

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

BITZER J

Neue Perspektiven der hormonalen Kontrazeption: Patch und Ring

Journal für Fertilität und Reproduktion 2005; 15 (2) (Ausgabe für Österreich), 12-15

Journal für Fertilität und Reproduktion 2005; 15 (2) (Ausgabe für Schweiz), 12-15

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

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

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

**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



Neue Perspektiven der hormonalen Kontrazeption: Patch und Ring

J. Bitzer

Die hormonelle Kontrazeption ist in unseren Ländern die häufigste Form der Empfängnisverhütung. Durch die Dosisreduktion des Ethinylestradiols und die Entwicklung neuer Gestagene wurde die hormonelle Kontrazeption theoretisch sehr effizient, sicher und nebenwirkungsarm. Ein ungelöstes Problem bleibt die relativ hohe Versagerquote bei der typischen Anwenderin. Deshalb ist die Entwicklung neuer Applikationsformen, welche die Compliance erleichtern, von besonderer Bedeutung. Das kontrazeptive Pflaster Evra mit seiner wöchentlichen Anwendung und der kontrazeptive Ring (NuvaRing) mit der monatlichen Anwendung sind Beispiele für diese Entwicklung. Zusätzlich zur erleichterten Anwendung zeigen beide Formen im Unterschied zur oralen Kontrazeption stabilere, gleichbleibende Serumkonzentrationen und durch die transdermale bzw. transvaginale Applikation eine bessere Anwendungssicherheit bei Antibiotikaeinnahme, Durchfall und Erbrechen. Die Kontraindikationen bleiben dieselben wie bei der oralen Kontrazeption. Die Auswirkungen auf die Lebensqualität im Vergleich mit oralen Kontrazeptiva müssen noch untersucht werden.

Hormonal contraception is the most prevalent method of protection against unwanted pregnancies in our countries. By means of reduction of dosages of ethinylestradiol and the development of new progestogens hormonal contraception has become very efficient, safe and generally well tolerated. An unresolved problem remains the rather high failure rate in typical users. Therefore the development of new ways of applications which facilitate use, is of high importance. The contraceptive patch Evra with its weekly application and the vaginal ring (NuvaRing) are examples for this development. In addition to the facilitation of use both methods have compared to oral contraceptives more stable and continuous serum concentrations and through the transdermal/transvaginal way these methods have a greater safety than OC in specific situations like use of antibiotics, diarrhoe and vomiting. The contraindications for oral contraceptives remain. General quality of life implications in comparison to OCs have still to be evaluated. J Fertil Reprod 2005; 15 (2): 12–15.

Die Entwicklung der hormonalen Kontrazeption verläuft entlang verschiedener Entwicklungslinien: Zum einen entlang der Linie der Dosisreduktion, d. h. die Erkenntnis, daß mit immer geringeren Dosen der Steroidhormone die kontrazeptive Effizienz erhalten bleiben kann. Diese Dosisreduktion führte letztlich zur Gestagen-only-Pille. Die zweite Evolutionslinie betrifft die Entwicklung immer neuer Gestagene. Durch die Unterschiede in der Interaktion mit den verschiedenen Rezeptoren entstehen unterschiedliche Wirkungsprofile, welche eine differenzierte Anwendung einerseits im Hinblick auf die individuellen Risiken der Patientin, andererseits im Hinblick auf vorbestehende Beschwerden im Sinne der „Non Contraceptive Health Benefits“ ermöglichen.

Schließlich betrifft die dritte Entwicklungslinie die Applikationsform der Steroide. Von seiten der Gestagen-only-Kontrazeption kennen wir schon länger die Levonorgestrelhaltige Spirale oder die Levonorgestrel- oder Ketogestrelhaltigen Implantate. Seit kurzem verfügen wir über neue Applikationsformen der Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparate: Zum einen das kontrazeptive Pflaster Evra® mit einer Tagesdosis von 20 µg Ethinylestradiol und 150 µg Norelgestromin und zum anderen der NuvaRing® mit einer Tagesdosis von 15 µg Ethinylestradiol und 120 µg Etonogestrel.

Für den Kliniker ergeben sich angesichts dieser neuen Applikationsformen neue Fragen, die nachfolgend diskutiert werden.

Sind die neuen Applikationsformen so effizient wie die bekannte orale hormonelle Kontrazeption?

Diese Frage bezieht sich einerseits auf Studien zur Ovulationshemmung und andererseits auf die klinischen Unter-

suchungen zur Bestimmung der Pearl-Indices. Beim Pflaster zeigen die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Untersuchungen, daß die Ovulationshemmdosis von Norelgestromin rasch erreicht wird und eine Serumkonzentration im Zielbereich über 9 Tage hin erhalten wird. Das gleiche gilt für das im Pflaster enthaltene Ethinylestradiol.

Die Studien zur praktischen Effizienz im Sinne der Pearl-Indices zeigen beim Patch Gesamtindices, die sich von 0,71 [Small Wood et al.] über 0,88 [Hedon et al.] bis hin zu 1,24 [Audet et al.] bewegen. Der mittlere Pearl-Index liegt damit bei 0,88. Schließt man die Anwendungsfehler aus, so zeigt sich ein methodenbezogener Pearl-Index von 0,4 bzw. 0,66 bzw. 0,99. In diesen Studien hat man gefunden, daß von den insgesamt 15 beobachteten Schwangerschaften 5 Schwangerschaften bei 83 Frauen auftraten, die über 90 kg gewogen haben (3 % der Studienpopulation). 10 Schwangerschaften wurden bei 3.236 Frauen beobachtet, die ein Körpergewicht unter 90 kg aufwiesen. In Vergleichsstudien mit einerseits Mercilon und andererseits Trinordiol fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Pearl-Index zwischen der Kontrazeption mit dem Pflaster und der Kontrazeption mit den oralen Kontrazeptiva.

Zum NuvaRing liegen ausführliche Studien bezüglich der Ovulationshemmung vor. Sehr rasch werden bei der intravaginalen Applikation Serumspiegel des Etonogestrels erreicht, die ovulationshemmend wirken. Dies wurde anhand von Follikeldurchmesser-Messungen sowie FSH- und E₂-Bestimmungen und Progesteronkontrollen nachgewiesen. Man fand dabei, daß NuvaRing die Ovulation vollständig während der empfohlenen Anwendung, aber auch während der verlängerten Anwendung mindestens bis zu 4 Wochen hemmt. Eine Hemmung wurde nach vorzeitiger Entfernung (3 Tage Anwendung genügen) und nach verspäteter Einlage bis zu einem Follikeldurchmesser von 13 mm beobachtet.

Die Studien zum Pearl-Index zeigten in der europäischen multizentrischen Studie einen PI von 0,40 bei der korrekten Anwendung und einen PI von 0,65 bei der Gesamtbe-

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Johannes Bitzer, Leiter Gyn. Sozialmedizin und Psychosomatik, Universitätsspital Basel, Frauenklinik, CH-4031 Basel, Spitalstraße 21, E-Mail: jbitzer@uhbs.ch

obachtung, also Versagen der Methode und der Anwenderin. Damit ist auch der NuvaRing mit der kontrazeptiven Effizienz der traditionellen oralen Kontrazeptiva vergleichbar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, daß Ovulationshemmstudien und Phase-3-Studien zeigen, daß die theoretische Effizienz der beiden Applikationsformen hormonaler Kontrazeption der Effizienz bekannter oraler Kontrazeptiva entspricht.

Für die Zukunft wird von besonderer Bedeutung sein, ob beim sogenannten „typical use“, also bei der Anwendung unter Nicht-Studienbedingungen ein Unterschied zu beobachten sein wird. Hinweise darauf könnten sich aufgrund einer verbesserten Compliance ergeben.

Verändern die neuen Applikationsformen die Pharmakodynamik und den Metabolismus der kontrazeptiven Steroide?

Diese Frage zielt ab auf die Tatsache, daß der First-Pass-Effekt in der Leber durch diese neuen Applikationsformen umgangen wird und daß gegenüber der oralen Kontrazeption eine sehr viel höhere Konstanz bzw. geringere Schwankung der Serumspiegel in der Pharmakokinetik zu beobachten ist.

Der First-Pass-Effekt in der Leber, den die oralen Kontrazeptiva durchlaufen, geht mit folgenden biochemischen Prozessen einher:

- Metabolisierung des Estradiols zu Estron und Hydroxylierung von Ring 1 und Ring 5
- Induktion von Enzymen des Fettstoffwechsels mit HDL, LDL, Triglyzeriden
- Induktion der Proteine der Koagulation und Fibrinolyse
- Induktion der Synthese von Trägerproteinen
- Induktion der Zytochrom-P450-Enzyme

Es stellt sich also die Frage, ob durch Umgehung des First-Pass-Effekts im Vergleich zu OC Veränderungen im Lipidmetabolismus und im Koagulationsfibrinolyse-System zu beobachten sind. Dabei ist aber zu bedenken, daß die kontrazeptiven Steroide auch bei der parenteralen Applikation in das venöse Blut und damit in die Leber gelangen.

Für das Pflaster wurde gezeigt, daß bei den Lipiden im Vergleich zu Placebo ein Anstieg von HDL, LDL, Cholesterin, Triglyzeriden, Lipoprotein A1 und A2 zu beobachten war und zwar vergleichbar mit der Wirkung der oralen Kontrazeptiva. Allerdings ist das kalkulierte LDL nicht verändert und es besteht kein signifikanter Unterschied in der LDL-/HDL-Ratio zu Placebo. Eine Vergleichsstudie von Evra mit Mercilon und Trinordiol im Hinblick auf Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter zeigte folgendes:

- Kein Unterschied in F1 + 2 und FDP d-d.
- Kein signifikanter Unterschied in PAP.
- Kein signifikanter Unterschied im AP-Resistenztest nach Rosing zwischen Evra und Mercilon, jedoch beide höhere Werte als Trinordiol.
- Kein signifikanter Unterschied in der Abnahme von AT III zwischen Evra und Trinordiol, aber signifikant geringere Abnahme als unter Mercilon. Protein S wird ebenfalls abgesenkt, signifikant mehr unter Evra als unter Trinordiol.

Zum NuvaRing zeigen Untersuchungen des Lipidstoffwechsels, daß – verglichen mit einem oralen Kontrazeptivum mit 30 µg EE/150 µg LNG – signifikant geringere Veränderungen auftreten, wobei das LDL unter Anwendung des Ringes nicht verändert und das HDL leicht erhöht wird, während beim oralen Kontrazeptivum LDL deutlich ansteigt und HDL-Cholesterin deutlich absinkt.

Nach Glukosebelastung findet man bezüglich der Erhöhung der Insulin-AUC einen geringeren Anstieg unter NuvaRing als unter dem beschriebenen oralen Vergleichspräparat. Man findet keine Wirkung auf den langfristigen Glukosestoffwechsel.

Was die Veränderungen in der Gerinnungs- und Fibrinolysekaskade angeht, so sind in bezug auf aktiviertes Antithrombin keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Präparaten zu verzeichnen. Die Konzentration von Faktor VII (aktiviert) wird in einem kleinen Ausmaß gegenseitig beeinflusst (NuvaRing erhöht um 8,8 %, Microgynon erniedrigt um 14,2 %), beim Protein C ist unter NuvaRing eine prozentual etwas ausgeprägtere positive Veränderung, also Erhöhung, zu beobachten als unter dem oralen Vergleichspräparat, während dies bei freiem Protein S umgekehrt ist. Eine klinische Interpretation dieser Befunde läßt sich allerdings noch nicht vornehmen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Umgehung des First-Pass-Effekts in der Leber möglicherweise zu biochemischen Unterschieden in bezug auf Enzyminduktionen des Fettstoffwechsels, der Koagulation, der Trägerproteine und der Zytochrom-P450-Enzyme führt, daß die klinische Bedeutung dieser Veränderungen bisher aber ungeklärt ist.

Eine weitere wichtige klinische Wirkung der Umgehung des First-Pass-Effektes in der Leber liegt darin, daß für den Patch keine Wechselwirkung mit Tetrazyklinen nachgewiesen wurde, keine Beeinflussung durch die Nahrung (Milch, Grapefruitsaft etc.) und keine Beeinflussung durch gastrointestinale Störungen zu befürchten ist. Dies gilt wohl im Analogschluß auch für den Ring.

Der zweite pharmakokinetische Unterschied zwischen oraler hormonaler Kontrazeption und den neuen Applikationsformen betrifft die Konstanz bzw. geringe Schwankung der Serumspiegel, was dazu führt, daß keine Dosispitzen vorhanden sind. Damit wird die Up- und Downregulation von Rezeptoren vermindert, wobei der Ring durch die dreiwöchige Anwendung noch ein stabileres Muster zeigt als das Pflaster, das ja wöchentlich gewechselt wird.

Die klinische Bedeutung dieser pharmakokinetischen Eigenschaften der neuen Applikationsformen wurde im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva getestet. Getestetes Merkmal waren in erster Linie die Blutungen. Im Vergleich Evra mit Trinordiol zeigten sich in den ersten drei Monaten signifikant seltener Durchbruchblutungen, wobei die Spottinghäufigkeit bei der transdermalen Applikation leicht erhöht war. Im 13. Anwendungszyklus fanden sich unter Evra keine Blutungsunregelmäßigkeiten mehr, während bei 2,4 % der Anwenderinnen der oralen Kontrazeption noch Blutungsstörungen auftraten.

Für den vaginalen Ring werden stabil sehr niedrige Raten von unregelmäßigen Blutungen gefunden. Die Häufigkeit

liegt bei 4,4% – und dies von Beginn an! Mit anderen Worten: Der vaginaler Ring zeigt bereits in den ersten Anwendungszyklen eine niedrige Inzidenz von Zwischenblutungen, wobei diese Inzidenz über die Anwendungszeit hinweg stabil bleibt. Ein direkter Vergleich beider Präparate wäre vonnöten, um die in unterschiedlichen Studien erhobenen Raten mit unterschiedlichen Meßinstrumenten und Studienteilnehmerinnen zu vergleichen.

Zusammenfassend läßt sich jedoch folgendes sagen: Die Serumspiegel der Steroide sind stabiler und weniger fluktuierend als bei der oralen Kontrazeption. Die Zyklusstabilität ist tendenziell größer als bei der oralen Kontrazeption. Weitere klinische Auswirkungen der stabileren, weniger fluktuierenden Serumspiegel müssen noch vergleichend untersucht werden.

Verändern die neuen Applikationsformen die Kontraindikation bzw. die WHO-Empfehlungen?

Ausgangspunkt für diese Überlegungen sind die zuvor dargestellten In-vitro-Beobachtungen: Die Umgehung des First-Pass-Effektes in der Leber könnte zu einem günstigeren Risikoprofil bezüglich kardiovaskulärer Risiken beitragen, die eher stabilen niedrigen Serumkonzentrationen bedeuten insgesamt eine geringere verabreichte Steroiddosis, die sich ihrerseits wieder risikomindernd auswirken könnte. Bislang liegen keine epidemiologisch klinischen Studien zu dieser Frage vor.

Bei den WHO-Kategorien 1 und 2 sind keine Veränderungen zu erwarten. Kategorie 3 beschreibt Zustände, bei denen orale Kontrazeptiva gewöhnlich nicht angewandt werden sollten, es sei denn, eine alternative Methode ist nicht verfügbar oder wird nicht akzeptiert. Unter diesen klinischen Zuständen werden aufgeführt:

- älter als 35 Jahre
- mehr als 15 Zigaretten pro Tag
- gut eingestellte Hypertonie, Blutdruck systolisch 140–159 und diastolisch 90–99 mmHg; schwere Hyperlipidämie, Cholestase

Die neuen Applikationsformen könnten bei diesen klinischen Konditionen einen leichten Vorteil gegenüber der oralen Kontrazeption bieten, wobei, wie gesagt, dazu noch ausführliche Studien erforderlich sind.

Verändern die neuen Applikationsformen das Nebenwirkungsprofil der hormonellen Kontrazeption?

Dabei geht es um Veränderungen des Gewichts, körperliche Veränderungen und Symptome, psychische Veränderungen und Symptome und Fragen der globalen Zufriedenheit und Lebensqualität.

Bisher gibt es keine vergleichenden Studien zwischen den beiden neuen Applikationsformen. Für Evra liegt eine Vergleichsstudie mit einem oralen Kontrazeptivum vor. Das Nebenwirkungsprofil scheint nicht signifikant unterschiedlich, wobei beim Pflaster zu Beginn der Anwendung etwas häufiger Brustspannen auftritt. In einer placebokontrollierten Studie fand man unter Evra keinen signifikanten Unterschied in der Gewichtsentwicklung im Vergleich zu Placebo. Die mittlere Veränderung betrug 0,3 kg.

Für den Ring liegen die Daten der großen Zulassungsstudien vor. Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen entsprechen in ihrer Verteilung etwa den oralen Kontrazeptiva und scheinen in der Häufigkeit etwas geringer. Allerdings lassen sich diese Zahlen nur im Vergleich interpretieren. Die mittlere Veränderung gegenüber der Baseline im Gewicht zeigt keinen signifikanten Unterschied zu Placebo.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die neuen Applikationsformen gewichtstabiler zu sein scheinen. Es könnte sein, daß etwas weniger psychische Symptome im Sinne auch von Libidostörungen unter den neuen Applikationsformen verglichen mit oralen Kontrazeptiva auftreten. Weitere Unterschiede könnten das Auftreten von Brustspannen und die Häufigkeit von Kopfschmerzen sein. Allerdings sind hier in Zukunft dringend vergleichende Studien nötig, die mit effizienten Meßinstrumenten bezüglich Symptomatik und Lebensqualität ausgestattet sind.

Verändern die neuen Applikationsformen die Akzeptanz und Compliance?

Diese Frage kann beantwortet werden, indem die korrekte Anwendung, die subjektive Zufriedenheit und die Continuation/Discontinuation-Rate erfaßt wird.

Für Evra liegen Vergleichsstudien mit oralen Kontrazeptiva vor, die zeigen, daß der Prozentsatz der Frauen mit einer perfekten Compliance und korrekten Anwendung unter Evra signifikant höher ist als bei den Anwenderinnen des oralen Kontrazeptivums, wobei vor allem die Gruppe der jungen Frauen ganz offensichtlich eine deutlich Erleichterung der Compliance erfährt.

Die Compliance mit dem NuvaRing wird in den Phase-3-Studien hoch angegeben, nämlich korrekte Anwendung bei 86% der Zyklen, wobei die Compliance in der europäischen Studie etwas höher war als in der nordamerikanischen (91% vs. 80%). Man fand eine verlängerte ringfreie Periode in 4,8% der Zyklen und eine vorübergehende Entfernung in 1,2% vs. 0,3% der Ringanwendungstage.

Dies alles deutet darauf hin, daß die neuen Applikationsformen eine deutliche Erleichterung im Hinblick auf die Compliance mit sich bringen. Dies gilt ganz offensichtlich besonders für junge Frauen, die bei der Anwendung oraler Kontrazeptiva häufiger Fehler machen. In Zukunft wird zu untersuchen sein, ob sich diese Erleichterung der Compliance auch auf eine Minderung umgewollter Schwangerschaften auswirken wird.

Führen die neuen Applikationsformen zu neuen Komplikationen?

Beim Patch wären dies Ablösung und Irritationen, beim vaginaler Ring das Verlieren des Ringes, lokale Beschwerden und Infektionen.

Beim Pflaster fand man in den bisherigen Studien eine partielle Ablösung bei 2,9%, eine ganze Ablösung bei 1,8% der angewendeten Pflaster, 0,6% zeigten eine Hautreaktion. Die Prozentzahlen unterschieden sich dabei nicht von den Ablöseraten, die man auch bei Leistungssportlerinnen und in der sogenannten Health Club Study unter den Bedingungen von Fitness und Sauna gefunden hatte.

Beim Ring spürten 3 % der Anwenderinnen diesen während des Verkehrs, 7 % der Partner spürten ihn, wobei 2 % der Partner Einwände gegen den Ring erhoben. Insgesamt wird eine hohe Zufriedenheit angegeben. 36 % der Gesamtzahl der Anwenderinnen entfernten den Ring während des Zyklus. Der Hauptgrund dabei war, daß knapp die Hälfte den Eindruck hatten, den Ring beim Verkehr zu spüren. 11 % dieser Frauen fühlten sich allgemein irritiert, eine nicht willentliche Entfernung (Ring fiel heraus) beobachtete man bei knapp 5 % der Anwenderinnen.

Literatur: beim Verfasser

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich bisher bekannte Komplikationen auf lokale Probleme beziehen. Die Häufigkeit dieser Probleme erscheint eher niedrig. Allerdings müssen auch hier noch weitere zukünftige Studien die Praktikabilität und den positiven Alltagstest belegen.

Prof. Dr. med. Johannes Bitzer

Geboren 1950 in Taiflingen, Deutschland. 1985 Abschluß der Ausbildung und Anerkennung als Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitäts-Frauenklinik Basel (Vorsteher: Prof. H. Ludwig). 1993 Habilitation für gynäkologische und geburtshilfliche Psychosomatik. Seit 1994 Leiter der Abteilung „Gynäkologische Sozialmedizin und Psychosomatik“ der Universitäts-Frauenklinik Basel (Vorsteher a. o. Prof. A.C. Almendral, seit 1995 Prof. W. Holzgreve). Seit 1997 Titularprofessur in psychosomatischer Gynäkologie und Geburtshilfe. Seit 1998 Präsident der Internationalen Gesellschaft für Psychosomatische Gynäkologie und Geburtshilfe ISPOG. Ab 1999 Extraordinariat für Gynäkologie und Geburtshilfe.



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](#)