

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Orale Kontrazeptiva und Langzyklus bei Endometriose

Göretzlehner G, Göretzlehner U

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (2)

(Ausgabe für Österreich), 27-31

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 37-41

Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ07Z007636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Orale Kontrazeptiva und Langzyklus bei Endometriose

G. Göretzlehner, U. Göretzlehner

Kurzfassung: Die Hormontherapie der Endometriose ist mit GnRH-Analoga, oralen hormonalen Kontrazeptiva (Mikropillen mit einer Ethinylestradiol-Dosis $\leq 30 \mu\text{g}$ und einem Gestagen) und Gestagenen möglich. Unmittelbar nach der histologischen Sicherung der Diagnose Endometriose sollte mit der Hormontherapie begonnen werden. Mikropillen können sowohl zyklisch (21/7 Tage), im Langzyklus (84/7–189/7 Tage) oder in kontinuierlicher Langzeiteinnahme angewendet werden. Die klassische zyklische Einnahme der Mikropillen im Rhythmus 21/7 Tage mit 13 Hormonentzugsblutungen pro Jahr und diversen Zusatzblutungen in Form von Spottings und Durchbruchblutungen führt zyklisch immer wieder zur Aktivierung der Gonadotropin-abhängigen Ovarialfunktion mit endogener Steroidbiosynthese. Durch das endogen gebildete Estradiol und die Blutungen werden bei der zyklischen Einnahme der Mikropillen

die Endometrioseherde immer wieder stimuliert. Bei der kontinuierlichen Langzeiteinnahme und im Langzyklus wird diese Möglichkeit der Stimulation der Endometriose reduziert oder entfällt gänzlich. Aus diesem Grund wird bei Frauen mit einer Endometriose die kontinuierliche Langzeiteinnahme oder der Langzyklus empfohlen.

Abstract: Oral Hormonal Contraceptives and Long-Cycle in Endometriosis. The hormone therapy of the endometriosis is possible with GnRH analogues, oral hormonal contraceptives (micropills with a dosage of $\leq 30 \mu\text{g}$ ethinylestradiol and a progestin) and progestins. Immediately after the histological protection of the diagnosis of endometriosis the hormone therapy should be started. Micropills can be used in the conventional cyclical regimen (rhythm

21/7 days), in the long-cycle (extended regimen over 84/7 to 189/7 days) or in continuously long-term use. The classical cyclical regimen of the micropills in the rhythm 21/7 days with 13 hormonal withdrawal bleeding per annum and various additional bleedings in form of spottings and breakthrough bleedings leads cyclically again and again to the activation of the gonadotropin-dependent ovarian function with endogenous steroidal biosynthesis. Endometriotic lesions are stimulated by the endogenously synthesized estradiol and the withdrawal bleeding during the cyclical use of the micropills again and again. During the continuously long-term use and in the long-cycle this possibility of the stimulation on endometriosis is reduced or entirely dropped. For this reason the continuously long-term use or the long-cycle are recommended with women with an endometriosis. **J Gynäkol Endokrinol 2008; 18 (2): 27–31.**

Einleitung

Zur hormonalen Behandlung der Endometriose werden GnRH-Analoga, orale hormonale Kontrazeptiva (OC) und Gestagene angewendet. Während die GnRH-Analoga entsprechend der Wirkungsdauer appliziert werden, ohne dass dadurch permanent eine Therapiepause eingeschaltet wird, werden die OC und Gestagene sowohl zyklisch als auch kontinuierlich verordnet. Die zyklische Therapie der Endometriose mit Sexualsteroiden ist mit mehreren Nachteilen verbunden: Es werden pro Jahr 13 einwöchige Pausen eingelegt, in denen die endogene Steroidbiosynthese und damit die Bildung von Estradiol in den Ovarien immer wieder einsetzt. Außerdem kommt es in diesen Einnahmepausen zu Hormonentzugsblutungen. Beide Ereignisse können zur Aktivierung der Endometriose führen, da die erforderliche Therapie zyklisch unterbrochen wird. Bekannt ist seit Langem, dass sich die Endometriose während einer Amenorrhoe, physiologisch (Schwangerschaft) oder therapeutisch, bessert oder weitestgehend zurückbildet.

Bei der Einnahme der OC vom Kombinationstyp, vor allem bei Anwendung der sogenannten Mikropillen mit einer konstanten Dosis eines Gestagens und des Estrogens Ethinylestradiol in einer täglichen Dosis von $\leq 30 \mu\text{g}$, hat sich in den letzten Jahrzehnten ein Wandel vollzogen. Gründe dafür gibt es mehrere. So treten z. B. bei zahlreichen Frauen mit den regelmäßigen Hormonentzugsblutungen nach Mikropilleneinnahme ebenso wie bei jenen mit der normalen Menstruation mitunter erhebliche Beschwerden auf, die die Lebensqualität sehr beeinträchtigen können. Dies führte dazu, dass besonders in den letzten Jahren in größerem Umfang ganz bewusst und indiziert die Einnahme der Mikropillen über Wochen oder Monate verlängert wurde, ehe das 7-tägige einnahmefreie Inter-






Zyklische Einnahme	Hormonentzugsblutungen/Jahr
21/7 Tage 	13
Langzyklus	
84/7 Tage 	5
63/7 Tage 	4
189/7 Tage 	2
Langzeiteinnahme	
	

Abbildung 1: Zyklische Einnahme, Einnahme im Langzyklus sowie Langzeiteinnahme einer Mikropille bei Endometriose mit Angabe der möglichen Hormonentzugsblutungen (☐ = Blister zu 21 Dragees oder Filmtabletten; □ = Pillenpause mit Hormonentzugsblutung).

vall, die Pause, eingeschaltet wurde. Anstelle der zyklischen Einnahme über 21–22 Tage mit anschließender Pause wurden Langzyklen und die Langzeiteinnahme praktiziert, die bereits seit Einführung der Pille vor mehr als 50 Jahren, meist ohne Wissen der verordnenden Ärzte, vereinzelt Anwendung fanden.

Bei der Einnahme der OC vom Kombinationstyp (Einphasenpräparate, Mikropillen) wird zwischen der **zyklischen Einnahme**, dem **Langzyklus** und der **Langzeiteinnahme** unterschieden (Abb. 1).

Langzyklus

Der Begriff des **Langzyklus** steht nur für die zeitlich begrenzte, periodisch sich wiederholende Einnahme aus mehr als einem Blister mit 21 Dragees oder Filmtabletten, entsprechend dem Begriff Zyklus. In einem Kalenderjahr sind wenigstens 2 und maximal bis zu 6 Langzyklen möglich, d. h. die Mikropilleneinnahme erfolgt beim Langzyklus im Rhythmus zwischen 42/7 und 189/7 Tagen aus 2 bis maximal 9 Blistern (Abb. 1). Nach 42 bis maximal 189 Dragees oder Filmtabletten schließt sich das 7-tägige einnahmefreie Intervall, die Einnahmepause, an. In dieser Einnahmepause kann es zwischen dem 2. und 5. Tag zur Hormonentzugsblutung kommen. Je nach gewähltem

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Gunther Göretzlehner, D-18057 Rostock, Parkstraße 11, E-Mail: gggoe@arcor.de

Modus, der individuell variiert werden kann, blutet die Anwenderin im Kalenderjahr nur noch zwischen 2- und 6-mal zyklisch. Je länger der Langzyklus gewählt wird, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Hormonentzugsblutung ausbleibt und es zu einer „silent menstruation“ kommt. Unabhängig vom Einsetzen der Hormonentzugsblutung wird die Einnahme nach der 7-tägigen Pause fortgesetzt, da sonst der spontane Zyklus mit Selektion des dominanten Follikels und nachfolgender Ovulation wieder einsetzt und eine Schwangerschaft möglich wird.

Favorisiert wird weltweit der 84- oder 63-tägige Einnahmehemodus der Mikropillen aus 4 oder 3 Blistern mit anschließendem, 7-tägigem einnahmefreiem Intervall, d. h. 7-tägiger Pause mit Hormonentzugsblutung [1–9]. Die 84/7-tägige Anwendung, die dem erweiterten Ovarialzyklus nach Lunenfeld folgt und bei der über eine Jahreszeit, kalenderabhängig und kalenderunabhängig, meteorologisch bedingt oder biologisch folgend, d. h. an eine Saison, ein willkürlich gewähltes Vierteljahr oder an die Biorhythmen der Anwenderin angepasst, die Mikropille eingenommen wird, hat den Vorteil, dass saisonal oder jahreszeitlich bedingte zyklische Schwankungen durch diesen Langzyklus ausgeglichen bzw. vermieden werden können. Der 84/7-tägige Langzyklus hat sich auch deshalb als sehr geeignet erwiesen, da die Hormonentzugsblutung nicht wie bei der zyklischen Einnahme 13-mal, sondern nur noch 4-mal jährlich eintritt. Dadurch werden auch die blutungsbedingten Beschwerden, die ebenfalls während der pillenbedingten Hormonentzugsblutung noch abgeschwächt auftreten können (Dysmenorrhoe, Migräne u. a.), reduziert bzw. ganz vermieden. In der Cochrane-Analyse von Edelman et al. [10] wurde die länger als 28-tägige Einnahme der Pille mit der zyklischen Einnahme verglichen. Die zyklusabhängigen Beschwerden traten seltener auf und es wurde bei guter Compliance eine höhere Zufriedenheit nach der Langzyklus-Anwendung registriert.

■ Langzeiteinnahme

Bei der Langzeiteinnahme legen die Anwenderin und der behandelnde Arzt gemeinsam die Dauer der Einnahme der Mikropille ohne Pause fest. Erfahrungen liegen seit Langem mit einjähriger, aber auch mit einer längeren Einnahme vor. Besonders bei Frauen mit einer Endometriose, bei denen gleichmäßige Hormonspiegel und keine Hormonentzugsblutungen wegen der Beschwerden und möglichen Reaktivierung der Grunderkrankung sinnvoll sind, erscheint die Langzeitanwendung ohne Pause indiziert.

■ Endometriose

Als Endometriose werden Absiedlungen und/oder Neubildungen, d. h. gutartige Wucherungen von Endometrium mit Drüsen, Stroma, Nerven und peristromaler glatter Muskulatur, außerhalb des Cavum uteri verstanden. Dieses heterotope Endometrium folgt morphologisch der zyklusgerechten Modulation durch die Sexualsteroiden nur unvollkommen.

Bei der Endometriose handelt es sich um eine Funktionsstörung mit Estrogen-abhängiger Autonomie, die weitestgehend nur

dem 70- bis 84-tägigen, nicht dem 28-tägigen Ovarialzyklus folgt. Die Endometriose ist aufgrund ihrer Abhängigkeit vom Estradiol nur in der Geschlechtsreife symptomatisch, kann durch exogene Estrogene, aber nicht oder nur sehr schwach durch Ethinylestradiol stimuliert bzw. reaktiviert werden. Während der Menstruation kommt es immer zur Desquamation von Funktionalis, Spongiosa und Fragmenten des basalen Endometriums mit Rezeptoren und hoher mitotischer Aktivität, die als „Saat“ für neue Implantate und Proliferationen wirksam werden können. Die Endometrioseherde sind unterschiedlich aufgebaut, wobei nebeneinander aktive und inaktive Herde existieren. Die aktiven Endometrioseherde können zu Verwachsungen mit der Umgebung führen, die dann häufig Ursache von Schmerzen, besonders im kleinen Becken, sind. Außer mit Schmerzen im Unterbauch ist die Endometriose noch mit Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dyschezie, Infertilität und Migräne sowie einem 4-fach höheren Risiko für ein Ovarialkarzinom und einem 2-fach höheren Risiko für ein Mammakarzinom, einem Non-Hodgkin-Lymphom und einem Melanom assoziiert.

Von einer Endometriose kann nur dann gesprochen werden, wenn die Diagnose histologisch gesichert wurde, vorher besteht lediglich der Verdacht auf dieselbe.

■ Dreiphasentherapie der Endometriose

Eine kausale Therapie der Endometriose ist aufgrund der weitestgehend ungeklärten Ätiologie nicht möglich. Ziel der Behandlung ist es daher, Rezidive zu vermeiden, Schmerzfreiheit zu erreichen, Zyklusstörungen zu verhindern und bei bestehendem Kinderwunsch die Sterilität zu beheben. Seit Jahren wird daher die **Dreiphasentherapie** praktiziert: In der ersten Phase erfolgt die Diagnostik mit Laparoskopie und histologischer Sicherung der Diagnose einschließlich der Herdsanierung. Daran schließt sich postoperativ die medikamentöse Stufentherapie mit GnRH-Analoga, danach Mikropillen oder Gestagenen, an. In der dritten Phase wird der Menstruationszyklus zur Rezidivvermeidung und Schmerztherapie mit Gestagenen (einschließlich IUS mit Levonorgestrel oder Nesteron) oder Mikropillen ausgeschaltet.

Dieses Konzept enthält aber keine Aussagen zur erforderlichen Kontinuität der Hormontherapie bei einer operativ sanierten Endometriose. Diese Kontinuität ist jedoch unabdingbar, wenn die Inzidenz der Rezidive niedrig sein oder reduziert werden soll.

Durch eine **kontinuierliche** Hormontherapie können nicht nur ausgedehnte Endometrioseherde kleiner und damit technisch operabel werden, sondern Rezidive reduziert oder vermieden werden. Bei Endometriomen (Endometriosezysten) ist die Hormonbehandlung unwirksam.

Mit der Hormontherapie wird, unabhängig ob GnRH-Analoga, Gestagene oder Mikropillen angewendet werden, lediglich die Gonadotropin-abhängige Phase des Ovarialzyklus einschließlich der ovariellen Steroidbiosynthese unterdrückt. Das betrifft auch die Reifung der Follikel bis zur Auswahl des dominanten Follikels, die allerdings bei zyklischer OC- oder Gestagen-Anwendung in der 7-tägigen Einnahmepause wei-

ter erfolgen kann. Die Rekrutierung der Primordialfollikel und die Apoptose – Prozesse, die sich genetisch determiniert autonom vollziehen – werden nicht beeinflusst. Die Suppression der Estrogensynthese in den Ovarien wird durch OC lokal für die Zeit der Einnahme reduziert. Da die proliferative Aktivität von Ethinylestradiol geringer ist als die von Estradiol [11], kann die Endometriose während der Einnahme von OC unterdrückt werden. Nach dem Absetzen derselben kehren die Symptome aber wieder [12] und in der 7-tägigen Pilleneinnahmepause besteht bei zyklischer Anwendung der OC bereits das Risiko für die Aktivierung der Endometriose.

■ Zyklische Rhythmusbehandlung mit Mikropillen

Die Behandlung mit monophasischen OC, Mikropillen mit konstanter Gestagen- und Ethinylestradioldosis $\leq 30 \mu\text{g}$, ist zur Therapie der Endometriose nach wie vor geeignet. Unterschieden werden sollte allerdings zwischen der zyklischen Rhythmusbehandlung und dem Langzyklus bzw. der Langzeiteinnahme.

Indiziert ist die **zyklische Rhythmusbehandlung** bei geringen Befunden mit dysmenorrhöischen Beschwerden und vor allem im Sinne der symptomatischen Therapie zur Verminderung von Rezidiven nach GnRH-Agonisten- oder Gestagen-Applikation bei Frauen, die Wert auf eine **regelmäßige Menstruation** legen. Im Anschluss an eine therapeutische Amenorrhoe mit GnRH-Agonisten wird dann auf eine zyklische Behandlung mit Mikropillen übergegangen. Im Cochrane Review von 2000 werden die OC als „first line therapy“ bezeichnet. Gleichzeitig wurde aber auch betont, dass weitere Forschung zur Beurteilung der OC bei der Endometriose erforderlich ist. Diese Aussage wird im Cochrane Review 2007 wiederholt und dahin gehend erweitert, dass die weitere Forschung benötigt wird, um die Rolle der OC bei der Endometriose völlig auszuwerten und einschätzen zu können [13]. Bezogen wurden diese Aussagen auf die klassische zyklische Einnahme im Rhythmus 21/7 Tage mit 13 Hormonentzugsblutungen pro Jahr und diversen Zusatzblutungen in Form von Spottings und Durchbruchblutungen. Diese 13 Pausen mit Hormonentzugsblutungen sind der Grund für die ungünstige Einschätzung der OC bei der Endometriose in den Cochrane Reviews. Wie bereits beschrieben, wird in diesen 13 Pausen die Gonadotropin-abhängige Ovarialfunktion mit endogener Steroidbiosynthese immer wieder aktiviert. Unabhängig von dieser nicht kontinuierlichen Suppression der Gonadotropin-abhängigen Ovarialfunktion bei der zyklischen Einnahme der OC sind Dysmenorrhoe, Schmerzen im Unterbauch und die Dyspareunie bereits geringer in ihrer Identität.

■ Langzyklus – Langzeiteinnahme mit Mikropillen

Sinnvoller als eine zyklische Rhythmusbehandlung mit Mikropillen ist die Therapie der Endometriose in Form des **Langzyklus** 84/7 Tage oder noch besser als **kontinuierliche Langzeiteinnahme**, da bei diesen Therapieformen die Einnahmepausen reduziert werden bzw. entfallen und dadurch die

Hormonenzugsblutungen und Zusatzblutungen seltener und schwächer sind oder gar nicht mehr auftreten. So werden mit einem Langzyklus 84/7 Tage mit einer Mikropille mit Dienogest und Ethinylestradiol im Vergleich zur zyklischen Einnahme über 21/7 Tage im Kalenderjahr 28,8 Blutungstage weniger registriert [14]. Gleichzeitig nehmen mit dem Langzyklus die dysmenorrhöischen Schmerzen ab, das Rezidivrisiko und die zyklusabhängige Migräne werden reduziert sowie die chronischen Unterbauchbeschwerden behandelt.

In den bisher erschienenen Mitteilungen zum Thema Langzyklus bei Endometriose wurden die Ergebnisse von meist nur relativ wenigen Patientinnen mitgeteilt. 50 Frauen wurden nach konservativer chirurgischer Behandlung der Endometriose wegen einer Dysmenorrhoe, die nach zyklischer Einnahme der OC weiterbestand, kontinuierlich über 2 Jahre mit der Kombination von 0,15 mg Desogestrel und 0,02 mg Ethinylestradiol (EE₂) behandelt. Die Dysmenorrhoe-bedingten Beschwerden nahmen ab und gingen nach Auswertung mit der visuellen Analogskala von 75 ± 13 auf 31 ± 17 zurück. Bei 38 % der Patientinnen kam es zu einer therapeutischen Amenorrhoe und bei 62 % traten Zusatzblutungen auf, davon 36 % Spottings und 26 % Durchbruchblutungen. 26 % der Frauen waren mit der Langzeiteinnahme sehr zufrieden, 54 % zufrieden, 16 % unzufrieden und 2 % sehr unzufrieden [15].

Nach sechsmonatiger kontinuierlicher Einnahme derselben OC-Kombination (n = 45) oder von 12,5 mg Cyproteronacetat (CPA) täglich wurden ähnliche Ergebnisse registriert: Dysmenorrhoe, schwere Dyspareunie und menstruationsunabhängige Unterbauchschmerzen gingen signifikant zurück [16].

Der Vergleich der kontinuierlichen Therapie der Kombination von 3 mg CPA mit 0,01 mg EE₂ mit der kontinuierlichen Einnahme von 2,5 mg Norethisteronacetat (NETA) über 12 Monate ergab für beide Regime keine großen Unterschiede bei der Linderung von Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dyschezie und den Unterbauchbeschwerden nach vorher erfolgloser konservativer chirurgischer Therapie symptomatischer rektovaginaler Endometrioseherde. Die Zufriedenheit war in der NETA-Gruppe mit 73 % größer als in der OC-Gruppe mit 62 % [17].

Anlässlich einer randomisierten prospektiven klinischen Studie mit je 20 Patientinnen mit einer Dysmenorrhoe und/oder Unterbauchschmerzen, die nach konservativer chirurgischer Behandlung einer Endometriose noch bestanden, wurde bei Einnahme von 0,15 mg Desogestrel und 0,02 mg EE₂ oder nur 0,075 mg Desogestrel über 6 Monate ein signifikanter ($p < 0,001$) Rückgang der Dysmenorrhoe und Unterbauchbeschwerden in beiden Gruppen beobachtet. Allerdings führte die alleinige Desogestrel-Gabe zu mehr Durchbruchblutungen [18].

In einer randomisierten placebokontrollierten Studie über 6 Monate an 222 Patientinnen nach konservativer chirurgischer Behandlung einer Endometriose r-AFS III–IV erwiesen sich die Hormontherapien mit GnRH-a oder die kontinuierliche Einnahme der OC mit 0,75 mg Gestoden und 0,03 mg EE₂ bei der Dysmenorrhoe und den Unterbauchschmerzen als effektiver als die Verordnung eines Placebos oder einer vitaminreichen Diät [19].

Die Einnahme von OC im Langzyklus oder noch besser in Form der kontinuierlichen, pausenfreien Langzeiteinnahme erscheint demnach zur symptomatischen Endometriose-Therapie besonders geeignet zu sein.

■ Zusatzblutungen

Bei jeder Hormontherapie können Zusatzblutungen auftreten. Dieselben sind bei Anwendung von OC in den ersten Einnahmezyklen in Abhängigkeit von der Estrogendosis, dem Gestagen, der Applikationsform und dem Raucherstatus am häufigsten. Alter und Body-Mass-Index beeinflussen die Anzahl der Zusatzblutungen nicht. Allerdings treten bei Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen sowohl im 1. als auch im 2. Langzyklus zu je 3 Blistern (63/7 Tage) signifikant häufiger Zusatzblutungen auf, da bei Raucherinnen EE₂ schneller metabolisiert und eliminiert wird. Neustarterinnen und Wechslerinnen von einer anderen Pille bemerkten im 1. Langzyklus mehr Zusatzblutungen als Anwenderinnen, die vor dem Langzyklus bereits das gleiche OC eingenommen hatten [20]. Unabhängig von der Ausgangssituation, ob Neustarterinnen, Wechslerinnen oder Langzyklus mit der gleichen Mikropille, ist bei der Einnahme einer Dienogest-haltigen Mikropille vom 4. Blister an die Inzidenz der Zusatzblutungen gleich niedrig mit ca. 5 %.

Bei länger bestehenden und rezidivierenden, therapieresistenten Zusatzblutungen ist zum Ausschluss organischer Ursachen die gynäkologische Untersuchung und vaginale Ultraschalluntersuchung gegebenenfalls mit anschließender Hysteroskopie und fraktionierter Abrasio indiziert.

Durch jede Blutung, ob Menstruation, Hormonenzugsblutung oder Zusatzblutungen, wird die Kaskade der Prostaglandin- und Leukotriensynthese in Gang gesetzt und dadurch werden Schmerzen ausgelöst sowie die Endometriose aktiviert. Daher sollten auch im Langzyklus oder bei der Langzeiteinnahme die Zusatzblutungen, Spottings oder Durchbruchblutungen immer behandelt werden.

In Abhängigkeit vom Wunsch der Frau kann diese Behandlung auch bei der Endometriose in unterschiedlicher Weise erfolgen, wobei die nachfolgende Reihenfolge gleichzeitig eine Rangfolge darstellt:

- Dosisverdopplung für die Dauer der Blutung, maximal 3 bis 5 Tage, mit Einnahme je einer Mikropille am Morgen und am Abend,
- zusätzliche Einnahme von 12,5 bis 25 µg EE₂ jeweils 12 Stunden nach Pilleneinnahme für die Dauer der Blutungen, maximal 3 bis 5 Tage,
- Einlegen einer Einnahmepause über maximal 3 Tage und Umwandlung der Durchbruchblutung in eine Hormonenzugsblutung.

Coffee et al. [3] berichteten, dass sich bei der kontinuierlichen Einnahme des OC mit 3 mg Drospirenon und 0,03 mg EE₂ über 1 Jahr bei 80 Frauen die Zusatzblutungen signifikant ($p < 0,001$) besser durch eine 3-tägige Einnahmepause im Vergleich zur Fortsetzung der Einnahme von lediglich einer Pille behandeln ließen. Die Einnahmepause sollte nicht über 3

Tage ausgedehnt werden, da es sonst in dieser Zeit oder aber auch schon während der Blutung zur Follikelreifung und damit wieder zur Reaktivierung der Endometriose kommen kann.

■ Empfehlungen für die Praxis

Nach histologischer Sicherung der Diagnose sollte ohne langen Zeitverlust unmittelbar mit der Hormontherapie begonnen werden. Die Hormontherapie ist aufgrund der Diagnose eine Behandlungsoption, die sich über Jahre erstreckt, wenn Rezidive verhindert und Schmerzfreiheit erreicht werden sollen. Fällt aufgrund der Indikation die Entscheidung für die Hormontherapie mit einer Mikropille, so ist die kontinuierliche Langzeiteinnahme dem Langzyklus und der zyklischen Einnahme vorzuziehen, da alle Blutungen, Hormonentzugsblutungen und Zusatzblutungen sowie die endogene Steroidbiosynthese in der Pillenpause bei Frauen mit einer Endometriose unerwünscht sind. Wird nach der Diagnosestellung die Behandlung mit GnRH-Analoga begonnen, so kann spätestens 3 Wochen nach der letzten GnRH-a-Injektion mit der Einnahme begonnen werden.

Bei infiltrierender Endometriose kann vor der Operation ein- bis zweimal ein Langzyklus 84/7 Tage oder ein Langzyklus über 189/7 Tage empfohlen werden.

Steht die symptomatische Therapie zur Schmerzbehandlung im Vordergrund, so sollte eine variable kontinuierliche Langzeiteinnahme oder zumindest der Langzyklus praktiziert werden. Voraussetzung ist dabei die Normalisierung der Ernährung mit Meidung von Alkohol und Nikotin, die Gewichtsreduktion bei Übergewicht und Adipositas sowie reichliche körperliche Bewegung oder Sport.

Die kontinuierliche Einnahme einer Mikropille ist neben der kontinuierlichen NETA-Einnahme die bevorzugte Option bei der Endometriose, da mit dem Ethinylestradiol in der Mikropille der endogene Estrogenmangel bei Frauen, die wegen einer Endometriose über einen längeren Zeitraum die symptomatische Hormontherapie benötigen, verhindert wird.

Nachdem sich auch der „Zürcher Gesprächskreis“ mit dem Langzyklus wiederholt beschäftigte und seine Empfehlungen [21, 22] dazu mitteilte, ist es durchaus berechtigt, auch die offiziell für den Langzyklus oder die Langzeiteinnahme noch nicht zugelassenen Mikropillen im Rahmen der Therapiefreiheit Frauen mit einer symptomatischen Endometriose zu verordnen.

Literatur:

- Anderson FD, Hait H, the Seasonale-301 Study Group. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception* 2003; 68: 89–96.
- Cachrimanidou AV, Hellberg D, Nilsson S, von Schoultz B, Crona N, Siegbahn A. Hemostasis profile and lipid metabolism with long-interval use of a desogestrel-containing oral contraceptive. *Contraception* 1994; 50: 153–65.
- Coffee AL, Sulak PJ, Kuehl TJ. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception* 2007; 75: 444–9.
- Foidart JM, Sulak PJ, Schellschmidt I, Zimmermann D; Yasmin Extended Regimen Study Group. The use of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in an extended regimen over 126 days. *Contraception* 2006; 73: 34–40.
- Göretzlehner G, Ahrendt HJ, Brucker C. Langzyklus und Langzeiteinnahme – Eine neue Form der oralen hormonalen Kontrazeption? *Frauenarzt* 2004; 45: 199–203.
- Hommel HH, Zimmermann T, Feldmann HU. Kontrazeptive Langzyklus-Behandlung: ist die allmonatliche Abbruchblutung eigentlich notwendig? *Gyne* 2001; 22: 153–8.
- Loudon B, Foxwell M, Potts DM, Guild AL, Short RV. Acceptability of an oral contraceptive that reduces the frequency of menstruation: the tri-cycle pill regimen. *Br Med J* 1977; 2: 487–90.
- Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users, continuous use. *Obstet Gynecol* 2000; 98: 771–8.
- Wiegatz I, Hommel HH, Zimmermann T, Kuhl H. Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives. *Contraception* 2004; 69: 37–42.
- Edelman AB, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Schulz KF, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD 004695.
- Brosens IA, Pijnenborg R. Comparative study of the estrogenic effect of ethinylestradiol and mestranol on the endometrium. *Contraception* 1976; 14: 679–85.
- Parazzini F, Ferraroni M, Bocciarelli L, Tozzi L, Rubessa S, LaVecchia C. Contraceptive methods and risk of pelvic endometriosis. *Contraception* 1994; 49: 47–55.
- Davis L, Kennedy S, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD001019.
- Zimmermann T. Persönliche Mitteilung 2006.
- Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80: 560–3.
- Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 52–61.
- Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethisterone acetate. *Fertil Steril* 2005; 84: 1375–87.
- Razzi S, Luisi S, Ferretti C, Calonaci F, Gabbanini M, Mazzini M, Petraglia F. Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 135: 188–90.
- Sesti F, Pietropoli A, Capozzolo T, Broccoli P, Pierangeli S, Bollea MR, Piccione E. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III–IV. A randomized comparative trial. *Fertil Steril* 2007; 88: 1541–7.
- Zimmermann T. Pille im Langzyklus-Regime – medizinische Indikationen und bisherige Erfahrungen. Vortrag, 7. Strasbourger Endokrinologie-Tag des Landesverband Baden-Württemberg des Berufsverbandes der Frauenärzte e.V., Strasbourg, 9.10.2004.
- Zürcher Gesprächskreis. Empfehlungen zur oralen Kontrazeption. *Frauenarzt* 2001; 42: 750–4.
- Zürcher Gesprächskreis. Empfehlungen zur oralen Kontrazeption. *Frauenarzt* 2003; 44: 1270–3.

Prof. Dr. med. Gunther Göretzlehner

Medizinstudium in Greifswald 1955–1960. 1962 Promotion. Facharztausbildung an den Universitäts-Frauenkliniken in Greifswald und Rostock. Facharztanerkennung 1966. 1972 Habilitation in Rostock. 1979 Berufung zum Professor für Gynäkologie und Geburtshilfe an die Universitäts-Frauenklinik Greifswald. 1993–2002 Chefarzt an der Frauenklinik im Kreis Krankenhaus Torgau.

Prof. Dr. Göretzlehner ist Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler Fachgesellschaften. Mehr als 360 Publikationen, darunter 10 Bücher.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)