

# WISSEN AKTUELL

Symposium der Klinik für Reproduktions-Endokrinologie des USZ

## Neue Entwicklungen – neue Erkenntnisse in der Kontrazeption

Die Kontrazeptionsberatung wird durch das immer breiter werdende Spektrum an verfügbaren Verhütungsmethoden und die Aufklärungsaufgaben der Behörden zunehmend anspruchsvoll. Eine besondere Herausforderung stellen die Frauen dar, die gesundheitliche Probleme haben, wie kardiale Erkrankungen, eine systemische Hyperandrogenämie oder eine HIV-Infektion. Diese Probleme waren Gegenstand eines Symposiums über Kontrazeption am Universitäts-Spital Zürich unter der Leitung von Prof. Dr. med. Bruno Imthurn und PDDr. med. Gabriele S. Merki.

Zu den Problemen der Kontrazeption bei Frauen mit angeborenem Herzfehler nahm PD Dr. med. Matthias Greutmann, Zürich Stellung. Der Referent zeigte anhand eines Patientenbeispiels die Problematik auf. Eine 25jährige Frau mit kongenital korrigierter TGA (mech. Ersatz AV-Klappe im Alter von 9 Jahren) wurde ungewollt schwanger. Während der Schwangerschaft kam es zu einer Klappenthrombose und die Patientin musste notfallmässig operiert werden. Was war schief gelaufen? Risikostratifizierung, Beratung – Verhütung, Schwangerschaftsmanagement, Erkennung von Komplikationen.



Dr. Matthias Greutmann

Herzkrankungen sind die häufigsten Todesfälle während der Schwangerschaft. Sie haben von 1985–87 bis 2006–08 auf mehr als das Doppelte zugenommen. Aber auch die Schwangerschaften bei Frauen mit Herzfehlern haben seit der Jahrhundertwende sehr stark zugenommen. Die meisten Herzfehler können mit einer Operation gut repariert werden, die Patienten sind aber durch die Operation nicht «geheilt». Es bleiben u. a. residuelle Läsionen, Arrhythmien, PHT / HTN, Herzinsuffizienz.



Prof. Bruno Imthurn



Dr. Gabriele S. Merki

Die Beratung der Patientinnen stellt einen besonders wichtigen Punkt dar. In einer Studie an 536 Patientinnen im Alter von 29 Jahren erhielten 48% keine Beratung über das Risiko einer Schwangerschaft, 43% erhielten keine Beratung über Kontrazeption, bei 20% war die gewählte Kontrazeptionsmethode kontraindiziert und 28% waren Hochrisikopatientinnen in einer Partnerschaft ohne Kontrazeption (Vigl M et al, Amer J Cardiol 2010;105:538–41).

### Die kombinierte kontrazeptive Pille (KOK)

Nach der WHO-Risikostratifizierung untercheidet man 4 Klassen:

- ▶ WHO-Klasse A: kann ohne Einschränkungen verwendet werden, so auch bei Mitralklappenprolaps oder biskupider Aortenklappe.
- ▶ WHO-Klasse B (Broadly usable): Vorteil überwiegt.
- ▶ WHO-Klasse C (Caution): Nachteil überwiegt meist. Potenzielle Anwenderin muss aufgeklärt werden, dass Alternativen vorzuziehen sind.
- ▶ WHO-Klasse D (Do not use): absolut kontraindiziert bei PHT, LVEF < 30%, Fontan-Patienten, Rechts-Links-Shunt.

### Die Gestagenpille

Cerazette® enthält nur das Gestagen «Desogestrel» und unterdrückt als einzige Minipille auch den Eisprung, wodurch ein doppelter Wirkungsmechanismus entsteht. In Kombination mit Tracleer® (Enzyminduktion) zur Behandlung der PHT ist eine Dosiserhöhung notwendig. Zusätzlich sollte eine Barrier-Methode angewandt werden.

Eine Alternative ist die Mirena IUD. Ihre Wirkung beruht auf der Freisetzung des Gestagens «Levonorgestrel». Mirena® gilt als eine der zuverlässigsten Methoden der Kontrazeption. Cave: Vagale Reaktionen beim Einsetzen der Spirale. Eine Endokarditisprophylaxe braucht es nicht. Tubenligatur: Es muss in Betracht gezogen werden, dass Partner Partnerinnen oft überleben und die Gründung einer neuen Familie planen.

#### Fazit:

- ▶ Kohorten mit angeborenen Herzfehlern nehmen zu, entsprechend gibt es auch mehr Schwangerschaften bei Frauen mit angeborenen Herzfehlern.
- ▶ Geflickt ist nicht geheilt.
- ▶ CAVE: Fontan-Operation, pulmonale Hypertonie, Zyanose
- ▶ Eine gute Beratung ist essentiell
- ▶ Die Frau mit Herzfehler benötigt das Teamwork einer Kontrazeptionsexpertin, eines Kardiologen, eines Anästhesisten und eines Hämatologen und ev. weiterer Experten

### Was bestimmt die Peak Knochendichte bei jungen Frauen?

Die Determinanten, die die Knochendichte bestimmen, sind genetische Faktoren, Hormone (Geschlechtssteroid, IGF 1, mechanische Kräfte (körperliche Aktivität, Körpergewicht) sowie die Ernährung (Vitamin D, Kalzium, Proteine). Auch das Alter bei der Menarche ist mit der Knochendichte verbunden, so Prof. Dr. med. Thierry Chevalley, Genf. Je höher das Alter bei der Menarche, desto höher ist das Risiko für Knochendichteabnahme und Frakturen.

Das Alter bei der Menarche ist stark genetisch determiniert, wie aus Zwilling- und Familienstudien hervorgeht. Die Arbeitsgruppe um Prof. Chevalley testete die Hypothese, dass die Differenzen in der Knochendichte, die mit dem Menarche-Alter zusammenhängen, vor der Pubertät vorbestimmt sein könnten. Sie untersuchten dies in einer Kohorte von gesunden Mädchen, die ab einem Alter von 8 Jahren bis zum 20. Altersjahr beobachtet wurden. Es zeigte sich, dass im Alter von 8 bis 9 Jahren das signifikante altersabhängige Knochenwachstum nicht mit dem Einfluss der künftigen Menarche interagiert. Aus dieser prospektiven Studie ging hervor, dass ein relativer Verzug der Menarche von ca. 2 Jahren, d.h. von 14 Jahren gegenüber 12 Jahren, mit einer signifikanten Abnahme der Flächenknochendichte am Radius und Schenkelhals korreliert ist, die vor und nach Erreichen der maximalen Knochendichte feststellbar war. Bei den umweltbedingten Faktoren kann sich die Ernährung auf die genetischen Faktoren auswirken, die den Zeitpunkt der Pubertät und die Knochenentwicklung steuern. Aus randomisierten Interventionsstudien mit präpubertalen und peripubertalen Mädchen wurde auf eine Wechselwirkung mit der Kalziumzufuhr geschlossen. Bei Probandinnen mit einer Kalziumsupplementation wurde im Vergleich mit der Placebo-Gruppe eine leicht beschleunigte pubertäre Reifung beobachtet. Ferner hat die Dauer und der Zeitpunkt des Beginns einer Kontrazeption einen Einfluss auf skeletale Effekte. Langzeit-Estrogen-Gestagen-Kontrazeption scheint die normale Zunahme des Knochenmineralgehalts zu supprimieren. Nach



Prof. Dr. med. Thierry Chevalley

Abbruch der Kontrazeption ergaben sich grössere Knochendichteverluste und eine geringere Zunahme im Vergleich zu Nichtbenutzern von Kontrazeptiva. Die längerfristige Anwendung von Depo-Provera® (Depot Medroxyprogesteronacetat) ist in der Adoleszenz wegen der negativen Auswirkungen auf die Knochenentwicklung eher nicht zu empfehlen.

### Antiandrogene Ovulationshemmer im Vergleich

Die antiandrogene Wirkung der «Pille» kommt einerseits durch Hemmung der Ovarialfunktion mit verminderter Androgensynthese, andererseits durch kompetitive Hemmung am Androgenrezeptor zustande. Im Zentrum ist der Einfluss auf das Sexualhormon-bindende Globulin SHBG, dessen Konzentration erhöht wird, wodurch eine Abnahme des freien und somit bioverfügbaren Testosteron entsteht.

Die chemische Klassifikation antiandrogen wirkender Gestagene kennt Progesteronderivate, dazu gehören insbesondere das Cyproteronacetat (CPA) und das Chlormadinonacetat (CMA), sowie überraschenderweise auch ein 19-Nortestosteron-Derivat, das Dienogest (DNG). Zu dritten Gruppe gehört das Spirolacton-Derivat Drospirenon (DRSP), so Frau

Dr. med. Katrin Schaudig, Hamburg. Die relative androgene Wirkstärke (Hershberger-Test) nimmt von CPA (100%) über DNG (40%), DRSP (30%) zu CMA (20%) ab. Der Klassiker in der gynäkologischen Praxis ist Akne, die Folge von zuviel Androgenen. In einer Cochrane-Analyse wurden kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) im Hinblick auf inflammatorische und nicht inflammatorische Akne-Läsionen im Gesicht untersucht: KOK mit CMA und CPA verbesserten Akne mehr als DNG. KOK mit CPA verbesserten Akne mehr als KOK mit DNG. KOK mit DNG war effektiver als KOK mit Norgestimat oder NOMAC+E2. KOK mit DRSP war weniger effektiv als KOK mit CPA.



Dr. Katrin Schaudig

SHBG ist ein wichtiges Protein wegen seiner hohen Affinität zu Testosteron, welches nur im freien Zustand biologisch aktiv ist. Östrogene sowie die Gestagene CPA, CMA, DRSP und Dienogest erhöhen die Konzentration von SHBG, während NETA, Desogestrel, Liviella und Levonorgestrel SHBG senken. Die diskrete periphere Insulinresistenz durch KOK wird durch gesteigerte Insulinsekretion kompensiert. Drospirenon (3 mg)/Ethinylestradiol (20 µg) senkt die Insulinresistenz bei hirsuten Frauen mit PCOS signifikant, während die Zugabe von 12.5 mg CPA die Insulinresistenz bei dieser Patientinnengruppe signifikant steigert.

Die geschätzte Inzidenz an tiefen Venenthrombosen pro 10000 Frauen und Anwendungsjahr beträgt für nicht schwangere Nichtanwenderinnen 2, bei Levonorgestrel (Referenz) 5–7; bei Norgestimat und Norethisteron beträgt sie 5–7, bei Gestagen, Desogestrel und Drospirenon 9–12 und bei Etonogestrel und Norelgestromin 6–12. Die Inzidenz mit Chlormadinonacetat, Dienogest und Nomegestrolacetat (E2) muss noch geklärt werden.

Die Referentin stellte abschliessend fest, dass für eine eindeutige Differenzierung der Effekte antiandrogenen Ovulationshemmer die Datenlage unzureichend ist. Es gibt Unterschiede zwischen der suppressiven und der endometrialen Wirkung und vermutlich auch hinsichtlich der antiandrogenen Potenz. Letztere ist ins-

besondere beim CPA vermutlich am stärksten, andererseits wirkt sich dies negativ auf die Insulinreaktivität aus und damit vermutlich auch auf das Gewicht. Ob es nachhaltige Unterschiede bezüglich des Thromboserisikos zwischen den einzelnen antiandrogenen KOK gibt ist unklar. Die Entscheidung für ein Präparat ist letztlich individuell und muss von der Gesamtsituation abhängig gemacht werden.

### Gestagenkontrazeption im Aufwind: Neue Benefits und Produkte

Das Thromboserisiko unter der kombinierten Pille ist ein stets viel diskutiertes Thema, stellte **PD Dr. med. Gabriele Merki** fest. Die Thromboseinzidenz nach der Lidegaard-Reanalyse beträgt für Nichtanwender 3.7/10 000, für Levonorgestrel 7.5/10 000, für DRSP 9.0/10 000, für Drittgenerationsprodukte 11/10 000 und für Desogestrel 2.1/10 000. Das relative Risiko für eine Venenthrombose beträgt für Kombinationspillen mit LNG2.2, mit 3. Generationspillen und Kombinationen mit Drospirenon 3.2–4.4. Die Gestagenverhütung mit Desogestrel hat ein sicheres Risikoprofil, wird aber wegen des unvorhersehbaren Blutungsmuster weniger häufig verschrieben. In Entwicklung ist ein reines Gestagenpräparat, welches 4 mg Drospirenon enthält und in einem nicht kontinuierlichen Regime angewandt wird. Kombinationspräparate enthalten zum Vergleich 3 mg Drospirenon.

Nestoron ist ein Nortestosteronderivat, welches anders als andere Gestagene in die Haut eindringen und so in Form von Gel, Creme, Spray oder Implantat (Vaginalring) appliziert werden kann. Bei oraler Aufnahme wird die Substanz im Magen-Darm-Trakt zersetzt und zeigt keine Wirkung. Es ist stark gestagen und antigonadotrop und zeigt fast keine androgene Partialwirkung.

**Nutzen von Progesteron und anderen Gestagenen in der Neurologie**  
Progesteron ist wichtig bei Hirnverletzungen und Hirnschlag. Es erhöht Vorläuferzellen von Oligodendrozyten, die essentiell für Remyelinisierungsvorgänge im Gehirn, nach Hirnverletzung oder MS sind. Progesteron reduziert das Infarkt volumen und beschleunigt die funktionelle Erholung nach Verschluss der Arteria cerebri media in Mäusen. Nestosteron zeigt ähnlich gute Effekte wie Progesteron hinsichtlich motorischer Erholung und Infarktgröße. Medroxyprogesteronacetat (MPA) zeigt dagegen keine positiven Effekte. Progesteron wird allerdings klinisch kaum eingesetzt.

### Kontrazeption bei Frauen mit Migräne

Die menstruelle Migräne tritt bis zu 2 Tage vor der Menstruation auf und endet spätestens am dritten Tag der Periodenblutung. Typischerweise wird sie nicht von einer Aura begleitet. Der abrupte Östrogenabfall im Serum ist ein Trigger für Migräne. Die Migräne ohne Aura ist mit leicht erhöhtem, diejenige mit Aura mit stark erhöhtem Risiko für einen Hirninfarkt assoziiert. Ethinylestradiolhaltige Verhütungsmittel erhöhen bei Migränikerinnen das Risiko für einen

Hirninfarkt um einen Faktor 5–17. Pillen, die nur Gestagen enthalten, wirken sich oft günstig auf die Anzahl der Migräneattacken aus und erhöhen das Risiko für Hirninfarkt nicht. So reduziert Desogestrel sowohl die Schmerzdauer als auch die Schmerzintensität und die Dauer der Schmerzmedikation signifikant. Ziel der Verhütung sollte bei Frauen mit Migräne sein, eine Methode zu finden, die weder mit einem erhöhten Insultrisiko assoziiert ist, noch den Migräneverlauf ungünstig beeinflusst, schloss die Referentin.

### PCOS: Wie die Kontrazeption optimieren?

Das polyzystische Ovarialsyndrom besteht aus 2 Zuständen und sollte neu benannt werden. Polyzystische Ovarien (PCO) ist nicht gleichbedeutend mit Polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS). 20% der Frauen mit PCO haben ein PCOS. PCO ist aber bei 20% der Frauen mit PCOS abwesend. 20% der Frauen ohne PCOS haben PCO (hypothalamische Amenorrhoe, Adoleszenten, Hyperprolactinämie). Metabolische Assoziationen sind Übergewicht, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipidämie, Typ-2-Diabetes und kardiovaskuläre Krankheit. Alle Phänotypen zeigen Änderungen mit dem Alter, was auf eine Verbesserung der Ovarialfunktion hindeutet, wie die Zunahme der Anzahl regulärer Menstruationszyklen und die Abnahme der Serumandroge werte und der Insulinresistenz anzeigen.

### Rotterdamkriterien für PCOS-Phänotypen:

Es gibt mehrere, verschiedene Phänotypen des PCOS, stellte **Prof. Dr. med. Sven Skouby**, Kopenhagen, fest.

Das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) ist eine komplexe und heterogene Krankheit, die sowohl reproduktive wie auch metabolische Elemente einschliesst. PCOS ist ein weiterer Risikofaktor für tiefe Venenthrombosen, die auch mit dem Alter zunehmen. Es ergibt sich eine schützende Assoziation zwischen KOK und PCOS. Die Rotterdam-Kriterien für PCOS genügen wegen der Heterogenität nicht. Sie gelten für die Vorhersage einer kardiovaskulären Krankheit nicht. Eigentlich sollte es zwei Namen für die PCOS-Phänotypen geben: solche mit primär reproduktiven Konsequenzen und solche mit wichtigen metabolischen Konsequenzen. Übergewicht und Verwendung von KOK gehen mit einer massiven Zunahme der Odds Ratio für tiefe Venenthrombosen einher. Eine spezifische Phänotypisierung, basierend auf der Körpermasse und der Insulinsensitivität, setzt sich bei PCOS-Frauen leicht in ein individuelles proinflammatorisches und thrombogenes Potential, d.h. Thrombophilie, um. Die zur Verfügung stehenden Daten erlauben keine Stellungnahme für die Standardkombination von KOK mit Metformin bei PCOS. Die biologischen Effekte von KOK hängen vom individuellen PCOS-Phänotyp ab. Die Literatur schlägt für Frauen mit PCOS noch keine spezifische Formulierung einer bestimmten oralen Kontrazeption gegenüber einer anderen vor. Aus metabolischer Sicht können Zweitgenerationsprodukte (Ethinylestradiol+Levonorgestrel) nicht empfohlen werden.



Dr. Brigitte Frey Tirri

### Kontrazeption bei HIV-positiven Frauen

Die Prävalenz HIV-positiver Personen in der Schweiz beträgt 0.4% der Bevölkerung zwischen 15 und 49 Jahren. Im Jahre 2015 wurden 83 Neudiagnosen bei Frauen gestellt. Der Test als Screening ist bei Schwangeren sinnvoll. Durch die Einführung der antiretroviralen Therapie (1996) ist eine Revolution in der HIV-Behandlung eingetreten. Die Kontrazeption bei HIV-positiven Frauen besteht v.a. aus Barrieremethoden: Kondom, Femidom, Portioklappe, Diaphragma und «Dental Dam» (Latextücher). Die korrekte Applikation ist dabei entscheidend, Sie dient der Vermeidung der HIV-Übertragung, der Vermeidung einer Ansteckung mit andern sexuell übertragbaren Krankheiten sowie der Verhinderung einer Schwangerschaft, so Frau Dr. med. Brigitte Frey Tirri, KSBL, Liestal.

Bei niedriger Viruslast (<50 Kopien/ml) ist die Ansteckung beim Geschlechtsverkehr sehr gering und hormonale Kontrazeptiva und Spiralen können als Verhütungsmittel verwendet werden.

Dabei müssen den Medikamenteninteraktionen Beachtung geschenkt werden. KOK, Patch und Ring können gemäss WHO mit Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) kombiniert werden (WHO-Klasse 1). Non NRTI und Proteaseinhibitoren werden in der neuesten Ausgabe der medical eligibility criterias der WHO-Klasse 2 zugeordnet.

Für die Notfallkontrazeption gibt es die folgenden 3 Optionen: Levonorgestrel (Norlevo®), und Ulipristalacetat (ellaOne®), beides orale Notfallkontrazeptiva, die beide in der Schweiz in den Apotheken ohne Rezept abgegeben werden. Neben der oralen Kontrazeption ist als dritte Möglichkeit auch das Einlegen einer Kupferspirale möglich, Medikamenteninteraktionen sind bei der Kontrazeption mit Ulipristalacetat und auch bei Levonorgestrel zu beachten. Beide werden, wie ein Grossteil aller Medikamente, über CYP3A4 metabolisiert.

## App «Brust-Selbstcheck»

Drei Schweizer Ärztinnen – zwei Gynäkologinnen und eine Radiologin – haben auf privater Basis eine Brustuntersuchungs-APP entwickelt: Die Erfinderinnen sind Dr. med. Brida von Castelberg, ehemalige Chefärztin der Frauenklinik des Stadtspital Triemli (STZ), KDDr. med. Stephanie von Orelli, die amtierende Chefärztin der Frauenklinik des STZ und Dr. med. Elisabeth Garzoli, Radiologin in Radiologie Südost und Konsiliarärztin im STZ.

Die drei sind überzeugt, dass die Frauen selbst am meisten zur Brustkrebs-Prävention beitragen können. Die App soll mithelfen, dass noch mehr Frauen – auch jüngere – ihre Brust regelmässig selbst kontrollieren. Denn Früherkennung ist für die erfolgreiche Behandlung von Brustkrebs zentral.

Die App zeigt, wie man die Brüste abtasten soll und was bei allfälligen Veränderungen zu tun ist. Ein Alarm erinnert daran, den Check nicht zu vergessen. Der Aufwand für die Brustkontrolle beträgt nur wenige Minuten pro Monat. Wer seine Brust bestens kennt, wird auch Veränderungen frühzeitig bemerken. Die App ist gratis und bietet eine wertvolle Unterstützung bei der sinnvollen Selbstkontrolle.

► red

Die App kann gratis heruntergeladen werden im App Store. Die Android-Version ist in Vorbereitung.

