40. Arbeitstreffen Juli 2008

Addendum 1

Ovulationshemmer mit einem verkürzten hormonfreien Intervall

Bei Kombination mit einer ausreichend wirksamen Gestagenkomponente, deren Dosis deutlich über der Ovulationshemmdosis liegt (Tab. 1) lässt sich die Dosis des EE weitgehend senken [1]. Dabei wird die untere Grenze der Östrogendosis von der Zykluskontrolle bestimmt. Allerdings kommt es im hormonfreien Intervall aufgrund des Ausfalls der negativen Feedback-Hemmung zu einem raschen Anstieg der Gonadotropine und dadurch zu einer Wiederaufnahme der Follikelreifung. Diese setzt sich trotz eines pünktlichen Beginns des folgenden Pillenzyklus bis zum Ende der ersten Einnahmewoche fort und ist durch einen deutlichen Anstieg der ovariellen Estradiolproduktion gekennzeichnet. Normalerweise kommt es jedoch nicht zur Ovulation, die entstandenen dominanten Follikel werden atretisch und verschwinden bis zum Ende des Pillenzyklus. Allerdings können größere Einnahmefehler in der ersten Pillenwoche – die faktisch eine Erweiterung des hormonfreien Intervalls bedeuten – zur Ovulation führen, sodass das Risiko einer ungewollten Schwangerschaft ansteigt.

Tabelle 1. Hormonale Wirksamkeit der Gestagene sowie die Dosierungen der Gestagene in Kombinatiospräparaten mit 20 µg oder 30 µg Ethinylestradiol (EE). OHD = Ovulationshemmdosis als Maßstab für die kontrazeptive Wirkung in Abwesenheit von EE; TFD = Transformationsodosis als Maßstab für die Wirkung im Endometrium (nach Kuhl 2005 [1]).

Gestagen	**OHD (mg/Tag)**	**TFD (mg/Zyklus)**	**Gestagendosis in monophasischen Ovulationshemmern mit**	
			20 µg EE	**30 µg EE**
Drospirenon	2,0	50	3,0 mg	3,0 mg
Chlormadinonacetat	1,7	25	2,0 mg	2,0 mg
Dienogest	1,0	6		2,0 mg
Norethisteron	0,4	120	0,5 mg	0,5 mg
Levonorgestrel	0,06	5	0,1 mg	0,15 mg
Desogestrel	0,06	2	0,15 mg	0,15 mg
Gestoden	0,04	3	0,075 mg	0,075 mg

Eine Verkürzung des hormonfreien Intervalls auf 5 oder 4 Tage führt zu einer völligen Suppression der Ovarialfunktion, einer zuverlässigen Hemmung der Ovulation und einer Verstärkung der kontrazeptiven Wirksamkeit, auch wenn die EE-Dosis auf 20 µg oder 15 µg reduziert wird [2-4].
Im Hinblick auf das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen überwiegt der Vorteil der niedrigeren EE-Dosis die geringe Zunahme der Gesamtdosis der Gestagenkomponente pro Zyklus, zumal es in erster Linie auf die Tagesdosis und nicht die Gesamtdosis eines Einnahmezyklus ankommt.
Allerdings treten Durchbruch- und Schmierblutungen bei den Präparaten mit 15 µg oder 20 µg häufiger auf als bei den OH mit 30 µg. Dies hängt einerseits mit dem veränderten Verhältnis zwischen

EE- und Gestagendosis zusammen, andererseits kann aufgrund des kurzen hormonfreien Intervalls das Abbluten des Endometriums während der Entzugsblutung durch den früheren Einnahmebeginn des Folgezyklus gestört werden.
Hinsichtlich der Auswirkungen auf die verschiedenen Stoffwechselparameter gibt es keine gravierenden Unterschiede zwischen OH mit 20 µg und solchen mit 30 µg EE.

Literatur

1. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: Influence of different routes of administration. Climacteric 2005; 8 (Suppl 1): 3-63.
2. Spona J, Elstein M, Feichtinger W, et al. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. Contraception 1996; 54: 71-77.
3. Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 µg) and ethinyl estradiol (15 µg) on ovarian activity. Fertil. Steril. 1999; 72: 115-120.
4. Klipping C, Duijkers I, Trummer D, Marr J. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. Contraception 2008 (im Druck).

Addendum 2

Ovulationshemmer im Langzyklus-Schema

Repräsentative Umfragen in Europa haben ergeben, dass nur etwa ein Drittel der Frauen regelmäßige monatliche Menstruationen bzw. – bei Anwendung von Ovulationshemmern (OH) – Entzugsblutungen wünscht, während die Mehrheit Blutungen nur alle 3 Monate oder überhaupt nicht mehr akzeptiert. Ursache für die Ablehnung regelmäßiger monatlicher Blutungen sind vor allem zyklus- bzw. menstruationsabhängige Beschwerden und die damit verbundene Beeinträchtigung der Lebensqualität.
Da es keine medizinischen Gründe für regelmäßige monatliche Entzugsblutungen unter der Anwendung von OH gibt, wurden monophasische Langzykluspräparate entwickelt, bei denen entweder nur alle 3 Monate ein hormonfreies Intervall mit einer Entzugsblutung eingeschoben wird oder aufgrund einer kontinuierlichen Einnahme längerfristig auf Entzugsblutungen verzichtet wird. Bei letzteren kann die Patientin selbst entscheiden, wann sie mit Hilfe einer hormonfreien Pause von 7 Tagen eine Entzugsblutung auslösen will.

Während bisher in Europa noch kein Langzykluspräparat zugelassen wurde, stehen in den USA drei Langzyklus-Präparate zur Verfügung:
Seasonale®, eine Kombination von 30 µg Ethinylestradiol (EE) und 150 µg Levonorgestrel (LNG), das über 84 Tage kontinuierlich eingenommen wird, gefolgt von 7 hormonfreien Tagen (84 + 7 Tage), in denen es zur Entzugsblutung kommt;

Ob sich der Langzyklus hinsichtlich des Risikos venöser und arterieller Erkrankungen, des Mammakarzinoms und anderer Komplikationen von dem der konventionellen OH-Behandlung unterscheidet, lässt sich erst nach der Analyse langfristiger Anwendungsbeobachtungen festlegen.

Es gibt zahlreiche medizinische Indikationen für die Anwendung des Langzyklus: dazu zählen vor allem menstruationsabhängige Beschwerden (Menorrhagien, Dysmenorrhöen, hämorrhagische Diathesen, Endometriose, Uterusmyome, das Polyzystische Ovarsyndrom, zyklusabhängige Beschwerden wie Migräne oder das Prämenstruelle Syndrom). Darüber hinaus lässt sich mit dem Langzyklus das Risiko ungewollter Schwangerschaften reduzieren, wenn die Frauen gleichzeitig mit Medikamenten behandelt werden, welche durch Interaktionen mit dem Metabolismus der kontrazeptiven Steroide deren Wirksamkeit verringern.

Literatur:

Wiegratz I, Kuhl H. Long-cycle treatment with oral contraceptives. Drugs 64 (2004) 2447-2462.
Wiegratz I, Kissler S, Kuhl H, Kaufmann M. Extended and continuous use of hormonal contraceptives to reduce menstruation. Women's Health 2 (2006) 705-716.

Addendum 3

Gewichtszunahme unter OH

Viele Frauen befürchten eine Gewichtszunahme unter der Anwendung von OH. Tatsächlich wird in Einzelfällen eine dramatische Gewichtszunahme registriert. In den klinischen Studien wurde bisher der Endpunkt Gewicht meist nur sekundär betrachtet, so dass in der Summe der Studien eine Gewichtsstabilität dokumentiert wurde (1). Allerdings gibt es in vergleichenden Studien zwischen den Therapieschemata der Pillenkonfektionierung z. T. signifikante Unterschiede. Desogestrel-haltige OH erhöhen das Gewicht signifikant häufiger als Levonorgestrel-haltige OH (2,3,4). Ein Gewichtsverlust im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen OH wurde mit Drospirenon-haltigen OH erreicht (4). Alle diese Gewichtsveränderungen spielen sich in der Größenordnung von 1-3 kg ab.
Für die betroffenen OH-Anwenderinnen ist es extrem unbefriedigend, da sie eventuell deutlich mehr zugenommen haben, und fühlen sich daher falsch informiert. Die OH wird beim Auftreten eines Gewichtszuwachses möglicherweise unkontrolliert abgesetzt. Unerwünschte Schwangerschaften sind die Folge. Eine differenziertere Betrachtung ist daher notwendig. Es sollte in den Studiendeplanungen mit besonderer Sorgfalt die Gruppe der Frauen beobachtet werden, die eine Gewichtszunahme beklagen.
(Goldzieher studie)

Einfluss von Ethinylestradiol auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
Die derzeit vorliegenden Studien weisen darauf hin, dass durch Ethinylestradiol eine Gewichtszunahme zwischen 1-2 kg wahrscheinlich ist (5). Dies wird im wesentlichen durch eine verstärkte Wasserretention erklärt. Ethinylestradiol führt zu einer Veränderung im Renin-Angiotensin-

Seasonique® mit der gleichen Kombination über 84 Tage, gefolgt von 7 Tagen mit 10 µg EE, in denen eine Entzugsblutung erfolgt;
Lybrel®, eine Kombination von 20 µg EE und 90 µg LNG (28 Tabletten), die kontinuierlich eingenommen wird.
In Deutschland wurden bisher einige randomisierte, kontrollierte Studien zum Langzyklus mit monophasischen Kombinationen von 30 µg EE und 2 mg Dienogest (84 + 7 Tage) sowie von 30 µg EE und 3 mg Drospirenon durchgeführt. International wurden weitere Langzyklus-Präparate mit verschiedenen EE-Dosen in Kombination mit Norgestrel, Desogestrel, Norgestimat oder Norethisteron getestet. Für die Anwendung im Langzyklus kommen grundsätzlich auch der kontrazeptive Vaginalring (täglich 15 µg EE und 120 µg Etonogestrel) sowie das kontrazeptive Pflaster (täglich 20 µg EE und 150 µg Norelgestromin) in Frage.
Die kontrazeptive Wirksamkeit des Langzyklus-Schemas ist höher als die der konventionellen Einnahme, bei der im hormonfreien Intervall bei den meisten Frauen die Follikelreifung mit einem Anstieg des Estradiolspiegels beginnt und sich noch in der ersten Einnahmewoche des folgenden Pillenzyklus fortsetzt. Deshalb kann es bei einem verspäteten Beginn des neuen Einnahmezyklus, d.h., bei einer Verlängerung des hormonfreien Intervalls, zur Ovulation und Schwangerschaft kommen. Dagegen verstärkt eine Verkürzung des hormonfreien Intervalls oder die kontinuierliche Einnahme von OH die Suppression der Ovarialfunktion und erhöht somit die kontrazeptive Sicherheit. Vorläufige Untersuchungen haben ergeben, dass die Anwendung des Langzyklus (84 + 7 Tage) die Fertilität nach Absetzen nicht beeinträchtigt.
Der wesentliche Vorteil des Langzyklus ist eine erhebliche Reduktion der Zahl der Entzugsblutungen und die Vermeidung der durch das hormonfreie Intervall ausgelösten Hormonschwankungen mit den damit verbundenen psychischen und somatischen Beschwerden. Nachteilig sind die vor allem im ersten Langzyklus auftretenden Durchbruchblutungen und Schmierblutungen, die zwar in den folgenden Langzyklen abnehmen, aber viele Frauen zu einer vorzeitigen Beendigung der Einnahme veranlassen. Mit den meisten Langzyklus-Präparaten wurde eine deutliche Verringerung der Zahl der Entzugs- und Durchbruchblutungen beobachtet, während die Schmierblutungen im Vergleich zur konventionellen Anwendung von OH häufiger oder ähnlich häufig auftraten. Es wurde festgestellt, dass die konventionelle Einnahme des gleichen Präparats über 2 – 3 Zyklen vor Beginn des Langzyklus die Zwischenblutungsrate sowie andere Nebenwirkungen wie z.B. Brustspannen reduziert. Bei anhaltenden Blutungen im Langzyklus lässt sich durch eine 3-tägige Einnahmepause meist ein Sistieren der Blutung erreichen. Hinsichtlich der Zykluskontrolle scheint es Unterschiede zwischen den verschiedenen Langzykluspräparaten bzw. den unterschiedlichen Einnahmeschemata zu geben. Kontrollierte Untersuchungen haben ergeben, dass es keinen Unterschied zwischen der konventionellen und der Langzyklus-Einnahme hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Kohlenhydrat- und Lipid-Metabolismus, die Hämostase und verschiedene Hormone gibt; mit beiden Systemen wird nach drei Monaten ein Gleichgewicht erreicht.
Die im Langzyklus auftretenden Nebenwirkungen entsprechen überwiegend denen der unter der konventionellen Einnahme von OH. Allerdings können einige Symptome (z.B. Brustspannen) im ersten Langzyklus häufiger auftreten, gehen danach aber rasch zurück und nähern sich langfristig der Inzidenz unter der konventionellen Behandlung mit OH.

System und zu einer verstärkten Aldosteronwirkung (6). Bei besonders disponierten Frauen kann es zu einem pathologischen Anstieg des Blutdruckes führen, was zum Absetzen der OH zwingt. Durch die Zugabe von einem Antimineralokortikoid mit gestagener Wirkung (Drospirenon) zur OH wird dieser Effekt zunächst abgemildert. Es kann jedoch im Laufe der Zeit (Monate) bei manchen Frauen zu einer Wirkverlust kommen. Die Aldosteronproduktion steigt sukzessive an, so dass am Ende trotz der antimineralokortikoiden Wirkung des Gestagens wiederum eine Gewichtzunahme durch vermehrte Wasserretention auftritt (7).

Einfluss von Sexualsteroiden auf den Appetit

Die Veränderungen im Renin-Angiotensin-Aldosteron-Ssytem erklären jedoch nicht die substantielle Gewichtszunahme von mehreren Kilogramm, wie sie von einigen Frauen angegeben wird. Die Substanzklasse der Estrogene gilt als Anorektikum (8). Im Nucleus tractus solitarius führen Estrogene durch Aktivierung des ERalpha zu einer verstärkten Wirkung von Cholezystokinin, das als Appetitbremse wirkt. Daher können Estrogene auch zu Übelkeit und Erbrechen führen (9). Gestagene scheinen diese anorektische Wirkung der Estrogene aufzuheben oder sogar ins Gegenteil zu verändern. Gestagene steigern den Appetit (10). In der Kombination von Estrogenen und Gestagenen überwiegt die Wirkung der Gestagene (11). Es wird spekuliert, dass sie durch eine Reduktion des ERalpha die Cholezystokininwirkung inhibieren. Dieser Effekt ist offensichtlich individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt, so dass eine drastische Gewichtszunahme nur bei einigen Frauen unter OH beobachtet wird. Das Risiko ist umso höher je höher das Gewicht bei Beginn der OH-Einnahme ist. Übergewichtige Frauen nehmen unter OH mehr und schneller zu als normgewichtige (12).

OC bei Essstörungen

Gewichtszunahmen bei Essstörungen sind bestimmt durch die netto Kalorienaufnahme. Bei bulimischen Patientinnen werden die Attacken durch eine Hyperandrogenämie verstärkt. Therapieversuche mit antiandrogen-wirksamen OH verbesserten die Essstörung (13).

Zusammenfassung

Gewichtsveränderungen insbesondere Gewichtszunahmen unter OH sind entgegen der weit verbreiteten Meinung eher selten. Jedoch ist eine kleinere Gruppe von Frauen von einer z.T. exzessiven Gewichtszunahme betroffen.

In Studien sollte diesen Frauen besonderes Interesse zuteil werden. Zwischenzeitlich liegen einige Daten vor, die auf ein Überwiegen der Appetit-fördernden Wirkung von Gestagenen hinweisen. Eine, vielleicht genetische, individuelle Disposition erscheint in diesen Fällen die wahrscheinlichste Begründung zu sein.

Eine vermehrte Wasserretention, die auf eine Veränderung im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zurückzuführen ist, kann durch eine kombinierte OH mit antimineralokortikoider Zusatzwirkung vorübergehend gebessert werden.

Hyperandrogenämische Patientinnen mit bulimischer Essstörung profitieren von einer Behandlung mit OH in einer Kombination mit anti-androgenen Gestagenen.

Literatur

1. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. (2006) Combination contraceptives: effects on weight. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD003987

2. Lachnit-Fixson U, Aydinlik S, Lehnert J. (1984) Clinical comparison between a monophasic preparation and a triphasic preparation. In: Roland R, Harrison RF, Bonnar J, Thompson W (eds.) Advances in fertility control and the treatment of sterility: the proceedings of a special symposium held at the 11th World Congress on Fertility and Sterility, Dublin, June 1983, Hingham, MA: MTP Press: 71-79

3.Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R (1995) Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 80: 1816-1821

4. Serfaty D, Vree ML (1998) A comparison of the cycle control and tolerability of two ultra low-dose oral contraceptives containing 20 micrograms ethinylestradiol and either 150 micrograms desogestrel or 75 micrograms gestodene. Eur J Contracept Reprod Health Care. 3: 179-189

5. Burkman RT, Fisher AC, LaGuardia KD (2007) Effects of low-dose oral contraceptives on body weight: results of a randomized study of up to 13 cycles of use. J Reprod Med. 52: 1030-1034

6. Oelkers W (2002) Antimineralocorticoid activity of a novel oral contraceptive containing drospirenone, a unique progestogen resembling natural progesterone. Eur J Contracept Reprod Health Care. 7, Suppl 3: 19-26

7. Oelkers W, Helmerhorst FM, Wuttke W, Heithecker R (2000) Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. Gynecol Endocrinol. 14: 204-213

8. Geary N (2001) Estradiol, CCK and satiation. Peptides 22: 1251-1263

9. Asarian L, Geary N (2006) Modulation of appetite by gonadal steroid hormones. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 361: 1251-1263

10. Oettel M, Mukhopadhyay AK (2004) Progesterone: the forgotten hormone in men? Aging Male 7: 236-257

11. Pelkman CL, Chow M, Heinbach RA, Rolls BJ (2001) Short-term effects of a progestational contraceptive drug on food intake, resting energy expenditure, and body weight in young women. Am J Clin Nutr. 73: 19-26

12. Bonny AE, Britto MT, Huang B, Succop P, Slap GB (2004) Weight gain, adiposity, and eating behaviors among adolescent females on depot medroxyprogesterone acetate (DMPA). J Pediatr Adolesc Gynecol. 17: 109-115

13. Naessén S, Carlström K, Byström B, Pierre Y, Hirschberg AL (2007) Effects of an antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women. Psychoneuroendocrinology 32: 548-554.