

# ONKOKONTRACEPCIJA

Mario Podgajski, KB Merkur, Zagreb

# ONKOKONTRACEPCIJA - ČINJENICE

- UČESTALOST pacijentica (iz)liječenih od neoplazmi u ukupnoj populaciji 4%
- 17% novootkrivenih neoplazmi žena su ginekološkog porijekla
- **Najčešće lokalizacije** neoplazmi žena generativne dobi:
  - **dojke** - drugi po redu uzrok smrti u žena oboljelih od karcinoma
  - **štitnjača, melanomi, debelo crijevo i vrat maternice.**
- 90% žena mlađih od 50 godina s dijagnosticiranim neoplazmama očekivano preživi više od 5 godina
- ⬆️ QoL - REPRODUKCIJSKO ZDRAVLJE

# ONKOKONTRACEPCIJA - ČINJENICE

- **Primarno sijelo i lokalizacija** bolesti ⇒ lezija reproduktivnog sustava;
  - direktno; izazvanom samom bolešću
  - indirektno; zbog jatrogenog endokrinološkog poremećaja i/ili oštećenje ovarija
- **CILJEVI**;
  - očuvanje **plodnosti** pacijentica,
  - očuvanje **seksualnosti**,
  - **planiranje obitelji** (kontracepcija, prekonceptijsko savjetovanje i optimizacija aktualne i buduće trudnoće)
- Neželjena trudnoća često je **komPLICIRANA**;
  - poremećenim općim zdravstvenim stanjem žene,
  - teratogenim utjecajem terapije,
  - odlaganjem liječenja primarne bolesti (neoplazme).

# ONKOKONTRACEPCIJA - ČINJENICE

- 50% liječenih onkoloških bolesnica navodi kako **kontracepcija ne odgovara njihovim fertilnim nastojanjima**
- Mogući **potencijalni rizici kontracepcije** onkoloških bolesnica mogu znatno **limitirati kontracepcijski izbor**.
- **Kontracepcijski je cilj vrlo često u drugom planu**, iza primarne brige i skrbi o osnovnoj bolesti ⇒ ZABLUDE;
  - aseksualne (!?).
  - minoran interes o reprodukcijским željama (u ranijoj fazi liječenja i nadzora)
  - s prolaskom vremena njihovi se reprodukcijски interesi znatno promijene.
- Samo 50% onkoloških pacijenica u dobi od 15-44 godine dobije informaciju o dugoročnim učincima (nuspojavama) primjenjene terapije, odnosno o poremećenom reprodukcijom potencijalu\*

# ONKOKONTRACEPCIJA - ČINJENICE

- Rizici neželjene trudnoće ⇒ NISU TEMA
- Liječnici /pacijentice; često precjenjuju rizik od manjka/gubitka reproduktivnog potencijala.
- **SAD** = 50% neplaniranih trudnoća.
  - Među kroničnim je bolesnicama (**onkološkim**) ta je stopa i veća zbog;
    - njihove **neodlučnosti**,
    - **manjka adekvatnog savjetovanja** i
    - **nedostatnog znanja** o dostupnim kontracepcijskim metodama.
- **Europa**; u klinikama za adolescentnu onkologiju u 2/3 pacijentica nije diskutirano;
  - o trudnoći, kontracepciji, njenim mogućnostima prednostima i rizicima\*

\* Laurence V Rousset-Jablonski C. Contraception and cancer treatment in young persons. Adv Exp Med Biol.2012:732:41-60.

# ONKOKONTRACPCIJA - ČINJENICE

- **15%** pacijentica s liječenom neoplazmom dojke dobilo **pisanu informaciju** o kontracepciji \*
- **21%** samo **usmeni savjet** o toj temi prije početka liječenja osnovne bolesti.\*
- ↓ osjetljivost i educiranost zdravstvenog osoblja ⇒ uglavnom barijerne kontracepcijske metode.

\* Valle J, Clemons M, Hayes S, Fallowfield L, Howell A. Contraceptive use by women receiving chemotherapy for breast cancer. *Breast.* 1998;7:143-9.

# ONKOKONTRACPCIJA - NAČELNA PREPORUKA -

- **IZBJEGAVATI TRUDNOĆU:**
  - **12 mj.** od završenog liječenja u onkoloških bolesnica ako prethodno primijenjeno kirurško ili medikamentozno liječenje šteti trudnoći. (\*)
    - Čak i ako takva rana trudnoća ne utječe na izlječenje/preživljenje, vrlo često znatno remeti plan liječenja i nadzora onkološke pacijentice. (\*\*, \*\*\*)
  - **2-5 godina** u slučaju **hormonski ovisnih malignih tumora**, zbog velikih rizika recidiva. (\*\*)

\* Schwarz EB, Hess R, Trussell J. Contraception for cancer survivors. *J Gen Intern Med* 2009;24 Suppl 2:S401-6

\*\* Helewa M, Irvessque P, Provencher D, Lea RH, . Rosolowich Y Shapiro HM. Breast cancer' pregnancy, and breastfeeding- *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24:164-80. quiz 81-4.

\*\*\* Cvancarova M, Samuelsen SO, Magelssen H' Fossa ,SD. Reproduction rates after cancer treatment: experience from the Norwegian radium hospital. *J Clin r, Oncol.* 2009;27:334-43.

# PREKID PLODNOSTI U PACIJENTICA S NEOPLAZMOM

- **Kemoterapija, radioterapija i adjuvantna terapija** ⇒ oštećuju menstr. i ovarijski ciklus
- **10-50%** ↓ **oplodni potencijal** nakon kemoterapije, ovisno o **tipu i protokolu** davanja, te **dobi bolesnice** (\*)
- **AMENOREJA** (ne uvijek ireverzibilna)
  - **50% žena mlađih od 35 godina**, nakon što prethodno postanu amenoroične zbog kemoterapije, kasnije spontano opet uspostave menstruacijski ciklus.
  - Nakon kemoterapije **opetovana reanaliza endokrinološkog reprodukcijskog statusa** (zbog onih što žele, ali i onih što ne žele zanijeti)
    - **FSH i AMH, AFC (\*\*)**

\* Cvancarova M, Samuelsen SO, Magelssen H, Fossa SD. Reproduction rates after cancer treatment: experience from the Norwegian radium hospital. *J Clin Oncol*. 2009;27:334-43.

\*\* Lie Fong S, Laven JS, Hakvoort-Cammel FG, Schipper I, Visser JA, Themmen AP. et al. Assessment of ovarian reserve in adult childhood cancer survivors using anti-Mullerian hormone' *Hum Reprod*. 2009 ;24:982-90

# KEMOTERAPIJA I ADJUVANTNA TERAPIJA - UTJECAJ NA GONADE -

- **Oštećenje gonada kemoterapijom je progresivno, ireverzibilno i pod direktnim utjecajem;**
  - **dobi** pacijentice,
  - **vrsti terapije**, te
  - kumulativnoj primijenoj **dozi**. (\*)
- **Alkilirajući kemoterapeutici (*kategorija D*) jače su gonadotoksični u usporedbi sa ciklus-specifičnim lijekovima.**
  - busulfan, melfalan, ciklofosfamid, cisplatin, klorambucil, mustin, karmustin, lomustin, vinblastin, citarabin i prokarbazin. (\*\*)

\* Blumenfeld Z, Avivi I, Ritter M, Rowe JM. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women. *J Soc Gynecol Investig* 1999;6:229-39.

\*\* Simon B, Lee SJ, Partridge AH, Runowicz CD. Preserving fertility after cancer. *CA Cancer J Clin*. 2005 ;55 :211-28. quiz 63-4.

# KEMOTERAPIJA I ADJUVANTNA TERAPIJA - UTJECAJ NA TRUDNOĆU -

- **Teratogeni i na trudnoću poremećujući** učinak lijekova;
  - iz **skupine D**; imaju rizik za fetus, ali se mogu ordinirati kad je potencijalna dobrobit veća od rizika fetalnih komplikacija
  - iz **skupine X** kontraindicirani su u trudnoći, ali i onih koje su moguće potencijalno trudne. (\*) **U takvih je žena sigurna kontracepcija prioritet !**
- **PAŽNJA;**
  - agonisti GnRh u kombinaciji s kemoterapijom (kategorije D i X) s ciljem prevencije smanjenja ovarijske rezerve.
  - desenzitiziraju hipofizu i reverzibilno „gase“ ovarijsku funkciju,
  - nakon prekida ⇒ **reafirmacija „uspavane“ hormonske osovine**
  - ↑↑ rizik neželjene trudnoće.

**OBAVEZNO kontracepciju uvesti prije planiranog ukidanja terapije aGnRH.**

\* Administration FD. editor. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation label ing. Federal Register 2008;23 : <http://federalregister.gov/r/0910-AF 11> .

# RADIOTERAPIJA -1 –

## - UTJECAJ NA GONADE -

- Primijenjena radioterapijska doza u liječenju malignoma (**3.000 - 7.000 cGy**) uništava
  - **oocite**
  - **trudnoću u razvoju**
- Doza **<200 cGy uništi 50% ukupnog** preostalog „poola” oocita.
- **Uništenje gonada radioterapijom**; (zbog direktnog i/ili indirektnog izlaganja gonada radioterapiji)
  - tranzitorno ili
  - trajno
- **PREVENCIJA**; u mladih što žele roditi, **gonade bi se trebale zaštititi** od direktnog izlaganja radioterapiji (**zaštita jajnika ili redukcija polja zračenja**). (\*)

# RADIOTERAPIJA -2-

## - UTJECAJ NA TRUDNOĆU -

- Max. prihvatljiva kumulativna doza zračenja u trudnoći = 5 cGy.
- Učinak radijacije u periodu implantacije i organogeneze; princip „**SVE ILI NIŠTA**“.  
(Dakle, ili se dogodi kompletno uništenje ploda ili se pak ništa ne dogodi.)
- **Kasnije u trudnoći** može izazvati:
  - smrt fetusa,
  - kongenitalne anomalije,
  - poremećaj razvoja mozga ⇒ mentalna retardacija,
  - IUGR i ostale anomalije. (\*, \*\*)
  - Ali i bez efekta na fetalni rast i razvoj. (\*\*)

\* Arnon J, Meirow D, Lewis-Roness H, Omoy A. Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. *Flum Reprod Update*. 2001;7:394-403.

\*\* Lishner M. Cancer in pregnancy. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 3:31-6.

# **ODLUKA O POTREBI KONTRACEPCIJE I IZBOR - PITANJA**

- **POTREBNA / NEPOTREBNA?**
- **KRATKOTRAJNA / DUGOTRAJNA / TRAJNA?**
- **REVERZIBILNA / IREVERZIBILNA?**
- **ODABIR METODE / NAČINA PRIMJENE?**

# IZBOR KONTRACEPTIVA U ONKOLOŠKIH PACIJENTICA

- **3 MODELA ODABIRA OPTIMALNE METODE** u onkoloških pacijentica, ovisno o;

- 1. HORMONSKOM SADRŽAJU, odnosno BEZ NJEGA**
- 2. KVALIFIKACIJI OMJERA RIZIKA I DOBROBITI**
- 3. POUZDANOSTI I TRAJANJU KORIŠTENJA**

- **Integracija** sva tri modela = ključ je **optimizacije** metode.
- Odluku o izboru uglavnom bazirati na;
  - preferenciji pacijentice i
  - medicinskoj kvalifikaciji rizika i dobrobiti.
- Na odabir će utjecati i **hormonski sastav**, planirano **trajanje korištenja** i konačno, kontracepcijska **pouzdanost**.

# MODEL 1; HORMONSKI SADRŽAJ

- HORMONSKA je kontracepcija kontraindicirana u malignoma s **pozitivnim hormonskim receptorima**.
- Kod OSTALIH se može koristiti na individualnoj bazi, ovisno o;
  - **tipu malignoma**
  - **sijelu malignoma**
  - **tijeku bolesti**
- Dijeli se na;
  - **kombiniranu (E+P) hormonsku kontracepciju** i
  - **progesteronsku kontracepciju**

# KOMBINIRANA (E+P) HORMONSKA KONTRACENCIJA

- pilule
- transdermalni naljepci
- vaginalni ring
  
- Može se primjenjivati, osim kad za takav oblik kontracepcije postoji jasna kontraindikacija, npr. kod:
  - malignoma dojke, endometrija ili ostalih estrogen i/ili progesteron ovisnih tumora. (\*)
- **Kontraindicirana** je i kod
  - **aktualnog venskog tromboembolizma (VTE)** ili
  - **povećanog rizika za ponavljajući VTE**

# PROGESTERONSKA HORMONSKA KONTRACEPCIJA

- pilule
- depot injekcije medroksiprogesteron acetata (DMPA) svaka 3 mjeseca,
- intrauterini uložak sa levonorgestrelom (LNG-IUD),
- potkožni implantat s etonogestrelom
  
- **KONTRAINDICIRANA** je u;
  - **estrogen-progesteron hormonski receptor pozitivnih** neoplazmi dojke i ostalih malignoma pod potencijalnim neželjenim spolno-hormonskim utjecajem.
  - **IZNIMKA**;
    - kada dobrobiti ovakve metode kontracepcije znatno prevažu potencijalne rizike.  
(Model 2)

# NEHORMONSKE METODE KONTRACEPCIJE

- **bakrom obloženi intrauterini ulošci (Cu-IUD)**
  - očekivana stopa nedjelotvornosti u 0,8% korisnica
- **prirodne i/ili simptotermalne metode kontracepcije**
  - očekivana opisana stopa neuspjeha 22-24%
    - jer su menstruacijski ciklusi kemoterapijom liječenih žena neredoviti. (\*)
- **barijerne metode** - relativno zadovoljavajuće i prihvatljive samo privremeno, i to u dobro motiviranih pacijentica.
- **sterilizacija** - djelotvorna ali ireverzibilna.
  - Kod oboljelih žena s primarnom operacijom malignoma u abdomenu, poželjno ju je učiniti **u istom aktu**.
- **vazektomija partnera**, u stabilnih veza.

\* Association of Reproductive Health Professionals (ARHP). *Choosing a birth control method*, 2011. Washington, DC: Association of Reproductive Health Professionals; 2011. p. 2011.

# MODEL 2; MEDICINSKA PROCJENA RIZIKA I DOBROBITI

- Prema američkom Centru za kontrolu bolesti i prevenciju (CDC) kontraceptivi se grupiraju u **4 skupine**;
  1. **NEMA KONTRAIKCIJE** za određenu kontracepcijsku metodu
  2. **PREDNOSTI** odabrane kontracepcijske metode **PREVAŽU NAD** dokazanim **RIZICIMA**
  3. dokazani potencijalni **RIZICI PREVAŽU PRED** očekivanim **DOBROBITIMA**
  4. određena kontracepcijska metoda **APSOLUTNO JE NEPRIHVATLJIVA**
- CDC - medicinski procijenjena kvalifikacija rizika/dobrobiti za kontracepcijsku primjenu u onkoloških bolesnica (**US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use – USMEC**) taksativno za:
  - rak dojke,
  - gestacijsku trofoblastičnu bolest,
  - rak vrata maternice, endometrija, jajnika,
  - rak jetre,
  - duboke venske tromboze (DVT) i
  - anemiju uzrokovanu manjkom željeza.

# MODEL 2; TIP NEOPLAZME – npr. ZA RAK DOJKE

- **HORMONSKA KONTRACEPCIJA ⇒ APSOLUTNO JE NEPRIHVATLJIVA (kategorija 4)**, bez obzira na receptorski status.
  - O sigurnosti korištenja **HORMONSKIH** kontraceptiva za **estrogen i/ili progesteron receptor negativni** rak dojke nema sigurnih dokaza, te se stoga u tih pacijentica ista **NE PREPORUČA**.
- U žena **bez recidiva nakon 5 godina hormonska kontracepcija postaje kategorija 3**. (\*)

*\* American College of Obstetricians, Gynecologists Committee on Gynecologic Practice, Long- Acting Reversible Contraception Working Group. ACOG Committee opinion no. 450: increasing use of contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy. Obstet Gynecol, 2009;114:1434-8.*

# MODEL 2;

## PITANJA U VEZI S NEOPLAZMOM

- tiču se mogućih:
  - **pozitivnih nekontracepcijskih dobrobiti**,
    - npr. potencijalna dobrobit kod onkoloških bolesnica s **trombocitopenijom** uključuje  smanjenje obilnosti menstrualnih krvarenja i simptoma ovisnih o menstrualnom ciklusu.
  - **nuspojava primjene** nekog kontracepcijskog sredstva/metode.
    - tromboze,
    - rizik infekcije kod postavljanja (IUD),
    - interakcija s ostalim primijenjenim lijekovima,
    - poremećena apsorpcija oralno primijenjog sredstva  
(npr. zbog malapsorpcijskog sindroma)

Svaki od tih problema može biti **kronični** ili **tranzitoran**.

# TROMBOCITOPENIJA -1-

- izazvana kemoterapijom ⇒ inicira ili pojača već postojeća normalna maternična krvarenja, posebno ako doba najvećeg pada trombocita koincidira s dobom očekivane menstruacije.
  - **ciklički oralni hormonski** kontraceptivi ⇒ pozitivan rezultat,
    - ali uz regulaciju režima uzimanja na način da se izbjegnu očekivana menstrualna krvarenja u vrijeme očekivanog tranzitornog pada trombocita. (\*)
  - **nepredvidljiva i/ili produljena trombocitopenija**, prvi izbor = **monofazni kombinirani oralni kontraceptiv** (\*)
- *NAPOMENA;*  
*Općenito, cikličko uzimanje kombiniranih oralnih hormonskih kontraceptiva (ili isto u produljenom režimu uzimanja), naljepaka, prstena, implantata ili LNG-IUD-a, očekivano rezultira oskudnijim krvarenjima, ali kod produljenog uzimanja može očekivano izazvati oskudna intermenstrualna krvarenja - „spotting“.*

\* Laurence V, Gbolade BA, Morgan SJ, Glaser A. Contraception for teenagers and young adults with cancer. Eur J Cancer, 2004;40:2705-16.

# TROMBOCITOPENIJA -2-

- **Depot-medroksiprogesteron acetat (DMPA)**

- **može izazvati amenoreju** (u 45% onkoloških pacijentica s trombocitopenijom), ali
- ne reducira udio korisnica s obilnijim krvarenjima koji ostaje cca 20%.  
↑↑ rizik pojave hematoma na mjestu intramuskularne primjene u vrijeme trombocitopeničnih epizoda. (\*\*)

- **Intrauterini uložak obložen bakrom (Cu-IUD)**

- produljuje trajanje i povećava obilnost krvarenja (za 50%).
- iako u zdravih žena ne snižuje značajno hemoglobin, OPREZ u onkoloških pacijentica s trombocitopenijom!! (\*\*)

\* Meiorow D, Rabinovici J, Katz D, Or R, Shufaro Y, Ben-Yehuda D. Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depot-medroxyprogesterone acetate. *Cancer*, 2006;107:1634-41.

\*\* *Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. MMW Rep 2010;59.*

# TROMBOZA - 1 -

- Neoplazme **4,1 puta povećavaju rizik od duboke venske tromboze (DVT)** u usporedbi s normalnom populacijom;
  - direktno ⇒ utjecaj na sintezu trombina ili
  - Indirektno ⇒ aktivacija sustava koagulacije. (\*)
- Uz primjenu kemoterapije taj rizik raste na **6,5 puta**, ali i više, ovisno o
  - pogoršanju/proširenju bolesti,
  - ekstenzivnosti Op. liječenja,
  - dobi bolesnice...) (\*\*)

\* Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol.* 2005;16:696-701.

\*\* Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003;107:117-21.

# TROMBOZA - 2 -

- Kontracepcijske metode što **SADRŽE ESTROGEN** povećavaju rizik od DVT poglavito mijenjajući;
  - koagulacijsku kaskadu (faktor VII i faktor X) i
  - sustav fibrinolize, (\*)
- iste bi **trebalo izbjegavati !! (\*\*)**
- Kako **PROGESTERON ne zadire u koagulacijske mehanizme**, bolesnice s aktivnim ili ranijim DVT-om pogodne su za primjenu;
  - **noretindrona** (norethindrone progestin-only pill),
  - **LNG IUD-a**.
- DVT ostaje na listi kontraindikacija za primjenu norgestrel progestin-only pill i **DMPA**.

\* ACOG. ACOG practice bulletin no. 73: use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1453-72.

\*\* Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. *MMW Rep* 2010;59.

# RIZIK INFEKCIJE (posljedica aplikacije)

- **TEORETSKI JE POVEĆAN kod pacijentica s neutropenijom** kao posljedicom kemoterapije,
- Literatura to demantira. (\*)
- Slično je i s **imunokompromitiranim**
  - transplanitranim pacijenticama, te
  - oboljelim od HIV-a. (\*\*)

## ZAKLJUČNO;

- **kontracepcijske dobrobiti uveliko prevažu** potencijalni, teoretski prisutni, **rizik** od intrauterine infekcije.

\* Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. 2003;107:117-21.

\*\* Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. *MMW Rep* 2010;59.

# OSTEOPOROZA

- Pacijentice **liječene kemoterapijom** imaju **potencijalno povećan rizik od ostoporoze**. (\*)
- dugotrajno korištenje **DMPA** u takvih bolesnica, nije prvi kontracepcijski izbor. (\*\*)
  - ako je **DMPA** jedini osobni kontracepcijski izbor bolesnice, **nije apsolutno kontraindiciran**
    - učinak nakon prekida korištenja je reverzibilan. (\*\*\*)
  - Slično je i s **potkožnim implantatom**.  
**VAŽNO!** *klinička prosudba, kontinuirani nadzor i savjetovanje pacijentice*
- **Kontracepcija s estrogenom** ⇒ ↑↑ gustoća kostiju.  
Nehormonske metode kontracepcije, očekivano, nemaju učinak na mineralnu gustoću kostiju.

\* Reid DM, Doughty J, Eastell R, Heys SD, Howell A, McCloskey EV, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev.* 2008;34 Suppl 1:S3-18.

\*\* Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. *MMW Rep* 2010;59.

\*\*\* Gai L, Zhang J, Zhang H, Gai P, Zhou L, Liu Y. The effect of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) on bone mineral density (BMD) and evaluating changes in BMD after discontinuation of DMPA in Chinese women of reproductive age. *Contraception.* 2011;83:218-22

# GASTROINTESTINALNE NUSPOJAVE

- česta su **posljedica primjene kemoterapije** (mučnina i povraćanje);
  - ↑↑ **RIZIK REDUCIRANE APSORPCIJE** oralno uzetog kontraceptiva. (\*)
  - ponavljajuće infekcije i upotreba antibiotika mogu **promijeniti hepatogastričku cirkulaciju** i tako utjecati na stupanj apsorpcije. (\*\*)
- Zbog moguće **malapsorpcije**, trebalo bi koristiti **NEORALNE metode kontracepcije**.

\* Laurence V, Rousset-Jablonski C. Contraception and cancer treatment in young persons. *Adv Exp Med Biol.* 2012;732:41-60.

\*\* Laurence V, Gbolade BA, Morgan SJ, Glaser A. Contraception for teenagers and young adults with cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40:2705-16.

# INTERAKCIJA LIJEKOVA

- ↓↓ **efikasnost primijenjene kontracepcijske metode** (one koja zahtijeva jetrene enzimske metaboličke putove).  
Uglavnom to vrijedi za **istovremenu upotrebu oralnih kontraceptiva s rifampicinom i rifambutinom** (\*, \*\*)
- **Ostali lijekovi koji mogu imati interakcije s oralno uzetim kontraceptivima:**
  - antacidi (s magnezijem ili aluminijem),
  - analgetici,
  - lijekovi protiv gljivičnih infekcija,
  - antikonvulzivi,
  - antibiotici i
  - antiretroviralni lijekovi

\* ACOG. ACOG practice bulletin no. 73: use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1453-72.

\*\* Laurence V, Gbolade BA, Morgan SJ, Glaser A. Contraception for teenagers and young adults with cancer. *Eur J Cancer*, 2004;40:2705-16.

# MODEL 3;

## TRAJANJE I EFIKASNOST PRIMIJENJENE METODE

- **KRATKODJELUJUĆE METODE** (kombinirane estrogensko-gestagenske pilule, barijerne i simptotermalne metode) **manje su poželjne** zbog;
  - ↓↓ pouzdanosti,
  - ↓↓ prihvatljivosti i dosljednosti korištenja,
  - hormonskog sastava koji je često relativno ili apsolutno kontraindiciran
- **DUGODJELUJUĆE METODE; (reverzibilne i ireverzibilne)**
  - ⇒ **1. IZBOR** jer ih definira;
    - reducirano doziranje,
    - dobra prihvatljivost od strane korisnice i
    - visoki stupanj kontracepcijske sigurnosti.
  - Od **ireverzibilnih** metoda, **sterilizaciju jajovoda** i **vazektomiju** trebalo bi rezervirati za žene koje su zadovoljile svoje reprodukcijske želje.

# MODEL 3; KONTRACEPCIJSKA SIGURNOST - i -

- WHO podjela je na tzv. **Tier sistem**;
  - **Tier 1** metode imaju **najveći stupanj** kontracepcijske sigurnosti, a
  - **Tier 4** najmanji. (\*)
- Ključ Tier diferenciranja je razlika između:
  - **idealne** primjene i
  - **tipične** primjene nekog kontracepcijskog sredstva/metode.
- **Idealna primjena metode (Tier 1) uglavnom je DUGODJELUJUĆA METODA** (STERILIZACIJA, KOŽNI IMPLANTATI, IUD) s minimalnim utjecajem stupnja prihvatljivosti i motiviranosti korisnice.
  - najefikasnije su - stopa idealne primjene komparabilna je s tipičnom primjenom,
  - stopa kontracepcijske pogreške od **0,05-0,8%** (\*)

# MODEL 3;

## KONTRACEPCIJSKA SIGURNOST - ii -

- U **Tier 2** metode spadaju;
  - progestagenska mini pill kontracepcija,
  - DMPA,
  - KOH, naljepci i
  - vaginalni prsten.
- sa stopom pogreške tipičnog uzimanja na 100 godina korištenja od 9% (\*)
- Nisu podobne za onkološke bolesnice koje trebaju izrazito sigurnu metodu kontracepcije.
- **NAJMANJE SIGURNE** kontracepcijske metode; (tipični kontracepcijski neuspjeh od **12-28%**) (\*)
  - coitus interruptus,
  - simptotermalne i
  - barijerne metode

Kako ne sadrže hormone prečesto su pogrešno izabrana metoda izbora.

# KONTRACEPCIJSKE METODE

## - SIGURNOST – DOBROBITI - RIZICI

METODA	DUGOTR.	% GREŠKE TIPIČNI	% GREŠKE IDEALNI	HORMON	DOBROBITI	RIZICI	APLIKACIJA
<b>TIER 1</b>							
Vazektomija	DA	0,15	0,10	NE	trajna	trajna, nema zaštite od STD's i AIDS-a	trajna
Sterilizacija	DA	0,50	0,50	NE	trajna	trajna, nema zaštite od STD's i AIDS-a	trajna
Implant	DA	0,05	0,05	Gestagen (etonogestrel)		iregul. krvarenja, nema zaštite od STD's i AIDS-a	
LNG-IUD	DA	0,20	0,20	LNG (20µg/dan)	↓ krvarenje	iregul. krvarenja ili bez njih, nema zaštite od STD's i AIDS-a	3-7 godina
Cu-IUD	DA	0,80	0,60	NE		↑ krvarenja, nema zaštite od STD's i AIDS	do 10 godina
<b>TIER 2</b>							
DMPA	NE	6,00	0,20	MPA	amenoreja	↓ BMD, inicij. iregularna krvarenja, nema zaštite od STD i AIDS-a	svaka 3 mj.
Ring	NE	9,00	0,30	EE+etonogestrel	kontrola ciklusa	↑VTE, nema zaštite od STD's i AIDS-a	svaka 3-4 tj.
Naljepak	NE	9,00	0,30	EE+norelgestromin	kontrola ciklusa	↑VTE, nema zaštite od STD's i AIDS-a	svaki tjedan
KOH	NE	9,00	0,30	EE+gestagen	kontrola ciklusa	↑VTE, nema zaštite od STD's i AIDS-a	dnevno
Progestin mini pill	NE	9,00	0,30	noretindron ili norgestrel	kontrola ciklusa	nema zaštite od STD's i AIDS-a	dnevno
<b>TIER 3</b>							
Dijafragma	NE	12,00	6,00	NE		nema zaštite od STD's i AIDS-a	ovisno o odnosu
Cerv. kapa	NE	20,00	9,00	NE		nema zaštite od STD's i AIDS-a	ovisno o odnosu
Kondom	NE	18,00	2,00	NE		↓STD's	ovisno o odnosu
Ženski kondom	NE	21,00	5,00	NE		↓STD's	ovisno o odnosu
Simptoterm. metoda	NE	24,0	0,4-5,0	NE		nema zaštite od STD's i AIDS-a	ovisno o odnosu
<b>TIER 4</b>							
Spermicidi	NE	28,00	18,00	NE		nema zaštite od STD's i AIDS-a	ovisno o odnosu
Coitus interruptus	NE	22,00	4,00	NE		nema zaštite od STD's i AIDS-a	ovisno o odnosu

# HITNA KONTRACEPCIJA

- „**rezervna**“ je metoda kod:
  - kontracepcijskog neuspjeha korištene metode kontracepcije ili
  - nekorištenja iste
- **METODE IZBORA;**
  - levonorgestrel (**LNG**),
  - ulipristal acetat (**UPA**) i
  - **Cu-IUD.**

Ne povezuje ih se s rizikom za DVT. (\*)

- **Cu-IUD ⇒ IDEALNA METODA** (efikasnost = 99%) + nastavljena dugotrajna kontracepcijska zaštita.

\* ACOG. ACOG practice bulletin no. 73: use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1453-72.

# POSEBNA PITANJA - TAMOXIFEN + LNG-IUD

- **TAMOXIFEN** ⇒ **antagonističko** djelovanje tamoksifena na dojku uz **agonističko** na endometriju.
- **LNG-IUD** ⇒ idealna opcija za pacijentice s **neoplazmom dojke** zbog;
  - pozitivnog **antiproliferativnog** lokalnog učinka na endometriju;
    - skraćuje menstruaciju i
    - reducira obilnost krvarenja.

## **NAPOMENA:**

*Trinh i sur. 2008.; retrospektivna, kontrolirana kohortna analiza (79 žena) koje su u vrijeme postavljanja dijagnoze neoplazme jajnika imale LNG-IUD i ostavile ga u vrijeme liječenja.*

*Rezultati studije sugerirali su kako je takav pristup **POVEĆAO STOPU RECIDIVA OSNOVNE BOLESTI.***  
**(!!?)**

# POSEBNA PITANJA - STERILIZACIJA -

- dugotrajna,
- ireverzibilna i
- izrazito **pouzdana** metoda kontracepcije u onkoloških bolesnicima.

**0,9-26% prethodno steriliziranih onkoloških bolesnica kasnije žali zbog odabira ove metode. (!!)**

- Odluka o sterilizaciji u vrijeme dijagnoze malignoma uglavnom je motivirana **željom za boljom prognozom liječenja osnovne bolesti.**
  - REVERZIBILNOST?
    - metode pomognute oplodnje (MPO) ili
    - kirurška rekonstrukcija prethodno steriliziranih jajovoda

## **ZAKLJUČAK;**

**Reverzibilne su metode kontracepcije u onkoloških bolesnicima s još nerealiziranim reproduktivnim potencijalom **BOLJI IZBOR!****

# POSEBNA PITANJA

## - RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA -

- **Prisustvo IUD-a u maternici** ne predstavlja problem prilikom izvođenja
  - ultrazvučnih (**UZV**)
  - kompjutoriziranih tomografskih (**CT**) dijagnostika zdjelice,
  - kao niti kod **većine magnetskih rezonanci (MR)**.
- Food and Drug Administration (**FDA**) preporuča;
  - **LNG-IUD** može se izložiti **MR-u** od **3 T**
  - **Cu-IUD MR-u** od **1,5 T** (\*, \*\*)

\* Teva Women's Health, Inc. ParaGard T 380A intrauterine cooper contraceptive (package insert). Sellersville, PA: Teva Women's Health, Inc; 2013.

\*\* Correia L, Ramos AB, Machado AI, Rosa D, Marques C. Magnetic resonance imaging and gynecological devices. Contraception. 2012;85-538-43.

# UGRAĐIVANJE REPRODUKCIJSKOG ZDRAVLJA U ONKOLOŠKE ALGORITME

## ZA UPAMTITI;

1. Potrebno je provesti periodične testove za utvrđivanje reprodukcijaskog potencijala
2. **Svaku onkološku bolesnicu generativne dobi** potrebno je smatrati kao ženu što još želi rađati, osim ukoliko se eksplicitno izjasni drugačije.  
Onkološku pacijenticu bolje je smatrati plodnom i razmišljati o kontracepciji nego neplodnom i zbog toga kasnije razmišljati o posljedicama neželjene trudnoće
3. Tier 1 kontracepcija prvi je kontracepcijski izbor u onkoloških bolesnica
4. **Cu-IUD OPTIMALNA JE MOTODA** (sigurna, reverzibilna i bez hormona)
5. **Progestin only pills** metoda superiorna je KOH.

# ZAKLJUČCI

- Onkokontracepcija esencijalna je u **zaštiti reprodukcijskog zdravlja onkoloških pacijentica (QoL)**.
- ↑ senzibiliziranje ginekologa/onkologa i intenziviranje njegove **uloge u**
  - Individualnoj **procjeni očuvanja reprodukcijskog potencijala** prilikom liječenja maligne bolesti
  - Prepoznavanju **fertilitetnih interesa pacijentice** i naglašavanju razgovora o njima
  - Pravovremenom **prepoznavanju kontracepcijskih potreba, mogućnosti i rizika**
  - Omogućavanju adekvatne **dostupnosti optimalne metode** kontracepcije
  - Davanju **pravovremenih valjanih preporuka / preskripciji** kontracepcije