

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Langzyklus mit einer CMA-haltigen Mikropille: Erfahrungen bei 625 Patientinnen

Göretzlehner G, Waldmann-Rex S, Heskamp ML

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2009; 3 (3)

(Ausgabe für Österreich), 48-53

**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.b.b. GZ072687636M · Verlagspostamt: 3002 Puchersdorf · 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



Langzyklus mit einer CMA-haltigen Mikropille: Erfahrungen bei 625 Patientinnen*

G. Göretzlehner, S. Waldmann-Rex, M.-L. Heskamp

Die Anwendung niedrig dosierter, monophasischer oraler hormonaler Kontrazeptiva (OC), Mikropillen mit einer Ethinylestradioldosis $\leq 30 \mu\text{g}$, gewinnt im Langzyklus in der täglichen gynäkologischen Praxis zunehmend an Bedeutung. Viele Frauen möchten über längere Zeiträume blutungsfrei sein und den Zeitpunkt der Menstruation, ihrer Regelblutung, selber bestimmen. Für die betreuenden Gynäkologinnen und Gynäkologen stehen bei der Verordnung von OC im Langzyklus vor allem medizinische Aspekte im Vordergrund: Das Auslassen des hormonfreien Intervalls, der Einnahmepause, verhindert die Hormonentzugssymptomatik und reduziert somit zyklusabhängige Beschwerden [1–4].

■ Die Vor- und Nachteile des Langzyklus

Bei der OC-Anwendung im Langzyklus werden aufeinander folgend Tabletten aus mehreren Blistern verbraucht, bevor ein 7-tägiges hormonfreies Intervall, die Einnahmepause, folgt. Das aktuell am häufigsten angewandte Schema in der Praxis, sowohl in Deutschland als auch in vielen anderen Ländern, ist der Einsatz von 4 OC-Blistern zu je 21 Tabletten (84-tägiger Einnahmemodus), seltener ist die Gabe von 3 OC-Blistern (63-tägiger Einnahmemodus), hintereinander mit anschließendem 7-tägigen hormonfreien Intervall [1, 2].

Vom Langzyklus profitieren speziell Frauen mit menstruationsbedingten Beschwerden und Erkrankungen [3, 4]. In einer repräsentativen Studie, an der sich bundesweit 1743 Gynäkologinnen und Gynäkologen beteiligten, wurden die Gründe für den Einsatz des Langzyklus erfragt. Die Indikationsliste führten insbesondere menstruationsassoziierte Probleme in der folgenden Rang- und Reihenfolge an: Dysmenorrhö, Kopfschmerzen oder Migräne während der Menstruation, Hypermenorrhö, prämenstruelles Syndrom, Eisenmangelanämie, Stimmungsschwankungen. Die Analyse der Befragung machte deutlich, dass die Mehrzahl der niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen in Deutschland bereits langjährige Erfahrungen mit dem Langzyklus besitzt und dass der Stellenwert dieses Einnahmemodus sowohl bei Ärzten als auch bei den Anwenderinnen stetig zunimmt [1].

Die Erfahrung zeigt aber auch, dass einige OC-Anwenderinnen dem Thema Langzyklus zurückhaltend gegenüber stehen: Die Frauen sind unsicher hinsichtlich potenzieller Nebenwirkungen oder einer Beeinträchtigung der Fertilität. Sie hinterfragen kritisch das Auftreten von Blutungsstörungen, speziell der Zusatzblutung, und möglicher Gewichtsveränderungen [5]. Insbesondere von einem Teil der jüngeren Anwenderinnen wird

das Ausbleiben der Hormonentzugsblutung in der 7-tägigen Einnahmepause als Nachteil empfunden, da sie nicht mehr kontrollieren können, ob sie schwanger sind. Gerade für diese Gruppe wird die längerfristige Suppression der Menstruation eher kritisch gesehen: Für diese Mädchen kann erziehungsbedingt das regelmäßige Erleben der Menstruation eine wichtige Voraussetzung sein, um ein gesundes Körpergefühl zu entwickeln [6, 7].

■ Viele Gynäkologen setzen eine CMA-haltige Mikropille (Belara®/balanca®) ein

Für die Anwendung im Langzyklus sind niedrig dosierte OCs geeignet [12]. Die repräsentative Umfrage aus dem Jahr 2004 ergab, dass viele Gynäkologinnen und Gynäkologen in Deutschland die Kombination mit 2 mg Chlormadinonacetat (CMA) + 0,03 mg Ethinylestradiol (EE) (Belara®/balanca®) im Langzyklus, insbesondere für zyklusabhängige Probleme, bevorzugt bei Androgenisierungserscheinungen und Dysmenorrhö, verordnen [1].

Daten zur CMA-Pharmakokinetik bestätigen, dass Frauen die Mikropille mit CMA/EE kontinuierlich und ohne Risiko einer Wirkstoffkumulation im Langzyklus einnehmen können: Ein Steady-State wird bereits nach 8–10-tägiger Einnahme erreicht, sowohl bei konventioneller klassischer Anwendung über 21 Tage mit anschließender 7-tägiger Pause als auch im Langzyklus [13]. Ein umfangreiches Studienprogramm mit klinischen Untersuchungen und Beobachtungsstudien nach Markteinführung belegt darüber hinaus den Zusatznutzen für die CMA-haltigen Mikropillen (Belara®/balanca®) [14–25]. Da aus der Marktforschungsstudie [1] bekannt war, dass GynäkologInnen neben der primären konventionellen klassischen Einnahme Belara® auch in individuell unterschiedlichen Langzyklen verordneten, war es wichtig, der vom Gesetzgeber vorgeschriebenen Produktbeobachtungspflicht nachzukommen und Informationen über die tatsächlich praktizierte Anwendung der CMA-haltigen Mikropillen (Belara®/balanca®) zu sammeln und zu bewerten.

In 3 größeren nicht-interventionellen Beobachtungsstudien, die gemäß der Fachinformation mit konventionellem Einnahmemodus konzipiert waren, bestand die Möglichkeit, auch eine veränderte Einnahme und damit den Langzyklus zu dokumentieren [23–25] (Tab. 1).

Im Einzelnen sind es folgende 3 nicht-interventionelle Studien:

- BEDY (Belara evaluation on Dysmenorrhea)
 $n_{\text{Langzyklus}} = 180 = 3,7 \%$ aller Teilnehmerinnen];
Studiendauer: August 2003 bis November 2004
- TeenNIS (Teenager non-interventional study)
 $n_{\text{Langzyklus}} = 251 = 3,4 \%$ aller Teilnehmerinnen];
Studiendauer: April 2006 bis Mai 2007

* Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus Gyne 2009 (Sonderbeilage)

Tabelle 1: Studien, die in der Metaanalyse zur Langzyklus-Anwendung von Chlormadinonacetat 2 mg sowie Ethinylestradiol 30 µg (CMA/EE) berücksichtigt wurden.

Studie [Beobachtungsdauer, Kollektiv]	Gesamt	Langzyklus- Anwenderinnen	Indikationen für die Langzyklus-Anwendung (Mehrfachnennung möglich)
BEDY [23] [6 Blister]	4824	180	„Dysmenorrhö“: 72,2 % „Haut-/Haarprobleme“: 52,8 % „Zyklusstörungen (Tempo- und Typusanomalien)“: 25,0 % „Kopfschmerzen“: 6,7 %
TeeNIS [25] [6 Blister, Adoleszentinnen < 20 Jahre]	7462	251	„Dysmenorrhö“: 43,4 % „Hautprobleme“: 42,2 % „Gewichtsneutralität erwartet“: 33,9 % „Zyklusstörungen (Tempo- und Typusanomalien)“: 32,6 %
CARED [24] [6 Blister, Frauen ≥ 25 Jahre]	3792	194	„Zusatznutzen erwartet (z. B. für Haut)“: 49,4 % „Zyklusstörungen (Tempo- und Typusanomalien)/ zyklusabhängige Beschwerden“: 31,2 % „Bessere Verträglichkeit erwartet“: 19,5 % „Langzyklus von Anwenderinnen gewünscht“: 9,1 %
Gesamt	16078	625 davon OC-Wechslerinnen*: 223 OC-Starterinnen**: 384 k. A.: 18	

*Wechslerinnen: Anwenderinnen, die während der vergangenen 3 Monate vor erstmaliger Einnahme von CMA/EE bereits ein anderes OC eingenommen hatten.
 **Starterinnen: Anwenderinnen, die mit CMA/EE zum ersten Mal ein OC eingenommen haben, oder bei denen die OC-Anwendung zu Studienbeginn länger als 3 Monate zurücklag.
 k. A. = keine Angabe

BEDY = Belara® evaluation on dysmenorrhoea
 TeeNIS = Teenager in non-interventional study on Belara®
 CARED = Chlormadinone acetate / ethinylestradiol reduces emotional disbalance

- CARED (Chlormadinone acetate/ethinylestradiol reduces emotional disbalance)
 $n_{\text{Langzyklus}} = 194 = 5,1\%$ aller Teilnehmerinnen];
 Studiendauer: Januar 2006 bis Dezember 2007.
 In den Studien BEDY und TeeNIS wurde Belara®, in der CARED-Studie balanca® eingesetzt.

■ Langzyklus-Anwendung der CMA-haltigen Mikropillen Belara®/balanca® – eine Metaanalyse

Die Daten der prospektiv dokumentierten Langzyklus-Anwenderinnen aus den 3 oben genannten Studien wurden mit dem Ziel der Nutzen- und Risikobewertung von CMA/EE im Langzyklus in einer Metaanalyse zusammengeführt (Tab. 1). Retrospektive Dokumentationen wurden lediglich für die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen herangezogen. Im Mittelpunkt der gepoolten Analyse stehen:

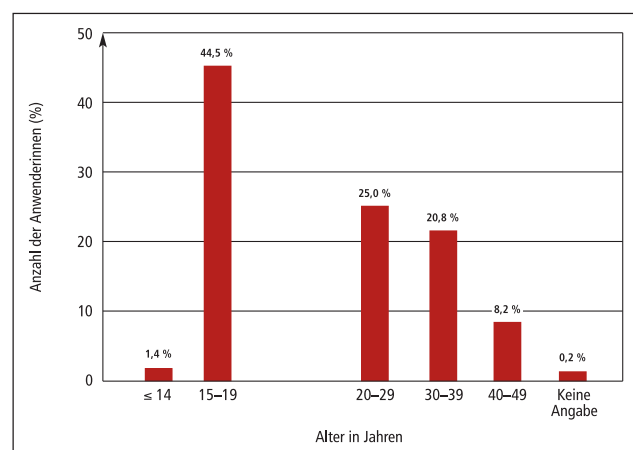
- Verträglichkeit im Langzyklus
- Zyklusstabilität im Langzyklus
- Zusatznutzen bei Androgenisierungserscheinungen an Haut und/oder Haaren im Langzyklus
- Einfluss auf die Dysmenorrhö im Langzyklus
- Veränderungen zyklusabhängiger physischer und psychischer Symptome im Langzyklus

Zur Sicherstellung einer hohen Datenqualität wurden Validierungsmethoden wie simultane Plausibilitätskontrollen, Extremwert- sowie Konsistenz-Checks angewendet. Die statistische Auswertung erfolgte anhand deskriptiver Verfahren. UAWs wurden dokumentiert und mittels MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 11.1) kodiert sowie absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Per Definition

lag eine UAW vor, wenn der berichtende Arzt den Kausalzusammenhang zwischen einem unerwünschten Ereignis und der Einnahme von CMA/EE als „möglich“, „wahrscheinlich“ oder „gesichert“ beurteilte.

■ Gründe und Schemata für den Langzyklus-Einsatz

In allen 3 Studien erstreckte sich der geplante Dokumentationszeitraum über insgesamt 6 Monate. 625 Frauen wurden als Langzyklus-Anwenderinnen identifiziert, die Tabletten aus durchschnittlich 6,8 ($SD \pm 1,8$) Blistern bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 5,8 Monaten ($SD \pm 1,3$ Monate) einnahmen. Das Durchschnittsalter der Langzyklus-Anwenderinnen betrug 24,9 Jahre ($SD \pm 9,0$ Jahre). Unter den Anwen-

**Abbildung 1:** Altersverteilung der Langzyklus-Anwenderinnen (n=625) von 2 mg Chlormadinonacetat (CMA) mit 0,03 mg Ethinylestradiol (EE).

derinnen befanden sich 287 (45,8 %) Teenager (Alter < 20 Jahre) und 51 (8,2 %) Frauen im Alter ≥ 40 Jahre (Abb. 1).

Als Risikofaktoren für die OC-Einnahme wurden zu Studienbeginn eine Adipositas (BMI > 30 kg/m²) in 2,7 % (n = 17), ein Raucherstatus in 32,5 % (n = 203), thromboembolische Erkrankungen in der Familie in 1,6 % (n = 10) oder/und sonstige Risiken in 2,4 % (n = 15) dokumentiert. Fast jede dritte Raucherin konsumierte > 10 Zigaretten pro Tag.

Folgende Langzyklusvarianten gelangten zur Anwendung:

2 OC-Blister:	n = 78	12,48 %
3 OC-Blister:	n = 316	50,56 %
4 OC-Blister:	n = 49	7,84 %
5 OC-Blister:	n = 3	0,48 %
6 OC-Blister:	n = 53	8,48 %
individueller Langzyklus:	n = 5	0,32 %
Langzeiteinnahme (> 6 Blister):	n = 86	13,76 %
keine näheren Angaben:	n = 38	6,08 %

Nach Abschluss der Studie praktizierten 58 (9,3 %) Frauen den Langzyklus nicht weiter. Der Grund war bei fast einem Drittel (n = 18; 2,9 %) die nicht mehr erforderliche Kontrazeption. Lediglich 7 Frauen (1,9 %) begründeten das Absetzen der OC mit einer unerwünschten Arzneimittelwirkung. Bei den übrigen Frauen lagen verschiedene Gründe wie z. B. „Lost to follow-up“, Non-Compliance und „andere“ vor. Mehr als 80 Prozent der Anwenderinnen gaben an, die Pillen im Langzyklus „ordnungsgemäß“, d. h. regelmäßig, eingenommen zu haben.

■ Anwenderinnen mit androgenetisch bedingten Haut- und Haarproblemen profitieren besonders

Eine gesteigerte Talgproduktion (Seborrhö) mit fettiger Haut, fettigen Haaren, Hautunreinheiten und/oder Akne ist besonders bei Adolescentinnen und jungen Frauen häufig ein lästiges Problem. Bei der zyklischen Einnahme von OC werden in jeder 7-tägigen Einnahmepause im Ovar Androgene als Vorstufen für die Estradiolsynthese gebildet, die sich bei entsprechender Disposition oder bestehenden Androgenisierungserscheinun-

gen immer wieder nachteilig bemerkbar machen können. Bei diesen Frauen ist die Anwendung einer antiandrogen wirksamen Mikropille im Langzyklus besonders sinnvoll [2]. In klinischen Untersuchungen wurde für die CMA-haltigen Mikropillen das ausgeprägte antiandrogene Potenzial belegt [14–18, 20, 21, 23, 25]. CMA entfaltet die antiandrogene Wirkung im Wesentlichen über die folgenden Mechanismen: Hemmung der Androgenfreisetzung, kompetitive Androgen-Rezeptorblockade, Hemmung der 5 α -Reduktase, die Testosteron zum stärker wirksamen Dihydrotestosteron reduziert, und fehlende Antagonisierung positiver Östrogeneffekte auf das SHBG [26, 28].

Mit der vorliegenden Metaanalyse wurde die Wirksamkeit der Mikropille mit CMA/EE im Langzyklus bei Hautunreinheiten und Akne bestätigt. Der Anteil der Frauen mit Hautproblemen ging unter der Langzyklus-Anwendung signifikant zurück. Während zu Studienbeginn 359 (61,4 %) von 585 Adolescentinnen und Frauen mit vollständiger Dokumentation unter Seborrhö und/oder Akne litten, war es am Dokumentationsende nur noch jede vierte (157; 26,8 %) mit zum Teil leichteren Formen (BEDY, TeeNIS, CARED).

■ Die häufigste Indikation: Dysmenorrhö

Zu den häufigsten Indikationen der Langzyklus-Anwendung zählt die Dysmenorrhö [1].

Bereits mit der klassischen zyklischen Einnahme der CMA-haltigen Mikropille im Rhythmus 21/7 Tage wurde der ausgeprägt günstige Effekt bei Dysmenorrhö aufgezeigt [14, 16, 17, 19, 21, 23, 25]. Dies lässt sich vor allem auf die starke gestagene Wirkung von CMA am Endometrium zurückführen: Für CMA wird ein zusätzlicher hemmender Einfluss auf die Prostaglandinsynthese diskutiert, der zu einer Abnahme der Uteruskontraktilität führt [19].

Auswertbare Daten lagen von 267 (Kollektiv: Dysmenorrhö zu Studienbeginn und validen Daten zu Studienende) Langzyklus-Anwenderinnen vor, die zu Studienbeginn eine Dysmenorrhö aufwiesen. Bei 149 (55,8 %) Adolescentinnen und

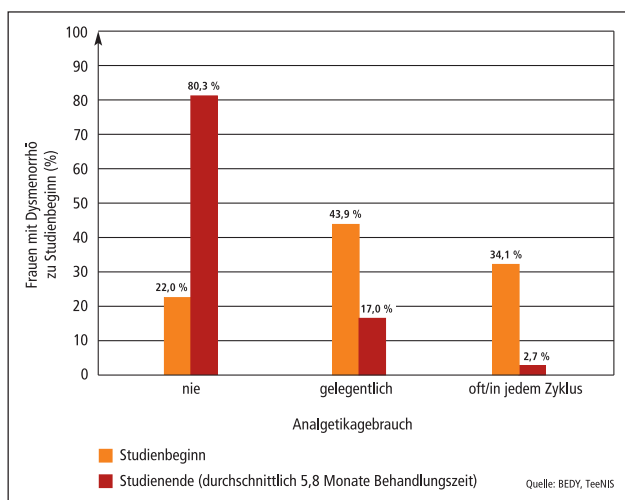


Abbildung 2: Frauen mit Dysmenorrhö zu Studienbeginn (n=264): Gebrauch von Analgetika vor und im Langzyklus mit 2 mg Chlormadinonacetat (CMA) und 0,03 mg Ethinylestradiol (EE), (BEDY, TeeNIS).

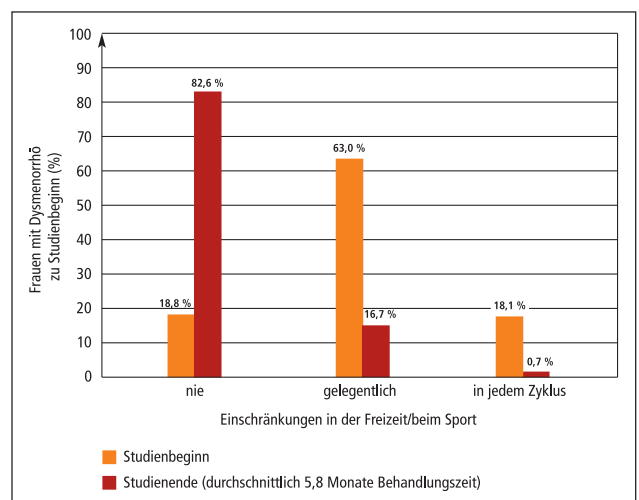


Abbildung 3: Frauen mit Dysmenorrhö zu Studienbeginn (n=138) mit Einschränkungen in der Freizeit und bei sportlichen Aktivitäten. Ergebnisse vor dem und im Langzyklus mit 2 mg Chlormadinonacetat (CMA) und 0,03 mg Ethinylestradiol (EE), (TeeNIS).

Frauen verschwanden die Beschwerden unter CMA/EE im Langzyklus vollständig und bei 92 (34,5 %) nahmen dieselben ab [23, 25]. Von den 264 Frauen (Kollektiv: Dysmenorrhö und Häufigkeit der Analgetikaeinnahme) mit einer Dysmenorrhö nahmen 206 (77,2 %) vor Studienbeginn Analgetika ein. Ibuprofen (35,6 %), Paracetamol (15,9 %) und Naproxen (9,1 %) wurden am häufigsten angewendet. Unter der Langzyklus-Anwendung von CMA/EE reduzierte sich der Analgetikagebrauch deutlich. 52 (25,2 %) Frauen benötigten weiterhin Schmerzmittel, allerdings insgesamt weniger. Parallel zur Reduktion des Analgetikaverbrauches gingen die Schmerzbehandlungstage pro Blutungsereignis von im Mittel 2,28 Tagen vor Studienbeginn auf 0,36 Tage zurück.

Zur Bewertung der Beschwerdeintensität der Dysmenorrhö wurde das Fernbleiben von der Schule, der Universität oder der Arbeitsstelle dokumentiert. Von 259 (Kollektiv: Fernbleiben von Schule/Job und Dysmenorrhö) Frauen mit einer Dysmenorrhö zu Studienbeginn gaben 137 (52,9 %) schmerzbedingte Fehlzeiten an. Während des Langzyklus mit CMA/EE waren es nur noch 16 Betroffene mit Fehlzeiten (11,7 %). Die Fehltagereduzierten sich im Langzyklus um durchschnittlich 1,2 Tage von 1,37 auf 0,17 Tage. In der TeeNIS wurden die Frauen mit einer Dysmenorrhö zusätzlich nach Einschränkungen in ihrer Freizeit und bei sportlichen Aktivitäten befragt. Eine Beeinträchtigung vor Studienbeginn gaben 112 (81,2 %) von 138 Frauen an. Im Langzyklus mit CMA/EE fühlten sich nur noch 24 (21,4 %) Teilnehmerinnen beeinträchtigt.

■ Zyklusabhängige Symptome sind im Langzyklus deutlich rückläufig

In den angegebenen Studien wurde für verschiedene zyklusabhängige Symptome analysiert, ob unterschiedliche Lang-

zyklen mit CMA/EE zu Veränderungen der Beschwerden führen. Analysiert wurden:

- Kopfschmerzen/Migräne und Brustspannen (BEDY, TeeNIS)
- das prämenstruelle Syndrom (BEDY)
- Rückenschmerzen, veränderter Appetit, Müdigkeit, depressive Verstimmung und Reizbarkeit/Aggressivität (CARED)

Im Langzyklus mit CMA/EE waren die genannten Symptome sowohl bei den Starterinnen als auch bei den Wechslerinnen in Abhängigkeit vom Langzyklusrhythmus rückläufig oder verschwanden vollständig. Ein nennenswerter Unterschied zwischen Starterinnen und Wechslerinnen bestand nicht (Abb. 4).

■ Abnahme der Blutungsdauer und Blutungsstärke im Langzyklus

Mit der Metaanalyse (BEDY, TeeNIS) konnte bestätigt werden, dass die Blutungsdauer und -stärke der Abbruchblutungen im Langzyklus mit CMA/EE signifikant abnahmen. Durch die Einnahme von CMA/EE in Langzyklen reduzierten sich die starken Abbruchblutungen hochsignifikant um 94,7 % von 94 Frauen zu Studienbeginn auf 5 Frauen zum Studienende. Die Anzahl der Frauen mit mäßigen, normalen Abbruchblutungen reduzierte sich um 42 % von 226 auf 131. Parallel dazu nahmen die Frauen mit schwachen Hormonentzugsblutungen von 51 auf 235 zu. Die Abnahme der Blutungsdauer und -stärke war bei den Starterinnen etwas stärker ausgeprägt als bei den Wechslerinnen. So verringerte sich die Blutungsdauer um durchschnittlich 1,17 Tage von 5,18 auf 4,01 Tage, wobei die Reduktion bei den Starterinnen 1,27 Tage und bei den Wechslerinnen 0,94 Tage betrug (TeeNIS).

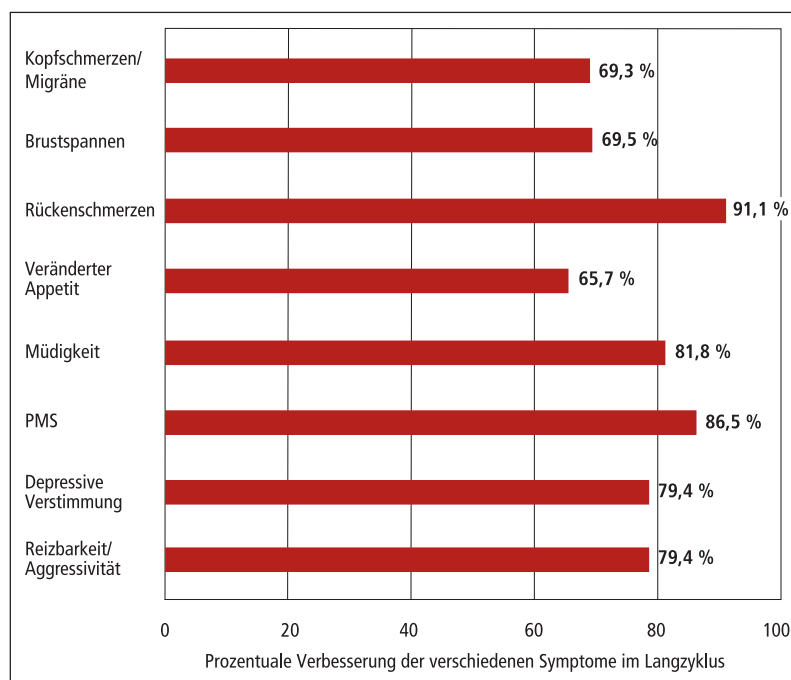


Abbildung 4: Veränderungen zyklusabhängiger physischer und psychischer Symptome in unterschiedlichen Langzyklen mit 2 mg Chlormadinonacetat (CMA) und 0,03 mg Ethinylestradiol (EE): Prozentualer Anteil des Rückgangs und des vollständigen Verschwindens von Symptomen im Langzyklus mit CMA/EE.

Untersuchungen mit unterschiedlichsten OCs ergaben, dass sowohl bei konventioneller zyklischer Einnahme als auch im Langzyklus Zusatzblutungen (Schmierblutungen und Durchbruchblutungen in bis zu Regelstärke) auftreten können, deren Prävalenz im Langzyklus niedriger und mit fallender Inzidenz assoziiert ist [3, 4, 9, 10]. Zusatzblutungen vor Studienbeginn bestanden bei 32,3 % der Adolescentinnen (TeeNIS), wobei Schmierblutungen dominierten. Nach einer vorübergehenden Zunahme bei Einnahme aus den ersten beiden Blistern nahmen die Zusatzblutungen kontinuierlich schnell ab und waren im Vergleich zur klassischen konventionellen OC-Einnahme wesentlich seltener (Abb. 5). Wechslerinnen profitierten mehr als Starterinnen von der Einnahme im Langzyklus mit CMA/EE.

■ Libido günstig beeinflusst, das Körpergewicht unverändert

Durch den Langzyklus mit CMA/EE wurde weder bei Starterinnen noch bei Wechslerinnen in der CARED-Studie (Tab. 1) eine Zunahme

der Frauen mit „reduzierter Libido“ registriert. Im Langzyklus nahm die Zahl der Frauen mit stark, mäßig und schwach „reduzierter Libido“ ab, und die der Studienteilnehmerinnen ohne „reduzierte Libido“ stieg an (Abb. 6).

Angaben zu Gewichtsveränderungen konnten von 589 Frauen ausgewertet werden (BEDY, TeeNIS, CARED). Das durchschnittliche Körpergewicht dieser 589 Studienteilnehmerinnen blieb nach 6 Monaten mit unterschiedlichen Langzyklen (2–6 Blister) mit CMA/EE bei einer durchschnittlichen Gewichtszunahme von plus 0,08 kg (SD $\pm$ 2,17 kg) nahezu konstant. Allerdings wurde bei 42 Frauen (7,1 %) eine Gewichtszunahme und bei 47 (8 %) eine Gewichtsabnahme von $\geq$ 2 kg registriert.

Sehr gute Verträglichkeit von CMA/EE im Langzyklus

CMA/EE wurde in den unterschiedlichen Langzyklen in allen 3 Studien sehr gut vertragen. Lediglich 9 unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bei 8 (1,3%) von 625 Frauen dokumentiert (4-mal Metrorrhagie, 2-malig Kopfschmerzen, 2-malig Gewichtszunahme sowie einmal Konzentrationsstörungen). Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen einschließlich thromboembolischer Ereignisse wurden während der Studien nicht gemeldet.

Zusammenfassung und Fazit

Unterschiedliche Langzyklen werden seit Einführung der oralen hormonalen Kontrazeptiva vor über 50 Jahren weltweit von einzelnen Anwenderinnen über unterschiedlich lange Zeiträume mit und ohne Wissen der betreuenden Ärztinnen/Ärzte erfolgreich praktiziert. Trotz dieser Tatsache und der stetig zunehmenden Häufigkeit der modifizierten Einnahme in Langzyklen oder als kontinuierliche Langzeiteinnahme über Jahre ohne Pause sind erst wenige Daten aus größeren Studien verfügbar. Der Langzyklus ist wahrlich keine „Erfindung“ unserer Zeit, denn bereits 18 Jahre nach Einführung der OCs wurde über „the tricycle pill“ und die damit verbundene Reduzierung

der Frequenz der Menstruation berichtet [8]. Bisher gibt es für die Langzyklus-Anwendung keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der späteren Fertilität oder für ungünstige gesundheitliche Auswirkungen, die sich von denen nach einer konventionellen zyklischen Einnahme im Rhythmus 21–24/7–4 Tage unterscheiden [3, 4]. In den ersten beiden Monaten der Langzyklus-Einnahme treten häufiger Zusatzblutungen auf, die in der Prävalenz geringer als nach konventioneller zyklischer Einnahme von OCs liegen, mit der Dauer der Anwendung wieder zurückgehen [3, 4, 9, 10] und auch dann wieder seltener sind als bei konventioneller zyklischer Einnahme. Bei Frauen, die bereits OCs anwenden und dann zum Langzyklus wechseln, sind Zusatzblutungen seltener als bei Erst-anwenderinnen, die sofort mit dem Langzyklus beginnen [11].

Aus medizinischer Sicht stellt der Langzyklus mit CMA/EE eine weitere Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten dar. Frauen mit zyklusabhängigen Beschwerden können hiervon besonders profitieren, denn ähnlich wie bei der konventionellen zyklischen Einnahme im 21–24/7–4-Tage-Rhythmus bieten die unterschiedlichen Langzyklus-Anwendungen aus 2, 3, 4, 5 oder 6 Blistern oder die individualisierte Langzyklus-Einnahme von CMA/EE diverse Zusatznutzen. Dazu gehören:

- Verstärkte antiandrogene Wirkung an Haut und Haaren durch Wegfall der Einnahmepausen und damit Reduktion der Notwendigkeit einer dermatologischen Behandlung bei zahlreichen Anwenderinnen.
- Deutliche Abnahme oder das vollständige Verschwinden der Dysmenorrhö mit erheblich geringerem Analgetikaverbrauch, wesentlich weniger Fehlzeiten in der Schule, Universität und am Arbeitsplatz sowie erhöhter Lebensqualität.
- Rückgang zyklusabhängiger Symptome wie z. B. Kopfschmerzen, Brustspannen, PMS, Rückenschmerzen, Veränderungen des Appetits, Müdigkeit, depressive Verstimmungen und Reizbarkeit/Aggressivität.
- Reduktion von Blutungsdauer und Blutungsstärke sowie der Zusatzblutungen (Schmier- und Durchbruchblutungen).

In der vorliegenden Metaanalyse wurde für verschiedene Altersgruppen, von Adolescentinnen bis zu Frauen in der Prämenopause, bestätigt, dass unterschiedliche Langzyklus-Sche-

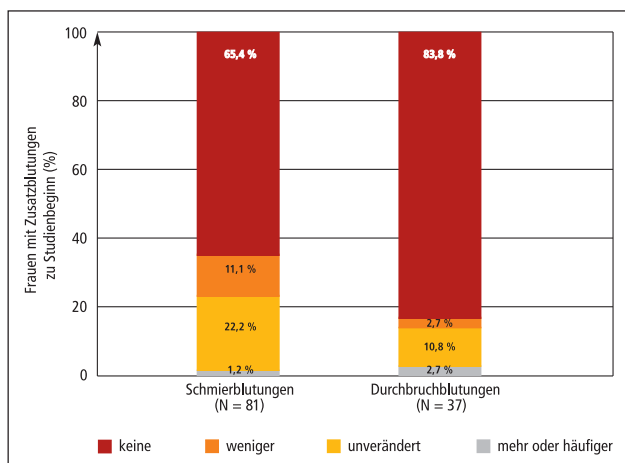


Abbildung 5: Verminderung der Zusatzblutungen (Schmierblutungen und Durchbruchblutungen) im Langzyklus mit 2 mg Chlormadinonacetat (CMA) und 0,03 mg Ethinylestradiol (EE), (TeeNIS).

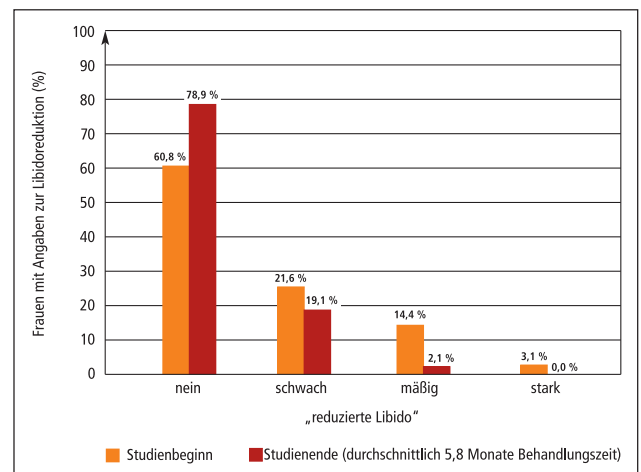


Abbildung 6: Frauen mit Angaben zu „reduzierte Libido“ (n = 194): Einfluss des Langzyklus mit 2 mg Chlormadinonacetat (CMA) und 0,03 mg Ethinylestradiol (EE) auf die „reduzierte Libido“ (CARED).

mata mit CMA/EE sehr gut verträglich sind. Es wird die Aufgabe der Zukunft sein, das Thema Langzyklus für alle OC-Präparate auch im Vergleich kritisch zu beleuchten und Erfahrungen aus der Praxis für die Praxis zur Verfügung zu stellen.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Gunther Göretzlehner
D-18057 Rostock, Parkstr. 11
E-Mail: gggoe@arcor.de

Literatur:

- Maix-Studie, Grünenthal GmbH. Langzyklus-Anwendung von oralen Kontrazeptiva: Bundesweite Erhebung bei 1.743 Gynäkologen. Frauenarzt Supplement 2004; 45: 1–7.
- Göretzlehner G. Langzyklus – Orale Ovulationshemmer als Mikropillen ohne Pause. J Reproduktionsmed Endokrinol 2007; 4: 140–2.
- Edelman A, Gallo MF, Nichols MD et al. Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials. Hum Reprod 2006; 21: 573–8.
- Guilbert E, Boroditsky R, Black A et al. Canadian consensus guideline on continuous and extended hormonal contraception. J Obstet Gynaecol Can 2007; 29 (Suppl 2): 1–32.
- Wiegatz I, Hommel HH, Zimmermann T, Kuhl H. Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives. Contraception 2004; 69: 37–42.
- Gille G. Menstruationsperzeption und Langzyklus. Gynäkologe 2005; 38: 817–26.
- Lütke A. Langzyklus in der Diskussion – das Erleben der Menstruation ist für junge Mädchen wichtig. Gyn 2006; 11: 358–60.
- Loudon B, Foxwello M, Potts DM et al. Acceptability of an oral contraceptive that reduces the frequency of menstruation: the tricycle pill regimen. Br Med J 1977; 2: 487–90.
- Archer DF, Jensen JT, Johnson JV et al. Evaluation of a continuous regimen of levonorgestrel/ethinyl estradiol: phase 3 study results. Contraception 2006; 74: 439–45.
- Foidart JM, Sulak PJ, Schellschmidt I, Zimmermann D. The use of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in an extended regimen over 126 days. Contraception 2006; 73: 34–40.
- Zürcher Gesprächskreis: Empfehlungen zur oralen Kontrazeption. Frauenarzt 2000; 41: 1053–8.
- Zürcher Gesprächskreis: Empfehlungen zur oralen Kontrazeption. Frauenarzt 2003; 44: 1270–3.
- Terlinden R, Uragg H, Göhler K, Kneip C. Pharmacokinetics of chlormadinone acetate following single and multiple oral dosing of chlormadinone acetate (2 mg) and ethinylestradiol (0,03 mg) and elimination and clearance of a single dose of radiolabeled chlormadinone acetate. Contraception 2006; 74: 239–44.
- Zahradnik HP, Goldberg J, Andreas JO. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara®. Contraception 1998; 57: 103–9.
- Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JE, Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomised, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara®) and EE/LNG (Microgynon®). Dermatology 2001; 203: 38–44.
- Schramm G, Steffens D. Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2mg/ethinylestradiol 0,03 mg (Belara®). Clin Drug Invest 2002; 22: 221–31.
- Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara®: efficacy, tolerability and antiandrogenic properties. Contraception 2003; 67: 305–12.
- Beier HM, Beier-Hellwig K. Chlormadinonacetat – ein progesteronähnliches Gestagen mit antiandrogenen Partialwirkung in der oralen Kontrazeption. J Reproduktionsmed Endokrinol 2004; 1: 308–17.
- Zahradnik HP. Belara® – a reliable oral contraceptive with additional benefits for health and efficacy in dysmenorrhoea. Eur J Contracept Reprod Health Care 2005; 10 (Suppl 1): 12–8.
- Kerscher M, Reuther T, Schramm G. Chlormadinonacetat enthaltende Mikropille verbessert unreine Haut. Ergebnisse der CEFIS (Chlormadinonacetat Ethinylestradiol for Impure Skin)-Studie. Frauenarzt 2007; 48: 373–8.
- Schramm G, Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study. Contraception 2007; 76: 84–90.
- Huber JC, Heskamp ML, Schramm G. Effect of an Oral Contraceptive with Chlormadinone Acetate on Depressive Mood: Analysis of Data from Four Observational Studies. Clin Drug Invest 2008; 28: 783–91.
- Bock K, Heskamp ML, Schramm G. Influence of chlormadinone acetate on dysmenorrhoea and other cycle-related complaints (Original in German language). Gyn 2008; 8: 219–25.
- Heskamp ML, Schramm G. Alleviating cycle-related physical and psychical symptoms: A 6-month evaluation of a CMA-containing oral contraceptive. Clin Drug Invest (submitted for publication 2008).
- Schramm G, Heskamp ML. Six month evaluation of a CMA-containing oral contraceptive in adolescent females. The Teenager in non-interventional study on Belara® (TeeNIS). Contraception (submitted for publication 2009).
- Luderschmidt C. Akne der Frau – eine interdisziplinäre Herausforderung. In: Loch EG, Schramm G (Hrsg). Chlormadinonacetat bei Androgenisierungserscheinungen. Schattauer, Stuttgart, New York, 1995; 57–76.
- 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.
- Ludwig M, Grave C, Hugo U. Orale Kontrazeptiva mit antiandrogen wirksamer gestagener Komponente. Frauenarzt Supplement 2006; 47: 1–14.

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](#)