

WISSEN AKTUELL

SGGG-Kongress, Interlaken:

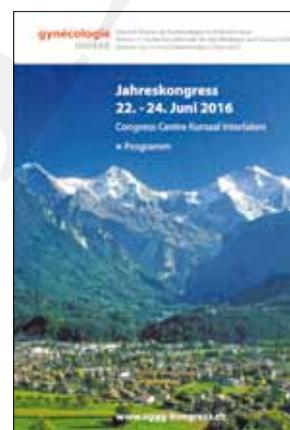
Hot Topics in der Kontrazeption

Unter der grossen Anzahl von Kontrazeptionsmethoden sind nicht alle für jede Frau und unterschiedliche Lebensumstände gleichermaßen geeignet. Im Rahmen des Hauptthemas «Hot Topics in der Kontrazeption» am SGGG-Kongress 2016 wurde eine breite Palette von Verhütungsmethoden unter verschiedenen Gesichtspunkten erörtert. Eine besondere Gruppe stellen Frauen mit einer BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation dar, bei welchen die Methoden zur Verhütung gut abzuwägen sind. Ein Blick in die nahe und auch fernere Zukunft zeigte neue Technologien und Drug-Delivery-Systeme auf.

Das Endometrium unter der Wirkungen verschiedener Kontrazeptionsmethoden

Die Auswahl an Kontrazeptiva ist heute ausgesprochen gross und reicht von mikronisiertem Progesteron über Progesteron- und Testosteronderivate bis zu Sprinonolaktonderivaten. Die verschiedenen Präparate haben östrogene, androgene und gestagene Effekte, welche zu Veränderungen des Erscheinungsbilds, der Drüsen, des Stromas, der Blutgefässe und der Zytologie des Endometriums führen können. Diese Veränderungen können sehr unterschiedlich sein und hängen von der Dosierung, der Art (systemisch, lokal) und Dauer der Anwendung und davon ab, ob zusätzlich Östrogen eingesetzt wird. Diese Veränderungen können unerwünschte Wirkungen wie unregelmässige Blutungen oder/und eine eingeschränkte Wirksamkeit des Kontrazeptivums zur Folge haben (1).

Intrauterin freigesetztes Progestin (Mirena®) ist eine ausgezeichnete Verhütungsmethode. Die beobachteten Veränderungen des Endometriums sind reversibel. Verglichen mit der oralen Gabe von Progesteron ist Mirena® effektiver in der Reduktion von starken Menstruationsblutungen und kosteneffektiver als eine Endometriummablation oder Hysterektomie (2).



Unabhängige Studien zum Vergleich kombinierter oraler Kontrazeptiv liegen wenige vor, folgende Schlüsse können jedoch gezogen werden: Die Einnahme von Pillen mit Levonorgestrel, einem Wirkstoff der 2. Generation wird seltener ausgesetzt als die Einnahme von Norethisteron (1. Generation) und unter Gestoden kommt es vermuthlich zu weniger Zwischenblutungen als unter Levonorgestrel.

Die Minipille (Porgesteron-only) mit Desogestrel scheint als Kontrazeptivum effektiver zu sein als die Progesteron-only-Pille mit Levonorgestrel. Allgemein treten bei dieser Kontrazeptionsmethode Blutungsunregelmässigkeiten und Spotting auf, wobei sich diese Nebenwirkungen mit Desogestrel noch stärker auswirken.

Ulipristalacetat und Mifepriston (Mifegyne®) sind selektive Progesteron-Rezeptor Modulatoren. Die tägliche Einnahme von niedrig dosiertem Mifepriston führt zu einer Amenorrhoe und das störende Spotting der Progesteron-only Pillen tritt mit Mifepriston seltener auf. Auf der anderen Seite kommt es häufiger zu einer Distension der Gebärmutterhöhle und einer Endometriumhyperplasie, die Anlass für histologische Abklärungen geben (3).

«Die Kupferspirale verhindert nicht die Embryonidation und ist kein Abortivum, wie das früher noch gelehrt wurde», betonte die Referentin Frau PD R. med. Dorothea Wunder, Lausanne: «Kupfer hat auf die Gameten eine toxische Wirkung und verhindert schon die Fertilisation.» Ein grosser Vorteil dieser Verhütungsmethode ist die hohe Verlässlichkeit und die grosse Auswahl an Produkten mit unterschiedlicher Wirkdauer, Stärken und Formen, die den verschiedensten Bedürfnissen der Frauen gerecht wird. Das Risiko

einer Infektion ist in den ersten drei Wochen nach Einsetzen der Spirale am grössten, bei Risikopatientinnen sollte vor Einsetzen der Spirale ein Test auf Bakterien und Chlamydien erfolgen.

Kontrazeption bei BRCA1/2-positiven Frauen

Brustkrebs ist bei Frauen die häufigste Krebsart; im Laufe ihres Lebens erkrankt etwa jede 10. Frau an einem Mammakarzinom. Etwa 10% der Brustkrebsfälle sind erblich und betreffen vor allem Frauen mit einer BRCA1 oder BRCA2-Mutation. Trägerinnen einer BRCA1/2-Mutation haben ein deutlich erhöhtes Brustkrebsrisiko (BRCA1: 54-75%; BRCA2: 45%). «Dies ist ausgesprochen relevant,» so Prof. Gabriele Merki-Feld, Zürich, «denn wenn irgendein Faktor das Brustkrebsrisiko um 10% erhöht, dann bedeutet das für diese Frauen mit einem hohen Ausgangsrisiko eine ganz erhebliche Risikoerhöhung.» Ovarialkarzinome kommen in der Gesamtpopulation mit einem Risiko von 1.8% seltener vor, die Mortalität bei dieser Krebsart ist jedoch höher und auch bei dieser Krebsart haben BRCA1/2-Mutationsträgerinnen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko.

Die Anwendung kombinierter Kontrazeptiva hat in der allgemeinen Bevölkerung eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos zur Folge. Das Risiko erhöht sich mit der Anwendungsdauer und wenn vor dem Alter von 20 Jahren mit der Anwendung begonnen wurde. Verschiedene Studien, welche die Auswirkung von kombinierten Kontrazeptiva bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen untersucht haben, zeigen, dass diese Kontrazeptiva die Inzidenz von Brustkrebs weiter erhöhen. Bei den BRCA1-Mutationsträgerinnen erhöht sich das Risiko in Abhängigkeit von der Anwendungsdauer (>5 Jahre) und ob früh (vor dem Alter von 20 Jahren) mit der Anwendung begonnen wurde. Ein Review (4) findet unter den Fall-Kontrollstudien kein erhöhtes Brustkrebsrisiko für diese Patientinnenpopulation, während eine Kohortenstudie eine Odds Ratio von 1.5 aufzeigt. Auf der anderen Seite führen kombinierte Kontrazeptiva bei den BRCA1/2-Mutationsträgerinnen zu einer Reduktion des Risikos an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (BRCA1: OR 0.5; BRCA1: OR 0.4), wie mehrere Studien gezeigt haben (zuletzt 5).

Bei Trägerinnen einer BRCA1- bzw. BRCA2-Mutation mit dem oben erwähnten erhöhten Ausgangsrisiko für Brustkrebs sollte die Anwendung von kombinierten Kontrazeptiva sorgfältig abgewogen werden. Dem erhöhten Brustkrebsrisiko stehen eine effiziente und komfortable Kontrazeption und eine deutliche Reduktion des Risikos an einem Ovarialkarzinom zu erkranken gegenüber. Daher wird empfohlen, von einer Langzeitanwendung bei für BRCA1-Mutationsträgerinnen abzusehen, ganz besonders gilt dies für Teenagerinnen. Die Datenlage für BRCA2-Mutationsträgerinnen ist aufgrund der geringeren Fallzahlen weniger gut, insgesamt ist das Brustkrebsrisiko bei dieser Patientinnengruppe jedoch etwas geringer als bei BRCA1-Trägerinnen. Aber auch für BRCA2-Mutationsträgerinnen gibt es Hinweise darauf, dass das Brustkrebsrisiko bei einer Anwendungsdauer von über 5 Jahren erhöht ist.

Bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen sollten die möglichen Kontrazeptionsmethoden mit einer auf diese Patientinnengruppe spezialisierten Fachperson erörtert werden. Wenn kombinierte Kontrazeptiva eingesetzt werden, dann tatsächlich ausschliesslich zur Verhütung und nicht zur Zykluskorrektur oder bei Dysmenorrhoe und nicht für eine längere Anwendungsdauer. Die Auswirkungen der Progesteron-Only-Pille bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen ist noch nicht untersucht, bei älteren Patientinnen ist auch die Kupferspirale empfohlen. Im Hinblick auf eine Reduk-



Die Referentinnen (von l. nach r.): C. Diserens, Prof. G. Merki-Feld, PD Dr. D. Wunder, Dr. R. Sitruk-Ware

tion des Ovarialkarzinom-Risikos bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen ist nach abgeschlossener Familienplanung die Ovarektomie die sicherere Methode.

Anwendung von Kontrazeptiva bei Adolescentinnen

Cécile Diserens, Lausanne referierte Ergebnisse einer prospektiven Observationsstudie im Kanton Vaud, bei welcher die Fortführung der zunächst gewählten Kontrazeptionsmethode bei Adolescentinnen ermittelt wurde. Die Fortführungsquote war hoch und lag insgesamt bei 73.1% über ein Jahr. Kombinierte Kontrazeptiva, Injektions- und reversible Langzeitkontrazeptionsmethoden schnitten am besten ab, Patches oder Vaginalringe hingegen wurden nicht für ein Jahr eingesetzt. Dies unterstreicht die Bedeutung einer eingehenden Beratung bezüglich der geeigneten Kontrazeptionsmethode für junge Mädchen.

Gegenwart, nahe und ferne Zukunft in der Kontrazeption

Seit 1960 das erste orale Kontrazeptivum auf den Markt kam, sind sowohl in der oralen als auch der nicht-oralen Kontrazeption grosse Fortschritte zu beobachten. Frau Dr. med. Régine Sitruk-Ware, New York präsentierte einen Überblick über neueste, schon erhältliche Kontrazeptionsmethoden, über die Möglichkeiten in naher Zukunft und schliesslich die noch zu erwartenden Neuentwicklungen (6).

Neuere orale Kontrazeptiva enthalten anstelle von Ethinyl Estradiol (EE) Estradiol und als Gestagenkomponente Dienogest (Qlaira®) bzw. Nomegestrol Acetat (Zoely®). Als komfortabel bewerten viele Frauen die nicht-oralen Methoden mit mittlerer bis lang anhaltender Wirkung wie das transdermale Matrixpflaster, welches Gestoden und EE enthält (Lisvy®). Der flexible Nuvaring® verbleibt für 3 Wochen in der Vagina und setzt über diesen Zeitraum Etonogestrel und EE frei. Das Etonogestrel freisetzende Implantat Implanon NXT® verbleibt bis zu 3 Jahren an der Implantationsstelle am Oberarm. Die Intrauterinsysteme Mirena® und Jaydess® weisen ebenfalls eine lange Einlagedauer (5 Jahre bzw. 3 Jahre) auf. Mit Depo-Provera® wird alle 12 Wochen das Depot Medroxyprogesteronacetat in den Muskel injiziert.

Die nächste Zukunft wird unter anderem neue Vaginalringe mit längerer Lagedauer, mit der Wirkstoffkombination Nestoron/EE, einem Progesteron Rezeptor Modulator bringen, oder sie werden zusätzlich einen antiretroviralen Wirkstoff enthalten. Ebenfalls in Entwicklung befindet sich ein transdermales Gel (Nestoron/17β-Estradiol).

In weiterer Zukunft liegt die Modulation von Targets im Ovar, welche die Follikelreifung und den Eisprung beeinflussen oder auch Progesteron Rezeptor Modulatoren. Für weitere Fortschritte wird die Nano-Biotechnologie sorgen, auf diesem Gebiet sind als Wirk-

stoffreservoirs Mikronadel-Patches, Silikon-Nanopartikel mit Mikroreservoirs und Wirkstoff-freisetzende elektrogenesponnene Gewebe in Entwicklung. Mikroelektrochemische Systeme (MEMS) sollen unter der Haut implantiert werden, bei denen die Wirkstoffabgabe von aussen gesteuert werden kann.

▼ Dr. Ines Böhm

Quelle: Jahreskongress 2016 der SGGG, Interlaken. Hauptthema „Hot Topics in der Kontrazeption“ am 24.6.2016.

Literatur:

1. Dinh A et al. A review of the endometrial histologic effects of progestins and progesterone receptor modulators in reproductive age women. *Contraception* 2015;91:360-367
2. Lethaby A et al. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding (Review). *Cochrane Database of Syst Rev* 2015: CD002126
3. Grimes DA et al. Progestin-only pills for contraception (Review). *Cochrane Database of Syst Rev* 2013: CD007541
4. Cibula D et al. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 11:1197-1207
5. Perri T et al. Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Fert Ster* 2015;103:1305-12
6. Sitruk-Ware R et al. Contraception technology: Past, present and future. *Contraception*. 2013;87:319-330

ANKÜNDIGUNG

Vol. 6 – Ausgabe 5 – Oktober 2016

Was bietet Ihnen die kommende Ausgabe?



FORTBILDUNG

Update prämenstruelles Syndrom
 Brustkrebs und Partnerschaft
 Ursachen für Inkontinenz

KONGRESS

SGGG-Kongress, Interlaken