

Aktuelle Entwicklungen und Diskussionspunkte

Neue Kontrazeptiva

Sichere Kontrazeption ist ein Bedürfnis für Millionen von Menschen und ein zentraler Beitrag zur Verbesserung der Frauengesundheit. Jährlich sterben 70'000 Frauen an den Folgen ungeplanter, unerwünschter Schwangerschaften und unsauberer Abbrüchen. Für Frauen im fertilen Alter sind ungeschützter Geschlechtsverkehr, fehlender Zugang zu Kontrazeptiva und Eisenmangelanämie die drei führenden Todesursachen (1). Ärzte sind die Experten in Fragen der Kontrazeption – und die ärztliche Beratung genießt einen hohen Stellenwert (2).

Weltweit nutzen ca. 80 Millionen Frauen hormonelle Kontrazeptionsmethoden; was ihre heutige Bedeutung für die Gesundheit der Bevölkerung widerspiegelt. Der vorliegende Artikel gibt einen kurzen Überblick über die Neuentwicklungen in der hormonellen Kontrazeption sowie einige aktuelle Diskussionspunkte. Auf Indikationen und Kontraindikationen kann hier aus Platzgründen nicht eingegangen werden, daher wird hier auf geeignete Links verwiesen (Tab. 1).

Die Östrogenkomponente

Die ersten Ovulationshemmer enthielten als Östrogenkomponente Mestranol, später wurde Ethinylestradiol verwendet, anfänglich in hohen Dosen: In den 60er Jahren enthielten die Pillen >50µg EE, ab Mitte der 70er Jahre kam die erste Pille mit 30–35 µg EE und seit den 90er Jahren die ersten Präparate mit 20 µg EE auf den Markt.

Ethinylestradiol (EE): Die Ethinylgruppe des synthetisch hergestellten Steroides Ethinylestradiol verhindert den raschen Abbau, wodurch EE ca. 100fach wirksamer ist als das natürliche Östrogen. EE induziert metabolische Veränderungen von SHBG, Lipiden und verschiedenen Hämostaseparametern (3). Dem daraus resultierenden höheren Thromboserisiko wurde mit der Senkung der EE-Dosierung begegnet. Seit Ende 2009 ist nun die erste kontrazeptive Pille mit Estradiolvalerat verfügbar.

Estradiol und Estradiolvalerat (E2V): Estradiolvalerat (E2V) zeigt im Unterschied zu EE weniger ausgeprägte metabolische Effekte und eine schwächere Induktion einzelner östrogenabhängiger Proteine. Da sich aber das Risiko für arterielle oder venöse Thrombosen nicht durch einen bestimmten Parameter messen lässt, kann der Effekt auf das Thromboserisiko erst durch Post-Marketing-Studien eingeschätzt werden. Das aktuell vorliegende Vierphasenprä-



Dr. med. Ruth Draths
Luzern

parat (Qlaira®) enthält Estradiolvalerat in abnehmender Dosierung und das Gestagen Dienogest in Phase 2 und 3.

Die frühzyklisch reine E2-Gabe ist für die Zyklusstabilität notwendig. Dienogest ist ein Gestagen mit starker Endometriumwirkung (Verhältnis Ovulationshemmdosis zu Transformationsdosis). Diese Kombination ermöglicht ein Blutungsprofil mit Abschwächung der Menstruationsblutung, womit das Präparat auch zur Therapie der Hypermenorrhoe geeignet ist (4). Ein Präparat mit Estradiol (E2/Nomac) steht kurz vor der Einführung.

Gestagene

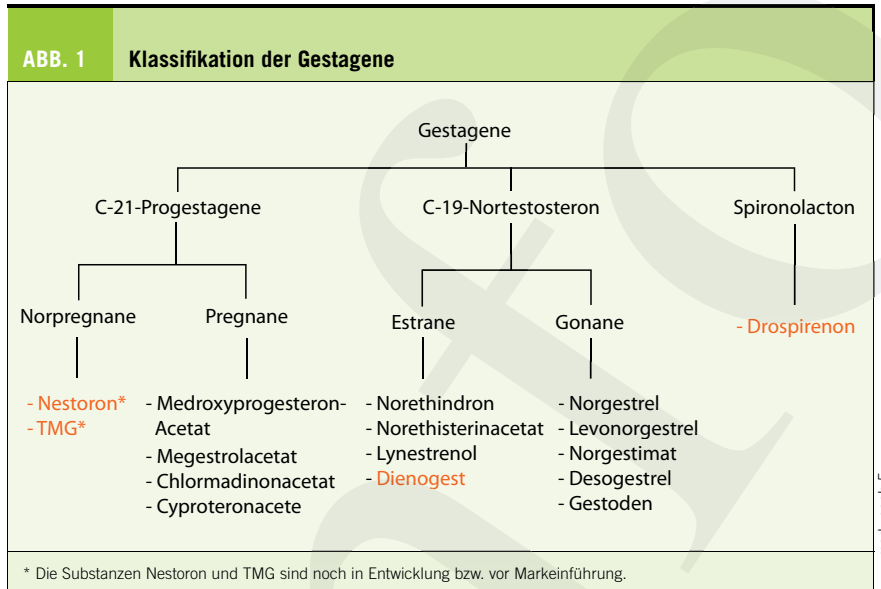
Gestagene können gemäss der Zeit ihrer Einführung in erste, zweite und dritte Generation unterteilt werden, wobei dadurch keine Aussage über ihre Eigenschaften gemacht wird. Sie können auch gemäss ihrer Herkunftssubstanz klassifiziert werden (Abb. 1). Die von Nortestosteron abgeleiteten Gestagene verfügen in der zweiten Generation über eine androgene Restwirkung, die in der weiteren Entwicklung kaum oder nicht mehr vorhanden ist. Die Interaktion der Gestagene mit den Steroidrezeptoren erklärt ihre jeweilige Partialwirkung, deren Kenntnis für eine differenzierte Beratung von Nebenwirkungen und Zusatznutzen unabdingbar ist (Tab. 2).

Antiandrogene Gestagene: Vier Gestagene verfügen über eine antiandrogene Wirkung (Tab. 3) (6). Die antiandrogene Wirkstärke

| TAB. 1 | Empfehlenswerte Links zu Kontrazeption, Indikation und Risiken |
|--------|--|
| | <ul style="list-style-type: none">▶ WHO: Medical eligibility criteria for contraceptive use 2009 www.who.int/reproductivehealth/publications▶ UK Medical eligibility criteria for contraceptive use 2009 www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf▶ SGGG: Expertenbrief No 35: Thromboembolierisiko unter hormonaler Kontrazeption, Juni 2010 www.sggg.ch |

kann gemäss dem Hershberger-Test eingeteilt werden (Abb. 2). Die neueren antiandrogenen Gestagene werden kurz vorgestellt:

- Drospirenon ist ein Spironolactonderivat mit antimineralokortikoiden und antiandrogenen Eigenschaften. Die günstige Wirkung auf Akneläsionen und Seborrhoe wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen.
- Dienogest ist als Gestagen in kombinierten Kontrazeptiva mit EE bereits bekannt, in der Schweiz ist es aber nur in Kombination mit Estradiolvalerat erhältlich. Dienogest ist strukturell zwar ein Nortestosteron-Derivat, zeichnet sich aber durch eine deutliche antiandrogene Eigenschaft aus. Neben der starken Endometriumwirkung zeigt Dienogest günstige metabolische Eigenschaften (Lipidmechanismus). Neu ist Dienogest auch als Einzelsubstanz zur Behandlung der Endometriose zugelassen.



Neue Applikationsformen

Das kontrazeptive Pflaster (Evra®): Die transdermale Abgabe von Ethinylestradiol und Norelgestromin erzeugt konstante Serumspiegel mit weniger Spitzenkonzentrationen als bei oraler Verabreichung aber höherer Gesamtexposition für EE (AUC +60%). Ethinylestradiol ist so stoffwechselstabil, dass der metabolische Effekt der oralen Gabe entspricht (im Unterschied zur transdermalen Applikation von E2). Weitere transdermale Kontrazeptiva sind in Entwicklung.

Der kontrazeptive Vaginalring (Nuvaring®): Der Vaginalring gibt eine konstant niedrige EE-Dosierung von 15 µg pro Tag ab, dennoch ist die Zyklusstabilität hoch, auch im Langzyklus. Er ist für Frauen mit Wunsch nach niedriger Östrogendosierung und Zyklusstabilität geeignet. Compliance und Adherence sind gemäss verschiedenen Studien höher als bei transdermaler Gabe (7). Vaginalringe mit anderen Gestagen/Östrogenkombinationen oder reiner Gestagengabe sind in Entwicklung.

Neues Einnahmeschema

Das modifizierte Einnahmeschema 24/4 (24 monophasische Pillen, 4 Placebos, Präparat YAZ®) führt zu einer verkürzten Pillenpause mit geringerem Abfall der Östrogenspiegel und schwächerem Anstieg der Gonadotropine mit günstiger Wirkung auf das prämenstruelle Syndrom (8). Die Compliance ist möglicherweise höher als im 21/7 Schema, die Follikelsuppression besser. Ein weiteres Präparat im 24/4 Schema (EE/CMA) steht vor der Einführung.

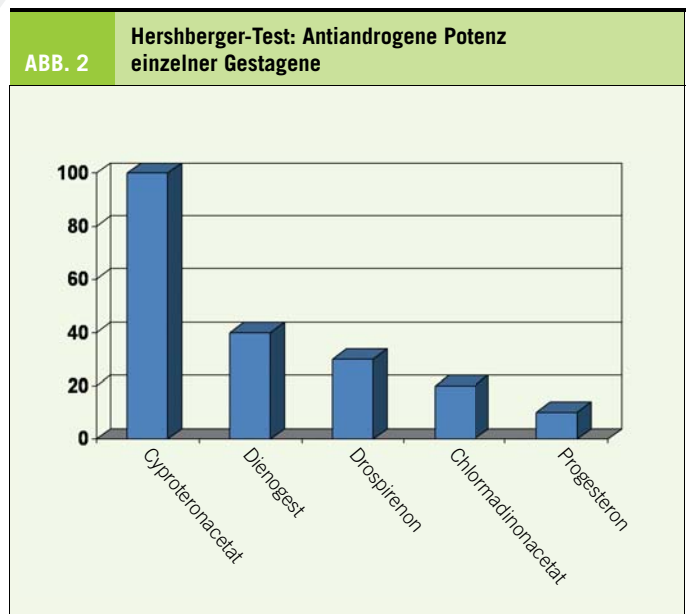
Zukünftige Entwicklungen

Neue Östrogenkomponenten: 17-beta-Estradiol (E2) und Estetrol (E4), ein fetales Östrogen das von Estriol (E3) abstammt, sind natürliche Östrogene, die ein sehr günstiges pharmakologisches Profil aufweisen. Präparate zur oralen Kontrazeption mit diesen Substanzen sind in Erforschung.

TAB. 2 Rezeptorinteraktion verschiedener Gestagene

| | gestagen | anti- östrogen | androgen | anti- androgen | gluko- kortikoid | antimineralo- kortikoid |
|-----------------------|----------|-------------------|----------|-------------------|---------------------|----------------------------|
| Progesteron | + | + | - | | | + |
| CPA* | + | + | - | ++ | + | - |
| CMA** | + | + | - | + | + | - |
| Levonorgestrel | + | + | + | - | - | |
| Norgestim | + | + | + | - | | |
| Desogestrel | + | + | (+) | - | - | - |
| Gestoden | + | + | (+) | - | | + |
| Drospirenon | + | + | - | + | - | (+) |
| Dienogest | + | + | - | + | + | - |

* CPA: Cyproteronacetat, ** CMA: Chlormadinonacetat



Neue Gestagene: Verschiedene neue Gestagensubstanzen mit günstigen metabolischen Eigenschaften sind in klinischer Erprobung: NOMAc (Nomegestrol acetat), Trimegestone (TMG) und Nestorone (NES) (6).

Implanon NXT: In Zukunft wird ein neuer Applikator für Implanon verfügbar sein, der eine zu tiefe Einlage verhindert. Er ist dem Implanon bioäquivalent und neu röntgendicht.

Diskussion Thromboserisiko

Veränderungen der Hämostase durch hormonelle Kontrazeptiva sind hauptsächlich östrogenbedingt, werden aber durch das Gestagen leicht modifiziert. Neuere, antiandrogene Gestagene zeigen ein leicht erhöhtes Risiko gegenüber Levonorgestrel, welches die östrogenabhängigen Veränderungen antagonisiert. Östrogenfreie Kontrazeptiva erhöhen das Risiko nicht. Wichtige Risikofaktoren für Thromboembolien sind Alter, erhöhter BMI und positive persönliche oder familiäre Thromboembolieanamnese.

Diskussion Osteopenie-Risiko

Der Einfluss hormoneller Kontrazeptiva auf die Knochendichte wird kontrovers diskutiert. Es wird empfohlen, bei Adoleszenten eine genügend hohe EE-Dosierung (30µg EE) zu wählen. Bei den Gestagen-only-Präparaten nimmt die Knochendichte unter Depot-MPA ab, daher sollte das Präparat bei Jugendlichen unter 20 Jahren zurückhaltend gegeben werden (9, 10).

Notfallkontrazeption: Ulipristal Acetat

Seit 2009 steht ein neues Präparat zur postkoitalen Verhütung zur Verfügung (In der Schweiz nicht zugelassen). Ulipristal (EllaOne) ist ein selektiver Progesteron Rezeptor Modulator (SPRM), der die Ovulation hemmt oder verzögert und bis 5 Tage postkoital wirkt.

Dr. med. Ruth Draths

Leiterin Kinder-Jugendgynäkologie und firstlove-Projekt
Neue Frauenklinik Luzern und Kinderspital, Kantonsspital Luzern
Spitalstrasse, 6000 Luzern
ruth.draths@luks.ch

| TAB. 3 Antiandrogen wirksame Gestagene | |
|--|-------------------------|
| Gestagen | Präparate |
| Cyproteronacetat | Diane 35 und Generika |
| Chlormadinonacetat | Belara und Generika |
| Drospirenon | Yasmin, Yasminelle, YAZ |
| Dienogest | Qlaira |

Literatur:

1. World Health Organisation 2009: Women and Health Today's evidence, Tomorrow's agenda S. 41
2. Jugendsexualität 2010 Repräsentative Wiederholungsbefragung von 14-bis 17-Jährigen und ihrer Eltern BZgA 2010
3. Sirtuk-Ware R., Nath A.: Metabolic effects of contraceptive steroids. Rev. Endocr Metab Disord 2011;12:63-75
4. Jensen J et al: Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2011 Apr;117(4):777-87.
5. Bitzer J.: Kontrazeption – von den Grundlagen zur Praxis Thieme 2010
6. Sirtuk-Ware R.: New progestagens for contraceptive use. Hum Reprod Update 2006;12:169-178
7. Lete I. et al : Contraception. 2008 Apr;77(4):276-82. Self-described impact of noncompliance among users of a combined hormonal contraceptive method.
8. Rapkin AJ.: YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. J Reprod Med. 2008 Sep;53(9 Suppl):729-41.
9. Lopez LM et al: Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7):CD006033.
10. Meier C. et al: Use of depot medroxyprogesterone acetate and fracture risk. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Nov;95(11):4909-16.

Take-Home Message

- ◆ Die ärztliche Beratung ist für die Compliance von grosser Bedeutung
- ◆ Gestagene unterscheiden sich in Partialwirkung, Nebenwirkungen und Stoffwechselaktivität
- ◆ Beim PMS kann sich eine verkürzte Pillenpause günstig auswirken
- ◆ Estradiolvalerat/Dienogest kann bei Hypermenorrhoe gegeben werden
- ◆ Für Jugendliche ohne Kontraindikation ist ein kombiniertes Präparat mit 30µg Ethinylestradiol vorzuziehen
- ◆ Der Vaginalring zeigt eine günstige Compliance
- ◆ Depot-Provera sollte Jugendlichen unter 20 Jahren nur bei fehlenden Alternativen verabreicht werden