

Kontrazeption in stetem Wandel

Noch fehlen optimale Verhütungsmethoden für junge Frauen, Frauen mit chronischen Krankheiten und für Männer

Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Interlaken, 25. bis 27. Juni 2014

Viel ist hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit von Kontrazeptiva erreicht worden, aber noch immer sind ungeplante Schwangerschaften häufig, und die Zufriedenheit mit vorhandenen Kontrazeptionsmöglichkeiten ist nicht optimal. Eine Übersicht zu neueren Methoden der hormonellen Kontrazeption und zu in klinischer Entwicklung befindlichen Kontrazeptiva der Zukunft gab Dr. med. Ana Godinho Lourenço, Genf.

.....
HALID BAS

Nach einer Erhebung der Vereinten Nationen benützen weltweit 63 Prozent der Frauen im Reproduktionsalter eine Kontrazeption. In den Industrienationen sind dies überwiegend orale Kontrazeptiva und Kondome, in den Entwicklungsländern hingegen Intrauterinsysteme und weibliche Sterilisation. Trotz weitverbreiteter Kontrazeptionsmöglichkeit ist die Situation keineswegs ideal. So ging eine Schätzung im Jahr 2008 von 81 Millionen ungewollten Schwangerschaften weltweit aus (1), und eine neuere Schätzung 2010 sogar von 92 Millionen (2). Den heutigen Kontrazeptiva ist gemeinsam, dass sie häufig geringfügigere Nebenwirkungen und selten schwerwiegende Komplikationen aufweisen und dass die Absetzraten hoch sind. Zudem gibt

es wenige oder gar keine Studien für Frauen mit speziellen Bedürfnissen, etwa bei Herzerkrankungen oder bei Krebsüberlebenden. Während bei gewissen Kontrazeptionsmethoden wie Intrauterinsystemen, Depot-Provera® oder weiblicher Sterilisation die Schwangerschaftsraten bei perfekter Nutzung oder bei der Alltagsanwendung fast gleich sind, trifft dies auf Kondome (2 vs. 18 Schwangerschaften [SS]/100 Frauenjahre) oder kombi-

diolvalerat plus Dienogest (*Kasten 1*). Das Präparat hatte in einer Studie günstige Auswirkungen auf verschiedene Blutparameter (HDL-Cholesterin +7,9%, LDL-Cholesterin -6,5%, keine gewichtigen Veränderungen bei Gerinnungswerten). Mit Nomegestrolacetat (NOMAC) als Gestagen enthält das orale Kontrazeptivum Zoely® neben 17-Estradiol (E2) ein neues Molekül. Weitere neue Moleküle mit Potenzial in der Kontrazeption sind Estetrol (E4),

«Wahrscheinlich können bei jungen Frauen alle Kontrazeptionsmethoden eingesetzt werden, inklusive lang wirkender reversibler und nichthormoneller Methoden.»

nierte orale Kontrazeptiva, Vaginalring oder Hormonpflaster (0,3 vs. 9 SS/100 Frauenjahre) keineswegs zu (4). Die Forschung im Kontrazeptionsbereich hat somit durchaus einige weitere Zielsetzungen:

- ❖ bestehende Methoden verbessern
- ❖ Paaren besseren Zugang zur Kontrazeption verschaffen
- ❖ neue Methoden entwickeln
- ❖ Kontrazeption mit anderen Gesundheitsnutzen verbinden
- ❖ Motivation und Compliance von Paaren stärken
- ❖ spezifische Bedürfnisse abdecken.

Hormonelle Kontrazeption: neue Entwicklungen

Im Bereich der hormonellen Kontrazeptiva haben einige neue Moleküle Marktreife erlangt. So wurden die Ethinylestradiol (EE) enthaltenden «Pillen» um solche mit natürlichen Östrogenen ergänzt, die einen weniger ausgeprägten östrogenen Effekt haben und mit stärkeren Gestagenen kombiniert werden. Als Beispiel nannte Godinho Lourenço das Präparat Qlaira® mit Estra-

eine natürliche Östrogenform, die während der Schwangerschaft in der fetalen Leber produziert wird (*Kasten 2*). In Entwicklung (Phase II) stehen Progesteronrezeptormodulatoren (PRM) wie Ulipristalacetat oder CDB(VA)-2914. Neue Optionen versprechen Weiterentwicklungen bestehender Formulierungen, zum Beispiel Quartette®, eine bisher in der Schweiz nicht zugelassene Levonorgestrel-EE-Kombination in variabler Step-up-Dosierung über 91 Tage oder eine verlängerte Drospirennon-EE-Kombination mit flexiblen Zyklen zwischen 25 und 120 Tagen.

Vaginalringe heute und morgen

In der Schweiz seit längerem erhältlich ist Nuvaring® mit EE und Etonorgestrel. Eine Studie fand für den Vaginalring nach 6 Monaten eine geringere Absetzrate im Vergleich zu kombinierten oralen Kontrazeptiva (26 vs. 29%). Weitere Vaginalringe sind in klinischer Entwicklung (*Kasten 2*). So wird die Verwendung von Nestoron (NES) als Gestagen geprüft. Dieses 19-Norprogesteronderivat bindet an den Proges-

Kasten 1:

Kontrazeption bei der Frau heute

Hormonelle Kontrazeptiva	
Qlaira® (Estradiolvalerat [EV] + Dienogest [DNG])	Rasche Absorption und vollständige Transformation zu 17-Estradiol; 2 mg EV entsprechen 20 µg Ethinylestradiol (EE). Die spezielle chemische Struktur von DNG unterscheidet es von anderen C19-Nortestosteronderivaten (antiandrogene anstatt androgene Aktivität). Bis anhin keine grossen Studien zum Risiko für venöse Thromboembolien (VTE).
Zoely® (17-Estradiol + Nomegestrolacetat [NOMAC])	Von Progesteron abgeleitetes Gestagen; leicht antiandrogen; keine östrogene, androgene, gluko- oder mineralokortikoide Wirkung. Im Vergleich zu einer 21-Tage-Levonorgestrel-(LNG/EE-)Pille scheint die monophasische 24-Tage-NOMAC/E2-Pille weniger Auswirkungen auf Blutgerinnung und Fibrinolyse zu haben. Bis anhin keine grossen Studien zum Risiko für venöse Thromboembolien (VTE).
Vaginalringe	
Nuvaring® (2,7 mg EE + 11,7 mg Etonorgestrel [ENG])	Pearl-Index 0,65.
Progering® (nur in Lateinamerika auf dem Markt)	Natürliches Progesteron (10 mg/Tag); Dreimonatsring; kann bis zu 12 Monate (4 Ringe) während des Stillens eingesetzt werden; Schwangerschaftsrate 0–1,5/Jahr.
Transdermale Methoden	
Evra® Patch (Norelgestromin + EE)	Norelgestromin ist ein Levonorgestrel-derivat.
Intrauterinsysteme (IUS)	
Mirena® (LNG 52 mg; 20–10 µg/Tag)	Einlagedauer 5 Jahre; hohe Effektivität; Pearl-Index 0,14; Amenorrhö 16%; Einführungs-röhrchen 4,4 mm Durchmesser; Abmessungen 32 × 32 mm.
Jaydess® (LNG 13,5 mg; 14–5 µg/Tag)	Einlagedauer 3 Jahre; Pearl-Index 0,33; Amenorrhö 12%; Einführungs-röhrchen 3,8 mm Durchmesser; Abmessungen 28 × 30 mm; Silberring zur radiologischen Markierung; weniger Expulsionen.
Subdermale Implantate	
Implanon NXT® (einzelnes Stäbchen 40 × 2 mm ² ; 68 mg Etonorgestrel)	3 Jahre Verweildauer.
Injizierbare Kontrazeptiva	
Depot-Medroxyprogesteronacetat (D-MPA, Depo-Provera® 150 mg i.m. pro 12 Wochen)	Pregnan-Gestagen mit enger Verwandtschaft zu natürlichem Progesteron; Pearl-Index 0,3.

teronrezeptor und hat weder androgene noch östrogene Wirkung. In einem Vaginalring allein eingesetzt, führt NES zu unregelmässigen Blutungen, muss also mit einem Östrogen kombiniert werden. Studien mit NES/EE stehen in Phase III (Gesamtfortführungsrate 60%) oder mit NES/E2 als Dreimonatsring in Phase II. Spezifisch für Frauen mit Dysmenorrhö ist die Kombination NOMAC/E2 in 3 verschiedenen Dosierungen als Vaginalring in einer randomisierten, plazebokontrollierten Multizenterstudie untersucht worden. Der selektive Progesteronrezeptormodulator (SPRM) Ulipristalacetat ist ein weiterer Kandidat für einen Dreimonatsvaginalring. Für spezifische Bedürfnisse sind zudem

duale Schutzringe in Entwicklung, die Kombinationen von Levonorgestrel und antiviralen Substanzen wie Teno-vir oder Dapavirin enthalten und vor HIV-Ansteckung schützen sollen.

Transdermale Methoden

Bisher ist als transdermales System zur Kontrazeption der Evra®-Patch eingeführt (*Kasten 1*). Das Pflaster enthält als Wirkstoffe das Gestagen Norelgestromin plus EE. In Entwicklung sind Pflaster für 1 Woche mit niedrig dosiertem EE plus Gestoden (*Kasten 2*). Weitere Forschungen beschäftigen sich mit einem nur Levonorgestrel enthaltenden Pflaster oder mit einem LNG/EE-Kombinations-Patch sowie mit einem Gel, das entweder NES allein oder zusam-

men mit E2 enthält. Ebenfalls am Horizont erschien ein transdermales Dosierspray (metered dose transdermal system, MDTS) mit NES plus EE/E2.

Intrauterinsysteme

Das vor Langem eingeführte und sehr effiziente (Pearl-Index 0,14) hormonelle Intrauterinsystem (IUS) Mirena® ist um Jaydess®, ein IUS mit geringeren Abmessungen und geringerer Expulsionsrate, ergänzt worden (*Kasten 1*). Dieses IUS kann während 3 Jahren in der Gebärmutter verbleiben. Weitere Entwicklungen sehen ein neues IUS in den Abmessungen von Jaydess vor, dessen Einlagedauer auf 5 Jahre verlängert sein wird, ferner IUS mit Etonorgestrel, Ulipristalacetat oder einem neuen Pro-

Kasten 2:

Kontrazeption bei der Frau morgen?

Hormonelle Kontrazeptiva: neue Moleküle und neue Optionen

Estetrol (E4) in kombinierten oralen Kontrazeptiva: E4 + Levonorgestrel (LNG)/E4 + Etonorgestrel (ENG) E4 + 150 mg Desonorgestrel	Natürliche Form von Östrogen, die während der Schwangerschaft von der Leber des Feten produziert wird und 18-mal weniger potent ist als Ethinylestradiol (EE).
Progesteronrezeptormodulatoren (PRM): Phase-II-Studien mit Ulipristalacetat (UPA) Phase-II-Studien mit CDB(VA)-2914	Blockieren Ovulation, verhindern Follikelruptur, führen zu Amenorrhö.
Quartette® (bis jetzt nicht in der Schweiz)	91-Tage-Regime LNG/EE mit EE-Step-up ab Tag 84 bis 10 µg/Tag EE für die letzten 7 Tage.
Yaz Flex® (bis jetzt nicht in der Schweiz)	Drospirenon (DRSP)/EE mit flexiblen 25- bis 120-Tage-Zyklus.

Vaginalringe als Kontrazeptivum und gegen Dysmenorrhö

Nestoron (NES)	19-Norprogesteronderivat, das an den Progesteronrezeptor bindet; keine androgene oder östrogene Wirkung; peroral inaktiv; unregelmässige Blutung, wenn im Vaginalring allein appliziert.
NES/EE: 150 µg/Tag NES und 15 µg EE	1-Jahres-Ring (Donut-Silikon-Elastomer); jeweils während 3 von 4 Wochen über 13 Zyklen; Gesamtanwendung 60% in einer Phase-III-Studie.
NES/E2	Kombinierter 3-Monats-Ring (Phase II).
Nomegestrolacetat (NOMAC)/E2	Randomisierte, partiell verblindete, plazebokontrollierte Multizenterstudie mit täglicher Freisetzung von 700 µg NOMAC + 300 µg E2 oder 900 µg NOMAC + 300 mg E2 oder 100 µg Etonorgestrel (ENG) + 300 µg E2 oder 125 µg ENG + 300 µg E2.
Ulipristalacetat (UPA)	Selektiver Progesteronrezeptormodulator (SPRM); Ovulationshemmung während 68 bis 90% der Zyklen (Phase I); andere Dosierungen untersucht.
Levonorgestrel (LNG) + antivirale Wirkstoffe (Tenovir, Dapivirin oder MIV-150)	Duale Schutzringe zur Kontrazeption und gegen Ansteckung mit Herpes und HIV.

Transdermale Methoden

Niedrig dosierte EE/Gestoden-(GSD-)Patches	Gute Ovulationshemmung; keine Änderungen bei den Prothrombinfragmenten 1 und 2 oder D-Dimeren im Vergleich zu levonorgestrelhaltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva.
Levonorgestrel-(LNG-)Progesteron-allein-Patch	Phase II
Kombinierter LNG/EE-Patch	
NES-Progesteron-allein-Gel	
Transdermaler NES + EE/E2-Dosierspray	
Intrauterinsysteme (IUS)	
LNG (19,5 mg; 16 µg/Tag)	Einlagedauer 5 Jahre; Abmessungen wie Jaydess® (s. Kasten 1)
Etonorgestrel-IUS	3 Dosierungen
Ulipristalacetat-IUS	Tierversuche
IUS mit Progesteronantagonist ZK230211	Weniger Schmierblutungen

Subdermale Implantate

NES	Peroral nicht aktiv; Studien bei stillenden Frauen; bei nicht stillenden Frauen 1,7% Schwangerschaften pro 2 Jahre.
Nomegestrolacetat (NOMAC)	Gut verträglich; 0,94% Schwangerschaften pro Jahr.
Injizierbare Kontrazeptiva	
Norethisteronenanthat (NET-EN) (200 mg pro 2 Monate)	Gleiche Wirksamkeit wie, aber weniger Amenorrhöen als Medroxyprogesteronacetat (DMPA).
Selbstinjizierbare Systeme	In Entwicklung

Nichthormonelle Intrauterinsysteme

Intrauterinball (IUB) SCu300A	Kuperoberfläche 300 mm ² ; Durchmesser des verformbaren Balls ca. 12 mm; Entfernungsfaden Nylon-Monofilament; Einführungsrohrchen 3,2 mm Durchmesser; erwartete Ziel-lebensdauer 3 bis 5 Jahre; Studienrekrutierung läuft.
-------------------------------	---

Weitere Wirkprinzipien

Cyclooxygenase-2-(COX-2)-Inhibitoren (z.B. Meloxicam 30 mg x 5 Tage p. os) in der späten Follikelphase unterdrücken die Ovulation	(Notfallkontrazeption)
Phosphodiesterase-3-(PDE-3)-Inhibitoren behindern die Oozytenreifung	
Andere Ziele: in der Meiose aktive Gene; Hemmung des Kumulus-Oozyten-Komplexes; Metalloproteasen	

Kasten 3:

Kontrazeption beim Mann?

- ❖ Heute: Kondome; Vasektomie (irreversibel)
- ❖ Testosteron: Kontrazeption durch Unterdrückung von luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH). Durch Testosteron allein gelingt die Unterdrückung der Spermiogenese nur unvollständig, in Kombination mit einem Gestagen etwas besser (< 95%).

- ❖ Möglichkeiten der hormonellen Kontrazeption:
 - Testosteron + Gestagen (injizierbar, Implantat)
 - GnRH-Analoga zur Hypophysensuppression
 - synthetische Androgene, z.B. 7-Methyl-19-Nortestosteron (MENT)

- ❖ Kombination von Testosteron (T) + Nestoron (NES) als transdermales Gel: Studie mit 90 Männern über 20–24 Wochen: 56 Pat. beendeten die Studie; 88–89% mit < 1 Mio./ml Spermien, T-Gel + Plazebo: 23% (p < 0,0001)

- ❖ Nichthormonelle Methoden:
 - Lonidamid-Analoga (Adjudin u. Gamendazol): Störung der Sertoli-Zellen mit konsekutiver Infertilität
 - Retinsäurerezeptorantagonist BMS-189453: reversible Hemmung der Spermatogenese bei Mäusen
 - andere Moleküle in frühen Phasen der Entwicklung

- ❖ Impfstoffe:
 - Antikörper gegen spezifische umschriebene Spermienantigene: Immunokontrazeptiva der Zukunft?
 - Ziele: Gametenproduktion (LHRH/GnRH, FSH); Gametenfunktion (Spermienantigene, Zona pellucida); Gametenoutcome (HCG)

gesteronantagonisten (ZK230211 von Bayer), der weniger Schmierblutungen verursachen soll.

Subdermale Hormonimplantate

Bisher ist Implanon NXT® eingeführt, das dank eines neuen Applikators im Vergleich zu früher einfacher zu handhaben und dank Zugabe von Bariumsulfat radiologisch gut zu lokalisieren ist.

Die Forschung hat sich mit subdermalen Implantaten mit anderen Wirkstoffen befasst, beispielsweise mit Nestoron bei stillenden Frauen oder mit Norgestrolacetat (NOMAC) (Kasten 2).

Injizierbare Depotpräparate

Klassischer Vertreter ist Depot-Medroxyprogesteronacetat (D-DMPA). In Entwicklung sind weitere injizierbare hormonelle Depotkontrazeptiva, so mit Norethisteronenanthat (NET-EN), das ähnlich wirksam wie DMPA, aber mit weniger Amenorrhöen assoziiert ist. Ferner sollen zukünftig auch selbst injizierbare Systeme verfügbar werden.

Nichthormonelle intrauterine Kontrazeptiva

Die lange Geschichte der Spiralen und IUS mit Kupfer hat eine Fortsetzung

gefunden in einem intrauterinen, verformbaren Ball (intrauterine ball, IUB®) mit Kupferfreisetzung (Kasten 2). Der IUB soll mit einem schmalen Einführrohrchen (Durchmesser 3,2 mm), geringen Abmessungen und einer Verweildauer von 3 bis 5 Jahren ausgestattet sein und wird zurzeit in klinischen Studien erprobt.

Notfallkontrazeption

Für die Notfallkontrazeption stehen unverändert einige Optionen zur Verfügung, die sich durch unterschiedliche Zeitfenster, Kontraindikationen und Verträglichkeit auszeichnen:

- ❖ Kupfer-IUD (0–120 h postkoital; relative und absolute Kontraindikationen beachten)
- ❖ Levonorgestrel (1,5 mg oder 2 × 0,75 mg p.o.; 0–72 h postkoital; bis 120 h bei reduzierter Wirksamkeit [off-label])
- ❖ Ulipristalacetat (ellaOne 30 mg p.o.; 0–120 h postkoital)
- ❖ Yuzpe-Methode (kombiniertes orales Kontrazeptivum in höherer Dosierung; 0–72 h postkoital; zu hohe Nebenwirkungsrate).

Zu beachten ist, dass die Notfallkontrazeption sowohl mit Levonorgestrel wie auch mit Ulipristal bei stark fettleibigen Frauen weniger wirksam ist. Für Ulipristal bestehen nur wenige Sicherheitsdaten bei Frauen unter 18 Jahren, weshalb ellaOne erst ab 18 Jahren zugelassen ist.

Die perikoitale (24 h) Einnahme von 0,75 mg Levonorgestrel hat einen hohen Pearl-Index von 22,4.

Kontrazeption bei jungen Frauen

Nur wenige Studien haben junge Frauen im Teenageralter eingeschlossen. Entsprechend kam ein Cochrane-Review 2012 zum Schluss, dass die verfügbare Evidenz nicht ausreicht, um die kontrazeptive Wirksamkeit und die Fortführungsraten für die perorale oder intrauterine hormonelle Kontrazeption bei Frauen unter 25 Jahren zu vergleichen (4). «Wahrscheinlich können bei jungen Frauen alle Methoden eingesetzt werden», kommentierte Godinho Lourenço, «inklusive lang wirkender reversibler und nichthormoneller Methoden.» Allerdings sind gemäss einer Studie die Kenntnisse über diese Methoden gerade bei jungen

Merksätze

- ❖ Die Kontrazeptionstechnologie kann der täglichen Lebensqualität von Paaren helfen und dazu beitragen, ungeplante Schwangerschaften zu verhüten.
- ❖ Die heute verfügbaren Methoden können noch verbessert werden.
- ❖ Ihr Einsatz sollte auf die spezifischen Bedürfnisse von Frauen und Männern jeder Altersgruppe zugeschnitten sein.
- ❖ Studien bei Frauen mit besonderen Bedürfnissen (junge Frauen, Frauen mit spezifischen Erkrankungen) sind notwendig.
- ❖ Zukünftige Entwicklungen hin zu anderen Kontrazeptiva werden Männern und Frauen helfen, ihre Fertilität besser zu kontrollieren, und können wichtigen Gesundheitsnutzen stiften.

Frauen sehr begrenzt und von falschen Vorstellungen geleitet (5).

Nicht nur bei jungen Frauen bietet die tägliche Einnahme der «Pille» im Vergleich zu einer nicht täglichen Kontrazeption einige Nachteile, wie eine grosse Umfrage bei über 12 000 Frauen ergab (6). 28 Prozent bekundeten Interesse an neu entwickelten Kontrazeptionsmethoden, und 49 Prozent gaben an, eine nicht tägliche Kontrazeption zu bevorzugen. 43 Prozent sagten, eine nicht mehr tägliche Einnahme würde sie zu einem Wechsel bewegen.

Kontrazeption beim Mann

Ein Durchbruch für die Kontrazeption beim Mann wollte sich trotz einiger Forschung nicht einstellen, und auch von den in verschiedenen Forschungsstadien befindlichen neuen Konzepten kann man in nächster Zukunft nicht viel erwarten. Zwar ergeben sich theo-

retisch einige Ansatzpunkte bei der hormonellen Kontrazeption für den Mann (*Kasten 3*), als wirklich praktikabel und ausreichend effektiv haben sich bisher aber weder die Kombination von Testosteron mit einem Gestagen wie Nestoron in Gelform noch ein synthetisches Androgen (7 α -Methyl-19-Nortestosteron, MENT) oder GnRH-Analoga beziehungsweise nichthormonelle Ansätze wie Lonidaminanaloga oder Retinsäurerezeptorantagonisten erwiesen. Zukunftsmusik sind vorderhand Impfstoffe mit Antikörpern gegen verschiedene Ziele in der Gametenproduktion oder -funktion. ❖

Halid Bas

Literatur:

1. Speidel JJ et al.: The potential of long-acting reversible contraception to decrease unintended pregnancy. *Contraception* 2008; 78 (3): 197–200.
2. Tsui AO et al.: Family planning and the burden of unintended pregnancies. *Epidemiol Rev* 2010; 32 (1): 152–174.
3. Trussell J: Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011; 83 (5): 397–404.
4. Tang JH et al.: Hormonal and intrauterine methods for contraception for women aged 25 years and younger. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD009805.
5. Kavanaugh ML et al.: Long-acting reversible contraception for adolescents and young adults: patient and provider perspectives. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013; 26 (2): 86–95.
6. Mansour D: International survey to assess women's attitudes regarding choice of daily versus nondaily female hormonal contraception. *Int J Womens Health* 2014; 6: 367–375.

Quelle: «Verhütung von Jung bis Alt, bei Frau und Mann» von Dr. med. Ana Godinho Lourenço, Genf, im Rahmen des 7. Hauptthemas «Prospektive Leitung der Familienplanung: neue Möglichkeiten und Grenzen des Machbaren».