

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

**Kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva (KOK): zwischen
Nutzen und Risikobewertung - Ethinylestradiol
(EE)/Chlormadinonacetat (CMA) und Thromboserisiko**

Zahradnik HP

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2014; 8 (2)

(Ausgabe für Österreich), 26-29

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ07Z007636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva (KOK): zwischen Nutzen und Risikobewertung – Ethinyl- estradiol (EE)/Chlormadinonacetat (CMA) und Thromboserisiko

H. P. Zahradnik

KOK verhindern indikationsgerecht sehr sicher Schwangerschaften. Ihre Nutzen/Risiko-Bewertung unterliegt besonders strengen Kriterien, fällt insgesamt betrachtet aber sehr positiv aus. Eines der Risiken, über das gerade in letzter Zeit viel diskutiert wird, ist die VTE unter KOK. Bestimmte Analysen haben Gestagen-abhängig unterschiedliche Auftretens-Wahrscheinlichkeiten für VTE bei KOK erbracht, andere Auswertungen allerdings nicht.

Das VTE-Risiko bei Einnahme von EE/CMA ist sehr gering, wie die zusammenfassende Analyse aus 11 klinischen und 8 Nicht-Interventionsstudien bei über 400.000 Einnahmezyklen mit 33,51 Ereignissen/100.000 Frauen pro Jahr ergab. Alle verfügbaren Informationen zusammengefasst, besteht bezüglich des VTE-Risikos kein Unterschied zwischen CMA und LNG enthaltenden oder anderen KOK. Erhebliche Unterschiede kann man allerdings Gestagen-abhängig beim Zusatznutzen unterschiedlicher KOK erkennen. EE/CMA wirkt nachgewiesenermaßen gegen Akne und weitere durch eine Hyperandrogenämie bedingte Symptome, ebenso wie gegen andere zyklusabhängige Beschwerden, insbesondere Dysmenorrhö.

EE/CMA-KOK sind in Europa seit über 30 Jahren auf dem Markt. Ihre kontrazeptive Sicherheit bei geringer Nebenwirkungsrate ist bekannt. Der hohe Zusatznutzen dieser Kombination ist sicherlich mit verantwortlich für die hohe Akzeptanz (Compliance) und die weltweite Verbreitung.

Da KOK hochwirksame Medikamente sind, die vordergründig betrachtet nicht unbedingt zur Behandlung lebensbedrohlicher Zustände eingesetzt werden müssen, wird richtigerweise eine besonders strenge Nutzen/Risiko-Erhebung gefordert. Der Nutzen durch Verhinderung einer Schwangerschaft ist bedeutend und sollte immer wieder hervorgehoben werden. In Abhängigkeit von spezifischen Wirkungen bestimmter Gestagene kann noch ein bedeutender zusätzlicher Nutzen bei zyklischen Besonderheiten ausgenutzt werden. Demgegenüber stehen Risiken, die bei Betrachtung der absoluten Zahlen zwar sehr selten vorkommen und den Nutzen quantitativ betrachtet nie überwiegen, die aber im Bewusstsein der Öffentlichkeit, der veröffentlichten Meinung und teilweise auch der Institutionen gerade in letzter Zeit einen unverhältnismäßig hohen Stellenwert einnehmen. Besonders hervorzuheben in diesem Zusammenhang ist die venöse Thromboembolie (VTE), deren Auftretens-Wahrscheinlichkeit bei KOK mit unterschiedlichen Gestagenen bei widersprüchlichen Studien verschieden sein kann. Eine ausgezeichnete Analyse und objektive Bewertung dieser bemerkenswerten Bewusstseinsbildung wurde vor Kurzem von einem hochrangigen internationalen Gremium

vorgenommen und im Juli 2013 im *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* veröffentlicht [1]. Positiv anzumerken sind in diesem Zusammenhang die letzten Veröffentlichungen offizieller Gremien im deutschsprachigen Raum. Sie weisen zwar klar und unzweideutig auf das bekannte erhöhte Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien (VTE) unter der Einnahme kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KOK) hin. Gleichzeitig machen sie aber auch deutlich, dass die Auftretens-Wahrscheinlichkeit der VTE unter allen niedrig dosierten KOK gering ist! Dies insbesondere im Vergleich zu einer Schwangerschaft. Hervorgehoben wird ferner, dass vermutlich KOK mit unterschiedlichen Gestagenen unterschiedliche Risiken aufweisen könnten, was aber noch weiter abgeklärt werden müsse. Ebenfalls wird betont, dass bei den meisten Frauen der Nutzen der Einnahme von KOK das Risiko überwiegt [2–4].

■ Kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva und VTE-Risiko

Risikofaktoren für die Entstehung von VTE sind vielfältig [5]. Das Alter spielt eine wesentliche Rolle: Vor dem 40. Lebensjahr beträgt das jährliche Risiko 1/10.000, mit 60–69 Jahren 1/1000 und > 80 1/100. Ferner sind Rauchen, Übergewicht, mit Thrombosen belastete Eigen- wie auch Familienanamnese, Varizen, Thrombophilie, aber auch andere, z. B. maligne Erkrankungen Risiken für thromboembolische Ereignisse. KOK und HRT sind Faktoren, die für ein ca. 2–4-fach erhöhtes Risiko für eine VTE verantwortlich sind, aber auch Raloxifen und Tamoxifen sind mit einem 3-fach erhöhten VTE-Risiko verbunden [5]. Immobilität, Langstreckenreisen und Hospitalisation sind bekannte Ursachen, die zu einer erhöhten Rate an VTE führen, weshalb in diesen Situationen auch konsequent eine Prävention durchgeführt werden sollte. Jüngste Erkenntnisse deuten aber auch darauf hin, dass die VTE-Ausgangsraten sich in letzter Zeit erhöht haben könnten. Ursachen hierfür könnten die verbesserte Diagnostik, ein besseres Meldesystem oder eine allgemeine Gewichtserhöhung sein [3]. Extrem schwer abschätzbar, aber sicherlich nicht von der Hand zu weisen, ist gerade in diesem spezifischen Zusammenhang zwischen VTE und KOK ein so genannter Noceboeffekt. Bei diesem Effekt können durch verbale Suggestion, durch mannigfache Informationen, aber auch durch unbegleitete Lesen der Beipackzettel Nebenwirkungen ausgelöst oder verschlimmert werden, die doch deutlich ins Gewicht fallen, ohne dass dies immer offensichtlich würde. Dies muss übrigens bei jeglicher Form der Behandlung einkalkuliert werden [6]! Schwangerschaft, vor allem aber das Wochenbett, stellt ein 10-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer VTE dar.

Tabelle 1: Klassifikation der Gestagene nach biochemischen Gesichtspunkten mit Angaben über ihre Einteilung nach „Generationszugehörigkeit“. Dunkelgrün: unbenannte Generationszugehörigkeit; hellgrün: 1. Generation; blau: 2. Generation; orange: 3. Generation; rot: 4. Generation; andere: Gestagene nicht in KOK. In Anlehnung an R. Druckmann 2000 [7].

Progesteron-Derivate		Testosteron-Derivate		Spironolacton-Derivat
17-OH-Progesteron-Derivate	19-Norprogesteron-Derivate	19-Nortestosteron-Derivate		
Pregnan	Nor-Pregnan	Estran	Gonan	17 α -Spironolacton
Hydroxyprogesteroncaproat	Nomegestrolacetat	Lynestrenol	Norgestrel	Drospirenon
Hydroxyprogesteronheptenoat	Demegeston	Levonorgestrel	Desogestrel	
Gestonoroncaproat	Promegeston	Norethisteron	Gestoden	
Chlormadinonacetat	Nestoron	Norethisteronacetat	Norgestim	
Medrogeston	Trimegeston	Ethinodioldiacetat		
Medroxyprogesteronacetat		Norgestrienon		
Cyproteronacetat		Dienogest		

Wie bereits erwähnt, werden unterschiedliche Gestagene mit unterschiedlich hohen Risiken für eine VTE in Verbindung gebracht. Nach chemisch/biochemischen Gesichtspunkten unterscheidet man zwischen 19-Nortestosteron-Derivaten, die durch eine gute bis sehr gute gestagene Wirkung charakterisiert sind. In höheren Dosen können sie allerdings gering androgen wirken. Eine Ausnahme bilden Dienogest, das antiandrogen wirkt, sowie 19-Norprogesteron-Derivate, die gute gestagene Wirkungen aufweisen. Eine weitere Gruppe bilden die 17-Hydroxyprogesteron-Derivate mit guter gestagener Aktivität und bedeutender antiandrogener Wirkung bei geringer bis sehr geringer glukokortikoider Wirkung. Drospirenon ist ein Derivat des 17 α -Spironolacton mit guter gestagener, geringer antiandrogener und messbarer mineralokortikoider Wirkung. Ferner teilt man die Gestagene auch nach rein historischen Gesichtspunkten noch in unterschiedliche Generationen ein, die mit chemisch/biochemischen Parametern nichts zu tun haben, aber im Zusammenhang mit der VTE ständig genannt werden.

■ Klassifikation der Gestagene (Tab. 1)

Gestagene der 1. Generation sind teilweise nicht mehr zugelassene Präparate aus der Reihe der 19-Nortestosteron-Derivate mit der angeblich niedrigsten Rate an VTE. Aus der gleichen Reihe stammen aber auch die Gestagene der 2. Generation, mit dem Hauptvertreter Levonorgestrel (LNG), dessen Rate an VTE genauso niedrig sein soll wie die der Gestagene der 1. Generation und heutzutage als Richtschnur für die erstrebenswerte Größenordnung von VTE unter KOK gilt. In die gleiche chemisch/biochemische Reihe gehören aber auch die Gestagene der 3. Generation, die als Nachfolger der 2.-Generations-Gestagene zur Vermeidung gewisser androgener Partialwirkungen, aber auch zur Verringerung kardiovaskulärer Risiken eingeführt wurden. In bestimmten Studien weisen sie allerdings ein höheres VTE-Risiko auf, wobei die Gründe hierfür vielfältig sind [8–12]. In anderen Studien sind solche Unterschiede nicht beobachtet worden [13–16]. Das 17 α -Spironolacton-Derivat Drospirenon wird als 4. Generation eingestuft und ist in angreifbaren epidemiologischen Studien mit einer erhöhten Rate an VTE vergesellschaftet [17], weist in

anderen methodologisch hervorragenden Untersuchungen aber eine mit anderen Gestagenen absolut vergleichbare Größenordnung von VTE auf [16]. Dies unterstreichen auch die im August 2013 online erschienenen Ergebnisse einer deutschen Untersuchung in gynäkologischen Praxen, die keinerlei signifikante Unterschiede der VTE-Inzidenzen im ersten Jahr nach Verschreibung der gängigsten KOK ergab [18]. Die 17-Hydroxyprogesteron-Derivate wie zum Beispiel Chlormadinonacetat (CMA) oder Cyproteronacetat (CPA) müssten eigentlich historisch betrachtet in die 1. oder 2. Gestagen-Generation eingeordnet werden, werden aber immer wieder wenig konsequent gesondert betrachtet und teilweise sogar fälschlicherweise als neue Gestagene bezeichnet. Beispielsweise ist CMA in KOK schon seit über 30 Jahren auf dem Markt. Die Wertigkeit der Einteilung nach Generationen ist somit eher infrage zu stellen.

■ VTE-Risiko unter Chlormadinonacetat

CMA ist in einer Dosis von 2 mg/Tag in den KOK Belara® und Balanca® (21 Tage 30 μ g EE + CMA/7 Tage Pause) enthalten. Die kontrazeptive Effektivität von Belara® war bei typischer Einnahme in einer Phase-III-Studie mit einem Pearl-Index von 0,698 [19] und in einer nicht-interventionellen Post-Marketing-Studie mit 0,34 hervorragend [20] bei sehr geringer Nebenwirkungsrate [21]. Ferner ist mit der Einnahme dieses KOK ein beachtlicher Zusatznutzen zu erreichen, wie z. B. eine Verbesserung der Haut und der Haarqualität durch eine vielfach nachgewiesene antiandrogene Wirkung von EE/CMA [22–25], eine deutliche Verbesserung der zyklischen Stimmungsschwankungen [26, 27] und eine eindrucksvolle Reduktion der Schmerzen bei Dysmenorrhö [19, 28–31].

EE/CMA wurde im Hinblick auf ihr Thromboembolie-Risiko intensiv untersucht. Bei Abklärung des hämostatischen Systems wurde wie bei allen Pillen eine Verschiebung in Richtung vermehrte Koagulation und Fibrinolyse beobachtet. Dies erhärtet die These, dass bei prädisponierten Frauen ein erhöhtes Thromboembolie-Risiko besteht. Nach 6 Monaten EE/CMA-Einnahme entsprachen, wie auch bei den Vergleichspräparaten, alle Labor-Surrogatparameter wieder dem Norm-

bereich [32–34]. In einer Studie mit alleiniger CMA-Anwendung ohne EE konnte sogar bei Hochrisikopatientinnen nach einer VTE keinerlei erhöhte VTE-Rate gesehen werden [35].

Im Rahmen einer Untersuchung durch die europäische Arzneimittelbehörde EMA wurden die gepoolten neuesten Daten aller 11 klinischen und 8 nicht-interventionellen Studien analysiert. Sie zeigen im Vergleich zu den aus der Literatur erhältlichen Informationen über LNG enthaltende Pillen, dass die Rate an VTE mit 33,51/100.000 Frauen pro Jahr unter Belara® vergleichbar zu identisch dosierten LNG-Präparaten ist. Bei jüngeren Frauen scheint ein Trend zu einer höheren VTE-Rate zu bestehen im Vergleich zu über 18-Jährigen. Dies ist nicht verwunderlich, da unter 18 Jahren sicherlich häufiger Pillen-anfängerinnen zu verzeichnen sind und da bei der bekannten antiandrogenen Wirkung von Belara® sicherlich häufiger junge Frauen mit z. B. Polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) oder sogar einem Metabolischen Syndrom dieses Präparat bevorzugen. Beides sind auch bekannte Risikofaktoren für eine erhöhte VTE-Rate [36]. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen bei praktisch allen Pillen, insbesondere mit Drospirenon- und LNG-haltigen Präparaten, war auch mit EE/CMA die Rate an VTE bei Pillen-Anfängerinnen höher als bei Frauen, die von einer anderen Pille zu EE/CMA gewechselt sind [26, 37].

Aufgrund der neuesten Veröffentlichung der der EMA zur Verfügung stehenden Daten über KOK mit Gestagenen der so genannten 2. Generation wird die Rate an VTE mit 50–70/100.000 Frauen pro Jahr angegeben [38]. Dieser Wert ist für CMA-haltige Präparate keineswegs höher; man muss allerdings bedenken, dass die Frage des VTE-Risikos bei der Mehrzahl der Studien nicht unbedingt als primärer Endpunkt bei der Studienplanung bestand.

■ Antiandrogenität und VTE-Risiko

Vor ca. 10 Jahren wurde aufgrund von Literaturanalysen postuliert, dass die Erhöhung des „Sexualhormon-bindenden Globulin“- (SHBG) Spiegels durch bestimmte, vor allem antiandrogen wirkende KOK für ein erhöhtes Risiko für VTE verantwortlich gemacht werden könnte [39]. Die Interpretation der Ergebnisse durch diese Autoren war sehr zurückhaltend und sie betonten, dass SHBG ein Surrogatparameter ist, von dem aus nur Analogieschlüsse gezogen werden können. Große und umfangreiche Analysen relativierten das Postulat, dass antiandrogen wirksame Gestagene, die ja am stärksten den SHBG-Spiegel erhöhen, wegen des erhöhten SHBG mit einem vermehrten VTE-Risiko verbunden wären. Sie ließen erkennen, dass die Indikationen, die der Verschreibung von z. B. EE/Cyproteronacetat- (CPA) Präparaten zugrunde lagen, nämlich Akne, Hirsutismus etc., für die erhöhte VTE-Rate verantwortlich zu machen sind [40]. Konsequenterweise hat die Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase im *Journal of Thrombosis and Haemostasis* auch ausgeführt, dass erhöhte SHBG-Spiegel zwar mit einem erhöhten Risiko für VTE assoziiert sein können, dies aber durch ein bestimmtes „Confounding“ erklärt werden muss. Die Relativität der Aussagekraft der SHBG-Spiegel im Zusammenhang mit VTE wird auch durch folgende Ergebnisse unterstrichen.

Die SHBG-Spiegel werden durch SNP („single-nucleotide polymorphism“) im SHBG-Gen beeinflusst, die Rate an VTE aber nicht. Ferner waren die SHBG-Spiegel in den Kontrollen nicht mit einer APC- (aktiviertes Protein C) Resistenz korreliert [41]. Damit ist klar, dass erhöhte SHBG-Spiegel nicht kausal für eine erhöhte Rate an VTE verantwortlich sind, aber als Marker auch für KOK benutzt werden könnten [42]. Speziell was CMA anbetrifft, konnte in der ESTHER-Studie gezeigt werden, dass Pregnan-Gestagene ebenso wie transdermale Applikationen eine Odds Ratio (OR) von 0,9 für das VTE-Risiko aufweisen, im Gegensatz zu Norpregnan-Gestagenen, die eine OR von 3,9 zeigen [43]. Man darf betonen, dass CMA ein Progesteron-Derivat ist, das zur Pregnan-Gruppe gehört.

Ein weiteres Argument, das für die relative Unbedenklichkeit der Anwendung von CMA-haltigen KOK im Hinblick auf kardiovaskuläre Risiken spricht, soll nicht unerwähnt bleiben: In einer randomisierten Vergleichsstudie zwischen EE/CMA und EE/LNG wurden Frauen über 6 Monate bezüglich kardiovaskulärer Parameter engmaschig kontrolliert. Gemessen wurden: systolischer bzw. diastolischer Blutdruck, aber auch ultrasonographische Werte, die Aufschluss über die endotheliale Funktion geben, wie flussvermittelte arterielle Dilatation (FMD) in der Arteria brachialis, Intima-media-Dicke (IMD) und Steifheit der Arteria carotis. Es zeigte sich, dass es unter EE/CMA zu einer signifikanten Reduktion des diastolischen Blutdrucks kam, sowohl relativ zum Ausgangswert als auch im Vergleich zu EE/LNG. Probandinnen, die EE/LNG-KOK nahmen, wiesen eine signifikant gesteigerte IMD und eine signifikante Reduktion der FMD auf. Die FMD-Reduktion war 3× ausgeprägter als bei den Probandinnen, die EE/CMA bekamen. Im Vergleich zu den Ausgangswerten war die FMD unter EE/LNG sogar 7,5× ausgeprägter. Diese Ergebnisse zeigen, dass arterielle/endotheliale Parameter, die bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen eine Rolle spielen, unter der Einnahme von EE/CMA wenn überhaupt deutlich weniger beeinflusst werden als unter EE/LNG [44]. Zu bedenken ist allerdings, dass viele der genannten Informationen auf der Messung von Surrogatparametern bzw. der Festlegung von Surrogatendpunkten beruhen. Genau dies ist aber für nationale und internationale Behörden zulassungsrelevant, aber keineswegs mit den vom Arzt geforderten und den Patienten erwarteten Behandlungsstandards gleichzusetzen. Die Vorstellungen und Entscheidungen von Behörden decken sich somit nicht immer mit dem, was Patienten und Ärzte berechtigterweise von Sicherheit und Wirksamkeit einer Therapie erwarten [45, 46]! Eine emotionslose und ausschließlich patientenorientierte Abgleichung der Meinungen ist angebracht und überfällig.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass alle KOK das hämostatische System so beeinflussen, dass prokoagulatorische und fibrinolytische Aktivitäten vor allem in der Anfangsphase ansteigen, dann allerdings wieder in den Normbereich zurückkehren. Dementsprechend ist bei vorgegebener Prädisposition das Risiko für VTE erhöht. Weder Surrogatparameter zur Gerinnung noch die Ergebnisse klinischer oder Beobachtungsstudien deuten auf unterschiedliche Risiken für das Auftreten einer VTE bei unterschiedlichen KOK hin, insbesondere ist zwischen CMA- und LNG-haltigen KOK keinerlei Unterschied zu erkennen.

Literatur:

1. Bitzer J, Amy JJ, Beerhuizen R, et al. Statement on combined hormonal contraceptives containing third- or fourth-generation progestogens or cyproterone acetate, and the associated risk of thromboembolism. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2013; 39: 156–9.
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Wichtige Mitteilung (sog. Rote-Hand-Brief). 30. Januar 2014.
3. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Mitteilung über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit. 31. Januar 2014.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Drug Safety Mail/04 – 2014. 31. Januar 2014.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism. A national clinical guideline. SIGN, Edinburgh, 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf>
6. Colloca L, Finniss D. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA* 2012; 307: 567–8.
7. Druckmann R. Individuelle Hormonsubstitution: die Rolle der Gestagene. *Journal für Menopause* 2002; 9 (Sonderheft 2): 4–5.
8. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ* 2011; 343: d6423.
9. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen doses and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921.
10. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ* 2011; 183: E1319–25.
11. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, et al. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011; 342: d2139.
12. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011; 342: d2151.
13. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75: 344–54.
14. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, et al. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 587–93.
15. Dinger J, Shapiro S. Combined oral contraceptives, venous thromboembolism, and the problem of interpreting large but incomplete datasets. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012; 38: 2–6.
16. Dinger J, Assmann A, Möhner S, et al. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010; 36: 123–9.
17. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
18. Ziller M, Ziller V, Haas G, et al. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices: a patient database analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 413–9.
19. Zahradnik HP, Goldberg J, Andreas JO. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara. *Contraception* 1998; 57: 103–9.
20. Schramm GA, Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. *Contraception* 2011; 84: 390–401.
21. Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties. *Contraception* 2003; 67: 305–12.
22. Térouanne B, Paris F, Servant N, et al. Evidence that chlormadinone acetate exhibits antiandrogenic activity in androgen-dependent cell line. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 198: 143–7.
23. Plewig G, Cunliffe WJ, Binder N, et al. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Contraception* 2009; 80: 25–33.
24. Worret I, Arp W, Zahradnik HP, et al. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology* 2001; 203: 38–44.
25. Kerscher M, Reuther T, Krueger N, et al. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate and ethinylestradiol on hair and skin quality in women wishing to use hormonal contraception. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 601–8.
26. Schramm G, Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study. *Contraception* 2007; 76: 84–90.
27. Pluchino N, Lenzi E, Merlini S, et al. Selective effect of chlormadinone acetate on brain allopregnanolone and opioids content. *Contraception* 2009; 80: 53–62.
28. Bock K, Heskamp ML, Schramm G. Influence of chlormadinone acetate on dysmenorrhoe and other cycle-related complaints. *Gyne* 2008; 8: 219–25.
29. Sabatini R, Orsini G, Cagiano R, et al. Non-contraceptive benefits of two combined oral contraceptives with antiandrogenic properties among adolescents. *Contraception* 2007; 76: 342–7.
30. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhoea: a review. *Contraception* 2010; 81: 185–96.
31. Hanjalic-Beck A, Schäfer WR, Deppert WR, et al. Chlormadinone acetate suppresses prostaglandin biosynthesis in human endometrial explants. *Fertil Steril* 2012; 98: 1017–22.
32. Winkler UH. Hemostatic effects of third- and second-generation oral contraceptives: absence of a causal mechanism for a difference in risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2000; 62 (2 Suppl): 11S–20S; discussion 37S–38S.
33. Winkler UH, Daume E, Sudik R, et al. A comparative study of the hemostatic effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 µg ethinylestradiol and either 2 mg chlormadinone acetate or 150 µg desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 145–54.
34. Winkler UH, Röhm P, Höschen K. An open-label, comparative study of the effects of a dose-reduced oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol/2 mg chlormadinone acetate on hemostatic parameters and lipid and carbohydrate metabolism variables. *Contraception* 2010; 81: 391–400.
35. Conrad J, Plu-Bureau G, Bahi N, et al. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004; 70: 437–41.
36. Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Brännström M, et al. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3794–803.
37. Rabe T (Hrsg). Seminar in Gynäkologischer Endokrinologie. Heidelberg, 2012.
38. EMA/607314/2013. PRAC confirms that benefits of all combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. 11. October 2013. <http://www.ema.europa.eu>
39. Odland V, Milsom I, Persson I, et al. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 482–90.
40. Seaman HE, de Vries CS, Farmer RD, et al. Venous thromboembolism associated with cyproterone acetate in combination with ethinylestradiol (Dianette): observational studies using the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 427–36.
41. Stegeman BH, Helmerhorst FM, Vos HL, et al. Sex hormone-binding globulin levels are not causally related to venous thrombosis risk in women not using hormonal contraceptives. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2061–7.
42. Stegeman BH, Raps M, Helmerhorst FM, et al. Effect of ethinylestradiol dose and progestagen in combined oral contraceptives on plasma sex hormone-binding globulin levels in premenopausal women. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 203–5.
43. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115: 840–5.
44. Franceschini SA, Vieira CS, Martins WP, et al. Effects of combined oral contraceptives containing levonorgestrel or chlormadinone on the endothelium. *Contraception* 2013; 87: 766–72.
45. Meyer FP. Surrogate sind meistens nicht therapie-relevant – aktuelles Beispiel: Rosuvastatin. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2012; 39: 51–3.
46. Ulsenheimer K. Leitlinien und medizinischer Standard: Stellungnahme aus juristischer Sicht. *Internist prax* 2011; 51: 481–3.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hans Peter Zahradnik
E-Mail: euhp.zahradnik@t-online.de

Prof. Dr. med. Hans Peter Zahradnik

Geb. 1943, graduierte 1969 an der medizinischen Fakultät der Universität Freiburg im Breisgau. Er spezialisierte sich in Gynäkologie und Geburtshilfe und habilitierte 1978 zum Thema „Prostaglandine im Blut und Fruchtwasser des Menschen: Ihre Bedeutung bei der Kontraktion des Uterus“. Von 1999 bis zu seiner Emeritierung war er ärztlicher Direktor der Klinik für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Universitäts-Frauenklinik, Freiburg. Prof. Zahradnik veröffentlichte mehr als 250 wissenschaftliche Arbeiten in nationalen und internationalen begutachteten Zeitschriften, vor allem zu den Schwerpunkten „Physiologie der uterinen Kontraktibilität“ und „Eicosanoide in Gynäkologie und Geburtshilfe“. Zudem ist er als Gutachter für zahlreiche nationale und internationale Fachzeitschriften sowie für die Europäische Arzneimittelbehörde tätig.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)