Journal für
Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie · Kontrazeption · Menopause · Reproduktionsmedizin

Kontrazeption mit natürlichen Östrogenen

Merki Feld G

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2013; 7 (3)

(Ausgabe für Österreich), 10-13

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2013; 7 (3)

(Ausgabe für Schweiz), 7-10

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 DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

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. GZ07Z037636M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, 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

Kontrazeption mit natürlichen Östrogenen

G. Merki-Feld

Kurzfassung: Die Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse. Diese Effekte werden dem Östrogen Ethinylestradiol (EE) zugeschrieben, welches ausgeprägte Stoffwechselwirkungen in der Leber induziert. Die Idee, ein Verhütungspräparat mit dem natürlichen Östrogen Östradiol zu entwickeln, ließ sich über Jahrzehnte nicht umsetzen, da Östradiol (E_2) ein Substrat der 17β-Dehydrogenase im Endometrium ist. Die schnelle Metabolisierung von E_2 im Endometrium führt zu Zwischenblutungen und verhindert eine ausreichende Zyklusstabilität. Inzwischen sind zwei Verhütungspillen mit natürlichen Östrogenen auf dem Markt. Sie unterscheiden sich im Östrogen, im Gestagen und im Anwendungsschema. Qlaira® (EV/DNG) enthält Östradiolvalerat und Dienogest in einem 4-Phasen-Schema, welches über die Dauer von 26 Tagen eingenommen wird, gefolgt von 2 Tagen Placebotablette. Zoely® (E_2/Nomac) ist eine monophasische Pille mit 1,5 mg Östradiol und 2,5 mg Nomegestrol. Die Pillen mit natürlichen Östrogenen bieten eine hohe Verhütungssicherheit und eine gute Verträglichkeit. Auftretende Nebenwirkungen sind vergleichbar mit niedrig dosierten ethinylestradiolhaltigen Präparaten. Ein Unterschied besteht im weniger stabilen Blutungsmuster. Das häufigere Ausbleiben von Abbruchblutungen und das besonders in den ersten Zyklen etwas vermehrte Auftreten von Zwischenblutungen sollten unbedingt im Beratungsgespräch erwähnt werden. Metabolische Effekte auf in der Leber gebildete Faktoren sind geringer, aber nur teilweise signifikant verschieden von EE-haltigen Präparaten. Triglyzeride steigen weniger an, allerdings auch das HDL. Hier gibt es Unterschiede zwischen EV/DNG und E_2/Nomac. Ob die geringeren Veränderungen der neuen Pillen auf das Gerinnungssystem das thromboembolische Risiko im Vergleich zu anderen Kombinationspräparaten senken, muss offen bleiben, bis epidemiologische Daten vorliegen. EV/DNG ist sehr gut untersucht hinsichtlich zusätzlicher nichtkontrazeptiver Benefits. Neben der eindrücklichen Reduktion des monatlichen Blutverlusts bei Frauen mit Hypermenorrhö konnte eine signifikante Verbesserung zyklusabhängiger Kopf- und Unterbauchschmerzen in einer prospektiv randomisierten Studie gezeigt werden.

Schlüsselwörter: Qlaira®, Zoely®, Dienogest, Nomegestrol, Verhütung, kardiovaskuläres Risiko, Blutungsmuster

Abstract: Contraceptive Pills with Estradiol Valerate and 17β Estradiol. Combined hormonal contraceptives (CHC) have been found to be associated with an increased risk for thromboembolic and cardiovascular events. These side effects have been attributed to the estrogen ethinylestradiol, which exerts strong effects on haemostasis and plasma lipids. Attempts to develop a contraceptive pill with the more natural estrogen estradiol were largely unsuccessful because of poor cycle control. However, meanwhile two preparations with natural estrogens in combination with progestins designed to provide acceptable cycle control have been launched. Qlaira® (EV/DNG) comprises estradiolvalerate and dienogest in a 4-phasic estrogen step-down and progestin step-up regimen over 26 days. Zoely® (E_2/Nomac) contains 1.5 mg estradiol and 2.5 mg nomegestrol in a 24-day monophasic regimen. Either of these preparations are highly efficient. Side effects and adverse events are comparable with those observed with low-dosed EE-containing preparations. However, the bleeding pattern differs with regard to a higher risk for breakthrough bleeding and a higher frequency of absence of scheduled withdrawal bleeding. The latter can cause uncertainty in users and fear of pregnancy. Therefore this new bleeding pattern should be definitely explained during counselling visits prior to prescription. Metabolic effects on haemostatic parameters and plasma lipids are less pronounced in comparison to a CHC with EE/levonorgestrel. There are small differences with regard to the hepatic effect between the two new preparations. Whether the lower hepatic effects will result in a lower rate of thromboembolic events has to be investigated in future epidemiologic studies. For EV/DNG prospective randomized studies have been performed to study its effect on non-contraceptive benefits. Two studies demonstrate the high efficiency of EV/DNG in the treatment of heavy menstrual bleeding. In addition EV/DNG has been significantly superior to EE/levonorgestrel in the treatment of the hormone-withdrawal-associated symptoms headache and pelvic pain. **J Gynäkol Endokrinol 2013; 23 (3): 10–3.**

Key words: Qlaira®, Zoely®, dienogest, nomegestrol, contraception, cardiovascular risk, bleeding pattern

Einführung

Die Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse assoziiert. Diese Effekte werden dem Östrogen Ethinylestradiol (EE) zugeschrieben, welches ausgeprägte Stoffwechselwirkungen in der Leber induziert. Die vor Jahren erfolgte Dosisreduktion des EE von 50 µg auf 30 µg und dann später auf 15–20 µg war ein Erfolg, da tatsächlich die Anzahl der thromboembolischen Ereignisse zurückging [1]. Aber auch mit den modernen Mikropillen ist das thromboembolische Risiko noch 2–4× höher im Vergleich zu Frauen, die keine KHK einnehmen [2–6]. Mit der Reduktion der EE-Dosis sinkt unerwünschterweise auch die Zyklusstabilität der KHK, weshalb eine noch weitere EE-Reduktion nicht sinnvoll erscheint. Die Idee, ein Verhütungspräparat mit dem natürlichen Östrogen Östradiol zu entwickeln, ließ sich über Jahrzehnte nicht umsetzen, da Östradiol (E_2) ein Substrat der 17β-Dehydrogenase im Endometrium ist. Die schnelle Metabolisierung von E_2 im Endometrium führt zu Zwischenblutungen und verhindert eine ähnliche Zyklusstabilität, wie sie mit EE erreicht werden kann. Auch Gestagene haben Effekte auf das Endometrium und beeinflussen sowohl die Präsenz von Östrogenrezeptoren als auch die Metabolisierung von Östradiol. Für die erfolgreiche Entwicklung einer zyklusstabilen Pille mit natürlichen Östrogenen war somit die Suche nach einem passenden Gestagen entscheidend.

Inzwischen sind zwei Verhütungspillen mit natürlichen Östrogenen auf dem Markt. Sie unterscheiden sich im Östrogen, im Gestagen und im Anwendungsschema. Qlaira® (EV/DNG) enthält Östradiolvalerat und Dienogest in einem 4-Phasen-Schema, welches über die Dauer von 26 Tagen eingenommen wird, gefolgt von 2 Tagen Placebotablette. Zoely® (E_2/Nomac) ist eine monophasische Pille mit 1,5 mg Östradiol und 2,5 mg Nomegestrol [7]. In diesem Artikel soll besonders auf die im

Eingelangt am 22. März 2013; angenommen am 31. März 2013

Aus der Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz

Korrespondenzadresse: PD Dr. Gabriele Susanne Merki-Feld, Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Universitätsspital, CH-8091 Zürich, Rämistrasse 100; E-Mail: gabriele.merki@usz.ch

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Vergleich zu den älteren KHK speziellen Eigenschaften dieser neuen Pillen eingegangen werden.

Die Gestagene

Nomegestrol

Nomegestrol ist ein 19-Norprogesteronderivat mit hoher Bindungsaffinität an den Progesteronrezeptor [8]. Es hat keine östrogenen Partialeffekte und eine geringe antagonistische Wirkung am Androgenrezeptor. In älteren Studien zeigt es in einer Dosierung von 5 mg über 10 Tage eine deutliche Reduktion des monatlichen Blutverlusts [9]. Eine tägliche Dosis von 2,5 mg wirkt ovulationshemmend [10].

Dienogest

Dienogest ist ein C19-Nortestosteronderivat, hat aber als einziges Gestagen dieser Gruppe keine Ethinylgruppe an C13 und entfaltet antiandrogene Eigenschaften. Seine potente gestagene Wirkung am Endometrium ist von Relevanz für die Zyklusstabilität in Kombination mit natürlichen Östrogenen.

Pearl-Index und Nebenwirkungen dieser Verhütungspillen

Sowohl EV/DNG als auch E_2/Nomac haben eine hohe Verhütungssicherheit mit einem Pearl-Index von 0,73 (bei korrekter Pilleneinnahme 0,34) und 0,38 [11].

Für E_2/Nomac waren in der Vergleichsstudie mit 30 µg EE/3 mg Drospirenon die häufigsten Nebenwirkungen Akne (15,2 % vs.7,1 %), irreguläre Abbruchblutung (11,7 % vs. 0,4 %), Gewichtszunahme (7,9 % vs. 6,2 %) und Kopfschmerzen (6,6 % vs. 6,2 %). Akne (3,3 %), Ausbleiben der Abbruchblutung (4,0 %) und Gewichtszunahme (1,4 %) waren die häufigsten Gründe für das Absetzen dieser Pille wegen Nebenwirkungen im Rahmen der Studie. Die mittlere Gewichtszunahme über 13 Zyklen betrug 1 kg für E_2/Nomac und 0,3 kg für das Präparat mit Drospirenon. Auch wenn sich die Haut bei einigen Frauen mit E_2/Nomac negativ veränderte, zeigte sich bei knapp 20 % der Studienteilnehmerinnen ein positiver Effekt auf die Haut [7].

Unter der Therapie mit EV/DNG traten folgende Nebenwirkungen bei > 1 % der Frauen auf: Brustschmerzen und Brustspannen (4,8 %), Akne (2,6 %), Kopfschmerzen (1,9 %), Metrorrhagie (1,9 %) und Gewichtsanstieg (1,5 %) [11].

Hämostase und metabolische Effekte

Hämostase

Beide Verhütungspillen mit natürlichen Östrogenen wurden hinsichtlich ihrer Effekte auf das Gerinnungssystem mit einer levonorgestrelhaltigen Pille, welche 30 µg EE enthält, verglichen. Für beide Präparate zeigte sich eine geringere induzierende Wirkung auf die meisten pro- und antikoagulatorischen Faktoren. Die Mehrzahl dieser Effekte unterscheidet sich aber nicht signifikant. Positiv ist der geringere Anstieg der D-Dimere mit EV/DNG und E_2/Nomac [12, 13]. Unter E_2/Nomac fallen die D-Dimere sogar leicht ab. Die geringere Aktivierung der Prothrombinfragmente 1 und 2 ist für beide Präparate im Vergleich zu EE/LNG nicht in allen Studien signifikant [12–15]. Bevor epidemiologische Studien zum Thromboserisiko mit diesen Präparaten vorliegen, bleibt die klinische Bedeutung dieser Laborbefunde auf das Gerinnungssystem unklar. Die üblichen Risikofaktoren müssen bei der Verschreibung beachtet werden.

Lipide und Kohlenhydratmetabolismus

Die Effekte von Pillenpräparaten auf das Lipidsystem sind von Bedeutung, weil ungünstige Lipidmuster im Blut langfristig Einfluss auf die arterielle Gefäßwand haben können. Auch zur Untersuchung der Blutfette wurden beide Präparate mit EE/LNG verglichen. Levonorgestrel ist ein Gestagen mit androgener Partialwirkung. In Bezug auf Lipidveränderungen führt diese dazu, dass der als positiv beurteilte östrogenbedingte Anstieg von HDL wieder teilweise antagonisiert wird (HDL nach 7 Zyklen: –2,3 % bis –13,1 %). EV/DNG führt zu einem HDL-Anstieg um im Mittel 7,9 %, einem LDL-Abfall von 6,5 % sowie einem Anstieg der Triglyzeride um etwa 30 % [15]. E_2/Nomac führte nach 6 Zyklen zu keiner nennenswerten Änderung (< 1 %) von Cholesterin, HDL und LDL. Die Triglyzeride steigen günstigerweise deutlich weniger an als mit EE/Levonorgestrel (7,5 % vs. 17 %) [14]. Weiterhin wird die Synthese des in der Leber synthetisierten arteriellen Risikomarkers CRP weniger als mit EE/Levonorgestrel induziert (66,7 % vs 25,8 %). Sowohl EV/DNG als auch E_2/Nomac verändern den Kohlenhydratstoffwechsel nur minimal.

Endokrine Effekte und Auswirkungen auf die Funktion des Ovars

Unter der Therapie mit EV/DNG liegen die mittleren Östradiolspiegel bei 51,9 pg/ml, unter E_2/Nomac liegen sie um 180 pmol/l [16]. Diese Spiegel sind signifikant höher im Vergleich zu einer Pille mit 30 µg EE/3 mg Drospirenon und entsprechen physiologischen Werten in der frühen Follikelphase. Die höheren Plasmaspiegel an natürlichem Östrogen sind erforderlich, weil durch die neuen Pillen kein EE zusätzlich zum Erreichen ausreichender Östrogenspiegel beiträgt. Die SHBG-Spiegel steigen um etwa 40 % an (EE/DRSP etwa 320 %; EE/LNG 53 %) [17]. Die Androgenspiegel verändern sich weniger im Vergleich zu einem ethinylestradiolhaltigen Pillenpräparat: Reduktion von Testosteron 1,5 auf 1,1 nmol/l, Reduktion von freiem Testosteron 23,5 auf 14,6 pmol/l und Suppression von Androstendion um etwa 20 %. Die in der Leber produzierten Bindungsglobuline TBG und CBG werden wie SHBG weniger induziert als während einer Therapie mit einem EE-haltigen Präparat. Freies Thyroxin und TSH waren unter E_2/Nomac unverändert.

Unter EV/DNG kommt es im Vergleich zu Kombinationspräparaten mit EE zu einem geringeren Anstieg des SHBG (40 %) [18].

Blutungsmuster

Das 4-phasige Einnahmeschema von EV/DNG in Form einer absteigenden Östrogen- und ansteigenden Gestagendosierung wurde konzipiert, um das in Kombination mit natürlichen

Östrogenen erfahrungsgemäß schwierige Blutungsmuster zu optimieren. Gut akzeptierte Blutungsmuster sind die vorhersehbaren regulären Abbruchblutungen in der Pillenpause. Auch eine im pillenfreien Intervall ausbleibende Abbruchblutung wird in der Regel bei entsprechender Aufklärung und Information vor Pillenverschreibung gut akzeptiert. Dagegen sind Zwischen-, häufigere und stärkere Blutungen unerwünscht. Zwischenblutungen treten vor allem in den ersten Anwendungsmonaten von KHK auf. Das Blutungsprofil unter EV/DNG wurde über 7 Zyklen im Vergleich zu EE/Levonorgestrel untersucht [19]. Dagegen wurde das Blutungsmuster von E_2/Nomac mit 30 µg EE/3 mg Drospirenon (EE/DRSP) über 13 Zyklen verglichen [7]. Die Auswertung der Blutungsmuster erfolgt entsprechend WHO-Referenzperioden (RF) von 90/91 Tagen.

EV/DNG

- Zwischenblutungshäufigkeit: Intrazyklische Blutungen traten bei etwa 14 % der behandelten Frauen auf.
- Dauer und Intensität der regulären Abbruchblutung: Die Dauer der Abbruchblutung war kürzer unter EV/DNG mit 4,1–4,7 Tagen im Vergleich zu EE/Levonorgestrel (5,0–5,2 Tage).
- Gesamtblutungs- und Spottingtage: Diese gingen zurück von im Mittel 17,3 in Referenzperiode 1 auf 13,4 in Referenzperiode 2, wobei sich die Zahl der Blutungsepisoden von einer Referenzperiode bis zur nächsten mit 3,7 vs. 3,0 nur wenig änderte.
- Ausbleiben der Abbruchblutung: Vom 1.–7. Anwendungsmonat blieb bei etwa 20 % der Frauen die Abbruchblutung aus (EE/LNG um 7 %). Nur wenige Frauen (3,25 %) hatten nie eine Abbruchblutung.

E_2/Nomac

- Zwischenblutungshäufigkeit: Die Inzidenz von Zwischenblutungen ging unter E_2/Nomac von 31 % in Zyklus 1 auf 14 % in Zyklus 13 zurück. Ab dem 2. Behandlungszyklus betrug die Dauer der Zwischenblutungen in der Regel nicht mehr als 2 Tage.
- Dauer und Intensität der regulären Abbruchblutung: Die Dauer der regulären Abbruchblutung ist für E_2/Nomac geringer als für EE/DRSP (4 Tage vs. 5 Tage; n.s.).
- Gesamtblutungs- und Spottingtage: Diese gingen unter E_2/Nomac von 14,9 Tagen in RF 1 auf 10,6 in RF 4 zurück (Vergleich EE/DRSP 18,5 und 19,2).
- Ausbleiben der Abbruchblutung: Mit längerer Einnahmedauer von E_2/Nomac bleibt die Abbruchblutung häufiger aus (Inzidenz 21 % in Zyklus 4 vs. 31 % in Zyklus 12). Bei 43 % der Frauen blieb die Abbruchblutung nie aus, bei weiteren 21 % nur einmal. Das Ausbleiben der Abbruchblutung war nicht assoziiert mit dem häufigeren Auftreten von Zwischenblutungen im nächsten Einnahmezyklus.

Aufgrund der oben genannten Daten erscheint es wichtig, in der Beratung zu erwähnen, dass die neuen Präparate tendenziell zu weniger Blutungen, aber auch zu einem häufigeren Ausbleiben der Abbruchblutung führen. Ein konstantes Ausbleiben der Abbruchblutung bei derselben Patientin ist eher außergewöhnlich.

Benefits

In der Weiterentwicklung von hormonalen Kontrazeptiva sind neben der Reduktion von gesundheitlichen Risiken zusätzliche nichtkontrazeptive gesundheitliche Benefits ein wichtiges Thema. Viele Frauen leiden unter zyklischen Beschwerden wie Kopfschmerzen, Dysmenorrhö oder Stimmungsschwankungen. Verstärkte und lang anhaltende Menstruationsblutungen sind nicht nur störend, sondern können die Lebensqualität sehr einschränken. Wissenschaftliche Daten zu Benefits der neuen Präparaten liegen bisher hauptsächlich für EV/DNG vor [20].

Hypermenorrhö, Polymenorrhö und Menorrhagie

In einer prospektiv randomisierten, placebokontrollierten Studie wurde der Effekt von EV/DNG auf die Reduktion des monatlichen Blutverlusts bei Frauen mit in vorhergehenden Zyklen verifizierten verstärkten oder verlängerten Menstruationsblutungen untersucht (Blutverlust > 80 ml in 2 von 3 Zyklen) [21]. Der jeweilige Blutverlust wurde nach Sammlung von Binden/Tampons mit der alkalischen Hämatinmethode gemessen. Eine zu lange Menstruation wurde in dieser Studie definiert als eine Blutung von mindestens 8 Tagen in 2 von 3 vorhergehenden Zyklen. Eine zu häufige Blutung wurde definiert als das Auftreten von mindestens 5 Blutungsepisoden in der Beobachtungsphase von 90 Tagen. Die Therapie mit EV/DNG führte bereits bei der Abbruchblutung des 2. Pillenzyklus zu einer signifikanten Reduktion des Blutverlusts. Im Verlaufe dieser Studie reduzierte EV/DNG den Blutverlust bei > 50 % der Frauen um > 80 %. Auch die Blutungsdauer ging um 3 Tage zurück in einer Referenzperiode von 90 Tagen. Aufgrund dieser positiven Resultate wurde E_2/DNG für die Therapie von Hypermenorrhöen zugelassen.

Tabelle 1: Relative Bindungsaffinität verschiedener Gestagene an den Progesteronrezeptor und andere Steroidrezeptoren. Mod. nach [8].

	Progesteronrezeptor	Androgenrezeptor	Östrogenrezeptor	Glukokortikoidrezeptor	Mineralokortikoidrezeptor
Progesteron	50	0	0	10	100
Norethisteron	75	15	0	1	75
Levonorgestrel	150	45	0	1	75
Gestoden	90	85	0	27	290
Norgestimat	15	0	0	1	0
Dienogest	5	10	0	1	0
Drospirenon	35	65	0	6	230
Nomegestrolacetat	125	42	0	6	0

Hormonentzugssymptome: Kopfschmerzen, Bauchschmerzen

In einer multizentrischen, prospektiv randomisierten Doppelblindstudie wurde der Effekt von EV/DNG im Vergleich mit EE/Levonorgestrel auf die Häufigkeit und Intensität von Kopfschmerzen und perimenstruellen Bauchschmerzen bei > 400 Frauen untersucht. 180 (183) Frauen schlossen die Behandlung über 6 Zyklen ab. Die Intensität der Hormonentzugssymptome Kopf- und Bauchschmerz wurde auf einer visuellen Skala von 0–100 mm Länge angegeben (VAS: 100 mm Länge, wobei 0 mm = keine Beschwerden und 100 mm = starke Beschwerden). Die Reduktion der Kopfschmerzen war signifikant ausgeprägter für E_2V/DNG im Vergleich zum levonorgestrelhaltigen Präparat (mittlere Reduktion auf der VAS-Skala für das Mittel der höchsten 3 Werte im Vergleich zum Ausgangszyklus von 44,2 mm vs. 32,8 mm). Noch stärker war der Unterschied zwischen den Präparaten für die Verbesserung von Unterbauchschmerzen (EE/DNG 51,7 mm vs. EE/LNG 36,3 mm). Eine Erklärung für den positiven Effekt auf diese Symptome ist das Einnahmeschema über 26 Tage mit absteigender Östrogendosierung.

Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Die neuen kombinierten Pillen mit natürlichen Östrogenen bieten eine hohe Verhütungssicherheit und eine gute Verträglichkeit. Auftretende Nebenwirkungen sind vergleichbar mit niedrig dosierten ethinylestradiolhaltigen Präparaten. Ein Unterschied besteht im weniger stabilen Blutungsmuster. Das häufigere Ausbleiben von Abbruchblutungen und das besonders in den ersten Zyklen etwas vermehrte Auftreten von Zwischenblutungen sollten unbedingt im Beratungsgespräch erwähnt werden. Lipidveränderungen scheinen im Vergleich zu ethinylestradiolhaltigen Präparaten geringer zu sein. Hier gibt es Unterschiede zwischen EV/DNG und E_2/Nomac. Ob die geringeren Veränderungen der neuen Pillen auf das Gerinnungssystem das thromboembolische Risiko im Vergleich zu anderen Kombinationspräparaten senken, muss offen bleiben, bis epidemiologische Daten vorliegen. EV/DNG ist sehr gut untersucht hinsichtlich zusätzlicher nichtkontrazeptiver Benefits. Neben der eindrücklichen Reduktion des monatlichen Blutverlustes bei Frauen mit Hypermenorrhö konnte eine signifikante Verbesserung zyklusabhängiger Kopf- und Unterbauchschmerzen in einer prospektiv randomisierten Studie gezeigt werden.

Interessenkonflikt

Die Autorin weist auf folgende Interessenkonflikte hin: Referentin, Teilnehmerin an Advisory Boards von Bayer Schering AG und Merck Sharp Dohme AG.

Literatur:

1. Lidegaard O. Low-dose oral contraceptives are safer than high-dose pills. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 1950–1.
2. 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.
3. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009; 339: b2890.
4. 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.
5. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009; 339: b2921.
6. Lidegaard O. Oral contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological review. Eur J Contracept Reprod Health Care 1996; 1: 13–20.
7. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care 2011; 16: 430–43.
8. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. Climacteric 2005; 8 (Suppl 1): 3–63.
9. Persiani P, Radici E, Lombardi PA, et al. [Use of nomegestrol acetate in the treatment of menstruation disorders. Our experience in 56 cases]. Minerva Ginecol 1997; 49: 181–5.
10. Bazin B, Thevenot R, Bursaux C, et al. Effect of nomegestrol acetate, a new 19-nor-progesterone derivative, on pituitary-ovarian function in women. Br J Obstet Gynaecol 1987; 94: 1199–204.
11. Palacios S, Wildt L, Parke S, et al. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a Phase III trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 149: 57–62.
12. Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL, et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17β-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. Thromb Haemost 2011; 105: 560–7.
13. Klipping C, Duijkers I, Parke S, et al. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. Drugs R D 2011; 11: 159–70.
14. Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. Eur J Contracept Reprod Health Care 2011; 16: 444–57.
15. Junge W, Mellinger U, Parke S, et al. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. Clin Drug Investig 2011; 31: 573–84.
16. Duijkers IJ, Klipping C, Grob P, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 beta-oestradiol on ovarian function in comparison to a monophasic combined oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol. Eur J Contracept Reprod Health Care 2010; 15: 314–25.
17. Ågren UM, Anttila M, Mäenpöö-Liukko K, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-oestradiol in comparison to one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on markers of endocrine function. Eur J Contracept Reprod Health Care 2011; 16: 458–67.
18. Zeun S, Lu M, Uddin A, et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. Eur J Contracept Reprod Health Care 2009; 14: 221–32.
19. Ahrendt HJ, Makalová D, Parke S, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. Contraception 2009; 80: 436–44.
20. Fraser IS, Jensen J, Schaefers M, et al. Normalization of blood loss in women with heavy menstrual bleeding treated with an oral contraceptive containing estradiol valerate/dienogest. Contraception 2012; 86: 96–101.
21. Fraser IS, Römer T, Parke S, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. Hum Reprod 2011; 26: 2698–708.

PD Dr. Gabriele Susanne Merki-Feld

Medizinstudium und Facharztausbildung in Bochum (D) bis 1991. Mehrjährige Tätigkeit an der Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Universitätsspital Zürich (USZ). Seit 2006 Leitung des Zentrums für Schwangerschaftsverhütung und Jugendgynäkologie, USZ. 2009 Habilitation. Präsidentin der schweizerischen Arbeitsgruppe für Kontrazeption. Vizepräsidentin der Gesellschaft für Reproduktionsmedizin. Vorstandsmitglied: Schweizerische Gesellschaft für Jugendgynäkologie und Schweizerische Kopfschmerzgesellschaft.

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**