichzeitiger Einnahme des starken CYP3A4-Hemmers Ketoconazol über 10 Tage die AUC (0–24 h) von Drospirenon und Ethinylestradiol jeweils um das 2,7-Fache bzw. 1,4-Fache.
- Etoricoxib in Dosen von 60 bis 120 mg/d hat bei gleichzeitiger Kombination mit einem hormonalen Verhütungsmittel, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, gezeigt, dass die Plasmakonzentration von Ethinylestradiol jeweils um das 1,4- bis 1,6-Fache ansteigt.

Von Interesse wäre beispielsweise, ob etwaige dosisabhängige Nebenwirkungen (etwa das Thromboserisiko) hormonaler Kontrazeptiva durch diese CYP3A4-Hemmer häufiger auftreten. Dazu fehlen bislang entsprechende Untersuchungen, allerdings ist das Ausmaß der für Ketoconazol bzw. Etoricoxib oben beschriebenen Interaktionen zu gering, um klinische Relevanz annehmen zu müssen.

Jedenfalls ist mit einer Beeinträchtigung der empfängnisverhütenden Wirkung hormonaler Kontrazeptiva im Rahmen dieses Szenarios 1.2 derzeit nicht zu rechnen.

Szenarien 2:

Hormonale Kontrazeptiva verändern die Konzentration (bzw. Wirkung) anderer Arzneimittel: Die Kontrazeptiva sind hier die „Täter“, die anderen Arzneimittel sind die „Opfer“ bei diesen Interaktionen.

Die Fachinformationen von oralen Kontrazeptiva z. B. mit den Wirkstoffen Ethinylestradiol und Drospirenon führen dazu aus, dass das Kontrazeptivum den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen kann. Entsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen bestimmter Partner-Arzneimittel entweder erniedrigt (z. B. Lamotrigin, siehe Szenario 2.1) oder erhöht (z. B. Ciclosporin, siehe Szenario 2.2) werden.

Szenario 2.1:

Die Konzentration (und ggf. die Wirkungen) anderer Arzneimittel (AA) wird durch ein hormonales Kontrazeptivum (HC) erniedrigt.

Lamotrigin ist – nach der Betrachtung als „Täter“ (siehe oben Szenario 1.1) – nun auch als „Opfer“ zu diskutieren. Die **Lamotrigin**-Spiegel nehmen aufgrund einer Induktion der Glucuronidierung durch Ethinylestradiol in relevantem Ausmaß ab. Die Kontrolle der Lamotriginspiegel sowie Dosisanpassung von Lamotrigin werden empfohlen. Es wird von „Pillen“ mit einnahmefreiem Intervall abgeraten, da in dieser Zeit die Gefahr einer höheren Lamotriginkonzentration mit möglichen Intoxikationszeichen bestehen kann. Alternativ kann z. B. ein Levonorgestrel-haltiges Intrauterin-system erwogen werden, bei dem offenbar keine Interaktionen bekannt sind.

Orale Kontrazeptiva können die Metabolisierung **trizyklischer Antidepressiva** verstärken und so deren Plasmakonzentration senken und die antidepressive Wirkung abschwächen (Fachinformation Saroten® (Amitriptylin) [10]). Diese mögliche Interaktion wird am besten dadurch berücksichtigt, dass mit einem erhöhten Dosisbedarf trizyklischer Antidepressiva während der Verwendung oraler Kontrazeptiva gerechnet wird (dies wird bei der üblichen Ein- und Aufdosierung von Trizyklika normalerweise zum Vorschein kommen) und dass beim etwaigen späteren Absetzen des Kontrazeptivums der Trizyklika-Dosisbedarf entsprechend sinken kann.

Mit derartigen Interaktionen ist bei Antidepressiva vom Typ der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) wie Paroxetin, Sertralin und Citalopram, der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNaRIs) wie Venlafaxin und Duloxetin oder bei Mirtazapin nicht zu rechnen.

Szenario 2.2:

Die Konzentration (und ggf. die Wirkungen) anderer Arzneimittel (AA) wird durch ein hormonales Kontrazeptivum (HC) erhöht.

Orale Kontrazeptiva können zu erhöhten Ciclosporin-Spiegeln führen, da Ethinylestradiol ein CYP3A-Inhibitor ist. Da Ciclosporin ein schmales therapeutisches Fenster hat, muss der Spiegel regelmäßig kontrolliert werden und bei Neueinstellung auf ein orales Kontrazeptivum die Ciclosporin-Dosis anhand der Ciclosporin-Spiegel ggf. reduziert werden.

Zu trizyklischen Antidepressiva wird – allerdings mit eingeschränkter Evidenz – auf die Möglichkeit hingewiesen, dass hormonale Kontrazeptiva die Spiegel dieser Mittel (z. B. Amitriptylin bzw. Imipramin) erhöhen [11]. Dass bei Trizyklika somit eine dem Szenario 2.1 (siehe oben) entgegengesetzte Interaktion offenbar auch möglich ist, reduziert die Vorhersagbarkeit. Entscheidend ist aber, dass Trizyklika (und nicht etwa die Kontrazeptiva) in beiden Szenarien die „Opfer“ sind. Die Patientin im Hinblick einerseits auf eine ausbleibende therapeutische (d. h. antidepressive) Wirkung und andererseits auch auf konzentrationsabhängige Nebenwirkungen (z. B. anticholinerg Art) klinisch im Blick zu behalten, trägt beiden möglichen HC/Trizyklika-Szenarien Rechnung.

Fragen aus der Praxis an den Pharmakotherapie-Beratungsdienst

Sind Wechselwirkungen mit der „Pille“ zu erwarten?

Die Patientin nimmt Hydrochlorothiazid, Mirtazapin, Lorazepam, Citalopram, Lithium, Butylscopolamin, Paracetamol, Ibuprofen.

Durch diese Mittel ist eine Beeinträchtigung der Wirkung hormonaler Kontrazeptiva nicht zu erwarten.

Eine Patientin, die wegen einer Epilepsie mit Ethosuximid und Lamotrigin behandelt wird, wünscht nun eine „Pille“. Ist mit relevanten Interaktionen zu rechnen?

Eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva durch Ethosuximid ist nicht zu erwarten. Es verursacht keine relevante Enzyminduktion.

Für Lamotrigin ist die Situation komplizierter, und zwar in beide Richtungen, d. h. hormonale Kontrazeptiva können als „Täter“ (Szenario 2.1) und/oder als „Opfer“ (Szenario 1.1) bei einer Interaktion mit Lamotrigin fungieren. Bei Zusatz eines hormonalen Kontrazeptivums zu einer Lamotrigin-Therapie ist damit zu rechnen, dass der Dosisbedarf von Lamotrigin zunehmen kann, ggf. eine Neujustierung anhand der Plasmakonzentrationen sinnvoll wird und dass der Dosisbedarf von Lamotrigin nach Ende der hormonalen Kontrazeption wieder langsam zurückgeht. Daher wird vorgeschlagen, in diesem Fall das Procedere mit dem behandelnden Neurologen abzustimmen. Auch könnten nicht-hormonale Kontrazeptionsmethoden in diesem Kontext attraktiv sein.

Meine Patientin nimmt seit Neuem Venlafaxin 75 mg/d. Sind hier Medikationsinteraktionen mit der Pille zu befürchten, so dass deren Wirksamkeit beeinträchtigt sein könnte?

Nein. Zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva durch Venlafaxin, einem Antidepressivum aus der Reihe der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNARIs), gibt es keine Berichte. Auch aufgrund des metabolischen Verhaltens ist eine pharmakokinetische Interaktion nicht zu erwarten..

Fazit

Die empfängnisverhütende Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva kann durch eine bestimmte Ko-Medikation beeinträchtigt werden (Szenario 1.1). Bei der Verordnung von Kontrazeptiva spielt die zuverlässige Erfassung der etwaigen Ko-Medikation einschließlich der Selbstmedikation der Patientin daher eine wichtige Rolle. Auch wenn eine Frau, die eine hormonale Kontrazeption durchführt, im weiteren Verlauf andere Arzneimittel durch Verordnung oder selbständig hinzufügt, ist die Prüfung des Interaktionspotenzials von Bedeutung. Neben Anamneseerhebung (einschließlich Selbstmedikation) und Aufklärung sind die Fachinformationen sowie Interaktionssoftwares in Praxis, Klinik und Apotheke hilfreich.

Literatur

- [1] Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Lüscher TF, Noll G: Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 2000 Feb 12; 355(9203): 548-9
- [2] Schwarz UI, Büschel B, Kirch W: Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55(1): 112-3
- [3] Berry-Bibee EN, Kim MJ, Tepper NK, Riley HE, Curtis KM: Co-administration of St. John's wort and hormonal contraceptives: a systematic review. *Contraception* 2016 Dec; 94(6): 668-77
- [4] Kreijkamp-Kaspers S, McGuire T, Bedford S, Loadsman P, Pirotta M, Moses G, van Driel ML: Your questions about complementary medicines answered: St John's wort. *Aust Fam Physician* 2015 Sep; 44(9): 650-1
- [5] Hoffmann K, George A, Heschl L, Leifheit AK, Maier M: Oral contraceptives and antibiotics. A cross-sectional study about patients' knowledge in general practice. *Reprod Health* 2015 May 14; 12: 43
- [6] Archer JS, Archer DF: Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. *J Am Acad Dermatol* 2002 Jun; 46(6): 917-23
- [7] Toh S, Mitchell AA, Anderka M, de Jong-van den Berg LT, Hernández-Díaz S; National Birth Defects Prevention Study: Antibiotics and oral contraceptive failure - a case-crossover study. *Contraception* 2011; 83(5): 418-25
- [8] Koopmans PC, Bos JH, de Jong-van den Berg LT: Are antibiotics related to oral combination contraceptive failures in the Netherlands? A case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21(8): 865-71
- [9] Tittle V, Bull L, Boffito M, Nwokolo N: Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions between antiretrovirals and oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54(1): 23-34
- [10] www.fachinfo.de
- [11] Berry-Bibee EN, Kim MJ, Simmons KB, Tepper NK, Riley HE, Pagano HP, Curtis KM: Drug interactions between hormonal contraceptives and psychotropic drugs: a systematic review. *Contraception* 2016 Dec; 94(6): 650-67

VERORDNUNG VON KONTRAZEPTIVA BEI MINDERJÄHRIGEN

Wenn die Eltern dabei sind, ist die Verordnung von Kontrazeptiva in der Regel unproblematisch. Mitunter kommt es jedoch vor, dass ein junges Mädchen allein oder nur in Begleitung eines Heimbetreuers die Praxis aufsucht und ein Pille-rezept „anfordert“. Ab welchem Alter kann ihr dann ein Kontrazeptivum ohne haftungsrechtliche Fallstricke verordnet werden?

Bevor bei Minderjährigen die Verordnung empfängnisverhütender Mittel erwogen wird, ist zunächst deren Einsichtsfähigkeit zu beurteilen und zu dokumentieren. Hierbei kommt es darauf an, dass die Jugendliche die hinreichende geistige Entwicklung hat, um generell die Folgen ihrer Entscheidungen zu erkennen und entsprechend zu handeln. Eine Verordnung ohne Kenntnis oder Zustimmung der Erziehungsberechtigten ist nicht ausgeschlossen. Der Arzt muss im Einzelfall von der Einsichtsfähigkeit der Patientin überzeugt sein.

Das Gesetz gibt keine starren Altersgrenzen für das Vorliegen von Einsichtsfähigkeit vor. Wir können daher nur Hilfestellungen für die gebotenen Überlegungen geben. Diese gelten im Prinzip gleichermaßen für die Verordnung von Notfallkontrazeptiva.

Neben der Beurteilung des Entwicklungsstands ist grundsätzlich auch eine Abwägung zwischen dem Risiko einer Hormoneinnahme und der Dringlichkeit der Verhinderung einer ungewollten Schwangerschaft erforderlich.

Unter 14 Jahren:

Bei Minderjährigen unter 14 Jahren ist eine Einsichtsfähigkeit grundsätzlich nicht gegeben, sodass die Zustimmung der Erziehungsberechtigten in aller Regel erforderlich ist. Es sei denn, außergewöhnliche Anhaltspunkte veranlassen dazu, die Einsichtsfähigkeit zu prüfen. Eine sehr sorgfältige Dokumentation ist hier besonders wichtig; daraus muss hervorgehen, dass sich die Ärztin besonders kritisch mit der Frage der Einsichtsfähigkeit des Mädchens auseinandergesetzt hat.

14–16 Jahre:

In dieser Altersgruppe ist keine Einsichtsfähigkeit anzunehmen, es sei denn, gewichtige Anhaltspunkte, z. B. eine geistige Frühentwicklung, sprechen dafür. Die Entscheidung darüber bestimmt, ob eine Verordnung ohne Einwilligung der Erziehungsberechtigten zulässig ist, wenn sich der Arzt hinreichend vergewissert hat, dass die Patientin die Aufklärung verstanden hat und sich der Bedeutung und Tragweite ihres Handelns bewusst ist.

Ab 16 Jahren:

Es besteht in der Regel Einsichtsfähigkeit, es sei denn, gewichtige Anhaltspunkte, z. B. eine verzögerte geistige Entwicklung, sprechen dagegen. Die Entscheidung darüber bestimmt, ob eine Verordnung ohne Einwilligung der Erziehungsberechtigten zulässig ist. Die Überlegung, Prüfung und Entscheidung hierüber ist ebenfalls sorgfältig zu dokumentieren.

Bei intrauterinen Verhütungsmitteln ist die Einsichtsfähigkeit Minderjähriger im besonderen Licht des körperlichen Eingriffes und daher mit besonderer Sensibilität zu prüfen.

LEISTUNGSRECHTLICHE ASPEKTE BEI DER VERORDNUNG VON KONTRAZEPTIVA

Kontrazeptiva und andere empfängnisverhütende Mittel sind gemäß § 24a SGB V bis zum vollendeten 22. Lebensjahr zulasten der GKV verordnungsfähig. Das 22. Lebensjahr ist mit dem 22. Geburtstag vollendet. In welchen Sonderfällen auch über den 22. Geburtstag hinaus kontrazeptiv wirkende Arzneimittel verordnet werden können und welche grundsätzlichen Aspekte im Rahmen der Wirtschaftlichkeit zu beachten sind, erfahren Sie im folgenden Artikel.

Verordnungen vor dem 22. Geburtstag

Verordnung von Kurzzeit-Kontrazeptiva

Bei der Verordnung der Kontrazeptiva ist die Wirtschaftlichkeit zu beachten. Grundsätzlich können Kontrazeptiva gemäß der Richtlinie zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch (ESA-RL) für sechs Monate verordnet werden [1]. In der Regel enthält die Packungsgröße N3 bei oralen hormonalen Kontrazeptiva die notwendige Tablettenanzahl für sechs Monate.

Die verordnete Packungsgröße sollte allerdings nicht mehr als den Bedarf für den Monat nach dem 22. Geburtstag hinaus abdecken.

Beispiel: Verordnung am 4. April 2019 für eine Patientin, geboren am 24. April 1997. Die Verordnung sollte für einen Monat erfolgen. Die Verordnung einer Dreimonats- oder Sechsmontatspackung könnte eine Nachforderung der Krankenkasse auslösen.

Sonderfall: Notfallkontrazeptiva („Pille danach“)

Die Notfallkontrazeptiva mit den Wirkstoffen Ulipristal oder Levonorgestrel sind seit dem 15. März 2015 aus der Verschreibungspflicht entlassen und damit ohne Rezept in der Apotheke erhältlich.

Für Mädchen und Frauen unter 22 Jahren übernehmen die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten, wenn die „Pille danach“ auf einem Kassenrezept verordnet wird, obwohl das Arzneimittel verschreibungsfrei ist [2].

Beispiel: Eine 19-jährige möchte die „Pille danach“ verordnet bekommen, weil sie in der Nacht zuvor ungeschützten Geschlechtsverkehr hatte. Die „Pille danach“ darf auf Muster 16 verordnet und das Rezept in der Apotheke zulasten der GKV eingelöst werden.

Kommt eine 19-jährige Patientin allerdings erst am Montag in die Praxis, weil sie am Wochenende die „Pille danach“ erworben hat und nun ein Rezept möchte, um die Ausgaben erstattet zu bekommen, ist die Verordnung nicht zulässig. Die junge Frau muss das Mittel aus eigener Tasche bezahlen.

Verordnung von Langzeit-Kontrazeptiva

Seit Inkrafttreten des Gesetzes zur Verbesserung der Information über einen Schwangerschaftsabbruch [8] gelten für Langzeit-Kontrazeptiva (Intrauterinpeessar, Intrauterinsystem, Implantat; zur Systematik: siehe Seite 8 und Seite 37 f.) folgende Regelungen mit dem Ziel, ungewollte Schwangerschaften bei jungen Frauen möglichst effektiv zu verhindern:

Bei der Auswahl eines im Einzelfall geeigneten und wirtschaftlichen Empfängnisverhütungsmittels zulasten der GKV muss laut Gesetzgeber die individuelle Entscheidung der Patientinnen für eine bestimmte Verhütungsmethode mehr als bisher berücksichtigt werden. Die grundsätzliche Eingrenzung auf orale Kontrazeptiva als maßgeblich wirtschaftlichste Alternative ist nicht mehr sachgerecht – auch nicht, wenn die Anwendung des Langzeit-Verhütungsmittels über den 22. Geburtstag hinausreicht.

Entscheidet sich eine Patientin bewusst für ein Langzeit-Kontrazeptivum und stehen dieser Versorgung ärztlicherseits keine medizinischen Gründe entgegen, ist somit das entsprechende Mittel als indizierte Methode der Empfängnisverhütung vor dem 22. Geburtstag unabhängig von der Liegedauer (in der Regel 3–5 Jahre) zulasten der GKV zu verordnen (keine Vorabgenehmigung durch die Krankenkasse erforderlich). Auch das Einlegen eines IUP/IUS (GOP 01830) und die subkutane Applikation eines implantierbaren Depot-Kontrazeptivums (GOP 01832) erfolgen im genannten Zeitraum zulasten der GKV. Eine Kostenerstattung auf Basis einer Privatliquidation ist nicht zulässig.

Verordnungen nach dem 22. Geburtstag

Kontrazeptiva bei teratogener Medikation

Für die Verordnung von Kontrazeptiva nach dem 22. Geburtstag sehen weder das SGB V noch die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch (ESA-RL) Ausnahmen vor; selbst nicht für Patientinnen mit Behinderung oder einer Medikation mit teratogenen Wirkstoffen, bei denen gemäß Fachinformation eine Kontrazeption zwingend vorgeschrieben ist. Beispiele sind Methotrexat, Isotretinoin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Fludarabin, Fluorouracil, Ganciclovir, Thalidomid und Valproat [3]. Für Letzteres gab es vom BfArM im März 2017 einen Blaue-Hand-Brief [4].

Das Bundessozialgericht hingegen sieht es für die Verordnungsfähigkeit eines Kontrazeptivums als ausreichend an, wenn dieses die gesundheitsschädlichen Auswirkungen des zur Behandlung der Krankheit eingesetzten Arzneimittels verhindern soll [5]. Diese Rechtsauffassung wurde 2010 in einem anderen Urteil bestätigt [6]. Auf der Basis dieser Urteile geht auch der G-BA in einer schriftlichen Stellungnahme davon aus, dass orale Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Verordnung von Arzneimitteln, bei denen aufgrund der Angaben in der Fachinformation eine zuverlässige Verhütung Voraussetzung ist, zulasten der GKV ordnungsfähig sind. Eine Prüfung der Verordnung durch die zuständige Krankenkasse wird allerdings vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Auffassungen vom G-BA empfohlen.

Um Unsicherheiten bezüglich der Verordnungsfähigkeit in der KV Baden-Württemberg zu vermeiden, haben die unten genannten **Krankenkassen erklärt**, die Kosten von hormonalen **Kontrazeptiva in unmittelbar zeitlichem Zusammenhang mit einer Therapie mit teratogen wirkenden Arzneimitteln** (sofern in der Fachinformation ein wirksamer Empfängnischutz vorgesehen ist) auch für Versicherte **nach Vollendung des 22. Lebensjahres zu übernehmen** (Verordnung auf Muster 16 ohne vorherige Genehmigung):

- AOK Baden-Württemberg
- Ersatzkassen (vdek)
- IKK classic

- Knappschaft
- Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau
- BKK VerbundPlus, BKK SBH, Die Schwenninger Krankenkasse, Südzucker BKK

Kontrazeptiva mit Zusatzindikation

Einige Kontrazeptiva haben noch zusätzliche Indikationen und sind beispielsweise zur Behandlung von Akne, Hirsutismus, androgenetischer Alopezie oder Hypermenorrhoe zugelassen. Dazu zählen Einphasenpräparate mit den Wirkstoffen Dienogest und Ethinylestradiol wie Dienovel[®], Finic[®], Starletta Hexal[®] oder Valette[®] zur Behandlung von Akne (vgl. Seite 35).

Zum April 2017 wurde die Zulassung in der Indikation Akne bei den oben genannten Kontrazeptiva aufgrund eines Risikobewertungsverfahrens der EMA neu formuliert: „Behandlung von mittelschwerer Akne nach Versagen geeigneter topischer Therapien oder einer oralen Antibiotikabehandlung bei Frauen, **die sich für die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums entscheiden.**“

Fertigarzneimittel mit der fixen Wirkstoffkombination Dienogest plus Ethinylestradiol, die zusätzlich zur Kontrazeption auch zur Krankenbehandlung, hier zur Behandlung der **mittelschweren Akne** bei Frauen, zugelassen sind, können Sie unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebots weiterhin zur Aknetherapie zulasten der GKV verordnen [7]. Da die Aknetherapie mit diesen Arzneimitteln auch bisher nur möglich war, wenn gleichzeitig eine Schwangerschaftsverhütung in Kauf genommen wurde, ändert sich an der Verordnungsfähigkeit zulasten der GKV faktisch nichts.

Das Zweiphasenpräparat Neo-Eunomin[®] mit den Wirkstoffen Chlormadinonacetat und Ethinylestradiol kann auch zusätzlich zur Behandlung der **Seborrhoea oleosa** und der **androgenetischen Alopezie** eingesetzt werden.

Levonorgestrel-haltige Intrauterinsysteme (z. B. Mirena[®]) sind neben der Kontrazeption auch zur Behandlung der **Hypermenorrhoe** zugelassen. Daneben gibt es Arzneimittel mit Kombinationen wie Est-

radiolvalerat und Dienogest (Qlaira®), die zusätzlich zur hormonalen Kontrazeption auch zur Behandlung **starker Menstruationsblutungen** ohne organische Ursache bei Frauen, **die eine orale Kontrazeption wünschen**, zugelassen sind.

Bei einer Verordnung in dieser Indikation sollte die Plausibilität von Blutverlusten entsprechend den relevanten Parametern (z. B. Hämoglobin) dokumentiert sein; außerdem empfiehlt sich ein schriftliches Zyklusmonitoring durch die Patientin über mindestens drei Monate.

Zur Behandlung solcher Erkrankungen können hormonale Kontrazeptiva mit entsprechender Zulassung auch nach dem 22. Lebensjahr zulasten der GKV verordnet werden, da auch hier die Behandlung einer Krankheit im Vordergrund steht. Eine sorgfältige Dokumentation wird empfohlen.

Kombinationspräparate mit Cyproteronacetat und Ethinylestradiol wie Attempta-ratiopharm® 35, Bella Hexal® 35, Cyproderm®, Diane®-35, Jennifer® 35 und Juliette® sind dagegen nicht zur Kontrazeption zugelassen, sondern nur zur Behandlung von mäßig schwerer bis schwerer Akne aufgrund von Androgenempfindlichkeit und/oder Hirsutismus bei Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Hormonbehandlung erfordert. Die Anwendung soll erst nach dem Versagen einer topischen Therapie oder systemischer Antibiotikabehandlungen (bei Akne) erfolgen. Die Verordnung bei gegebener Indikation ist unter Beachtung der Wirtschaftlichkeit zulasten der GKV möglich.

Off-Label-Use

Kontrazeptiva, die ausschließlich zur oralen Kontrazeption zugelassen sind (vgl. Seite 34ff., weitere zugelassene Indikation(en) außer Kontrazeption = „nein“), dürfen nicht zur Behandlung anderer Erkrankungen wie Akne, Hirsutismus, Hypermenorrhoe oder auch Endometriose zulasten der GKV verordnet werden. Eine Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation stellt nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichtes (BSG) keine Leistungspflicht der GKV dar.

Insbesondere zur Behandlung der Endometriose werden häufig hormonale Kontrazeptiva eingesetzt, die hierzu keine Zulassung besitzen. **Nur Dienogest-haltige Monopräparate sind nach unserem Kenntnisstand zur Behandlung der Endometriose zugelassen und zulasten der GKV verordnungsfähig.**

Rabattverträge

Da für Kontrazeptiva Rabattverträge seitens der Krankenkassen existieren können, sollte auch hier der Austausch durch die Apotheke nicht ausgeschlossen werden. Das Setzen eines Aut-idem-Kreuzes ist auch bei Verordnung eines Kontrazeptivums in einer Zusatzindikation (siehe Seite 35) nicht erforderlich.

Beispielsweise ist Valette® zusätzlich zur Behandlung von Akne zugelassen und könnte somit für eine Aknepatientin, die bereits das 22. Lebensjahr vollendet hat, unter Beachtung der Wirtschaftlichkeit zulasten der GKV verordnet werden. In der Apotheke wird dieser Patientin aufgrund eines Rabattvertrages möglicherweise Stella Stada® ausgehändigt. Stella Stada® ist allerdings ausschließlich zur Empfängnisverhütung zugelassen. Da hier aber mindestens eine Indikation mit Valette® übereinstimmt (Kontrazeption), muss laut Rahmenvertrag nach § 129 Absatz 2 SGB V der Austausch stattfinden.

Hier stellt sich nun die Frage, ob im Alter ab 22 Jahren ein Regressrisiko besteht, wenn auf das Setzen des Aut-idem-Kreuzes verzichtet wird, weil möglicherweise gegen ein Arzneimittel ausgetauscht wird, das ausschließlich als Kontrazeptivum zugelassen ist – denn ein empfängnisverhütendes Mittel ohne zusätzliche Indikation ist für eine Patientin über 22 Jahren zulasten der Krankenkasse nicht verordnungsfähig.

Im Ergebnis ist ein Aut-idem-Kreuz in einem solchen Fall zur Regressvermeidung nicht erforderlich.

Falls dennoch eine Krankenkasse einen Einzelprüfantrag wegen einer Off-Label-Anwendung stellen sollte, ist aus dem Rezeptimage ersichtlich, dass ursprünglich ein Präparat mit

Zusatzindikation verordnet wurde. Gerne beraten wir Sie hierzu aber auch.

Sonderfall Bundeswehr

Bitte beachten Sie, dass Kontrazeptiva unabhängig vom Alter der Soldatin nicht zulasten der Bundeswehr verordnet werden können, da sie für die Bundeswehr nicht als Notfallverordnung im Sinne des Bundeswehr-Vertrags [9] gelten. Dies gilt auch für Notfallkontrazeptiva [10].

Fazit

- Patientinnen haben bis zur Vollendung des 22. Lebensjahres Anspruch auf die Versorgung mit empfängnisregelnden Mitteln, einschließlich der „Pille danach“.
- Eine wirtschaftliche Verordnungsweise muss grundsätzlich beachtet werden: Kurz vor dem 22. Geburtstag sollten keine Drei- oder Sechsmontatspackungen verordnet werden.
- Langzeitkontrazeptiva können unabhängig von der Liegedauer (in der Regel 3–5 Jahre) bis einen Tag vor dem 22. Geburtstag zulasten der GKV verordnet werden.
- Die oben genannten Krankenkassen haben die Kostenübernahme von hormonalen Kontrazeptiva im Rahmen einer Therapie mit teratogen wirkenden Arzneimitteln auch für Versicherte nach Vollendung des 22. Lebensjahres zugesagt.
- Arzneimittel, die neben der Kontrazeption für weitere Indikationen zugelassen sind, dürfen zur Behandlung dieser Erkrankungen auch über das 22. Lebensjahr hinaus verordnet werden.
- Die Anwendung von Kontrazeptiva ohne weitere zugelassene Indikation zur Behandlung einer Krankheit stellt einen Off-Label-Use dar und ist somit keine Leistung der GKV.
- Aufgrund eventueller Rabattverträge sollte das Aut-idem-Kreuz nicht gesetzt werden.

➔ Auf unserer Homepage finden Sie eine Information zur Verordnungsfähigkeit von Kontrazeptiva zur Weitergabe an Ihre Patientinnen: www.kvbawue.de » Praxis » Patienteninformationen » Arznei- und Heilmittelverordnungen » Kontrazeptiva



Literatur

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss: Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch, Abschnitt B, Nr. 12. BAnz AT 28.06.2016 B1
- [2] § 24a Absatz 2 Satz 2 SGB V
- [3] www.fachinfo.de
- [4] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Schulungsmaterial für valproathaltige Arzneimittel (Stand: 20.11.2018). <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2018/RI-valproat.html>
- [5] Urteil des Bundessozialgerichts vom 24.01.1990, Az.: 3 RK 18/88
- [6] Urteil des Bundessozialgerichts vom 17.02.2010, Az.: B 1 KR 10/09 R
- [7] Kassenärztliche Bundesvereinigung: Verordnungsfähigkeit von Präparaten mit der Wirkstoffkonzentration Ethinylestradiol/Dienogest. Elektronischer Schriftwechsel vom 11.08.2017
- [8] Gesetz zur Verbesserung der Information über einen Schwangerschaftsabbruch. Bundesgesetzblatt vom 28. März 2019 (in Kraft getreten am 29. März 2019). https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&start=//%5B@attr_id=%27bgbl119s0350.pdf%27%5D#__bgbl__%2F%2F%5B%40attr_id%3D%27bgbl119s0350.pdf%27%5D__1611219894453
- [9] Bundesrepublik Deutschland, vertreten durch den Bundesminister der Verteidigung, Kassenärztliche Bundesvereinigung: Vertrag über die ärztliche Versorgung von Soldaten der Bundeswehr; Untersuchungen zur Durchführung der allgemeinen Wehrpflicht sowie Untersuchungen zur Vorbereitung von Personalentscheidungen und betriebs- und fürsorgeärztliche Untersuchungen. Gültig ab 1. Juli 2017, geändert durch 17. Nachtragsvereinbarung vom 14. August 2017. <https://www.kbv.de/media/sp/Bundeswehr.pdf>
- [10] Universität der Bundeswehr München: Informationen für Soldatinnen. <https://www.unibw.de/milbereich/sanzv/soldatinnen>

SYSTEMATIK DER HORMONALEN KONTRAZEPTIVA

Die folgende Übersicht gliedert sich in

- **orale hormonale Kontrazeptiva (Tabelle 1)**
 - Kombinationspräparate
 - Gestagen-Monopräparate
 - Notfallkontrazeptiva
- und
- **nicht-orale hormonale Kontrazeptiva (Tabelle 2)**
 - Kombinationspräparate (Transdermalpflaster, Vaginalring)
 - Gestagen-Monopräparate (Injektionssuspension, Implantat, IUS)

Unter diesen befinden sich zum einen Präparate mit ausschließlich kontrazeptiver Zulassung und zum anderen Präparate mit erweiterter Zulassung (z. B. zusätzlich zur Aknetherapie).

In einer separaten Übersicht (Tabelle 3) werden weitere Hormonpräparate aufgelistet, die eine abweichende Zulassung besitzen. Wenngleich diese nicht zur Kontrazeption zugelassen sind, spielen sie dennoch eine Rolle in der Beratungstätigkeit der KVBW.

Orale hormonale Kontrazeptiva

Tabelle 1: Übersicht über die auf dem deutschen Markt verfügbaren oralen hormonalen Kontrazeptiva [1-3]. Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Packungen mit unterschiedlichen Einnahmearten (21 Stück versus 21+8 oder 24+4 Stück) sowie namensgleiche Reimporte sind nicht gesondert aufgelistet. (k. A.: keine Angabe).

Wirkstoff(e)	Handelsname(n)	Weitere zugelassene Indikation(en) außer Kontrazeption	Risikoklasse (siehe Infobox)
Kombinationspräparate			
Einphasen-Präparate mit < 20 µg Ethinylestradiol			
Ethinylestradiol 15 µg + Gestoden 0,06 mg	Alessia Hexal®, Yaluvea®	nein	k. A.
Einphasen-Präparate mit 20 µg Ethinylestradiol			
Ethinylestradiol 20 µg + Desogestrel 0,15 mg	Aurodes®-EE 20, Belinda® AL 20, Cedia® 20, Desmin® 20, Desofemine® 20 Nova, Gabrielle®-20, Lamuna® 20, Mercilon®, Munalea® 20, Previva sanol® 20	nein	III
Ethinylestradiol 20 µg + Drospirenon 3 mg	Aida®, Daylette®, Drosfemine®, Drospifem® 20, Drospipuren® 20, Eliza Hexal®, Georgette®-20, Layaisa®, Maitalon® 20, Mywy®, Sidretella® 20, Velmari® Langzyklus, Xellia® 20, Yara Hexal® 20, Yasminelle®, Yaz®, Yiznell® 20	nein	III
Ethinylestradiol 20 µg + Levonorgestrel 0,1 mg	Asumate® 20, Estelle®, Eulitop®, Evaluna® 20, Femikadin® 20, Illina®, Leanova® AL, Leios®, Leona Hexal®, Levina Stada® 20, Levomin® 20, Levonance® 20, Liana-ratiopharm®, Maexeni® 20, Minisiston® 20 fem, Miranova®, Omsan®, Swingo® 20	nein	I
Ethinylestradiol 20 µg + Norethisteron 0,5 mg	Eve® 20	nein	I

Wirkstoff(e)	Handelsname(n)	Weitere zugelassene Indikation(en) außer Kontrazeption	Risikoklasse (siehe Infobox)
Einphasen-Präparate mit 30 µg Ethinylestradiol			
Ethinylestradiol 30 µg + Chlormadinon 2 mg	Angiletta [®] , Belara [®] , Bellissima [®] , Bonita [®] AL, Chariva [®] , Chloe [®] , Enriqa [®] (lactosefrei), Lilia [®] , Lisette [®] , Madinance [®] , Madinette [®] 30, Minette [®] , Mona Hexal [®] , Pink Luna [®] , Solera [®]	nein	X
Ethinylestradiol 30 µg + Desogestrel 0,15 mg	Aurodes [®] -EE 30, Belinda [®] AL 30, Cedia [®] 30, Desmin [®] 30, Desofemine [®] 30, Gabrielle [®] 30, Lamuna [®] 30, Marvelon [®] , Munalea [®] 30, Previva sanol [®] 30	nein	III
Ethinylestradiol 30 µg + Dienogest 2 mg	Diena [®] Pharbil, Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil, Stella Stada [®] , Violette [®]	nein	II
Ethinylestradiol 30 µg + Dienogest 2 mg	Amobena [®] , Aristelle [®] , Aurovida [®] , Bonadea [®] , Dienogenance [®] , Dienovel [®] , Finic [®] , Ladonna sanol [®] , Luvyna [®] , Maxim [®] (lactosefrei), Mayra [®] , Sibilla [®] , Starletta Hexal [®] , Valette [®] (lactosefrei), Velafee [®]	Behandlung von mittelschwerer Akne nach Versagen geeigneter topischer Therapien oder einer oralen Antibiotikabehandlung bei Frauen, die sich für die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums entscheiden	II
Ethinylestradiol 30 µg + Drospirenon 3 mg	Drospifem [®] 30, Drospipuren [®] 30, Georgette [®] -30, Layanina [®] , Maitalon [®] 30, Petibelle [®] , Sidretella [®] 30, Xellia [®] 30, Yara Hexal [®] 30, Yasmin [®] , Yiznell [®] 30	nein	III
Ethinylestradiol 30 µg + Gestoden 0,075 mg	Femodene [®] , Femovan [®] , Minulet [®]	nein	k. A.
Ethinylestradiol 30 µg + Levonorgestrel 0,15 mg	Asumate [®] 30, Aurorosa [®] , Ethinylestradiol/Levonorgestrel-Generika, Evaluna [®] 30, Femigoa [®] , Femigyne-ratiopharm [®] N, Femikadin [®] 30, Femranette [®] AL, Florentia [®] 30, Levina Stada [®] 30, Levomin [®] 30, Levonance [®] 30, Luisa Hexal [®] , Maexeni [®] 30, Microgynon [®] , Omsan [®] , Ovoplex [®] , Stediril [®] 30, Swingo [®] 30	nein	I
Ethinylestradiol 30 µg + Levonorgestrel 0,125 mg	Evaluna [®] 30/125, Femikadin [®] 30 mite, Kleodina [®] , Lotta Hexal [®] , Maexeni [®] 30 mite, Minisiston [®] , Monostep [®] , Swingo [®] 30 mite	nein	I
Ethinylestradiol 30 µg + Norethisteron 0,5 mg	Conceplan [®] M	nein	I
Einphasen-Präparate mit > 30 µg Ethinylestradiol			
Ethinylestradiol 35 µg + Norgestimat 0,25 mg	Amicette [®] , Lysandra [®] beta	nein	I

Wirkstoff(e)	Handelsname(n)	Weitere zugelassene Indikation(en) außer Kontrazeption	Risikoklasse (siehe Infobox)
Zweiphasen-Präparate			
Ethinylestradiol 50 µg + Chlormadinon 1 mg/2 mg	Neo-Eunomin®	Hormonales Kontrazeptivum für Frauen, bei denen nach mehreren Einnahmezyklen eines Kombinationspräparates mit ≤ 35 µg Ethinylestradiol noch Zwischenblutungen auftreten, die nicht toleriert werden. Gleichzeitig dient es bei diesen Frauen zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Akne ▪ schnell fettenden Haaren, oft mit vermehrtem Haarausfall (Seborrhoea oleosa) ▪ Haarausfall, der durch männliches Hormon bedingt ist (androgenetische Alopezie) ▪ anomaler Gesichts- und Körperbehaarung (Hirsutismus). 	X
Ethinylestradiol 40 µg/ 30 µg + Desogestrel 0,025 mg/0,125 mg	Biviol®, Gracial®	nein	III
Ethinylestradiol 30 µg/ 10 µg + Levonorgestrel 0,15 mg (im Langzyklus)	Seasonique®	nein	II
Dreiphasen-Präparate			
Ethinylestradiol 35 µg/ 30 µg/30 µg + Desogestrel 0,05 mg/ 0,1 mg/0,15 mg	Novial®	nein	III
Ethinylestradiol 30 µg/ 40 µg/30 µg + Levonorgestrel 0,05 mg/ 0,075 mg/0,125 mg	Logynon®, Novastep®, Trigoa®, Trigyron® 21, Trinordiol® 21, Triquilar®	nein	I
Estradiol-Präparate			
Estradiol 1,5 mg + Nomegestrol 2,5 mg	Zoely®	nein	X
Estradiolvalerat 1–3 mg + Dienogest 0–3 mg	Qlaira®	starke Menstruationsblutungen ohne organische Ursache bei Frauen, die eine orale Kontrazeption wünschen	k. A.
Gestagen-Monopräparate			
Desogestrel 75 µg ("Neue Minipille")	Cerazette®, Chalant Hexal®, Damara®, Desirett®, Desofemone® 75, Desofenance®, Desogestrel-Generika, Diamilla®, Evakadin®, Feanolla®, Jubrele®, Onefra sanol®, Seculact®, Simonette®, Solgest®, Yvette-ratiopharm®	nein	-
Levonorgestrel 30 µg ("Minipille")	28 mini®	nein	-

Wirkstoff(e)	Handelsname(n)	Weitere zugelassene Indikation(en) außer Kontrazeption	Risikoklasse (siehe Infobox)
Notfallkontrazeptiva			
Levonorgestrel 1,5 mg (innerhalb von 72 h nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr)	Levonoraristo [®] , Levonorgestrel Stada [®] , Pidana [®] , Postinor [®] , Unofem Hexal [®]	nein	-
Ulipristalacetat 30 mg (innerhalb von 120 h nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr)	Ellaone [®] , Femke [®] , Lencya [®] , Ulipristal-Generika	nein	-

Nicht-orale hormonale Kontrazeptiva

Tabelle 2: Übersicht über die auf dem deutschen Markt verfügbaren nicht-oralen hormonalen Kontrazeptiva [1-3]. Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Namensgleiche Reimporte sind nicht gesondert aufgelistet.

Wirkstoff(e)	Anwendungsdauer	Handelsname(n)	Weitere zugelassene Indikation(en) außer Kontrazeption	Risikoklasse (siehe Infobox)
Kombinationspräparate				
Transdermalpflaster				
Ethinylestradiol (33,9 µg/d) + Norelgestromin (203 µg/d)	7 Tage	Evra [®]	nein	II
Vaginalring				
Ethinylestradiol 15 µg + Etonogestrel 120 µg	3 Wochen	Circlet [®] , Cyclelle [®] , Ginoring [®] , Mycirq [®] , Nuvaring [®] , Setlona [®] , Veri-Aristo [®]	nein	II
Gestagen-Monopräparate				
Injektionssuspension				
Medroxyprogesteron 104 mg (s.c.)	3 Monate	Sayana [®]	nein	-
Medroxyprogesteron 150 mg (i.m.)	3 Monate	Depo-Clinovir [®] , Depo Provera [®]	nein	-
Norethisteron 200 mg (i.m.)	2–3 Monate	Noristerat [®]	nein	-
Implantat				
Etonogestrel (25 - 70 µg/d)	3 Jahre	Implanon NXT [®] , Nexplanon [®]	nein	II

Wirkstoff(e)	Anwendungsdauer	Handelsname(n)	Weitere zugelassene Indikation(en) außer Kontrazeption	Risikoklasse (siehe Infobox)
Intrauterinsystem (IUS)				
Levonorgestrel (ø 6 µg/d)	3 Jahre	Jaydess®	nein	-
Levonorgestrel (ø 20 µg/d)	6 Jahre	Levosert®	Hypermenorrhoe	-
Levonorgestrel (ø 9 µg/d)	5 Jahre	Kyleena™	nein	-
Levonorgestrel (ø 14 µg/d)	5 Jahre	Mirena®	Hypermenorrhoe	-

Hormonale Arzneimittel mit abweichender Zulassung

Tabelle 3: Hormonale Arzneimittel mit abweichender Zulassung (nicht-kontrazeptiv), die im reproduktionsfähigen Alter eingesetzt werden.

Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Namensgleiche Reimporte sind nicht gesondert aufgelistet. Nicht genannt sind Arzneimittel, die ausschließlich für die peri-/postmenopausale Hormontherapie zugelassen sind.

Wirkstoff(e)	Handelsname(n)	Zugelassene Indikation(en)
Aknetherapeutika		
Ethinylestradiol 35 µg + Cyproteronacetat 2 mg	Attempta-ratiopharm® 35, Bella Hexal® 35, Cyproderm®, Diane®-35, Jennifer® 35, Juliette®, Morea Sanol®	Nur zur Behandlung mäßig schwerer bis schwerer Akne und/oder Hirsutismus bei Frauen im gebärfähigen Alter
Endometriosetherapeutika		
Dienogest 2 mg	Diemono®, Dienogest-Generika, Dinuve®, Dyonelle®, Endovelle®, Verybel Hexal®, Visanne®, Zafrilla®	Nur zur Behandlung der Endometriose
Weitere hormonale Arzneimittel (nicht ausschließlich als Hormontherapie zugelassen)		
Chlormadinon 2 mg	Chlormadinon 2 mg fem Jenapharm®	1. Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatz zur Substitutionstherapie mit Estrogenen, z. B. in der Postmenopause, bei Gonadendysgenese ▪ sekundäre Amenorrhoe nach positivem Gestagentest ▪ dysfunktionelle Blutungen insbesondere nach der Menarche oder im Klimakterium, in anovulatorischen Zyklen, bei Follikelpersistenz ▪ unregelmäßige Zyklen und Menstruationsbeschwerden, z. B. Oligo-/Poly-/Hypermenorrhoe, Zwischenblutungen, prämenstruelle Schmierblutungen und Dysmenorrhoe ▪ Mastodynie 2. Diagnostik: Gestagentest

Wirkstoff(e)	Handelsname(n)	Zugelassene Indikation(en)
Dydrogesteron 10 mg	Duphaston®	1. Progesteronmangelzustände: Behandlung von Zyklusunregelmäßigkeiten 2. Zur Ergänzung einer Estrogenbehandlung bei nicht-hysterektomierten Frauen mit Beschwerden, die auf die natürlich einsetzende oder operativ herbeigeführte Menopause zurückzuführen sind
Progesteron 100 mg/ 200 mg	Famenita®, Utrogest®, Utrogestan®	1. Zyklusstörungen, die durch Progesteron-Insuffizienz verursacht werden, insbesondere: Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus 2. Zusatztherapie im Rahmen einer Estrogensubstitution in der Menopause bei Frauen mit intaktem Uterus

Risikoklassen für venöse Thromboembolien bei kombinierten¹ hormonalen Kontrazeptiva [4]

Risikoklasse	Gruppe	Anzahl an Frauen pro Jahr, die eine VTE erleiden
-	Frauen, die keine hormonalen Verhütungsmittel verwenden und nicht schwanger sind	Etwa 2 von 10.000 Frauen
I	Frauen, die ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum verwenden, das Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimant enthält	Etwa 5–7 von 10.000 Frauen
II	Frauen, die Seasonique® verwenden, das Levonorgestrel im Langzyklus enthält ²	Etwa 5–15 von 10.000 Frauen ³
II	Frauen, die ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum verwenden, das Etonogestrel oder Norelgestromin enthält	Etwa 6–12 von 10.000 Frauen
II	Frauen, die ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum verwenden, das Dienogest in Kombination mit Ethinylestradiol enthält	Etwa 8–11 von 10.000 Frauen
III	Frauen, die ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum verwenden, das Drospirenon, Gestoden oder Desogestrel enthält	Etwa 9–12 von 10.000 Frauen
	Frauen, die ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum verwenden, das Nomegestrol in Kombination mit Estradiol oder die Kombination aus Dienogest mit Estradiolvalerat enthält	Etwa gleich wie bei anderen kombinierten hormonellen Kontrazeptiva, einschließlich Levonorgestrel-haltigen Kontrazeptiva
X	Frauen, die ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum verwenden, das Chlormadinon enthält	Noch nicht bekannt ⁴

¹ Kombinationspartner ist Ethinylestradiol bzw. – im Fall von Nomegestrol – Estradiol.

² Seasonique® (84 Tage 150 µg Levonorgestrel in Kombination mit 30 µg Ethinylestradiol, danach 7 Tage 10 µg Ethinylestradiol)

³ Basierend auf dem 95-%-Konfidenzintervall der Hazard ratio (HR) und der Spannbreite der geschätzten Inzidenz für Levonorgestrel (5–7 pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr)

⁴ Um das Risiko für diese Produkte einschätzen zu können, werden derzeit auf europäischer Ebene weitere Studien ausgewertet.

Seit 2021 existiert ein qualitatives Ziel in der regionalen Arzneimittelvereinbarung, wonach möglichst risikoarme Präparate bevorzugt werden sollen [5, 6].

Literatur

- [1] Schaudig K, Schwenkhagen A: Medikamentenverzeichnis Kontrazeptiva. In: Harlfinger W, Schaudig K, Schwenkhagen A (Hrsg): Hormonsprechstunde Band 3. Hamburg: Eurolab GmbH; 2016. S. 84-103
- [2] Lauer-Taxe, Stand: 01.01.2022
- [3] www.fachinfo.de

- [4] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Venöse Thromboembolien und kombinierte hormonale Kontrazeptiva (Stand: 08.10.2021). https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/KOK/_node.html
- [5] Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg: Ziele in der Arzneimittelvereinbarung 2021. Verordnungsforum 2021; 56: 8–17
- [6] Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg: Ziele in der Arzneimittelvereinbarung 2022. Verordnungsforum 2022; 60: 8–18

Glossar der Abkürzungen

AA	anderes Arzneimittel
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATE	arterielle Thromboembolie
AUC	area under the curve (Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve)
BAnz	Bundesanzeiger
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BKK	Betriebskrankenkasse
BSG	Bundessozialgericht
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CYP3A(4)	Cytochrom P450 Subtyp 3A(4)
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
ESA-RL	Richtlinie zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch
FSH	follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HC	hormonales Kontrazeptivum
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	humanes Immunodefizienz-Virus
IKK	Innungskrankenkasse
i.m.	intramuskulär
IUP	Intrauterinpeessar (nicht hormonhaltig)
IUS	Intrauterinsystem (hormonhaltig)
KHK	kombiniertes hormonales Kontrazeptivum
KOK	kombiniertes orales Kontrazeptivum
LH	luteinisierendes Hormon
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

RR	relatives Risiko
SBH	Schwarzwald-Baar-Heuberg
s.c.	subkutan
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SGGG	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
SNaRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRIs	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
vdek	Verband der Ersatzkassen e. V.
VEB	volkseigener Betrieb
VTE	venöse Thromboembolie

Fragen zu Einzelverordnungen

Arzneimittel 0711 7875-3663
verordnungsberatung@kvbawue.de

Dr. med. Richard Fux,
Dr. rer. biol. hum. Friederike Laidig,
Dr. rer. nat. Franziska Leipoldt,
Tim Möller, Claudia Speier, Marco Steimle,
Dr. rer. nat. Reinhild Trapp

Heil- und Hilfsmittel, Sonstiges 0711 7875-3669
verordnungsberatung@kvbawue.de

Marion Böhm, Lorena Curella, Kristina Hensch,
Beate Klaiber, Martina Mildenberger,
Martina Rahner, Diana Riedel, Berfin Sagir

Impfungen 0711 7875-3690
verordnungsberatung@kvbawue.de

Marion Böhm, Lorena Curella, Kristina Hensch,
Beate Klaiber, Martina Mildenberger,
Martina Rahner, Diana Riedel, Berfin Sagir

Fragen zum Sprechstundenbedarf 0711 7875-3660
sprechstundenbedarf@kvbawue.de

Giulia Barassi, Stephanie Brosch,
Andrea Damm, Bettina Kemmler,
Ulrike Meinzer-Haisch, Simone Schanz,
Heidrun Single, Brigitte Weiss

Betreuung Prüfverfahren 0711 7875-3630
pruefverfahren@kvbawue.de

Kerstin Doncev, Aikje Lichtenberger,
Loredana Panai, Tobias Vetter

Fragen zu Verordnungsstatistiken 0711 7875-3114

Katrin Oswald

Impressum

Verordnungsforum 43: Moderne Empfängnisregelung
aktualisierte, 2. Auflage, Oktober 2022

Herausgeber KVBW
Kassenärztliche Vereinigung
Baden-Württemberg
Albstadtweg 11
70567 Stuttgart

Kontakt verordnungsforum@kvbawue.de

Redaktion Dr. med. Norbert Metke (verantwortlich),
Dr. med. Richard Fux, Thomas Göckler,
Gabriele Kiunke-Schwarz, Rebecca Larosa, Katrin Oswald,
Karen Schmidt, Dr. rer. nat. Reinhild Trapp,
Dr. med. Michael Viapiano

Autoren KVBW Dr. med. Richard Fux, Thomas Göckler,
Karen Schmidt, Dr. rer. nat. Reinhild Trapp

Autor extern Prof. Dr. med. Klaus Mörike, Universitätsklinikum Tübingen,
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
und Toxikologie, Abteilung Klinische Pharmakologie

Mitarbeit Markus Haist (Pforzheim), Claudia Halstrick (München),
Prof. Dr. med. Katharina Hancke (Ulm), Dr. med. Volker
Heinecke (Bad Urach), Dr. med. Kathrin Kadura (Illingen),
Dr. med. Jürgen Mann (Heilbronn), Dr. med. Carmen
Seifried (Achern), Dr. med. Albrecht Storz (Rottenburg am
Neckar), Ulrich Waizenegger (Pforzheim)

Erscheinungstermin 1. Auflage: November 2017

Gestaltung und Realisation Tanja Peters

Auflage 22.000

Anmerkung Über die Zusendung von Leserbriefen freuen wir uns. Allerdings können wir
nicht jeden Beitrag veröffentlichen und nehmen eventuell Kürzungen vor.
Für namentlich gekennzeichnete Artikel sind die Autoren verantwortlich.
Sie stellen nicht unbedingt die Meinung des Herausgebers dar.

KVBW

Kassenärztliche Vereinigung
Baden-Württemberg
Albstadtweg 11
70567 Stuttgart
Telefon 0711 7875-0
Telefax 0711 7875-3274