

Verhütungsmethoden in der Zukunft

Was gibt es Neues in der Kontrazeption?

Es lassen sich zwei grosse Entwicklungslinien unterscheiden: zum einen die Weiterentwicklung der hormonalen Kontrazeption und zum anderen die Entwicklung nicht hormoneller Methoden.

Deux tendances de développement dominantes peuvent être distinguées: d'une part la poursuite du développement de la contraception hormonale et d'autre la mise au point de méthodes non hormonales.

Bei der hormonalen Kontrazeption lassen sich folgende Differenzierungen vornehmen:

Die Einführung neuer Substanzen

Die „klassischen Bestandteile“ sind die synthetischen Östrogene und Gestagene der „ersten bis vierten Generation“.

Relativ neu ist die Verwendung des natürlichen Estradiols in Kombination mit Dienogest (4-Phasen-Schema) und Nomegestrolacetat (1-Phasen-Präparat). Diese Präparate (Qlaira®, Zoely®) sind bereits eingeführt.

In Indien wird ein selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator (SERM) mit dem Namen Centchroman zur Kontrazeption verwendet, der in den ersten 12 Wochen 2-mal wöchentlich und dann 1-mal wöchentlich angewendet wird. Es ist unwahrscheinlich, dass dieses Präparat nach Europa kommt.

Interessanter ist wohl die Entwicklung eines anderen SERMs, nämlich das Estetrol, welches in Kombination mit verschiedenen Gestagenen entwickelt wird.

Estetrol ist ein menschliches Sexualsteroid aus der fötalen Leber mit folgenden Eigenschaften:

- Schwaches Östrogen (18-mal weniger aktiv als EE)
- gehört zur Familie der selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs)
- scheint weniger Nebenwirkungen kardiovaskulär zu haben (in particular vascular); hat eventuell einen protektiven Effekt auf die Brustdrüse
- keine Stimulation der SHBG-Produktion
- Phase IIA: 20 mg E4 mit 150 mcg Desogestrel ist ovulationshemmend mit einem akzeptablen Blutungsmuster

Im Moment sind Kombinationen mit Levonorgestrel und Drospirenon in der Phase 3.

Auf Seiten der Gestagene ist eine schon länger bekannte Verbindung das Nestoron, welches vom Population Council entwickelt wurde.

Nestoron ist ein 19-Norprogesteron-Abkömmling mit einem neutralen metabolischen Profil. Es bindet fast exklusiv an den Progesteronrezeptor und hat die stärkste antiovulatorische Wirkung aller bisher verfügbaren Gestagene.



Prof. em. Dr. med.
Johannes Bitzer
Basel

Kontrazeptiv wirksam ist die Substanz bei niedrigen Dosen, und sie kann nicht oral, aber via transdermaler Applikation, subdermal als Implantat oder als vaginaler Ring zur Anwendung kommen (siehe weiter unten).

Die Selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRMs)

Diese Substanzgruppe hat eine zunehmend grosse Bedeutung in der Gynäkologie.

SPRMs wirken auf die Isoformen des Progesteronrezeptors entlang eines Kontinuums von agonistischen, gemischten und antagonistischen Effekten.

Überall, wo Progesteron wirksam wird, finden sich deshalb Anwendungen. In Bezug auf den Menstruationszyklus bedeutet das eine Hemmung der folliculären Reifung, des LH-Anstiegs und der Ovulation sowie eine Beeinträchtigung der Lutealfunktion. Im Rahmen einer Schwangerschaft können diese Verbindungen zum Schwangerschaftsabbruch, zur Cervixreifung und zur Geburtseinleitung verwendet werden.

Die wichtigsten derzeit zur Verfügung stehenden Substanzen sind Mifepriston und Ulipristal.

Mifepriston und Ulipristal haben folgende gemeinsame Wirkungen:

- Beide unterdrücken und verzögern dosisabhängig die Ovulation; sie können als Notfallkontrazeption verwendet werden.
- Bei täglicher Einnahme wirken diese Substanzen ovulationshemmend, ohne die endokrine Funktion der Ovarien zu hemmen.
- Eine Amenorrhoe wird bei 50 bis 80% der Frauen beobachtet.

Hier bietet sich ein künftiger Einsatz im Sinne einer östrogenfreien Kontrazeption. Allerdings sind weitere Untersuchungen zur endometrialen Wirkung nötig, insbesondere bei Langzeitanwendung.

Bei Ulipristal wurden ein folgender Zusatznutzen bzw. therapeutische Wirkungen nachgewiesen:

- Reduktion von Myomen (Volumen)
- Reduktion von myombedingten Blutungen

Weitere interessante mögliche künftige Indikationen könnten die Endometriose und das prämenstruelle Syndrom sein.

Aufgrund von Untersuchungen an Brustgewebe gibt es Hinweise für eine mögliche protektive Wirkung gegenüber dem Mammakarzinom und eventuell auch in Bezug auf das Endometrium und Ovarialkarzinom.

Neue Anwendungsmodi und Kombinationen

Der künftige Trend geht bei den kombinierten hormonellen Kontrazeptiva eindeutig in die Richtung der Langzeitanwendung bzw. der Verkürzung des hormonfreien Intervalls, da gezeigt werden konnte, dass damit die Effizienz und die Verträglichkeit verbessert sowie die „Hormonentzugssymptome“ wie Kopfschmerzen oder Unterbauschmerzen reduziert werden können.

Kombinationen von KHK betreffen die Zugabe von Folsäure und Vitaminpräparaten sowie Nahrungsmittelergänzungen, vor allem in Regionen mit endemischem Mangel an bestimmten essenziellen Bestandteilen der Nahrung.

Neue nicht orale hormonelle Präparate

Vaginalringe: Vaginalringe mit Östradiol anstatt EE sind in Entwicklung. Sie bieten die Vorteile des natürlichen Östrogens mit einer transvaginalen Applikation und sollten deshalb zumindest theoretisch das geringste Thromboserisiko haben.

Der nestoronhaltige Vaginalring gibt 15 mcg EE und 150 mcg Nestoron pro Tag ab. Der gleiche Ring wird für 1 Jahr verwendet und alle 3 Wochen entfernt mit nachfolgend einer Woche Pause. Ausserdem wird es einen progesteronhaltigen Ring geben (10 mg Progesteron für 3 Monate)

Implantate: Nestoronhaltige (2 Jahre wirksam) und nomegestrolhaltige (1 Jahr wirksam) Implantate sind in der Entwicklung, teilweise in Phase 2.

IUDs: Eine Kombination von Multiload und Implanon ist in Entwicklung, wobei der Stamm des Multiload Frames Etonogestrel abgibt mit einer voraussichtlich 3-jährigen Wirksamkeit.

Eine weitere Möglichkeit wäre die Entwicklung eines IUDs mit Ulipristal.

Gels und vaginale Produkte: Dabei geht es um die Kombination von Schwangerschaftsverhütung und dem Schutz vor STIs, besonders HIV. Die Kombination eines neuen Spermizids mit LNG und Tenofovir gibt Anlass zu verhaltenem Optimismus.

Neue Konzepte und Entwicklungslinien

Sie umfassen die folgenden 3 Aspekte:

Vakzination: Entlang der reproduktiven Kaskade lassen sich zahlreiche Angriffspunkte für die immunologische Kontrazeption finden. Am erfolgversprechendsten scheinen Antikörper gegen Beta-hCG zu sein, da dieses reproduktive Signal einmalig im Körper ist, was eine spezifische immunologische Antwort erleichtert.

Kontrazeption für den Mann: Die Kombination von Testosteron (Injektionen) und einem Gestagen (Implantat) hat die besten Resultate erzielt. Die weitere Entwicklung (Gemeinschaftsprojekt von Schering und Organon) wurde im Rahmen verschiedener Merger abgebrochen.

Genomische und proteomische Kontrazeption: Ziel ist es, die Transkription bzw. Translation der Gene zu hemmen, welche die Reproduktion regeln. Dabei geht es um Enzyme, Rezeptoren und Co-Faktoren, die spezifisch für die Eizelle und/oder die Spermien sind (Regulatoren der Meiose der Eizelle, Faktoren der Spermienmobilität etc.).

Prof. em. Dr. med. Johannes Bitzer

Schützenmattstrasse 54
4051 Basel
Johannes.Bitzer@usb.ch

Take-Home Message

- ◆ Bei den hormonalen Verhütungsmethoden gibt es neue interessante Substanzen:
 - Estetrol, ein SERM, scheint weniger kardiovaskuläre Nebenwirkungen und einen potenziellen protektiven Effekt auf die Brust zu zeigen
 - Ulipristal, ein SPRM, ist ebenfalls bei Myomen und Endometriose wirksam
 - Der künftige Trend bei den kombinierten hormonalen Kontrazeptiva geht in Richtung Langzeitanwendung bzw. Verkürzung des hormonfreien Intervalls
- ◆ Bei den nicht hormonalen Verhütungsmethoden gibt es interessante alternative Ansätze:
 - Vakzination
 - Kontrazeption für den Mann
 - genomische und proteomische Kontrazeption

Message à retenir

- ◆ En ce qui concerne les méthodes contraceptives hormonales, il y a de nouvelles substances intéressantes:
 - Estetrol, un SERM, semble d'entraîner moins d'effets secondaires cardiovasculaires et de montrer un effet protectif sur les seins
 - Ulipristal, un SPRM, est également efficace en cas de myomes et d'endométriose
 - Les tendances de la contraception hormonale combinée sont l'application à longue durée et la réduction de l'intervalle sans hormones
- ◆ En ce qui concerne les méthodes contraceptives sans hormones, il y a des techniques alternatives intéressantes:
 - vaccination
 - contraception pour l'homme
 - contraception génomique ou protéomique