

FRAUENARZT-Serie: Hormonsprechstunde

Sie fragen – Experten antworten

Post-Pill-Amenorrhoe

Katrin Schaudig, Anneliese Schwenkhagen

■ Unsere Serie „Hormonsprechstunde“ beantwortet Fragen aus dem Bereich der Endokrinologie, die sich in der täglichen gynäkologischen Praxis stellen. Einerseits gibt es mehr und mehr valide Daten aus Studien, die uns eine Leitschnur in der Behandlung unserer Patientinnen geben. Andererseits wissen wir sehr wohl, dass ein individuelles Konzept notwendig ist, um gerade in schwierigen Fällen die für die Patientin optimale Entscheidung zu finden. Die Fälle kommen aus der Praxis und werden von ausgewählten Experten praxisnah mit konkreten Lösungsvorschlägen beantwortet. Die Antwort soll darüber hinaus helfen, in ähnlich gelagerten Fällen gute Lösungen zu finden.

Folgende Anfrage erreichte uns:

Ich habe eine allgemeine Frage zu einem Thema, das mir immer wieder in der Sprechstunde begegnet. Insbesondere jüngere Frauen haben Bedenken, dass eine längere Einnahme der Antibabypille dazu führt, dass nach Absetzen die Regel ganz ausbleibt – eine Sorge, die sie bei der Entscheidung über die Verhütungsmethode umtreibt und die zur sogenannten „Hormonmüdigkeit“ beiträgt. Was ist eigentlich dran an dieser sogenannten „Post-Pill-Amenorrhoe“?

Wenn man von einer „Post-Pill-Amenorrhoe“ spricht, handelt es sich zunächst um die Deskription eines Zustands und nicht um eine eindeutige Diagnose. Der Begriff benennt lediglich die Tatsache, dass nach Absetzen eines Ovulationshemmers die Menstruation ausbleibt. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme kombinierter hormonaler

Kontrazeptiva und einer Amenorrhoe nach Absetzen wird von der überwiegenden Anzahl der Autoren bezweifelt, auch wenn es letztlich keine eindeutig beweisende Evidenz für das Gegenteil gibt.

Thema der Forschung schon in den 1970er-Jahren

Aus den frühen Jahrzehnten nach Einführung der sogenannten Antibabypille (kombinierte orale Kontrazeptiva) gibt es eine Reihe von teils widersprüchlichen Untersuchungen. Der Anteil an Frauen, die nach Absetzen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums amenorrhöisch bleiben, ist bei den meisten Autoren jedoch gering und wird mit 0,2–2,2 % angegeben (1, 2). Anwendungsdauer und Zusammensetzung des Kontrazeptivums scheinen keinen Einfluss auf das Zeitintervall zwischen Absetzen und Beginn der Zyklusfunktion zu haben.

Problem an den meisten dieser Studien ist allerdings, dass es nicht immer eine klare Auskunft über die Zyklen vor Beginn der Ovulationshemmer-Einnahme gibt und dass der Zeitraum bis zum Einsetzen einer mehr oder minder regelmäßigen Menstruation nach Absetzen des Ovulationshemmers in den Studien nicht in gleicher Weise definiert wird. So sprechen einige Autoren dann von einer „PPA“ (= Post-Pill-Amenorrhoe), wenn die Regel erst mehr als 180 Tage nach Absetzen des Kontrazeptivums wieder einsetzt. Liest man die Diskussionen in der Literatur aus dieser Zeit, finden sich launige Zitate wie: „My own belief is that in the state of present knowledge the Scottish verdict of ‚not proven‘ is more appropriate than the English verdict of ‚not guilty‘“ (3) – dies als eine Replik auf eine kritische Ana-



Hormonsprechstunde

Fragen aus der Praxis – Experten antworten

Dr. Anneliese Schwenkhagen und Dr. Katrin Schaudig, Praxis für gynäkologische Endokrinologie HORMONE HAMBURG, sind ausgewiesene Hormonspezialistinnen. Sie wählen aus den eingesendeten Fällen die interessantesten Fragen aus. Wenn Sie Fragen aus Ihrer Praxis haben, mailen Sie diese bitte an: endokrinologie@laborarztpraxis.de

lyse von Post-Pill-Amenorrhöen bei 52 von 131 Patientinnen, von denen 45 bereits vor Anwendung der Pille Zyklusprobleme hatten bzw. amenorrhöeisch waren (4).

Ein Kernproblem: die Trennung von neu aufgetretenen und vorbestehenden Störungen

Vorbestehende Zyklusstörungen sind vermutlich ein Kernproblem bei der Betrachtung der Frage, ob eine Pillenanwendung eine Amenorrhoe befördern kann: Häufig liegt bereits vor Beginn der Einnahme ein Zyklusproblem vor (welches in manchen Fällen sogar zur Indikationsstellung beigetragen hat), dieses ist aber in vielen Fällen nur noch schwer eruierbar bzw. den Patientinnen häufig nicht erinnerlich. Unabhängig davon kann sich unter laufender Pillenanwendung ein Problem bzw. eine Störung entwickelt haben, die durch die zyklusregulierende Wirkung des Ovulationshemmers überdeckt wurde.

Eine (retrospektive) Studie aus den 1980er-Jahren verglich die Ätiologie einer Post-Pill-Amenorrhoe (PPA, n=102, Alter im Mittel 27 Jahre) mit der einer nicht nach Absetzen einer Pille diagnostizierten (sekundären) Amenorrhoe (NPPA, n=166, Alter im Mittel 24 Jahre, hiervon n=123 „Never-Pill-Users“, Alter im Mittel 23 Jahre) (5). Bei 59 % der Pillenanwenderinnen lag bereits vor Beginn der Medikation eine Zyklusstörung vor. Die Verteilung der Amenorrhoe-Ursachen bei den beiden Gruppen kann man Tabelle 1 entnehmen. Funktionelle (hypothalamische) Störungen machen den größten Anteil der Ätiologien aus (63 % bzw. 57 %), wobei sich bei der PPA-Gruppe hierfür signifikant häufiger keine Ursache findet als bei der NPPA-Gruppe (28 % vs. 15 %). Von den Autoren wird ursächlich ein direkter Einfluss der Antibabypille auf die hypothalamische Steuerung diskutiert, ohne dass dies belegt werden kann. Es fällt auf, dass das PCOS einen relativ geringen Stellenwert hat (2,9 % bzw. 6,6 %), obwohl die aktuellen internationalen Leitlinien zum PCOS von einer deutlich höheren Prävalenz des PCOS ausgehen (8–13 %) (6). Prozentzahlen zu den Ursachen von sekundären Amenorrhoeen sind in der Literatur schwierig zu finden und variieren, was auch daran liegt, dass nicht selten verschiedene Pathophysiologien „in einen Topf“ geworfen werden. So wird bei der ASRM (American Society for Reproductive Medicine) das PCOS als Ursache einer sekundären

Amenorrhoe mit den hypothalamischen Störungen subsumiert. Gemeinsam wird die Häufigkeit der beiden Störungen mit 66 % angegeben.

Prospektive Langzeitbeobachtungen gibt es kaum. Im Rahmen einer deutschen Zyklusdatenbank wurde das Zyklusverhalten bei 175 Frauen (Alter im Mittel 26,3 Jahre) direkt nach Absetzen eines Ovulationshemmers anhand von sorgfältigem Zyklusmonitoring (u. a. symptomthermale Methode) aufgezeichnet und mit dem Zyklusverhalten einer Kontrollgruppe von 284 Frauen (Alter im Mittel 25,3 Jahre) verglichen, die nie einen Ovulationshemmer eingenommen hatten (7). Es handelte sich bei den Ovulationshemmern zu über 82 % um verschiedene Ethinylestradiol-haltige Kombinationspillen, bei 18 % der Patientinnen um andere orale Kontrazeptiva oder Kontrazeptiva unbekannter Art. Bei den Pillenanwenderinnen wurde eine zuvor bestehende Zyklusstörung als Indikation für die Ovulationshemmergabe verneint. Die Einnahmedauer der Ovulationshemmer variierte zwischen wenigen Monaten und bis zu 13 Jahren, die Frauen waren zwischen 20 und 40 Jahre alt. 51 % der Frauen hatten nach Absetzen des Ovulationshemmers unauffällige Zyklusdaten, bei den übrigen zeigten sich leichtere bis schwerere Formen von Zyklusstörungen über einen unterschiedlich langen Zeitraum. Die Zyklen der Post-Pill-Gruppe waren bis zum neunten Zyklus im Vergleich zum

Kontrollkollektiv signifikant verlängert. Im Mittel waren dies aber nur wenige Tage (nach sechs Zyklen mittlere Zykluslänge in der Post-Pill-Gruppe 33,2, in der Kontrollgruppe 29,3 Tage), die Erhöhung des Mittelwerts beruht im Wesentlichen auf einer Reihe von Zyklen von mehr als 35 Tagen. Allerdings zeigten sich auch in der Kontrollgruppe Patientinnen mit Zyklen von mehr als 35 Tagen oder anovulatorischen Zyklen (29 %). Der erste Post-Pill-Zyklus war in 10 % anovulatorisch im Vergleich zu 3 % anovulatorischer Zyklen in der Kontrollgruppe.

2 % der Patientinnen waren nach Absetzen des Ovulationshemmers über einen längeren Zeitraum komplett amenorrhoeisch. Einige wurden erst nach einigen Monaten oligomenorrhoeisch (nach initial „regulären“ Zyklen). Bei Letzteren drängt sich der Verdacht auf, dass diese Frauen ein PCOS hatten, da es hierbei oft zu beobachten ist, dass sich mit Nachlassen der Suppression der PCOS-Pathologie eine Oligo-Amenorrhoe einstellt.

Insgesamt handelt es sich bei der Datenbank um sehr sorgfältige Aufzeichnungen von Zyklen unter Berücksichtigung klinischer Kriterien des Zyklusverlaufs. Zusammenfassend kann man die Daten dahingehend interpretieren, dass es nach Absetzen des Ovulationshemmers zu einer gewissen Zyklusverlängerung kommen kann (die die Autoren der Studie einer Art Regenerationszeit der hypothalamisch-hypophysär-ovariellen Achse zuordnen), die sich nach spätestens neun Zyklen weitgehend normalisiert. Zu einer echten „Post-Pill-Amenorrhoe“ kam es nur in 2 % der Fälle, was den oben beschriebenen älteren Daten aus den 1970er-Jahren in etwa entspricht. Aus den publizierten Daten geht allerdings weder hervor, ob man im Einzelfall die Ursache der Zyklusstörungen eruiert hat, noch wie die genaue Zyklusanamnese der Post-Pill-Gruppe vor Beginn der Ovulationshemmer-Einnahme war. Wenn man die oben zitierte Studie zur Ätiologie der „Post-Pill-Amenorrhoe“ bedenkt, für die sich in den meisten Amenorrhoe-Fällen nach Abset-

Ursachen von Amenorrhoe: Post-Pill- vs. Nicht-Post-Pill-Amenorrhoe		
	Post-Pill-Amenorrhoe (PPA)	Nicht-Post-Pill-Amenorrhoe (NPPA)
Primäre Ovarialinsuffizienz	8 (7,8 %)	19 (11,4 %)
Hyperprolaktinämie (inklusive Prolaktinom)	26 (25,4 %)	40 (24,1 %)
PCOS	3 (2,9 %)	11 (6,6 %)
Funktionelle Störungen (FHA) gesamt	65 (63 %)	96 (57 %)
davon:		
– Gewichtsverlust	25 (24,5 %)	51 (30,7 %)
– psychologisch (Stress)	11 (10,7 %)	19 (11,4 %)
– unklare Ursache	29 (28,4 %)	26 (15,7 %)
Insgesamt	102	166

Tab. 1 (Hull et al. 1981)

zen der Pille eine Ursache fand, ist dies auch bei den 2 % „echten Post-Pill-Amenorrhoeen“ in der beschriebenen Untersuchung sehr gut denkbar.

Fertilität nach Anwendung von Ovulationshemmern

Relativ gut untersucht ist die Fertilität nach Absetzen von Ovulationshemmern. Eine Metaanalyse über 22 Studien fand eine Schwangerschaftsrate von 83,1 % (95 % CI=78,2–88 %) innerhalb von zwölf Monaten nach Absetzen des hormonalen Kontrazeptivums (8), die sich nicht signifikant unterschied von der Schwangerschaftsrate nach Entfernung eines IUD (einer Methode also, die keinen Einfluss auf den Zyklus selbst hat). Auch hatte der Gestagentyp oder die Dauer der Ovulationshemmer-Anwendung keinen Einfluss auf die Wiederkehr der Fertilität. Dass der Zyklus nach Absetzen des Ovulationshemmers häufig etwas verzögert in Gang kommt, konnten – vergleichbar mit den Erhebungen der Zyklusdatenbank – auch andere Untersuchungen zeigen (9). Auf die Fruchtbarkeit wirkt sich dies aber offenbar nicht grundsätzlich negativ aus. Ein deutlich verzögertes Einsetzen des Zyklus bzw. des Eintritts von Schwangerschaften wird lediglich nach der Anwendung von Depotpräparaten beschrieben (10).

Wie vorgehen bei Amenorrhoe nach Absetzen der Pille?

In jedem Fall ist es bei Amenorrhoe nach Absetzen einer hormonellen Kontrazeptiven Methode entscheidend, die Zyklusanamnese vor Beginn der Anwendung möglichst genau zu erfragen. Eine Abklärung sollte erfolgen, wenn die Regel länger als drei Monate nach Absetzen des Ovulationshemmers ausbleibt (11). Wichtige Differenzialdiagnosen sind

- primäre Ovarialinsuffizienz
- hyperandrogenämische Störung, z. B. PCOS
- Hyperprolaktinämie/Prolaktinom
- (funktionelle) hypothalamische Störung, z. B. bei Anorexie, Untergewicht usw.

Eine Schilddrüsendysfunktion führt nur selten zur Amenorrhoe, muss aber abgeklärt werden. Eine funktionelle hypothalamische Störung ist in vielen Fällen eine Ausschlussdiagnose, zeichnet sich aber in aller Regel durch niedrige Gonadotropinspiegel aus und einen typischerweise zugunsten des FSH verlagerten LH/FSH-Quotienten, was die Abgrenzung zum PCOS erleichtert (12). Klinische Symptome oder Konditionen, die in die eine oder andere Richtung weisen, müssen unbedingt bei der Patientin erhoben werden (z. B. Hitzewallungen, Galaktorrhoe, Androgenisierungssymptome, Untergewicht, Leistungssport, psychosoziale Stresssituation usw.).

Die meisten Differenzialdiagnosen erfordern ein differenziertes therapeutisches und diagnostisches Vorgehen, wobei eine kausale Therapie in vielen Fällen nicht möglich ist (mit Ausnahme einer Prolaktinhemmer-Therapie bei Prolaktinomen). Vielfach geht man symptomatisch vor (z. B. Hormonersatz oder erneute Ovulationshemmergabe). Zur rationalen Diagnostik sollte (nach Ausschluss einer Schwangerschaft) die Überprüfung folgender Parameter erfolgen:

- FSH
- LH
- Estradiol
- Prolaktin
- Testosteron
- DHEAS
- SHBG
- TSH.

Im nächsten Schritt kann dann eine Erweiterung der laboranalytischen Diagnostik sinnvoll sein (11).

Fazit

Das komplette Ausbleiben der Menstruation nach Absetzen der Pille ohne eindeutig erkennbare Ursache scheint ein sehr seltenes Ereignis zu sein. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Verwendung einer hormonellen Kontrazeption und einer länger andauernden Amenorrhoe lässt sich nicht zweifelsfrei herstellen. Insbesondere scheint die Dauer der Anwendung keine Rolle hier-

bei zu spielen. Der Begriff „Post-Pill-Amenorrhoe“ ist damit in erster Linie ein rein deskriptives Konstrukt und keine echte Diagnose. Auf keinen Fall darf bei einer nach Absetzen eines Ovulationshemmers ausbleibenden Regelblutung mit der Abklärung zu lange gewartet werden, da man sonst möglicherweise ernsthafte zugrundeliegende Konditionen übersieht, die weitere Schritte zwingend erfordern.

Literatur

1. Van Campenhout J, Blanchet P, Beaugard H, Papis S: Amenorrhea following the use of oral contraceptives. *Fertil Steril.* 1977;28(7):728–32.
2. Evrard JR, Buxton BH, Jr., Erickson D: Amenorrhea following oral contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;124(1):88–91.
3. Shearman RP: Post-pill amenorrhoea. *Br Med J.* 1977;2(6099):1414.
4. Jacobs HS, Knuth UA, Hull MG, Franks S: Post-“pill” amenorrhoea – cause or coincidence? *Br Med J.* 1977;2(6092):940–2.
5. Hull MG, Bromham DR, Savage PE, Barlow TM, Hughes AO, Jacobs HS: Post-pill amenorrhea: a causal study. *Fertil Steril.* 1981;36(4):472–6.
6. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.: Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602–18.
7. Frank-Herrmann P, Gnath G, Baur S, Schmoll A, Godehardt E, Strowitzki T, Freundl G: Zyklusverhalten nach Absetzen von oralen Kontrazeptiva. *J Reproduktionsmed Endokrinol.* 2006;3(1):54–7.
8. Girum T, Wasie A: Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med.* 2018;3:9.
9. Nassaralla CL, Stanford JB, Daly KD, Schneider M, Schliep KC, Fehring RJ: Characteristics of the menstrual cycle after discontinuation of oral contraceptives. *J Womens Health (Larchmt).* 2011;20(2):169–77.
10. Yland JJ, Bresnick KA, Hatch EE, Wesselink AK, Mikkelsen EM, Rothman KJ, et al.: Pregravid contraceptive use and fecundability: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;371:m3966.
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril.* 2008;90(5 Suppl):S219–25.
12. Phylactou M, Clarke SA, Patel B, Baggaley C, Jayasena CN, Kelsey TW, et al.: Clinical and biochemical discriminants between functional hypothalamic amenorrhoea (FHA) and polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(2):239–52.