

In der Literatur wird die Laktosemenge, ab der bei bestehender Laktoseintoleranz Beschwerden auftreten, mit 3–5 g angegeben. Außerdem ist bekannt, dass die Mehrzahl der Betroffenen unter einer laktosearmen Kost mit bis zu 12 g Laktose über den Tag verteilt symptomfrei bleibt.<sup>208</sup> Dies entspricht ca. 240 ml Kuhmilch.

In den meisten Fällen wird daher die Einnahme einer Tablette täglich mit unter 0,05 g Laktose kaum ins Gewicht fallen. Für Ende 2009 ist mit *Enriqa* ein laktosefreies kombiniertes orales Kontrazeptivum mit 2 mg Chlormadinonacetat und 30 µg Ethinylöstradiol angekündigt.

## Lebererkrankungen und hormonelle Kontrazeption

### Allgemeine Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva auf die Leber

Da hormonelle Kontrazeptiva über die Leber verstoffwechselt werden, sollte bei schweren Lebererkrankungen, die in einer Transplantation münden können, eher auf die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva verzichtet werden. Es existieren keine Daten dazu, wievielfach häufiger oder um wie viel schneller eine Transplantation durch die Einnahme von Kontrazeptiva notwendig wird.

Interessanterweise wird aber in einer Fallserie von Verbesserungen der Leberfunktionswerte unter 20 µg Ethinylöstradiol berichtet<sup>139</sup> (s.u. Akute und chronische Hepatitis). Grundsätzlich sollte man sich mit den behandelnden Hepatologen bezüglich der Möglichkeit einer Therapie unter Abwägung von Nutzen und Risiken besprechen.

### Akute und chronische Hepatitis

Eine akute Hepatitis stellt eine absolute Kontraindikation für den Einsatz von hormonellen Kontrazeptiva dar. Nach Abklingen der Akutphase sollte abgewartet werden, bis die Leberwerte in den Referenzbereich abgefallen sind.

In einer interessanten Fallserie wurden 6 Frauen mit chronisch entzündlichen Lebererkrankungen mit 20 µg Ethinylöstradiol therapiert (Alter 28–72 Jahre). Es bestanden unterschiedliche Erkrankungen, wie eine Hepatitis C, Hepatitis B oder eine Autoimmunhepatitis. Ethinylöstradiol wurde für 21 Tage mit siebentägiger Pause gegeben. Offenbar handelte es sich um eine Monotherapie, denn über eine Gestagengabe wird in dem *letter to the editor* nichts berichtet. Alle gemessenen Leberenzyme fielen innerhalb von vier Wochen unter der Therapie ab. Die Werte stiegen wieder an, wenn die Therapie ausgesetzt wurde und verbesserten sich mit erneuter Gabe. Je länger die Therapie fortgeführt wurde, umso ausgeprägter sanken die Werte ab. Die Autoren diskutieren einen immunmodulatorischen Effekt von Östrogenen auf die Leberfunktion und zitieren dazu auch ältere Arbeiten, die bereits ähnliche Beobachtungen gemacht hatten.<sup>139</sup>

Wie bereits ausgeführt, sollten solche Therapien nur nach Rücksprache mit den behandelnden Hepatologen diskutiert werden.

## Leberzelladenome

Leberzelladenome sind seltene, gutartige epitheliale Veränderungen der Leber. Sie finden sich gehäuft bei Frauen im fertilen Lebensalter, meist im rechten Leberlappen und in über 3/4 der Fälle als solitärer Befund. Unter kombinierten oralen Kontrazeptiva wurden teilweise multiple Adenome beschrieben, was zu der Annahme geführt hat, dass hier ein kausaler Zusammenhang anzunehmen ist.<sup>30</sup>

Zudem sind Leberzelladenome, die im Zusammenhang mit kombinierten oralen Kontrazeptiva entstanden sind, nicht nur

- häufiger, sondern auch
- größer und
- neigen eher zu Blutungen.<sup>228</sup>

Studien zeigen eine deutliche Häufung von Adenomen bei Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva mit einer Steigerung um den Faktor 40.<sup>281; 288</sup> In einer Studie wurden 79 Frauen mit Leberadenomen mit 220 Kontrollen verglichen.<sup>288</sup> Das Hauptrisiko fand sich bei

- Patientinnen über 30 Jahre,
- bei Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva über mehr als 25 Monate und
- v.a. bei hoher Ethinylöstradioldosis.

Bei Einnahme über 85 Monate oder länger war das Risiko 500fach erhöht.

Allerdings berichtet eine andere Studie, dass Adenome bei einer Einnahmedauer von nur 6–12 Monaten auftraten.<sup>60</sup> Inwieweit niedriger dosierte kombinierte orale Kontrazeptiva das Risiko abgesenkt haben, ist unklar, da keine neueren epidemiologischen Studien vorliegen. Anzunehmen ist es aber.

Ursächlich ist möglicherweise eine über Steroidrezeptoren vermittelte direkte Transformation von Lebergewebe. So können u.a. Östrogenrezeptoren in Adenomen nachgewiesen werden.<sup>70</sup>

Klinisch fallen die Patientinnen mit Leberadenomen durch Oberbauchschmerzen auf. Das Hauptrisiko besteht in der Ruptur mit dann möglichem letalen Ausgang in bis zu 20% der Fälle. Die Transaminasen liegen meist im Referenzbereich. Zielführend ist die bildgebende Diagnostik mittels Sonographie, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT).

Wenn unter Einnahme eines kombinierten oralen Kontrazeptivums ein Leberzelladenom diagnostiziert wird, hängt das Prozedere v.a. von der Größe des Befundes und der Klinik der Patientin ab. Die hormonelle Kontrazeption sollte in jedem Fall beendet werden.

- Bei einem Befund < 5 cm wird die Kontrolle des Befundes sowie die Messung von AFP empfohlen, um eine seltene, aber mögliche maligne Veränderung nicht zu übersehen. Es besteht die Möglichkeit, dass der Befund sich komplett zurückbildet.<sup>24; 214; 315</sup>
- Andere Autoren empfehlen aufgrund der Möglichkeit einer malignen Veränderung die Entfernung aller Adenome – unabhängig davon, wie groß sie sind.<sup>112</sup>
- Befunde > 5 cm und kleinere Befunde bei symptomatischen Patientinnen sollten in jedem Fall entfernt werden.

## Fokal noduläre Hyperplasie (FNH)

Die Entwicklung einer fokal nodulären Hyperplasie (FNH) steht nicht in Zusammenhang mit der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva. Dagegen spricht die stabile Inzidenz seit den 1960er Jahren, nach Einführung der kombinierten oralen Kontrazeptiva.<sup>123</sup>

Allerdings scheinen Patientinnen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva

- größere,
- besser vaskularisierte Befunde zu haben,
- mit mehr klinischer Symptomatik und
- einem höheren Risiko für Rupturen und Blutungen.<sup>185; 316</sup>

Inwieweit aber kombinierte orale Kontrazeptiva tatsächlich zu diesem Risiko beitragen, ist unklar, da die Studienlage nicht eindeutig ist.<sup>225; 304</sup>

Aktuell kann man nicht empfehlen, kombinierte orale Kontrazeptiva bei der Diagnose einer FNH abzusetzen. Die FNH sollte mit der bildgebenden Diagnostik vom Hepatologen beobachtet werden.

## Leberhämangiom

Leberhämangiome sind die häufigsten gutartigen mesenchymalen Lebertumore. Es gibt Berichte, die einen Zusammenhang mit einer Schwangerschaft vermuten lassen.<sup>77; 135; 298</sup> Zu anderen hormonellen Einflüssen besteht keine einheitliche Meinung.

Überzeugend sind die Zusammenhänge mit kombinierten oralen Kontrazeptiva nicht belegt. Für die Schwangerschaft wird ein abwartendes Verhalten mit engmaschiger Beobachtung empfohlen, solange die Befunde nicht außergewöhnlich groß sind (> 10 cm).<sup>68</sup>

Wenn ein Leberhämangiom unter kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet wird, sollte ebenso verfahren werden: Ein Absetzen ist nicht notwendig, der Befund sollte hinsichtlich einer Größenzunahme beobachtet werden. Die Entscheidung bezüglich einer Therapie erfolgt unabhängig von der Einnahme des kombinierten oralen Kontrazeptivums.

## Budd-Chiari-Syndrom

Unter einem Budd-Chiari-Syndrom versteht man den Verschluss der Lebervenen durch Thrombosen, Tumorkompression oder angeborene membranöse Verschlüsse. 20% aller Fälle treten bei Frauen auf, die

- mindestens 2 Wochen kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen haben,
- schwanger sind oder
- in den vorangegangenen zwei Monaten ein Kind geboren haben.<sup>195; 200; 348</sup>

Diskutiert wird, dass Veränderungen der Blutgerinnungseigenschaften dafür verantwortlich sind. So wird eine Häufung des Budd-Chiari-Syndroms bei Thrombophilien wie z.B. einer Faktor-V-Leiden-Mutation und dem Prothrombinpolymorphismus G20210A beschrieben.

Hormonelle Kontrazeptiva sind bei einem Budd-Chiari-Syndrom kontraindiziert. Das gilt aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes auch für alle Gestagen-Mono-Präparate.

### Gallensteine und Gallenblasenkarzinom

Grundsätzlich führen orale Kontrazeptiva zu einem erhöhten Risiko von Gallenwegserkrankungen, insbesondere von Gallensteinen. Das relative Risiko beträgt 1,14 (95% KI 1,09–1,20). Das niedrige Basisrisiko bedingt allerdings, dass bei jüngeren Frauen relativ gesehen orale Kontrazeptiva einen höheren Einfluss haben (relatives Risiko: 3,1) als bei älteren Frauen (> 40 Jahre: relatives Risiko 1,2).<sup>326</sup>

Offenbar treten Gallensteine bevorzugt in der Zeit nach dem Start eines kombinierten oralen Kontrazeptivums auf, das Risiko relativiert sich nach 10 Jahren.<sup>337</sup> Da grundsätzlich Gallenwegserkrankungen bei jüngeren Patientinnen selten sind, wird absolut gesehen dieses Problem keine große klinische Relevanz haben.

Es gibt in der Literatur keine eindeutigen Hinweise auf den Zusammenhang zwischen kombinierten oralen Kontrazeptiva und dem Auftreten von Gallenblasenkarzinomen. Von einer Risikoerhöhung ist eher nicht auszugehen. In einer Fall-Kontroll-Studie mit 58 Fällen und 355 Kontrollen betrug das relative Risiko für orale Kontrazeptiva 0,6 (95% KI 0,3–1,3).<sup>336</sup>

### Anamnese einer intrahepatischen Cholestase in der Schwangerschaft

Die Schwangerschaftscholestase (intrahepatische Cholestase in der Schwangerschaft) kommt mit einer Inzidenz von 1:2.000 bis 1:8.000 Geburten vor. Es ist eine reversible benigne Störung, die bei wiederholten Schwangerschaften rezidivieren kann.

Eine vorangegangene intrahepatische Cholestase in der Schwangerschaft ist keine Kontraindikation für den Einsatz von kombinierten oralen Kontrazeptiva. Allerdings sollte man nach 3, 6 und 12 Monaten die Leberenzyme sowie das Bilirubin prüfen, um keine Pathologie zu übersehen.

## Leiomyome und hormonelle Kontrazeptiva

Kombinierte orale Kontrazeptiva stimulieren Myome nicht zum Wachstum und sind somit nicht kontraindiziert. Dies wird in der Literatur seit vielen Jahren berichtet.<sup>61; 292</sup>

Interessanterweise beschreibt die *Nurses Health Study* 1998 ein erhöhtes Risiko für Myome, wenn kombinierte orale Kontrazeptiva bereits im Alter zwischen 13 und 16 Jahren gegeben wurden.<sup>219</sup> Für andere, ältere Altersgruppen, galt dies nicht. Zudem bestand keine Korrelation mit der Dauer der Einnahme. Somit bleibt diese Beobachtung schwer zu erklären. Die Autoren diskutieren einen Zusammenhang mit sexuell übertragbaren Erkrankungen als Ursache von Leiomyomen: Frauen mit frühem Start hormoneller Kontrazeptiva haben sehr wahrscheinlich auch einen früheren Beginn ihrer Sexualität. Zyklusunregelmäßigkeiten wurden als Einfluss-