

WISSEN AKTUELL

SGGG-Hauptthema Hormonale Kontrazeption

gynécologie
suisse

Wann überwiegt der Nutzen das Risiko?

Es ist eine Tatsache, dass Sexualhormone Einfluss auf das Wachstum bestimmter Tumoren und das Gefässsystem haben. Die Antibabypille stand darum von Anfang an im Verdacht, ein Risikofaktor für Brustkrebs und thromboembolische Ereignisse zu sein. 50 Jahre nach der Einführung der Pille und aufgrund zahlreicher neuer verbesserter Produkte gibt es zwar keine Entwarnung, aber doch Argumente, um Frauen bei der Nutzen-Risiko-Abwägung besser zu beraten, wie die Referenten am SGGG-Jahreskongress in Lugano ausführten.

Macht die Antibabypille Krebs? Zahlreiche Studienergebnisse liegen vor, die einen Zusammenhang zwischen der Einnahme synthetischer Sexualsteroiden in der Antibaby-Pille und gynäkologischen Tumoren aufzeigen. Viele Daten sind aber nicht direkt verwertbar, weil sich die Einnahmemodalitäten und die Zusammensetzungen geändert haben. Darauf verwies PD Dr. Dorothea Wunder, Lausanne, beim SGGG. Die Einnahme synthetischer Sexualsteroiden wird früher begonnen, sie werden länger angewendet - in neuen verbesserten Formulierungen.

Viele Zahlen grosse Unsicherheit

Schwierigkeiten in der Interpretation von Studien zu dem Thema sind vorprogrammiert durch die oft lange Latenz von der Einnahme bis zur Krebserkrankung, die altersabhängige Zunahme, ein methodologischer Bias, die multifaktorielle Genese beim Mammakarzinom usw., listete Wunder auf. „In Metaanalysen und der Nurses Health Study ist ein leicht erhöhtes Risiko nachgewiesen worden“ fasste sie zusammen. Eine im Jahre 1996 veröffentlichte Metaanalyse, welche die Daten von etwa 150.000 Frauen aus 54 Studien einbe-

zieht [1], war ausschlaggebend für die International Agency for Research on Cancer (IARC) kombinierte orale Kontrazeptiva im Jahre 1999 als karzinogen einzustufen [2]. Das Risiko sei bis zehn Jahre nach dem Absetzen leicht erhöht, wurde gefunden. Eine Monographie der IARC aus dem Jahr 2007, in der die Ergebnisse von 10 Kohortenstudien sowie 60 Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt 60.000 Teilnehmerinnen ab dem Jahr 2000 einbezogen sind, kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass das RR für die Anwendung oraler Kontrazeptiva in Abhängigkeit des Einnahmemodus erhöht ist (1,25–3,3; [3]). Auch hier war der Effekt besonders bei Frauen unter 35 Jahren festzustellen, die mit der Einnahme vor dem 20. Lebensjahr begonnen haben.

Die Women's-CARE (Contraceptive and Reproductive Experiences)-Studie [4] hingegen mit mehr als 9000 Teilnehmerinnen konnte keinen Zusammenhang zwischen der Anwendung oraler Kontrazeptiva und einem erhöhten Brustkrebsrisiko nachweisen. In dieser Studie waren auch 2500 Frauen mit einem Einnahmebeginn unter 20 Jahren eingeschlossen. Möglicherweise ist dieses Ergebnis zumindest zum Teil auf den Einsatz neuerer Formulierungen zurückzuführen. Auch die Oxford-Family-Planning-Studie kam nach der Analyse von 17.000 Fällen nicht zum Ergebnis einer Risikoerhöhung für Brustkrebs [5].

Faktoren die Risiko erhöhen

Für die meisten Frauen überwiegt der Nutzen das Risiko. Allerdings gelte es, Faktoren für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko in besonderen Situationen zu beachten, sagte Wunderlich:

1. Status nach Mammakarzinom - laut WHO eine absolute KI inklusive Mirena, keine Einschränkung für Kupferspirale. Auch bei aktuellem Mammakarzinom keine hormonelle Antikonzeption.

Fetales Steroid (wieder) entdeckt

Nach Estone, Estradiol, Estriol wird ein weiteres natürliches Estrogen, E4 Estretol, auf seine Tauglichkeit zur Antikonzeption und in der HRT untersucht. Es ist ein human- und Schwangerschaftsspezifisches Hormon, das in der fetalen Leber produziert und später physiologischerweise unterdrückt wird. Herjan Coelingh Benink, CEO von Pantarhei Bioscience NL erläuterte, warum in der Pille überhaupt eine Estrogenkomponente sein muss: Progesteron alleine kann zu Blutungen, Amenorrhoe, einem Estrogen-Defizit und geringerer kontrazeptiver Wirksamkeit führen.

E4 Estretol hat eine Halbwertszeit von 28 Stunden. Der reife Fetus produziert 3 mg/d, in einer Dosierung oral von 50-60 mg entspricht das der Exposition beim Fetus. Die Bioverfügbarkeit ist aufgrund der langen Halbwertszeit gut. Estretol ist ein Estrogen-Agonist für Vagina, Uterus und Endometrium, Knochen und Gehirn. Für die Brust wirkt es als Estrogen-Antagonist. Bislang erwies es sich als sicher. Mögliche Indikationen sind Kontrazeption, HRT, Osteoporose und Brustkrebs. Die Dosisfindungsstudien sind teilweise abgeschlossen. Estretol kann in Kombination mit Desogestrel die Ovulation wirksam unterdrücken.

Erhoffte Vorteile:

- ▶ Sicheres neues natürliches Estrogen
- ▶ Weniger Nebenwirkungen
- ▶ Weniger Interferenz mit Leberfunktion
- ▶ Weniger Gallenblasenprobleme
- ▶ Keine Erhöhung thromboembolischer Ereignisse
- ▶ Schutz vor Brustkrebs
- ▶ Keine Verschmutzung der Umwelt mit Chemie

2. Positive Familienanamnese für Mammakarzinom: Pille erlaubt nach WHO. Mutation BRCA2 keine KI für niedrigdosierte Pille, BRCA1 evtl. leicht erhöhtes Risiko.

3. Proliferative Mastopathien mit zellulären Atypien und negativer Familienanamnese kann Risiko erhöht sein, bei positiver FA ist es erhöht. ACOG erlaubt auch hier kombinierte und gestagenhaltige Kontrazeptiva.

Diskutiert und untersucht wird aktuell auch, ob durch den Einsatz von Estradiol plus Dienogest das Risiko weiter abgesenkt werden kann. In der aktuellen Überwachungsstudie nach Markteinführung (Qlaira®-Studie) werden 2479 Patientinnen und fast 20000 Frauen in Beobachtungsstudien nachverfolgt. Bislang sind keine Fälle von Brustkrebs in Phase-II oder III berichtet worden.

Thromboembolie-Risiko

Die hormonale Antikonzeption ist mit einem um das 2–4-fach erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse assoziiert. Vor der Verordnung sollte bei vorbelasteten Frauen mit Risikofaktoren und über 40jährigen immer eine kardiovaskuläre Evaluation erfolgen. Einen entscheidenden Einfluss hat auch die Gestagenkomponente. „Progesteron ist für alle Gefäße ein Risikofaktor“, betonte Dr. Ana Godinho Oliveira Lourenco aus Genf. Sehr niedrig dosierte kombinierte Pillen, zum Beispiel Mirelle® von Bayer oder Minesse® von Wyeth haben hier Vorteile.

Reine Gestagenpräparate (Minipillen) wären eine Option, sind für viele Frauen aber ungeeignet, insbesondere für Jugendliche oder Frauen mit unregelmäßigem Tagesablauf, da sie nur ausreichend kontrazeptiv sind, wenn sie ganz regelmässig eingenommen werden [6]. In verschiedenen Studien wurde allerdings die zuverlässige Ovulationshemmung der reinen Gestagenpille mit Desogestrel nachgewiesen (Cerazette®), ihre Sicherheit entspricht der der kombinierten oralen Kontrazeption. Die Wirkung auf den Zervikalschleim entspricht der Minipille, auf das Endometrium wirkt sie atrophisierend, was einem zusätzlich kontrazeptiven Effekt entspricht. Drospirenon (z.B. Yaz®, Yasminette®) konnte mit einer Liste von Vorteilen werben und wurde rasch die meistverschriebene Pille in Europa und der Schweiz. Dann aber traten erste Fälle mit Thromboembolie und Lungenembolie auf, wodurch die Einstufung „genauso riskant wie andere Pillen“ erfolgte.

Eine immer wieder gestellte Frage ist, ob ein anderes Estrogen in Kombinationspräparaten etwas bringen würde? Dienogest ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Gestagene, der nicht wie üblich kombiniert mit Ethinylestradiol, sondern zusammen mit Estradiolvalerat zur Empfängnisverhütung verwendet wird (Qlaira®). In einer aktuellen Vergleichsstudie mit Ethinylestradiol/Levonorgestrel hatte diese Kombination einen minimalen Einfluss auf Stoffwechsel- und Hämostase-Parameter und eine günstigere Wirkung auf Lipid-Marker als die Vergleichs-Pille [7]. Ob natürliche Estrogene niedrig dosiert aber mit mehr progestivem Effekt Vorteile bringen, wird sich noch zeigen (s. Kasten).

▼ SMS

Quelle: SGGG Tagung in Lugano vom 23.-25. Juni 2011

Literatur:

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996) Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 347(9017):1713–1727
2. IARC (1997) Hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy. IARC Monographs on The Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2007) Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 91:1–528
4. Kahlenborn C et al (2006) Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 81(10):1290–1302
5. Vessey M, Painter R (2006) Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer* 95(3):385–389.
6. Julen O, Dubuisson JB, Lourenço AG: Which contraception for women with increased risk of venous thromboembolism?. *Rev Med Suisse*. 2011 Feb 9;7(281):351-4, 356
7. Junge W et al.: Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. *Clin Drug Unter*. 2011 Aug 1; 31 (8)