

Diplomarbeit

Das antiandrogene Gestagen Dienogest und die klinischen Auswirkungen

eingereicht von

Karin Teissl

22.10.1981

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

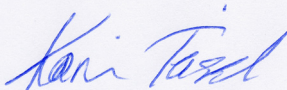
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie

unter der Anleitung von

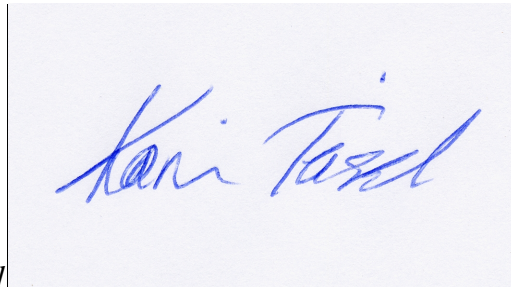
Prof. Dr. Akós Heinemann



Graz, am 19.12.2011.....

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

A rectangular box containing a handwritten signature in blue ink. The signature is written in a cursive style and reads "Keri Tassl".

Graz, am 19.12.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Die Gestagene	1
1.1. Gestagengruppen.....	2
2. Dienogest	5
2.1. Pharmakologisches Profil.....	6
2.2. Orale Aktivität der Gestagene.....	6
2.3. Biotransformation von Dienogest	7
3. Hormone und SHGB im Serum	8
4. Suppression der Sexualhormone unter HRT und OC und die Auswirkungen auf die Ovulation.....	10
5. Serumlipide	12
6. Leberenzyme/werte	14
7. Apolipoproteine	17
7.1. Apolipoprotein E.....	18
8. Kohlenhydratmetabolismus.....	19
9. Hämostase	23
9.1. Vitamin K-abhängige Faktoren und antikoagulatorische Faktoren	25
10. Andere hämatologische Parameter.....	27
11. Blutungsverhalten unter Dienogest und kontrazeptive Sicherheit.....	28
12. Nebenwirkungsprofil und Verträglichkeit	30
13. Antiandrogene Wirkung- warum ?.....	32
14. Wirkung von Dienogest auf Haut und Haare.....	35
15. Homöostaseverhältnisse mit Gestagen vs ohne Gestagen	37
16. Langzyklus im Vergleich mit konventionellem Zyklus.....	40
16.1. Indikationen, die eine Langzeiteinnahme erforderlich machen können .	40
16.2. Parameter	41
17. Wechselwirkungen mit Alkohol und anderen Medikamenten.....	43
17.1. Interaktionen von Dienogest	43
17.2. Alkohol.....	46
17.3. Ernährung.....	47
17.4. Nahrungsmittelergänzungsprodukte	48
18. Weitere Nebenwirkungen der oralen hormonalen Kontrazeptiva insbesondere mit Dienogest.	48

18.1.	Spezielle Nebenwirkungen von Dienogest	49
18.2.	Gewichtszunahme	51
19.	Relative und absolute Kontraindikationen	51
19.1.	Adipositas (Obesitas)	52
19.2.	Apoplex (Insult)	53
19.3.	Hypertonie (Bluthochdruck)	55
19.4.	Migräne mit und ohne Aura	56
19.5.	Myokardinfarkt	57
19.6.	Nikotinabusus	58
19.7.	Thrombembolien	60
19.8.	Andere Gegenanzeigen für Dienogest	62
20.	Spezielle Indikationen für das Gestagen Dienogest	62
20.1.	Endometriose	63
20.2.	PCOS - Polycystisches Ovariensyndrom	64
20.3.	Androgenisierungserscheinungen	66
21.	Zusammenfassung der pharmakologischen Eigenschaften von Dienogest ...	68

Abkürzungsverzeichnis

HWZ – Halbwertszeit

EE – Ethinylestradiol

COC – Kombiniertes orales Kontrazeptivum

LNG – Levonorgestrel

DNG – Dienogest

HRT – Hormonersatztherapie

SHBG – Sexualhormonbindendes Globulin

CBG – Corticosteroidbindendes Globulin

TBG – Thyroxinbindendes Globulin

LH – Luteinisierendes Hormon

OC – Orale Kontrazeptiva

FSH – Follikelstimulierendes Hormon

ALAT – Alanin-Amino-Transferase

ASAT – Aspartat-Aminotransferase

TG – Triglyceride

DSPN- Drospirenon

DSG – Desogestrel

GSD - Gestoden

KHK – Koronare Herzkrankheit

EV – Estradiolvalerat

CPA – Cyproteronaceat

CMA - Chlormadinonacetat

Abbildungsverzeichnis

Abb.1. Keck,Tempfer Buch Hormonale Kontrazeption, Uni- Med Verlag , Bremen,2003,Aufl.1 Seite 29

Abb.2. <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Dienogest> gesucht am 24.6.2011 nach >Dienogest ,Results 24.000

Abb.3,4,5.Moore C.,Walter F.,Klinger G.,Carol W. Der Einfluß von Diengoest auf die Ovulation junger Frauen und auf ausgewählte endokrinologische Parameter aus dem Buch Dienogest Prälinik und Klinik eines Gestagens, 2.Auflage Hrsgb: A. T. Teichmann, Walter de Gruyter Verlag , 1995, S 164,165,166

Abb.6. .Wiegratz I, Kutschera E, Lee JH, et al. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum binding globulins. Contraception 2003;67:25-32

Abb.7,8,9,10 S.Golbs, G.Klinger, C.Moore, F.Walter, U.Mellinger, Beeinflussung klinisch-chemischer und hämatologischer Parameter nach Verabreichung von MP 2000 über 6 Zyklen an gesunde Probandinnen im Rahmen einer Pilot-Studie aus dem Buch Dienogest Prälinik und Klinik eines Gestagens, 2.Auflage Hrsgb: A. T. Teichmann, Walter de Gruyter Verlag,1995, S 195-198

Abb.11,12,13,15 I.Wiegratz, S.Stahlberg, T.Manthey, N.Sänger, K.Mittmann, E.Palombo-Kinne, U.Mellinger, E.Lange, H.Kuhl Effects of Combined Contraceptive Ethinylestradiol(30µg)and Dienogest (2mg)on Carbohydrate Metabolism During 1 Year of Conventional or extended cycle Use;Horm Metab Res 2010 42:358-363

Abb.16,17,18. I. Wiegratz, J.H. Lee, E. Kutschera, U.H. Winkler, H. Kuhl Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters Contraception 70 (2004):97-106

Abb.19: .C.Moore, G.Klinger, F.Walter, U.Mellinger, H.Hoffmann, S.Golbs, Pilot-Studie an gesunden Probandinnen über 6 Zyklen zum Einfluß von MP2000 auf kontrazeptive Sicherheit, Zyklusstabilität und Verträglichkeit. aus dem Buch Dienogest Prälinik und Klinik eines Gestagens,2.Auflage Hrsgb :A.T.Teichmann, Walter de Gruyter Verlag, 1995, S 207- 208

Abb.20 Dissertation ,Bettina Julia Noack Hormonale Kontrazeption mit einem Dienogest-haltigen Präparat, Ergebnisse einer 7-Jahres Studie, Medizinische Fakultät der Friedrich Schiller Universität Jena,2003, S 119-123

Abb.21,22 Nicole Sänger, Skadi Stahlberg, Torsten Manthey, Katrin Mittmann, Uwe Mellinger, Evelyn Lange, Herbert Kuhl, Inka Wiegratz. Effects of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg dienogest on thyroid hormones and androgen parameters:

conventional vs. extended-cycle use Contraception 77 (2008) 420–425, Seite 423

Abb.23 Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, Elger W, Schillinger E. Drospirenone: another progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. Contraception 1995;51:99–110. Aus dem Review :Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenisation and hormonal contraception Adolf E. Schindler Institute for Medical Research and Education, Universitätsklinikum, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Germany Seite 137

Abb.24 H.Hagen, A.Hagen, W.Lehnert, H.Börrnert, H.Hoffmann Klinische Erfassung antiandrogener Effekte von Dienogest, .aus dem Buch Dienogest Präklinik und Klinik eines Gestagens,2.Auflage Hrsgb: A.T.Teichmann, Walter de Gruyter Verlag, 1995, Seiten 227,228.

Abb.25 .Schindler AE, Henkel A., Moore C., Oettel M. Effect and safety of high dose dienogest (20mg/day) in the treatment of women with endometriosis. Arch Gynecol Obstet)2010) 282:507-514, Seite 510

Abb.26.Aden U, Jung-Hoffmann J., Kuhl H..A randomized cross-over study on various hormonal parameters of two triphasic oral contraceptives. Contraception 1998;58:75-81

Abb.27 .Ian F.Godsland, Interaction of oral contraceptive use with the effects of age, exercise habits and other cardiovascular risks modifiers on metabolic risk markers, Contraception 1996,53:9-16

Abb.28.Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silvertsein D, Fineberg SE, Waclawiw MA, James MK, Greendale GA. Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths.J Clin Endocrinol

Metab.1997; 82:1549-56 gesehen in Stoffwechsel und Hormonsubstitution von Alfred O.Mueck und Thomas Römer,Thieme Verlag S 129

Abb.29 Jürgen C. Dinger, MD, PhD; Maureen Cronin, MD, PhD; Sabine Möhner, PhD; Ilka Schellschmidt, MD; Thai Do Minh, PhD; Carolyn Westhoff, MD. Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors MSc AM J Obstet Gynaecol, 2009;201:263.e1-9.

Abb.30 Lothar A.J. Heinemann, Michael A. Lewis, Walter O. Spitzer, Margaret Thorogood, Irene Guggenmoos-Holzmann, Rudolf Bruppacher,. Thromboembolic Stroke in Young Women *A European Case-Control Study on Oral Contraceptives* , and the Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women Contraception, 1998,57:29-37

Abb.31. Jaqueline Neves Lubiancaa, Carlo Sasso Faccin, Fla´vio Danni Fuchs Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women Contraception 67 (2003) 19–24

Abb.32 Kathryn M. Curtisa,T, Anshu P. Mohllajee, Herbert B. Peterson Use of combined oral contraceptives among women with migraine and nonmigrainous headaches: a systematic review Contraception 73 (2006) 189–194

Abb.33. WHO Collaborative Study; Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study; WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception Lancet 349 (1997) 1202-1209

Abb.34 K. Voigt, J. Dinger, A. Assmann. P750 Risk of venous thromboembolism and use of dienogest-containing oral contraceptives-results from a case control study. International Journal of Gynecology & Obstetrics, Volume 107, Supplement 2, October 2009, PageS626

Abb.35. <http://www.wunschkind.net/aktuell/wissenschaft/pco-syndrom/drilling-zur-behandlung-des-pco-syndroms-3093/>

Abstract

Das antiandrogene Gestagen Dienogest ist der erste Repräsentant der Hybridgestagene und besitzt keine androgenen Partialwirkungen.

Dienogest hemmt das Cytochrom P450 Enzymsystem nicht oder kaum.

Verschiedene Studien werden in Hinblick auf Serumspiegel von Lipiden (HDL, LDL, Triglyceride), als auch Leberenzymwerte (ASAT, ALAT, Gamma GT und alkalische Phosphatasen) verglichen.

Auch beim Kohlenhydratstoffwechsel (Glucose, Insulin, C-Peptid) , Hämostasefaktoren prokoagulatorische (Fibrinogen, Prothrombinfragment 1+2), antikoagulatorische (Faktor VII, Protein C, Protein S, Antithrombin) und andere hämatologische Parameter (BSG, Erythrozyten, Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit) werden anhand der Ergebnisse unterschiedlicher Arbeiten gezeigt.

Das Nebenwirkungsprofil, Wechselwirkungen, Blutungsverhalten als auch die gesonderte antiandrogene Wirkung werden betrachtet.

Dienogest is the first representative of the hybrid gestagens which have no androgen effects as part of their overall pharmacological profilet.

Dienogest does not inhibit Cytochrom P450 enzyme system.

Different studies have compared the serum levels of lipids (HDL, LDL, triglycerides) and also liver enzyme levels (ASAT, ALAT, Gamma GT and alkaline phosphatasen)

Several studies have addressed carbohydrate metabolism (Glucose, Insulin, C-Peptid), hemostasis with respect to procoagulant (fibrinogen, prothrombinfragment 1+ 2) anticoagulant factors (protein C, protein S, antithrombin) and other haematological parameters (erythrocytes sedimentation rate, erythrocytes, leucocytes ,haemoglobin , hematocrit) .

Both side effects and interaction profiles, menstruation patterns and the antiandrogen effects are being discussed.

1. Die Gestagene

Gestagene sind mit dem Progesteron vergleichbar, das im weiblichen Organismus ein Teil des hormonellen Zyklus ist.

Ich handle in aller Kürze die Wirkungen des Progesteron bzw. der Gestagene ab.

Die allgemeinen Wirkungen der Gestagene sind:

- Erhöhung der Amplitude der Luteinisierendes Hormon (LH)-Pulse.
(stündlich bis eineinhalbstündlich wird LH pulsatil ausgeschüttet)
- Antiöstrogene Wirkung auf der hypophysären Ebene ,sodass bestimmte Änderungen an den Zielorganen erfolgen
- Sekretorische Transformation des Endometriums
- Unterdrückung des Myometriums; diese Eigenschaft ist vor allem in der Schwangerschaft wichtig
- An den Zervixdrüsen ist die antiöstrogene Wirkung an der Veränderung des Zervixschleims in Richtung mehr Viskosität sichtbar, die eine Spermatozoenmigration in das Cavum uteri unmöglich macht (1)
- Die Anzahl der Estrogenrezeptoren in verschiedenen Organen/Zellen wird gesenkt
- Die Ruhetemperatur wird um ca. 0,5 °C erhöht
- Katabole Wirkung bei hoher Dosierung

In der pharmakologischen Therapie werden Gestagene unter anderem eingesetzt:

- Antikontrazeption
- Hormonsubstitution in der Postmenopause
- Hemmung von Uterusblutungen
- Dymenorrhoe,
- Endometriose
- Uterus-, Mamma-, und, Nierencarcinom(2)

1.1. Gestagengruppen

In einer HRT (Hormon-Ersatz Therapie oder Hormon Replacement Therapy oder der hormonellen oralen Kontrazeption dominieren seit jeher Kombinationspräparate mit zwei Komponenten: Ethinylestradiol (EE) und ein Gestagen. Hinsichtlich der Gestagene gibt es jedoch große Unterschiede in der Wirkung auf den Körper, sodass diese nicht nur für den eigentlichen, für sie bestimmten Einsatz nämlich die Kontrazeption, geeignet sind, sondern auch andere, sowohl nützliche, als auch unerwünschte Wirkungen haben.

Zu allererst haben alle Gestagene die gemeinsame Eigenschaft einer Wirkung auf die Transformation des Endometriums und eine gonadotrope Hemmwirkung .Außerdem besitzt jedes Gestagen bestimmte Partialwirkungen, die sich in folgende aufteilen lassen:

- Antiöstrogen
- Östrogen/antiandrogen
- Androgen/glukokortikoid
- Antiglukortikoid
- Antimineralokortikoid

Für diese Wirkungen ist eine Induktion der spezifischen Rezeptoren durch die vorhergehende Östrogenwirkung notwendig.

Es gibt zwei verschiedene Gruppen von Gestagenen, die sich vor allem in ihrer chemischen Struktur unterscheiden .Siehe Abb.1.

Nortestosterongestagene und Progesteronderviate.

Bei den Nortestosteronderivaten gibt es wiederum zwei Untergruppen aufgrund unterschiedlicher Substituenten am C13 Atom und zwar die **13-Methylgonane** (ESTRANE) und **13-Ethylgonane** (GONANE).

Alle Nortestosteronderivate, bis auf Dienogest verfügen über eine Ethinylgruppe am C17 Atom. Sie zeichnen sich vor allem durch eine androgene und eine antiöstrogene Partialwirkung aus; glukokortikoide Restwirkungen fehlen. Durch die androgenen Komponenten werden verschiedene Stoffwechsellmarker, hepatische Enzyme, LDL und HDL beeinflusst.

Ich werde nur kurz die Pregnangruppe behandeln, da mein Augenmerk auf Dienogest liegt, das der Nortestosterongruppe angehört.

Die Gestagene der Pregnangruppe leiten sich vom Progesteron ab; sie besitzen keine 17-beta-Ethinylgruppe und haben im Vergleich zu den Nortestosteronderivaten keine androgenen sondern ausgeprägte antiandrogene Partialwirkungen.

Wenn Pregnanderivate in hohen Dosen verabreicht werden, kommt es zu einer glukokortikoiden Partialwirkung.(3)

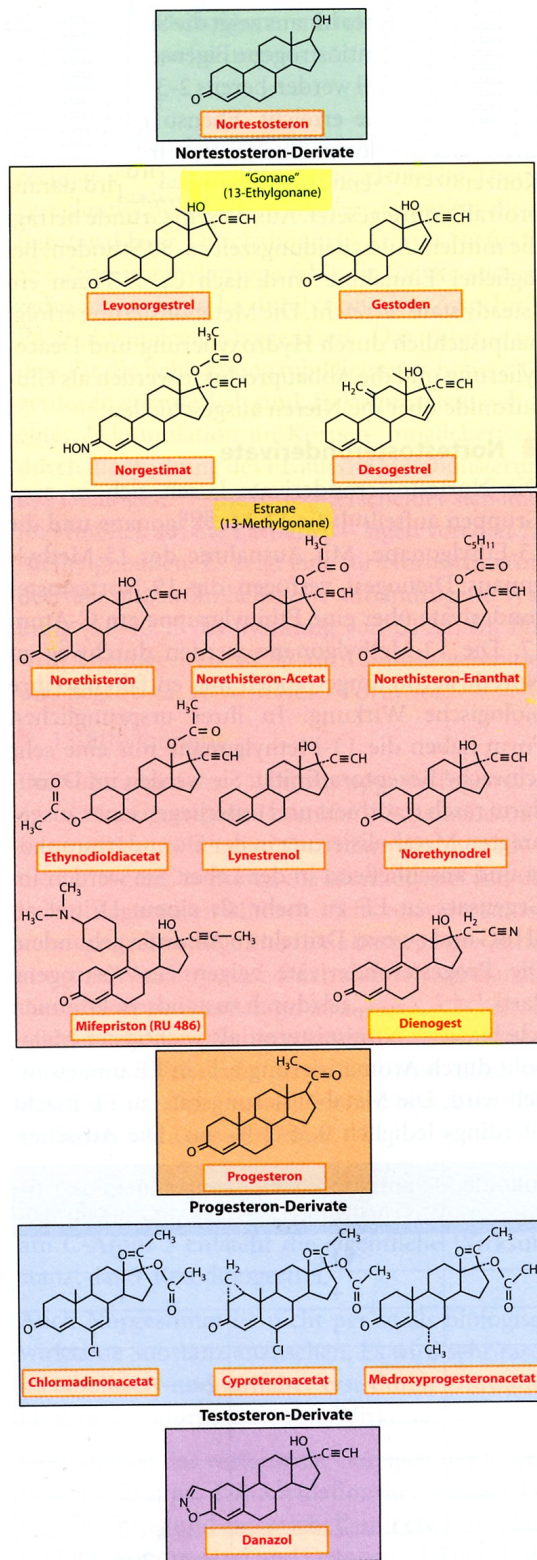


Abb.1 Gestagenklassen ,Keck, Tempfer, Hormonale Kontrazeption (2003)

Die Nortestosteronderivate werden in Generationen unterteilt, obwohl es dafür keinen pharmakologischen Anhaltspunkt gibt.

1.Generation

Norethisteron

Norethisteronacetat -> diese Gruppe hat eine deutliche androgene Wirkung auf das Endometrium

Lynestrenol

2.Generation

Levonogestrel ->deutliche Reduktion der androgenen Restwirkung

Norgestimat

3.Generation

Gestoden

Desogestrel

Drospirenonpräparate (Spironolactonderivate) und Dienogest gehören keiner Gruppe an. (4)

2. Dienogest

(17-alpha-Cyanomethyl-17beta-hydroxy-4,9-estradien-3-on)

1. Repräsentant der Hybridgestagene,siehe Abb 2.

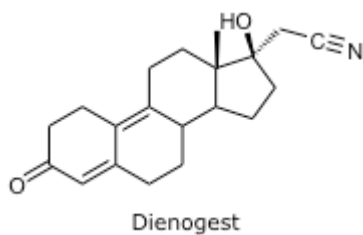


Abb.2 Dienogest wurde im Jahre 1979 von der Firma Jenapharm erstmals als STS 557 synthetisiert.(56)

2.1. *Pharmakologisches Profil*

Dienogest ist Teil der Estrane der 19-Nortestosteronverbindungen (siehe Abbildung 1). Es besitzt keine androgenen Partialwirkungen, hingegen gleichen die antiandrogenen Eigenschaften der Wirkstärke des Chlormadinonacetats, welches jedoch ein Pregnan ist.

Maximalspiegel werden nach 1-2 Stunden erreicht und haben eine terminale Halbwertszeit von 9 Stunden. Aufgrund dieser niedrigen Halbwertszeit kumuliert Dienogest kaum, sodass es das Testosteron und das Cortisol nicht aus der Sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) Bindung verdrängt und auch keine spezifische Bindung mit dem SHBG eingeht.(5, 6)

Eine wichtige Eigenschaft des Dienogest wird dadurch bestimmt, dass anstelle der üblichen 17alpha-Ethynylgruppe sich in dieser Substanzgruppe eine Zyanomethylgruppe am C17 Atom befindet, aufgrund dieser keine Inhibition der Zytochrom P 450 -abhängigen Oxygenase stattfindet. Dieses macht höhere Tagesdosen notwendig .Dadurch fallen aber Wechselwirkungen mit Medikamenten weg, die durch dieses System abgebaut werden. (3,7)

Nach oraler Einnahme wird Dienogest fast vollständig resorbiert und besitzt eine hohe Bioverfügbarkeit mit fast 95%.

Im Serum liegt DNG bis zu 10% frei und zu 90% an Albumin gebunden vor. Der freie Anteil ist im Gegensatz zu den anderen Gestagenen sehr hoch und ermöglicht eine ausgezeichnete Penetration im Gewebe. (6)

2.2. *Orale Aktivität der Gestagene*

Hier stellt sich dieFrage warum man in der hormonellen Substitutionstherapie und Kontrazeption kein natürliches Progesteron anwendet, obwohl man diesbezüglich annehmen müsste, dass dieses weniger belastend für den Körper sei .Der perorale Einsatz des Progesterons ist allerdings dadurch limitiert bzw. unmöglich, da es einerseits über einen hohen First-pass Effekt verfügt und andererseits eine Plasmahalbwertszeit von 10 Minuten hat. Die mittlere Tagesdosis beträgt 200-300mg. Hingegen beträgt die HWZ von DNG 9 Stunden mit einer mittleren Tagesdosis von 2 mg.

Die orale Verfügbarkeit von Steroiden, kann durch eine Substitution in 17alpha Stellung erreicht werden, vor allem bei den Norethisterongestagenen.(8)

Ein Substitutionstyp $-CH_2X$ in 17-alpha Stellung wurde in einer Studie für aussichtsreich befunden und man stellte in weiteren experimentellen Untersuchungen fest, dass genau dieser Substituent zur verbesserten oralen Wirksamkeit der Verbindung geführt hat, mit einer dem Norethisteron ähnlichen hohen Aktivität .

(X=Halogene/Pseudohalogene)

An die Position 17 des Sterangerüsts wurde eine CH_2CN Gruppe angeheftet: es erfolgte die Bildung einer Doppelbindung in der 9(10) Position, was nun zu einem starken Wirkungsanstieg und schließlich zum erfolgreichen peroralen Einsatz führte. Im Tierversuch hatte die Substanz die 10-fache Wirkungsstärke des schon sehr potenten Levonorgestrel (LNG) und bekam die Bezeichnung DIENOGEST.(9)

2.3. Biotransformation von Dienogest

Wie zuvor angemerkt, hemmt DNG das **Cytochrom P450 Enzymsystem** kaum bzw. nicht. P-450 Enzyme sind hauptverantwortlich für den Abbau körperfremder Substanzen, wobei das P-450 Isoenzym CYP3A dominierend ist. Werden diese Enzyme gehemmt, kann das eine Auswirkung auf die Pharmakokinetik dieser und anderer Substanzen haben. (10)

R.Böcker et al. fand in einer Studie heraus, dass DNG die P450 Aktivität CYP3A nicht hemmt, was vermuten lässt, dass DNG die Interaktion mit Medikamenten nicht beeinflusst, sondern dass es vermutlich Ethinylestradiol ist, welches eine Interaktion mit anderen Medikamenten bewirkt(11)

In einer Studie in vivo von *A.Balogh et al.* wurden zwei Versuchsreihen gestartet. Die erste Gruppe nahm ein Kontrazeptivum mit Levonorgestrel (EE 0.05mg, LNG 0.125 mg), die zweite Gruppe mit Dienogest (EE 0.05 mg, DNG 2 mg). Beiden Gruppen wurden Coffein und Metamizol verabreicht. Es wurde die Elimination von Coffein, und Metamizol-Metaboliten anhand von 0-6 Stunden Sammelurin gemessen. Bei beiden Gruppen war der Hemmeffekt circa gleich groß (Gruppe 1 = 36 %, Gruppe 2 =34 %)und zwar sowohl für Coffein als auch für Metamizol. Für die Interaktionen mit dem Cytochrom P450 System ist scheinbar nur die Estrogenkomponente verantwortlich.(12)

Die Ausscheidung von DNG erfolgt hauptsächlich mit dem Urin und zwar sehr schnell. Die Menge von nicht verändertem DNG im Urin ist mit 1% gering. Die renale Eliminationshalbwertszeit ist gleich 11.4 Stunden. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit 7-10 Stunden.(13)

Originalzitat:

„Die Metaboliten liegen sowohl in freier Form als auch in der Sulfat- und Glucuronidfraktion in vergleichbaren Mengen vor. Der beträchtliche Anteil einer nicht extrahierbaren Fraktion von etwa 20% weist auf stark polare, gut wasserlösliche Metaboliten hin.“(14)

3. Hormone und SHGB im Serum

Mit der Einnahme eines Sexualhormons wie Gestagene oder Östradiol bzw. beides in der Kombination, werden im Körper gewissen Regelkreise „neu bestimmt. Es ist anzunehmen, dass nicht nur die Hypothalamus- Hypophysenvorderlappen- Gonaden Achse beeinflusst wird sondern auch Schilddrüsenhormone und Prolaktinspiegel.

Es gibt einen Zusammenhang zwischen Ethinylestradiol und verschiedenen hormonellen Parametern. Insbesondere scheint das Ethinylestradiol dosisabhängig einen Anstieg von sexualhormonbindendem Globulin und thyroxinbindendem Globulin zu verursachen.(15) Diesem Effekt wirken „androgene“ Gestagene entgegen.

SHBG ist das „sexual hormone binding globulin“ und bindet Testosteron. Das freie Testosteron, jedoch nicht das gebundene, wirkt an den verschiedenen Geweben und Zielorganen. Je mehr von dem SHGB vorhanden ist, desto mehr Testosteron kann gebunden werden welches somit nicht mehr wirkt (=antiandrogener Effekt, der in einem späteren Kapitel ausführlicher besprochen wird).

Mit DNG steigt die Konzentration des SHGB stark an und zwar um 200-300%. Mit diesem rasanten Anstieg kommt aber auch ein anderes Phänomen zutage(16). Je schneller und höher der Prozentsatz des SHGB steigt, desto eher wird seine Bindungsaffinität zum Testosteron abgeschwächt(17)

Der größte Anstieg und Maximallevels von SHGB finden sich bis zum 3. Zyklus und verbleiben dann auf diesem Level .

Teilweise gibt es eine Änderung der SHBG Spiegel im einnahmefreien Intervall, beispielsweise bei der Kontrazeption mit DNG. Dennoch wurden langfristig keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Dauermedikation und der konventionellen Medikation mit 7-tägigem einnahmefreien Intervall beobachtet. (18,19)

Der Abfall des totalen Testosterons findet auch unter anderen Kontrazeptiva statt, auch unter den androgen-wirksamen. Das ist nicht nur darauf zurückzuführen, dass die SHGB Spiegel (wenn auch nur leicht) ansteigen, sondern in der allgemeinen Suppression von Sexualhormonen unter Hormontherapien.(20,21,22)

TBG- Thyroxin-binding globulin wird in der Leber produziert und hat eine starke Bindungsaffinität zu T3 und T4. Wird bei einer Blutuntersuchung (Gesundenuntersuchung etc.) die Einnahme von Hormonen nicht angegeben, können falsch positive Ergebnisse mit einer möglichen Fehlbehandlung folgen.

Auch TBG steigt schon nach dem ersten Einnahmeintervall an (+50-60%) und verbleibt auf dieser Höhe. T3 und T4 steigen unter kombinierter HRT oder kombinierter hormoneller Kontrazeption (COC) an, bleiben aber dennoch im Normbereich, zumindest bei Frauen mit normaler Schilddrüsenfunktion.(23)

Im Gegensatz dazu steigen die Serumspiegel von TBG bei einer Therapie mit androgen-wirksamen Nortestosteronderivaten nicht so stark an, was auf den antagonistischen Effekt der Androgene auf den EE- Effekt schließen lässt.(24)

Prolaktin wird auch laktotropes Hormon genannt und ist für Milchbildung und Wachstum der Brust in der Schwangerschaft verantwortlich. Prolaktin supprimiert den Follikelsprung durch Beeinflussung der pulsatilen Ausschüttung von LH und FSH. Prolaktin wird im Hypophysenvorderlappen gebildet.(25)

Wie im Buch Stoffwechsel und Hormonsubstitution bereits erwähnt gibt es kaum relevante Studien über Sexualhormoneinnahme und den Einfluss dieser auf den Prolaktinspiegel (73). *Tourraine et al.* hat festgestellt, dass sich der Prolaktinspiegel unter Hormoneinnahme nicht ändert. Das Patientinnenkollektiv war mit 22 Personen klein und alle waren mit einer Hyperprolaktinämie vorbelastet. Dennoch gab es keine Auswirkungen auf die Prolaktinspiegel was zumindest nach derzeitigem Wissenstand, eine HRT oder orale Kontrazeption (OC) zulässt. Trotzdem sollte man bei einer primären oder sekundären Amenorrhoe mit erhöhtem Prolaktinspiegel auf jeden Fall eine internistische Untersuchung durchführen, um andere Ursachen auszuschließen.

4. Suppression der Sexualhormone unter HRT und OC und die Auswirkungen auf die Ovulation

Ovulationshemmung: Dienogest hemmt ab 1.0mg pro Tag verlässlich die Ovulation. Mit 0.5mg wird die Ovulation bei 8 von 9 Frauen gehemmt.

LH Konzentrationen unter Dienogesteinnahme von 2.0 mg am Tag verhalten sich völlig divergent vom Kontrollzyklus (Patientinnen nehmen nichts ein) da ein LH Peak sämtlich unterdrückt wird (28).(siehe Abb.3)

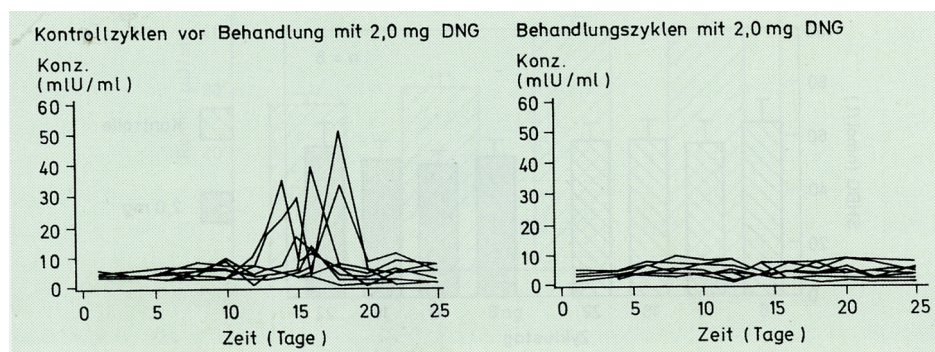


Abb.3 LH Serumspiegel. Die mittlere Konzentration unterscheidet sich im Behandlungszyklus nicht vom Kontrollzyklus.(29)

Die **Serumspiegel von FSH** werden nicht im gesamten Zyklus sondern erst in der Zweiten Zyklushälfte supprimiert, wenn man den Behandlungszyklus mit dem Kontrollzyklus vergleicht.(28) Dennoch hat Dienogest keine Auswirkung auf die mittleren Serumkonzentrationen gemessen am Kontrollzyklus (29).

Serumspiegel von Progesteron werden wie erwartet unterdrückt, wogegen gemäß des biologischen Zykluses der Frau, in der Kontrollphase das Progesteron durch das Corpus luteum synthetisiert wird.(siehe Abb.4)

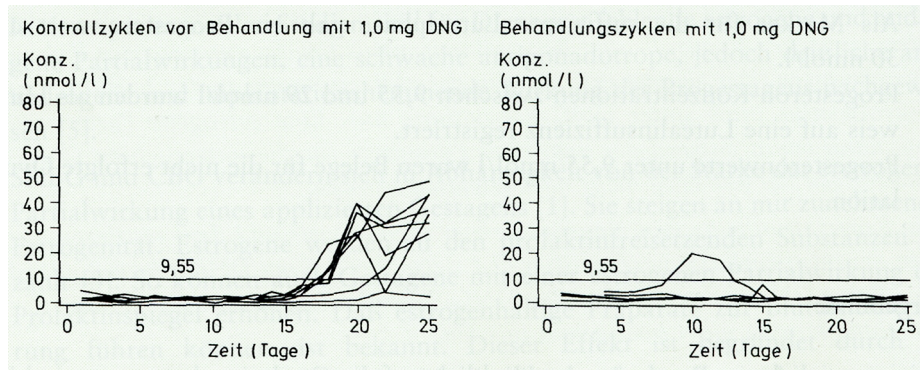


Abb.4 Serumprogesteronspiegel

Individuelle **Serumestradiolspiegel** unter Dienogest geben ein unklares Bild ab. Es werden Follikelreifungen nicht komplett unterdrückt.(siehe Abb.5)(28)

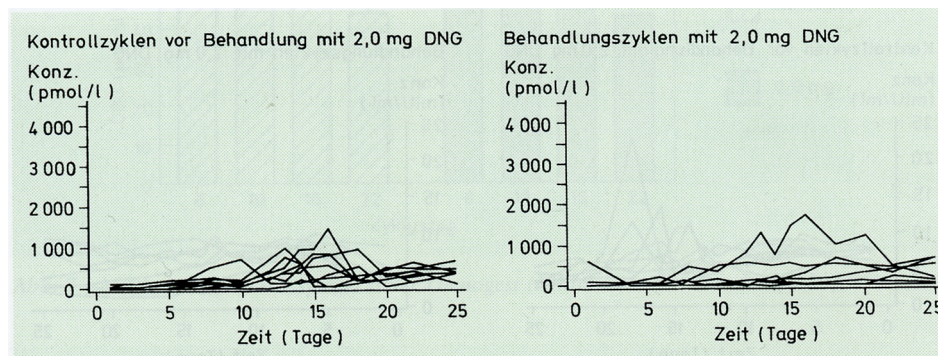


Abb.5 Serumestradiolspiegel

Da die Follikelreifung bis zu einer gewissen Größe stattfindet, findet also eine Hemmung der eigentlichen Ovulation statt, jedoch keine Hemmung der Follikelreifung. Es kommt auch zu keiner Hemmung der pulsativen hypothalamischen Gonadotropinsekretion. (29)

Corticosteroid binding globulin-CBG oder Transcortin- ist ein Plasmaprotein, welches Progesteron, Gestagene und Glukokortikoide im Blut bindet und transportiert. Es erfährt eine Regulation durch Östrogen und wird in der Leber sezerniert.(30)

In der Studie von *C.Moore et al.* wurden keine nennenswerten Unterschiede in der Konzentration von CBG im Behandlungs-, und im Kontrollzyklus gefunden.(28)

Hingegen fand *I.Wiegratz et al.(2003)* eine Erhöhung von +55% von CBG im Einsatz von kombinierten EE/DNG. Man unterschied verschiedene Konzentrationen von Dienogest kombiniert mit EE oder Estradiolvalerat und EE.(16)

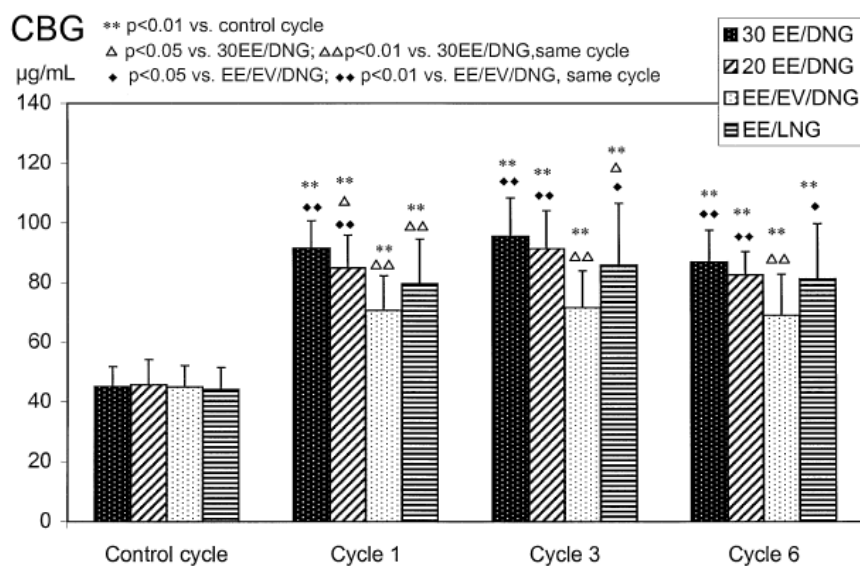


Abb.6 CBG Levels (Wiegratz et al.2003) Median \pm Standardabweichung

5. Serumlipide

Es ist bekannt, dass potente androgene Gestagene in der Lage sind die Serumlipidkonzentrationen von LDL zu erhöhen und HDL zu erniedrigen, welches in weiterer Folge negative Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System hat.

In einer Studie von *I.Wiegratz et al. (2009)* kam man auf folgende Ergebnisse bezüglich der Lipidwerte im Zusammenhang mit der Einnahme von Dienogest, kombiniert mit EE. Es wurden Auswirkungen der Einnahme von 30µg EE und 2 mg Dienogest sowohl in einer normalen Zykluslänge (21+7) also auch im Langzyklus gemessen (84 +7) :

HDL Cholesterin stieg bis zum dritten Einnahmezyklus auf +12% und war am Ende der Studie im 12.Einnahmezyklus auf +17%. (31). Auch in der Studie von *S. Golbs et al.* fand eine geringe Erhöhung des HDL statt, welche individuell als günstig zu werten ist, da sich bei erhöhtem HDL automatisch der LDL/HDL Quotient verringert. Die Normkonzentrationen von HDL liegen bei 1,35-1,8 mmol/l. Bei der Aufnahme der Probandinnen in die Studie waren die Serumkonzentrationen von HDL bei 1,5-1,6 mmol/l. Bei Abschluß der Studie nach dem 6. Behandlungszyklus mit einem kombinierten EE/DNG Präparat war der Wert von HDL auf ca. 1,7 mmol/l erhöht (32).

Dienogest im Vergleich zu Levonorgestrel- haltigen Kontrazeptiva: *Merki-Field et al.(2002)* fanden in einer Studie heraus, dass Levonorgestrel die HDL Konzentrationen sogar abfallen lässt und zwar hier gemessen anhand der Einnahme eines Präparates von 0,03 EE und 0,15 LNG. (33)

In der Dissertationschrift von Bettina J. Noack wurden 98 Frauen in 87 Zyklen über einen Zeitraum von 7 Jahren das Präparat Valette® von Jenapharm zugeführt. In dieser Studie kontrollierte man verschiedene Blutparameter unter der Einnahme von Dienogest: HDL-Werte schwankten bis zum 51. Zyklus über der oberen Referenzgrenze und wurden erst im letzten Zyklus signifikant auf 2,2, mmol/l erhöht. (34)

LDL Cholesterol sank in der oben erwähnten Studie von *I.Wiegratz et al.(2009)* unter der Einnahme von Dienogest kombiniert mit EE leicht, aber dennoch signifikant, ab, und zwar gleich nach dem 3. Einnahmezyklus und nach dem 12. Einnahmezyklus.(31)

In der Studie von *S.Golbs et al.* wiederum war die Senkung des LDL Cholesterols minimal und nicht signifikant. Der Normbereich von LDL ist bei <3,9 mmol/l und war sowohl bei der Aufnahme in die Studie bei ca. 3,0 mmol/l und nach dem 6. Einnahmezyklus auch ca. 3,0 mmol/l. In der Studie wurde erwähnt, dass der LDL/HDL Quotient von 1,99 auf 1,75 gefallen ist, was vermutlich auf die Erhöhung von HDL zurückzuführen ist.(32)

In der Dissertationschrift, in der über 87 Zyklen dienogesthaltige Kontrazeptiva gegeben wurden und währenddessen Blutparameter gemessen wurden, werden die Mittelwerte des LDL während der kompletten Dauer der Studie innerhalb des Referenzbereichs beobachtet. Es wurde ein Abfall des LDL festgestellt, wobei die Werte der späteren Zyklen signifikant erniedrigt gegenüber dem Zyklus 3 waren. Vergleich Zyklus 3: im Mittelwert 3,20 mmol/l. Zyklus 39: 2,98 mmol/l.(34)

Triglyceride erhöhten sich in der Studie von *I.Wiegratz et al. (2009)* um 60-70% und waren sowohl nach dem 6. als auch nach dem 12. Einnahmezyklus auf diesem Level, was darauf schließen lässt, dass der Anstieg in den ersten drei Einnahmezyklen zu erwarten ist und dann konstant bleibt. Dennoch waren die Konzentrationen der Triglyceride immer knapp unter der oberen Normalwertgrenze von 1,94 mmol/l zu finden.(31) Normalwerte der Triglyceride sind 0,35-2,3 mmol/l.

In der Studie von *S. Golbs et al.* war die Erhöhung der Triglyceride nicht signifikant. Zwischen Prämedikationszyklus und dem 6. Behandlungszyklus war nur ein leichter Anstieg von 1,1 mmol/l auf 1,2 mmol/l zu verzeichnen.(32)

In der Dissertationsschrift verliefen die Mittelwerte in den gesamten erfassten 87 Einnahmezyklen innerhalb des Referenzbereiches.(34)

Gesamtcholesterol war in der Studie von *I.Wiegratz et al.(2009)* in den ersten 3 Monaten leicht gestiegen, was sich nicht mehr signifikant bis zum 12. Behandlungszyklus änderte.(31)

In etwa auf dasselbe Ergebnis kam die Studie *S.Golbs et al.*. Im Aufnahmebluttest waren im Mittelwert ca. 5,0 mmol/l zu finden. Nach dem 6.Behandlungszyklus waren die Gesamtcholesterolwerte ca 5,2-5,3 mmol/l bei einem Normbereich von 3,1-5,6 mmol/l(32).

In der Dissertationsschrift wurde eine Erhöhung über der oberen Referenzgrenze festgestellt. In Zyklus 3 war der Mittelwert 5,78 mmol/l und ab Zyklus 21 gab es die erste Signifikanz gegenüber Zyklus 3 mit 5,56 mmol/ l. Danach blieben die Werte leicht über der oberen Referenzgrenze.(34)

Man sieht, dass sich die Studien im Wesentlichen unterscheiden: Bei der einen wurde eine signifikante LDL Erhöhung festgestellt und bei der anderen nicht. Dies ist vermutlich auf die unterschiedliche Empfindlichkeit der Studienteilnehmerinnen gegenüber synthetischen Hormonen zurückzuführen. Und so sehr man auch in den verschiedenen Studien versucht einen Querschnitt durch die Bevölkerung zu erzielen , kann es immer wieder sein, dass man zufällig fast mehr sensitive Frauen „erwischt“ und es dann zu diesen unterschiedlichen Ergebnissen kommt.

6. Leberenzyme/werte

Die vorhandenen Studien, die sich mit der Frage beschäftigen, inwieweit auch andere Gestagengruppen den Leberstoffwechsel beeinflussen, sind rar gesät.

ASAT- Aspartat- Aminotransferasen (oder AST oder GOT- Glutamatoxalacetattransaminase mit 2 Isoenzymen) werden aus dem Serum oder Plasma bestimmt und erhöhte Werte, insbesondere im Zusammenhang mit erhöhten **ALAT** werten =**Alanin- Aminotransferase** (oder ALT oder GPT-

Glutamatspyruvattransaminase) deuten fast immer auf eine Lebererkrankung mit Leberzellschaden hin. Die Werte können aber auch bei Medikamenteneinnahme, wie Antibiotika oder Alkoholabusus erhöht sein. Bei Hepatitis oder Myokardinfarkt können die Werte auf über 5000 U/l steigen.(35) Der Normbereich von ASAT liegt unter 17 U/l bei Frauen (Einheiten pro Liter) bei 36°C; bei 37°C ausgewertet liegen sie unter 35 U/l. Bei ALAT liegen die Normwerte auch unter 17 U/l (36°C) bzw. 35 U/l (37°C)(36).

Gamma-GT (Gamma Glutamyl transferase)-Enzyme, welche sehr empfindlich gegenüber Leberschädigungen sind, sind gleichsam erhöht mit ALAT und ASAT bei Lebererkrankungen, bestimmten Medikamenten und insbesondere Alkoholabusus. Die Normalwerte im Blut für Gamma-GT betragen bei Frauen 38 U/l. (37).

Alkalische Phosphatasen sind alkalische Enzyme, die Phosphatester spalten und bei Lebererkrankungen leicht, bei Gallenerkrankungen sehr stark erhöht sind. Die Normalwerte für alkalische Phosphatasen bei der Frau betragen <104 U/l.(38)

U/l sind die alten „Enzymeinheiten“ pro Liter. Neuerdings werden diese Zahlen für die Werte gamma-GT, alkalische Phosphatase, ALAT und ASAT in umgerechnet in Mikromol /Liter/Sekunde = $\mu\text{mol} / \text{sl}$ umgerechnet.

Die umgerechneten Normwerte sehen demnach so aus :

ASAT Normbereich <0.25 $\mu\text{mol} / \text{sl}$

ALAT Normbereich <0.28 $\mu\text{mol} / \text{sl}$

Gamma-GT Normbereich 0.07-0.30 $\mu\text{mol} / \text{sl}$

Alkalische Phosphatase Normbereich 1-2.83 $\mu\text{mol} / \text{sl}$

Die Studie von *S.Golbs et al.* wurde als randomisierte, multizentrisch angelegte Phase III Studie durchgeführt mit 97 Frauen im Alter zwischen 18-34 Jahren, welche über 6 Behandlungszyklen ein Präparat mit 0,03mg EE und 2.0 mg DNG einnahmen. Am Anfang einer Behandlung mit einem Sexualsteroid kommt es öfter zum Anstieg der Serumaktivität der Leberenzyme. Bei dieser Studie konnte dieses nicht festgestellt werden. Im Gegenteil, es wurde sogar ein leichter Abfall von ALAT, alkalische Phosphatasen und Gamma-GT verzeichnet womit man zumindest bei diesem Kombinationspräparat eine negative Auswirkung auf das hepatobiliäre System ausschließt. Siehe Abbildungen 7, 8, 9, 10.(32)

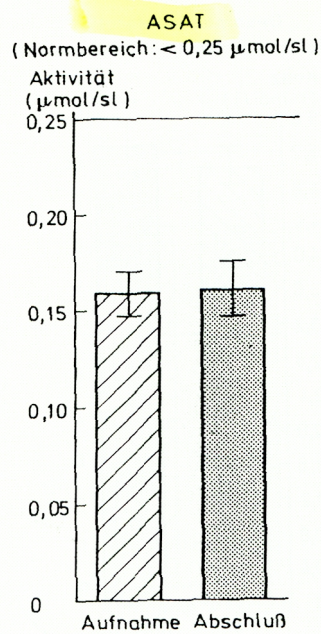


Abb. 7 ASAT vor Abschluß der Studie nach 6 Behandlungszyklen

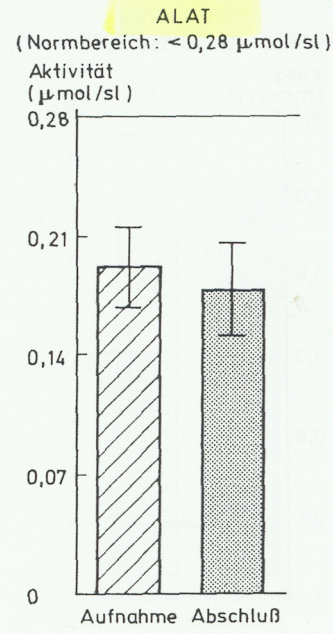


Abb.8 ALAT leicht fallende Tendenz während der Studiendauer

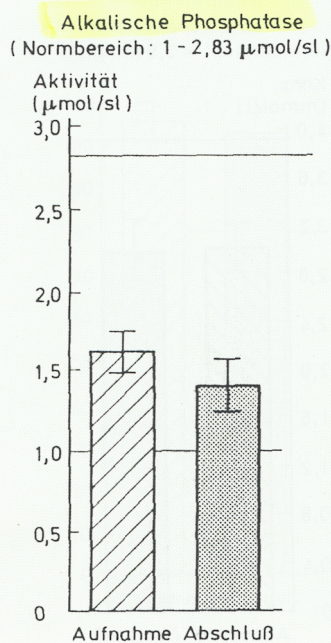


Abb. 9 Alkalische Phosphatase mit fallender Tendenz

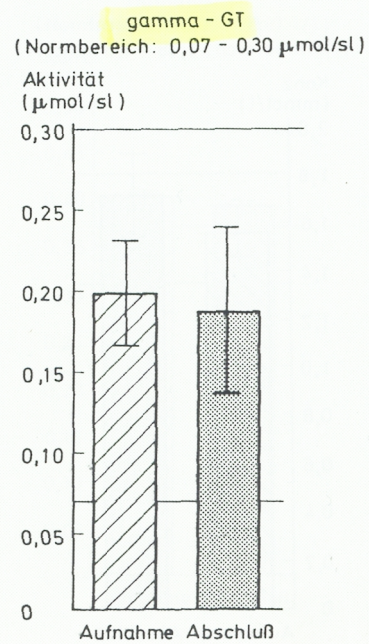


Abb.10 Gamma-GT mit leicht abfallender Tendenz

7. Apolipoproteine

Als Apolipoproteine werden die Proteineanteile der Lipoproteine benannt, welche mitunter LDL, HDL, VLDL sind. Diese Apolipoproteine befördern die hydrophoben Lipide im Blut. Mit den Phospholipiden zusammen stellen sie eine hydrophile Oberfläche der Lipoproteine dar, die über Membranrezeptoren von Zellen gebunden werden.

Es gibt verschiedene Apolipoproteine, die ihren Namen teils historischen Ursprungs haben: Apolipoprotein A, B, C und E.

Uns interessieren vor allem die **Apo As**, die in **HDL Molekülen** gefunden werden und **Apo Bs** aus **LDL Molekülen** (39).

Da die Konzentrationen der Apolipoproteine A und B maßgeblich den Fettstoffwechsel bestimmen und ein gestörter Fettstoffwechsel das Artheroskleroserisiko ansteigen lässt und somit die Lebenserwartung der Patienten vermindert wird, interessiert uns diese Stoffklasse besonders in Hinsicht auf die Veränderungen durch die synthetische Hormontherapie.

Hinzuzufügen ist, dass der Apo B/ApoA Quotient besonders aussagekräftig dafür ist. Je höher der Quotient, desto ungünstiger ist das Risiko für Artherosklerose. Quasi schlecht sind hohe Apo B und niedrige Apo A Konzentrationen.

Der Referenzbereich liegt bei:

Apo B: 0.55-1.25 g/l Frauen, 0.55-1.40 g/l Männer

Quotient Apo B/Apo A 0.35-1.15 g/l bei Frauen und 0.45-1.25 g/l bei Männern (40)

In einer uns schon aus vorherigen Kapiteln bekannten Dissertationsschrift von Bettina J. Noack, bezüglich einer 7 Jahre dauernden Dienogest –Studie, wird folgendes beschrieben :

Die Apo B Werte bewegen sich innerhalb der Referenzgrenzen, steigen allerdings im Zyklus 15 an die obere Referenzgrenze, fallen jedoch danach bis Zyklus 57 in die untere Referenzhälfte ab.

Beim Quotienten Apo B/ Apo A zeigte sich eine abfallende Tendenz .Die Werte bewegten sich am Anfang im unteren Drittel des Referenzbereiches von 0.38-1.07 g/l (Mittelwerte waren ca. 0.4-0.5 g/l), um dann gegen Ende der Studie diesen leicht zu unterschreiten.(34)

Auch *I. Wiegratz et al.* machten eine vergleichende Studie, in der sie 100 gesunde Frauen zwischen 18-35 untersuchten, welche entweder ein DNG-haltiges oder LNG-haltiges Präparat für 6 Zyklen einnahmen. Sie fanden heraus, dass das Apo A bei der DNG Gruppe um 10-15% erhöht war, während die Konzentrationen bei der LNG Gruppe gleichblieb.

Die Plasmakonzentrationen von Apo B veränderten sich bei der Einnahme von DNG-haltigen Präparaten nicht, hingegen bei der Einnahme von LNG erhöhten sich die Apo B Konzentrationen um 10%.(41)

Scheinbar muß die Androgenität des LNG und die Antiandrogenität des DNG diesen Unterschied verursachen(34).

7.1. Apolipoprotein E

Apo E spielt auch im Fettstoffwechsel eine Rolle. Apo E sind Bestandteile von Chylomikronen, welche die im Darm resorbierten Nahrungsfette zur Leber transportieren, wobei der Hauptteil dieser Chylomikronen aus Triglyceriden besteht. Jene, die als überschüssige Fette im vaskulären System übrigbleiben, werden mit Apo E bestückt. Daraus resultiert eine rezeptorvermittelte Aufnahme in die Leber. Chylomikronen lassen sich 10h nach der Nahrungsaufnahme nicht mehr nachweisen.(42,43)

Es gibt nun ein paar wenige Studien darüber, inwieweit OCs und die gängigen Polymorphismen miteinander interagieren und ein erhöhtes Atheroskleroserisiko bzw. Alzheimerisiko zur Folge haben.

M. Starck et al. (2004) fand keine signifikante Interaktion zwischen den verschiedenen Apo E Polymorphismen mit oralen Kontrazeptiva und den HDL, LDL und TG Blutspiegeln.(44). In der Dissertationsschrift von Noack (34) gab es in 57 Zyklen keine Veränderung von Apo E, die signifikant gewesen wäre, da sie sich immer im Referenzbereich von 1.7-5.2 mg/dl befanden.

8. Kohlenhydratmetabolismus

Alle niedrig- dosierten- Kontrazeptiva (=low- dose- contraceptives) sind dafür bekannt, dass sie alle einen gewissen Grad an Insulinresistenz verursachen können. Man führt dies auf die Estrogenkomponente in kombinierten Kontrazeptiva zurück. Zusätzlich zu dieser Reaktion auf das Estrogen, dürfte die Gestagenkomponente mit den verschiedenen synthetischen Gestagenarten dazu beitragen.(45)

In verschiedenen Studien wurden Gestagene und ihre Auswirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel getestet und folgende Parameter untersucht:

Glykiertes Hämoglobin HbA1c, Glucose, Insulin, oGTT (=oraler Glucosetoleranztest) und C-Peptid

Glyciertes Hämoglobin HbA1c wird als Kontrollparameter für Therapiekontrolle des Diabetes, zur Erkennung von hyperglykämischen Episoden und als Diagnosekriterium für das Beurteilen einer gestörten Glucosetoleranz verwendet.

Die Referenzwerte für HbA1c sind 3,0-6,0% beim Erwachsenen.

Richtwerte für die Einstellung : -Gut <8%

- Befriedigend <10%

- Unbefriedigend 10-12%

- Dekompensierter Diabetes >12%

Der Anteil des HbA1c am Gesamt-Hämoglobin hängt von der Blutglucosekonzentration in den zurückliegenden 8 Wochen ab.(46)

I.Wiegratz et al. (2010) fand in einer 12-Monatsstudie mit 60 Teilnehmern, die in 2 Gruppen geteilt wurden (die eine Gruppe war im Einnahmezyklus 21+7, die andere im Langzyklus 84+7: Beide Gruppen 30µg EE und 2mg DNG), dass die Konzentrationen von HbA1c sich jeweils nach 3Monaten (0.1 ± 0.2) und 12 Monaten (0.2 ± 0.2) (=Median \pm Standardabweichung) im Prozentsatz minimalst erhöht haben. (Siehe Abb. 11)(47)

HbA1c	Baseline	3 months	12months	Total change
In%	4.8 ± 0.4	5.0 ± 0.3	5.0 ± 0.3	0.2 ± 0.2

Abb. 11 HbA1c Werte /Median ± Standardabweichung), I.Wiegratz et al. (2010)

Glucose als Parameter in der Nüchternblutzuckerdiagnostik ist eine bewährte Erstuntersuchung zum Ausschluss eines Diabetes oder metabolischen Syndroms. Aber auch eine leichte gestörte Glucosetoleranz kann man damit aufdecken.

Referenzwerte <5.5mmol/dl(=100mg/dl), Werte über 7 mmol/l sind als pathologisch zu werten.(46)

In der Studie *Wiegratz et al.(2010)* wurden stabile Nüchternblutzuckerspiegel gemessen die sich weder nach 3 Monaten noch nach 12 Monaten änderten.(siehe Abb.12)(47)

Glucose	Baseline	3Monate	12 Monate	Total change 12months
Mmol/l	4.9 ± 0.3	4.9 ± 0.4	4.8 ± 0.4	-0.16 ± 0.4

Abb.12 Nüchternblutzuckerwerte (Median ± Standardabweichung), I.Wiegratz et al. (2010)

Ähnliche Werte stellten *Scouby S. et al.(2005)* in einer Studie, in der die Teilnehmer LNG-haltige kombinierte orale Kontrazeptiva einnahmen, fest. (48)

Gaspard U. et al.(2003) untersuchte in einer 3 Jahre dauernden Studie ca. 54 Frauen im Alter von 18-28 Jahren in 13 Zyklen. Die Frauen bekamen entweder 30µg EE und 30mg Drospirenon oder 150µg Desogestrel und 30µg EE.

Auch hier wurden stabile Nüchternglucosespiegel in beiden Gruppen festgestellt.(49) Es scheinen weder das EE in niedriger Dosierung von 30µg, noch die Wahl des Gestagens den Glucosespiegel zu beeinflussen.

Insulin wird nur ganz selten im Rahmen eines Diabetes als Laborparameter bestimmt. Es ist eine Spezialuntersuchung, welche Hypoglykämien oder seltenere Ursachen von Diabetes aufdecken soll. Insulin und auch das C-Peptid, das nachfolgend behandelt wird, sind Spaltungsprodukte von Proinsulin, welches in den beta-Zellen der Inselzellen produziert wird.(46)

Der Referenzbereich liegt bei 6-25 mU/l im Nüchternzustand(12h Fasten).

I.Wiegratz et al. (2010). stellte nach 3 und 12 Monaten einen moderaten Anstieg des Nüchterinsulins fest.(siehe Abb.13)(47)

Insulin	Baseline	3 Monate	12 Monate	Total change nach 12 Monaten
mU/l	5.9. ± 2.4	8.0. ± 3.8	7.1 ± 4.2	1.8 ± 3.6

Abb. 13 Moderater Anstieg des Nüchterninsulins (Median ± Standardabweichung)
I.Wiegratz et al. (2010)

S.O.Scouby et al(2005). fand in der Studie mit LNG- haltigen COCs überhaupt keine Erhöhung des Nüchterninsulins.(48)

Auch *U. Gaspard et al. (2003)*. fand weder bei drospirenonhaltigen, noch bei desogestrelhaltigen COCs eine signifikante Erhöhung des Nüchterninsulins(49)

C-Peptid ist, wie Insulin, ein Spaltprodukt des Proinsulins der Inselzellen des Pankreas. Sie entstehen in gleicher Menge. Durch seine hohe Plasmahalbwertszeit wird es auch als Maß der Insulinsekretion bestimmt.(46)

Referenzbereich:1.5-3.5 ng/ml(51)

In der Studie von *I.Wiegratz et al. (2010)* gab es einen leichten Anstieg der Konzentrationen des C-Peptids.(siehe Abb.14)(47)

C-Peptide	Baseline	3 Monate	12 Monate	Total change
Ng/ml	1.6 ± 0,5	1.8 ± 0.4	1.8 ± 0.5	0.3 ± 0.5

Abb. 14 Leichter Anstieg des C-Peptids (Median ± Standardabweichung) I.Wiegratz et al. (2010)

S.O.Scouby et al. erkannte keine signifikante Erhöhung während seiner Studie.(48)

Bei U.Gaspard et al. verringerte sich sogar die Konzentration des C-Peptids .(49)

Gleich dem Insulin, scheint auch hier keine Beeinflussung durch die synthetischen Hormone stattzufinden.

Oraler Glucostoleranztest (oGTT) wird als Sicherung einer Verdachtsdiagnose bei Diabetes angewandt. Hierbei müssen sich die Patienten 3 Tage vor dem Test eine kohlenhydratreiche Ernährung ihrem Körper aussetzen und vor allem alle Medikamente, insbesondere Salycilate und Diuretika bzw. Medikamente, welche die Glucosetoleranz verändern können, weglassen. Weiters dürfen sie keine fieberhaften Erkrankungen gehabt haben und keine längere Hungerkur hinter sich haben.

Danach wird zuerst der Nüchternblutzucker gemessen, dann erfolgt die Gabe von 75 g Glucose. Es werden Blutabnahmen nach 1,2 und 3 Stunden gemacht.

Referenzbereiche der Glucose-Blutwerte des oGTT sind >11mmol/l (=>200 mg/dl) darüber liegt eine Glucoseintoleranz vor.(46).

Interessant ist der oGTT nun deshalb, weil die Nüchternglucosewerte bei allen Studien im Normalbereich waren, wonach die synthetischen Hormone die Werte nicht zu beeinflussen scheinen. Eine erhöhte Glucosesensitivität wird nun mit dem oGTT gemessen.

I.Wiegratz et al. (2010) fand eine leichte Erhöhung der Glucoseausschüttung. (siehe Abb.15)(47)

Glucose(mmol/l)	-30min	+30 min	+60 min	+90 min	+120 min
Baseline	4.540. ±3.1.	6.921. ± 4. 3	5.941. ±6.76	5.14 ± 1.37	4.82 ± 1.13
3 Monate	4.950.± 41	7.28 ± 1.3 6	6.43 ±1.99	5.73 ± 1.59	5.25 ± 1.43
12 Monate	4.780.± 42	6.81 1.19±	5.72 ±1.42	4.97 ± 1.00	4.76 ± 0.88

Abb.15 Leichte Erhöhung der Glucoseausschüttung (Median ± Standardabweichung) I.Wiegratz et al. (2010)

U.Gaspard et al. fand in seiner Studie mit DSPN und DGS keinerlei Anstieg im o GTT.(49)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass synthetische Hormone offensichtlich keine signifikantesten Änderungen der oben besprochenen Laborparameter verursachen. Auch muss man anmerken, dass in den hier verglichenen Studien Teilnehmer eingeschlossen wurden, die keine Vorerkrankungen hatten, nicht adipös waren und kein metabolisches Syndrom hatten. Ganz andere Voraussetzungen haben jene vorbelasteten Frauen, welche im späteren Kapitel „Kontraindikationen“, „Adipositas“ und „Diabetes“ gesondert behandelt werden.

9. Hämostase

Vielfach bekannt wurden manche Pillenpräparate nicht etwa durch positive, sondern leider durch negative Publicity. Vielfach wurde in der Presse berichtet, dass junge Frauen nach gestagenhaltigen Präparaten ein thromboembolisches Geschehen (VTE) erlitten.

Die in den COCs enthaltenen Östrogene scheinen dabei eine Rolle zu spielen, da in einer Studie von Sabra A. et al. (1983) Veränderungen in Koagulation und Fibrinolyse bei COCs mit 30µg EE signifikant geringer waren als bei COCs mit 50 µg EE.(52). I.Wiegratz et al. (2004) untersuchten in einer doppel-blind kontrollierten, randomisierten Studie den Effekt von verschiedenen Östrogenkomponenten in COCs und auch den Unterschied von Dienogest und LNG.

Da ich das Augenmerk auf die Gestagenkomponente legen will, vergleiche ich nun die Daten von COC 1 (20µg EE+100µg LNG) und COC 2 (20µg EE und 2mg DNG). Beide haben die gleiche EE Komponente und Konzentration, jedoch LNG ist ein androgenes Gestagen und DNG ein antiandrogenes Gestagen. *I.Wiegratz et al.* (2004) inkludierte 100 gesunde Frauen im Alter von 18-35 Jahren mit regulären Zyklen und ohne Kontraindikationen für den Gebrauch von COCs, sie nahmen auch keine Medikamente oder Drogen ein. Die Resultate wurden jeweils nach 1 ,3 und 6 Zyklen gemessen und danach ausgewertet.(53)

Prokoagulierende Faktoren

Prothrombinfragment 1+2 sind „Biomarker zum Nachweis einer prokoagulatorischen Gerinnungsstörung“

Referenzbereich: 0.4- 1.1.nmol/L (54)

Prothrombin Fragment 1+2(nMol/L)	Kontroll- zyklus	Zyklus 1	Zyklus 3	Zyklus 6
20 EE + 2mg DNG	0.68 ± 0.28	0.78 ± 0.34	0.76 ± 0.31	0.73 ± 0.19
20 EE +100µg LNG	0.61 ± 0.30	0.74 ± 0.37	0.71 ± 0.25	0.67 ± 0.26

Abb.16 *Leichte Erhöhung der Prothrombinfragmente (Median ± Standardabweichung)I.Wiegratz et al. (2004)*

Die Erhöhung der Prothrombinfragmente sind nicht signifikant, wobei bei den bisher nicht angeführten Gruppen (30 µg EE/DNG und 10µgEE, 2mg Estradiolvalerat +2mg DNG) sich eine signifikante Erhöhung der Prothrombinfragmente 1+ 2 von13-36% zeigte.(Siehe Abb.16)(53)

Fibrinogen ist ein Akute- Phase- Protein dessen Konzentration bei Entzündungen, Herzinfarkt und Verletzungen ansteigt. Erhöhtes Fibrinogen ist Studien zufolge ein Risikofaktor für KHK und Atherosklerose.

Referenzbereich: 2.0-3.5 g/l(46).

In der Studie *I.Wiegratz et al (2004)*. fand man ein signifikant erhöhtes Fibrinogen in allen Gruppen, außer im 3.Zyklus in der Gruppe mit 20 µg EE und 100µg LNG.(Siehe Abb.17)

Fibrinogen g/l	Kontrollzyklus	Zyklus 1	Zyklus 3	Zyklus 6
20 EE+ 2mg DNG	2.34 ± 0.6	2.670.7± 8	2.56 ± 0.31	2.60 ± 0.57
20 EE + 100 µg LNG	2.29 ± 0.37	2.54 ± 0.47	2.44 ± 0.38	2.72 ± 0.57

Abb.17 Signifikant erhöhtes Fibrinogen (Mittelwert ± Standardabweichung)
I.Wiegratz et al. (2004)

Keiner der Werte überstieg die obere Referenzgrenze, jedoch stiegen die Fibrinogenwerte deutlich und blieben die ganze Einnahmedauer von 6 Zyklen erhöht.(53)

Thrombin-Antithrombin-Komplex ist ein Marker zur prokoagulatorischen Gerinnungsaktivierung.

Der Referenzbereich ist: 0.1-3.9 µg/L. (54)

I.Wiegratz et al. (2004) fand in keiner Gruppe signifikante Veränderungen in der Konzentration dieses Marker.(53)

9.1. Vitamin K-abhängige Faktoren und antikoagulatorische Faktoren

Faktor VII (Prokonvertin) ist auch ein Biomarker für eine prokoagulatorische Gerinnungsstörung.

Der Referenzbereich ist: <2.7 mU. (54)

Während der gesamten Studiendauer von *I.Wiegratz et al. (2004)* waren bei allen DNG-haltigen COCs signifikant erhöhte Werte der Faktor VII Aktivität bis zu+14-

79% zu finden, hingegen bei COCs mit LNG-haltigen Gestagen erhöhten sich diese Werte nicht signifikant um +8-15 %.(53)

Protein C ist ebenfalls ein Vitamin K-abhängiges Protein, das aber antithrombotisch wirkt. Es wirkt antiinflammatorisch und profibrinolytisch.

Protein S ist ein Co-Faktor des Protein C.

Beiden Proteinen fallen auch in der antikoagulatorischen Therapie eine wichtige Rolle zu, da zu Beginn einer solchen Therapie alle Vitamin K abhängigen Faktoren abfallen, so auch diese beiden Proteine, welches zu Folge hat, dass kurzfristig die Gerinnung steigt.(55)

Antithrombin ist ein Glykoprotein und wird in der Leber synthetisiert .Es verbindet sich mit aktiven Gerinnungsfaktoren zu inaktiven Komplexen, dieser Vorgang wird durch Heparin erheblich beschleunigt .(46)

In der Studie von *I. Wiegratz et al* .war bei fast allen Gruppen (30 EE/DNG, EE/EV/DNG ,EE/LNG außer bei 20 EE/DNG) eine signifikante Erniedrigung des Antithrombin zu messen. Dennoch waren alle Antithrombinwerte im Normalbereich der Referenzwerte.

Protein C war in allen Gruppen signifikant erhöht (+8-17%) .

Protein S war hingegen in allen Gruppen signifikant erniedrigt, welches *Wiegratz et al*. auf die EE Dosis zurückführte. Denn die Gruppen 30 µg EE+DNG waren um 20-30% erniedrigt, 20 µg EE +DNG um 20.23% erniedrigt und EE/EV/DNG um 4-9 % erniedrigt. EE/LNG zeigte nur im ersten Zyklus signifikant erniedrigte Werte.(53)

Zu guter letzt untersucht *I.Wiegratz et al.(2004)* auch **Fibrinolyseparameter** , wobei bei ALLEN Gruppen das **D-Dimer**, welches ein Fibrinspaltprodukt ist, das immer ein Anzeichen dafür ist, dass eine sekundäre Fibrinolyseaktivierung stattfindet, erhöht war.(Siehe Abb.18)

Referenzwerte:< 50-200 µg/ml(46)

D-Dimer µg/ml	Kontrollzyklus	Zyklus 1	Zyklus 3	Zyklus 6
30EE/DNG	174.1 ± 68.4	208 ± 73.3	211 ± 61.9	234 ± 99.7
20EE/DNG	172.8 ± 102.9	204 ± 74.3	239 ± 124.5	211.9 ± 68.7
EE/EV/DNG	204.9 ± 134.3	229 ± 112.8	250 ± 153.7	250.2 ± 85.4
EE/LNG	157.2 ± 52.3	201 ± 83.2	175 ± 52.5	201.2 ± 85.4

Abb.18 D-Dimer in vier Behandlungsgruppen, Mittelwert ± Standardabweichung
I.Wiegratz et al. (2004)

Hier sieht man ganz deutlich, dass ein Ansteigen der D-Dimerwerte mit der Konzentration der Östrogendosis zusammenhängt.

Es ist zwar nicht genau klar welche Rolle die Gestagene beim Induzieren eines VTE, eines thromboembolischen Geschehens, spielen, aber man denkt, dass sie die durch Östrogene verursachte Veränderungen der Gerinnungsparameter eventuell unterstützen und modulieren können.(53)

10. Andere hämatologische Parameter

Bevor ich nun die Kapitel der hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter abschließe, möchte ich noch in aller Kürze 5 Parameter erwähnen.

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit nach 1h ist in der (o.g.) Studie von *S. Golbs et al.* im Normbereich, sowohl bei den Aufnahmeparametern wo zuvor noch kein Präparat eingenommen wurde, als auch nach 6 Zyklen.

Erythrozyten, Leukozyten, Hämoglobin und Hämatokrit bleiben die ganze Studie über im Normbereich, sodass man sagen kann, dass ein Präparat mit 30µg EE und 2 mg DNG keine Auswirkungen auf diese Parameter hat.(32)

11. Blutungsverhalten unter Dienogest und kontrazeptive Sicherheit

Nachdem Dienogest fast immer in Kombination mit entweder Ethinylestradiol oder seit kurzen auch mit Estradiolvalerat verabreicht wird, stellt sich hier auch die Frage nach dem Blutungsverhalten.

Ein Abbruchsgrund vieler Frauen ist oftmals ein diskontinierliches Blutungsverhalten unter Kontrazeption. Durchbruchblutungen, zu frühe und zu lange Abbruchblutungen oder gar keine Blutungen (silent menstruations) führen zu großer Unsicherheit und einer verminderten Compliance.

C.Moore et al. hat eine Pilotstudie über **kontrazeptive Sicherheit**, Verträglichkeit und Zyklusstabilität gemacht, wobei 97 Frauen ein Präparat mit den Inhaltstoffen 0.03mg EE und 2mg DNG bekamen. Die Studie war offen und eine Phase III Studie. Alle Patientinnen nahmen 4 Wochen vorher keine synthetischen Hormone ein und wiesen keine Kontraindikationen für die Behandlung mit dem Präparat auf.

Sie wurden zu Beginn, nach dem 3. Zyklus und nach dem 6. Zyklus untersucht.

Bei den Ergebnissen war interessant, dass bei keiner Frau ein Anstieg der Progesteronwerte am 22., 24. Zyklustag, bedingt durch einen Eisprung, zu verzeichnen war. Die Grenze der Progesteronwerte lag bei 3.5 nmol/l und wurde nur von 2 Frauen gering überschritten, was *C.Moore et al.* auf einen erhöhten Progesteronbasalspiegel zurückführte.

Es kam in dieser Studie bei keiner einzigen Frau zu einer Schwangerschaft.(57)

Eine ähnliche Studie machte *S.Palacios et al.* (2010) allerdings mit einer anderen Zusammensetzung, was die Östrogenkomponente betrifft. Ein 4-Phasen Präparat mit

Phase 1: 3mg EV für 2 Tage

Phase 2: 2mg EV und 2mg DNG für die Tage 3-7

Phase 3: 2mg EV und 3 mg DNG für die Tage 4-28

Phase 4: 1mg EV für Tag 25,26

Danach 2 Placebos

In diese Studie wurden zwischen April 2004 und Juli 2006 1377 Frauen im Alter 18-50 Jahren aufgenommen, beendet haben die Studie 1074 von ihnen. 13 Schwangerschaften wurden während der Studie festgestellt. Man führte diese auf einen Einnahmefehler zurück. Der unbereinigte Pearl Index belief sich auf 0.73,

wobei in der Studie erwähnt wird, dass der Hauptteil der Schwangerschaften in der Gruppe 18-35 registriert wurde, sodass der Pearl Index für diese Gruppe sich auf 0.93 beläuft.(58)

Ein stabiles **Blutungsverhalten** ist für viele Frauen enorm wichtig, da es subjektive Sicherheit gibt.

C.Moore et al. fand in der Studie heraus, dass die Blutungsintensitäten sich verringerten, im Gegensatz zu Frauen, die keine Hormone einnahmen.

Die Blutungsdauer verkürzte sich um einen Tag und Durchbruchblutungen waren in den ersten 3 Zyklen bei 5% der Frauen zu verzeichnen, die sich danach normalisierten. Eine fehlende Blutung im Sinne einer „Silent Menstruation“ war in den ersten 3 Zyklen nicht zu verzeichnen, jedoch in den letzten 3 (4-6) bis zu 5 %.(Siehe Abb.19)

	Anzahl/Zyklen	Durchbruchblutung in %	Spottings (in %)
Kontrollzyklus	56	1.8	1.8
Zyklus 1	93	7.5	24.7
Zyklus 3	91	4.4	7.7
Zyklus 6	84	1.2	13.1
Zyklen 1-3	276	5.1	13.7

Abb. 19 Blutungsintensitäten,-dauer in 6 Zyklen *C.Moore et al.*

Durchbruchblutungen sind stärker und dauern länger als Spottings, welche unter 3 Tage beschrieben werden.

Die Dauer der Entzugsblutung bewegte sich in allen Gruppen und Zyklen zwischen 4,4 und 6,2 Tagen .

Die Stärke der Entzugsblutungen war meist mittel bis leicht. Nur wenige Probandinnen bekamen starke Blutungen.

Die Zykluslänge im Einnahmezyklus war meist unter 27 Tagen, hingegen die Zykluslängen im Kontrollzyklus waren hauptsächlich im Bereich von 27-29 Tage(64.3%). Nach dem 6.Zyklus veränderte sich Zykluslänge dahingehend, dass 76,2% der Frauen Zyklen zwischen 27-29 Tagen hatten.(57).

In der schon öfter bei früheren Kapiteln erwähnten Dissertationsschrift von Bettina Julia Noack, wird über den Blutungsbeginn unter Kontrazeption unter dem Präparat (30µg EE/2mg DNG) berichtet, wobei 23.5% am 1.einnahmefreien Tag den Blutungsbeginn hatten, 58.8% am 2.Tag und 17.7% am 3.Tag.

Die Dauer der Blutung wurde bei 22.6% der Frauen auf 4 Tage ermittelt.

Auch wurde eine Abnahme der Blutungsstärke bei 48.1% der Frauen und ein Konstantbleiben bei 50 % der Frauen während der Studie aufgezeichnet.(34)

Zyklusstörungen bei 87 Zyklen wurden mit folgender Häufigkeit ermittelt: Siehe Abb. 20

	Silent Menstruation	Spotting	Durchbruchblutung
Gestörte Zyklen	47	26	17
In %	1.26	0.70	0.46

Abb.20 Häufigkeit von Zyklusstörungen nach Abzug der Korrekturursachen wie Antibiotikatherapie, Impfungen, Psychopharmaka etc. ,Bettina Julia Noack, Jena 2003

Eine Studie von H.-J.Ahrendt et al. verglich die Häufigkeit von Blutungsstörungen bei einem EV/DNG Präparat anhand der oben genannten Phaseneinteilung und einem Präparat mit den Inhaltstoffen 20µg EE und 100µg LNG und brachte folgende Ergebnisse in Bezug auf Durchbruchblutungen bzw. Spottings:

Es waren viel weniger Durchbruchblutungen bei der EV/DNG Gruppe(Median-16) als bei der EE/LNG Gruppe(Median 21).(59)

12. Nebenwirkungsprofil und Verträglichkeit

Nicht nur Durchbruchblutungen und Spottings lassen die Compliance leiden sondern auch die berüchtigten Nebenwirkungen. Laut der Hersteller sind sie bei fast allen Kombinationspräparaten minimiert. Tatsächlich scheint es aber eher so zu sein, dass es wohl keine Frau gibt, die jede Pille verträgt. Das Internet mit seinen

anonymen Foren ist voll von verzweifelten Frauen. Warum genau die eine Frau Präparat A verträgt und nach zum Beispiel einer Operation oder Schwangerschaft die Verträglichkeit überhaupt nicht mehr gegeben ist, während bei einer anderen Frau das wieder gänzlich umgekehrt ist, wird gerade gewiss in verschiedenen Studien untersucht. Es wäre wünschenswert, dass sich dieses Rätsel irgendwann lösen lässt, da man dann nicht mehr das richtige Präparat durch „Ausprobieren“ findet und womöglich durch einen „Nebenwirkungsdschungel“, der nicht-passenden Produkte, durchmuss, sondern gleich das individuell Verträglichste verschrieben bekommt.

In der Studie von *C. Moore et al.* finden sich folgende Nebenwirkungen:

Kopfschmerz: bei 10% davon bei 50% wurde die Intensität desselben als leicht betitelt.

Mastodynie 5,6%, Depression 2,1%, Nausea 1,1% und Emesis mit 0,8 %. Die meisten dieser angegebenen Nebenwirkungen hatten eine rückläufige Tendenz während 2-4 der Einnahmezyklen in Rücksicht auf den Kontrollzyklus. Interessant dabei ist, dass bis auf das Erbrechen im letzten Zyklus (Zyklus 6) die Nebenwirkungsrate niedriger ist als im Kontrollzyklus.

Andere Unverträglichkeitserscheinungen sind Hautjucken mit 0,8%, Dermatitis 0,8%, Rückenschmerzen 0,2%, Bauchschmerzen 0,8%.

9 Probandinnen jedoch beendeten die Studie vorzeitig, weil sie starke Nebenwirkungen hatten, wie starke Kopfschmerzen, Dauerblutung, Status hypertonicus.(57)

In der Dissertationsschrift wurde als häufigste Nebenwirkung auch über Kopfschmerz und Ziehen im Unterbauch berichtet, Mastodynie und Übelkeit folgten, aber auch Nachtschweiss wurde angegeben, ebenso wie Haarausfall.(34)

H.-J.Ahrendt et al. wiederum bekam folgendes Nebenwirkungsprofil: Mastodynie (3,8%), Kopfschmerz (2,5%), Vaginalpilz (2,5%) bei der EV/DNG –Gruppe. Hingegen bei der EE/LNG –Gruppe war am häufigsten Akne mit 3,3% und Kopfschmerz 3,3% angegeben.(59)

Aznar-Ramos et al. führte eine Studie im Jahre 1969 durch, in der er 147 Frauen im Alter von 16-41 über 424 Monate ein Plazebo als Kontrazeptivum verabreichte und die Nebenwirkungsprofile untersuchte. Die Ergebnisse waren eindrucksvoll und bewiesen, wie viel beim Menschen eigentlich „aus dem Kopf“ kommt. Hinsichtlich der eingetretenen Schwangerschaften gibt es keine Ergebnisse.

Bei 33,2% der Zyklen waren keine Symptome angegeben, jedoch bei 29,5 % Libidoverlust, 16,6% Kopfschmerzen, 13,7% Bauchschmerzen, 11,1% Nausea, 8.0% Rückenschmerzen.(60)

Zu diesem Thema lässt sich abschließend sagen, dass es tausende kleine Nebenwirkungen geben kann, wobei manche Frauen sie bemerken können und andere wieder weniger bzw. nicht: dies lässt sich auf die individuelle Empfindlichkeit der Frauen zurückführen, was leider in keiner Studie zur Sprache kommt und sich wohl auch schwer untersuchen lässt.

13. Antiandrogene Wirkung- warum ?

Wenn man Internetforen durchforstet, merkt man wie sehr Frauen unter hirsuten Merkmalen leiden, etwa an Alopecie bzw. diffusem Haarausfall, Seborrhoe und Akne vulgaris. Der Haarschaft der Vellusbehaarung geht in Richtung Terminalhaar mit männlichem Verteilungsmuster, welches man stark um die Brusthöfe beobachten kann und ausgehend von der Pubesbehaarung in Richtung Nabel.

Diese Ausprägungen kommen durch verschiedene Mechanismen zustande:

- Erhöhte Aktivität der alpha- Reduktase und erhöhtes Dihydrotestosteron
- Anstieg der Androgenrezeptoren am Haarbalg
- Hohe Sensibilität der Androgenrezeptoren am Haarbalg
- Endokrinologisch funktionelle Störungen mit erhöhten Androgenwerten im Blut
- Erhöhte periphere Umwandlung von Proandrogenen
- Verminderte Androgenbindung durch Erhöhung von SHBG
- Das Antiandrogen kann auch den Eintritt von Androgenen in die diversen Gewebsabschnitte verhindern.(132,133,134)

Zu guter letzt gibt es auch genetische leichte Ausprägungen des Hirsutismus, die sich besonders bei südländischen und dunkelhaarigen Frauen finden lassen, aber nicht pathologisch sind.(62,63,64)

Letztendlich beruht die antiandrogene Wirkung im Eingreifen in die oben genannten Prozesse.

- Verminderung der Aktivität von alpha- Reduktase

- „Besetzen“ der Androgenrezeptoren durch funktionslose Moleküle des Antiandrogens
- Dadurch Verminderung der Androgenrezeptoren
- Geringe bis keine Bindung von DNG und auch anderen Antiandrogeneren an SHBG, dadurch keine Verdrängung des DHEA aus der Bindung .

Natürlich müssen bei einem hirsuten Erscheinungsbild alle anderen endokrinologischen Pathologien ausgeschlossen werden, etwa müssen Schilddrüsenparameter, Nebennierenrinden- Parameter, Parathormon, Cortisol, Prolaktin oder ein androgener Tumor müssen abgeklärt werden.(62,63)

In einer Studie von *N.Sänger et al.* (2008) wurden insgesamt 60 Personen mit dem schon bekannten Präparat 30EE/2 mg DNG, entweder im konventionellen Zyklus 21+7 mit 13 Zyklen, oder 4 Langzeitzyklen 84 + 7 behandelt, wobei 57 Frauen die Studie beendeten.

Die Resultate bezüglich antiandrogener Wirkung waren signifikant, insbesondere der Abfall des totalen Testosterons betrug nach 3 Monaten –40% und behielt diese Höhe bei, während das freie Testosteron über die gesamte Studie bis zu 65% vermindert war.(Siehe Abb. 22)

Auch beim SHBG wurden bei beiden Behandlungsformen (konventioneller vs Langzyklus)nach 3 Monaten ein Anstieg von 210%-230% beobachtet. (Siehe Abb.21)(65)

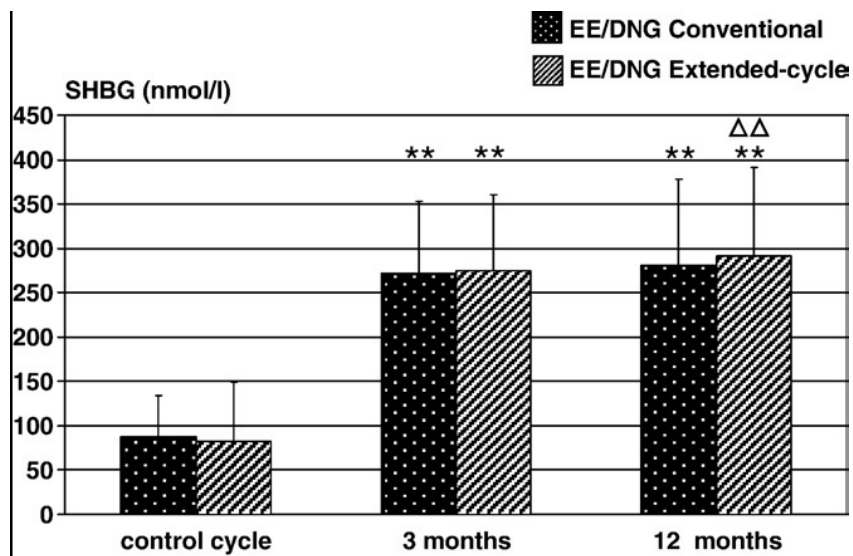


Abb.21 Erhöhung SHBG, ** $p < 0.1$ gegenüber dem Kontrollzyklus, $\wedge p < 0.5$ gegenüber 3 Monaten, $\wedge p < 0.1$ gegenüber 3 Monaten N.Sänger et al. (2008)

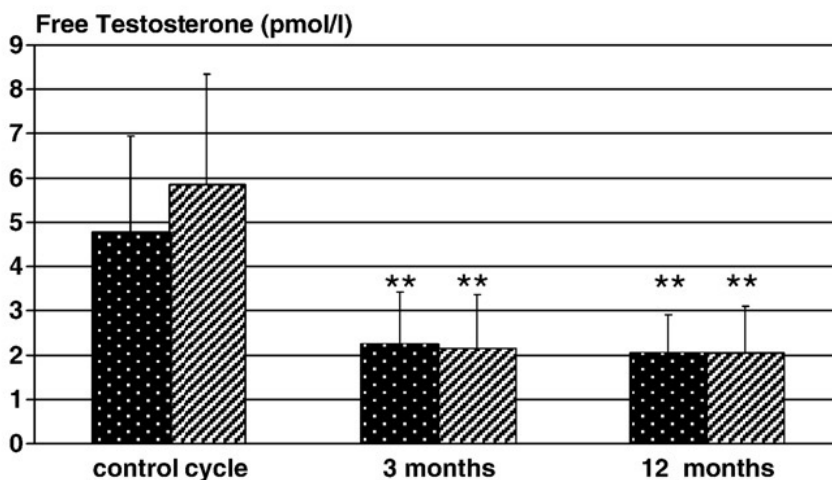


Abb.2 Reduktion von freiem Testosteron, N.Sänger et al. (2008)

In der einnahmefreien Zeit von 7 Tagen im konventionellen Zyklus, kehrt die Produktion des Testosteron zu Normalwerten zurück.(19,21)

Zum Vergleich der Antiandrogenität der verschiedenen Gestagene sei auf die nachfolgende Abbildung hingewiesen.(Siehe Abb.23)

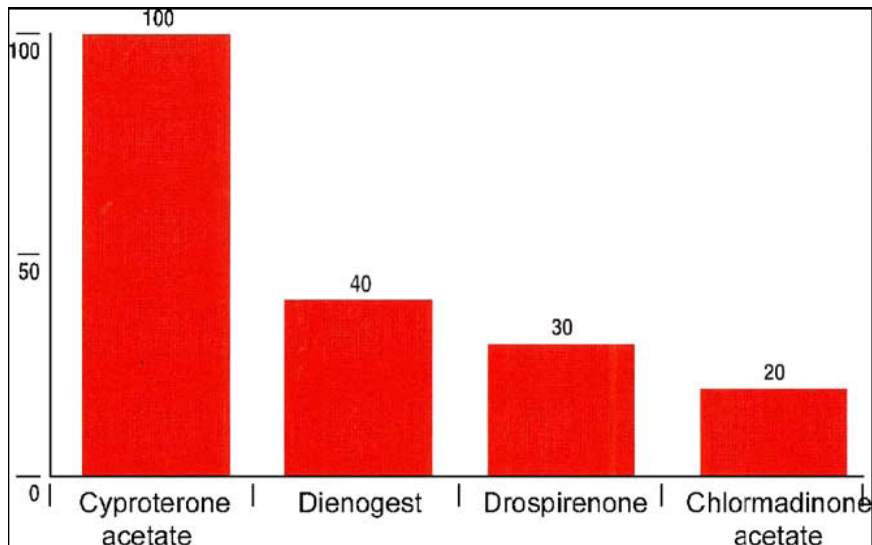


Abb.23 Relative Antiandrogenität, Muhn P. et al. (1995)

14. Wirkung von Dienogest auf Haut und Haare

Die Hormontherapie, sei es aufgrund der Menopause oder zur Empfängnisverhütung, hat in der heutigen Zeit nicht nur Substitutions-, oder Präventionscharakter, sondern besonders die antiandrogenen Kombinationspräparate werden auch in der Dermatologie für Haut –und Haarprobleme eingesetzt.

Das potenteste Antiandrogen, welches auch ohne der Kombination mit einem Östrogen eingesetzt werden kann, ist das Cyproteronacetat. Es besitzt neben den ,gleich dem Profil von DNG antiandrogen und antiöstrogen, auch glukokortikoide Eigenschaften. (66)

In einer Studie von *H.Hagen et al.* (multizentrische Phase III Studie) wurden 18 Frauen mit verschiedener hirsuter Ausprägung mit einem Kombinationspräparat 0.05mg EE/2 mg DNG behandelt und nach 6-11 Monaten sowie 12-26 Monaten wurden die Haarschäfte der Vellushaare und Follikel- und Talgdrüsenvolumina gemessen.

Die Durchmesser der Haarschäfte verringerten sich nicht signifikant im Durchschnitt, wobei es sowohl Patientinnen mit signifikanten Veränderungen gab als auch Patientinnen ohne signifikante Veränderung.

Bei der Messung der Haarfollikel und des Talgdrüsenvolumens gab es eine signifikante Abnahme der Werte von vor dem Behandlungsbeginn und nach 6-11 Monaten sowie nach 12-26 Monaten. (Siehe Abb.24)

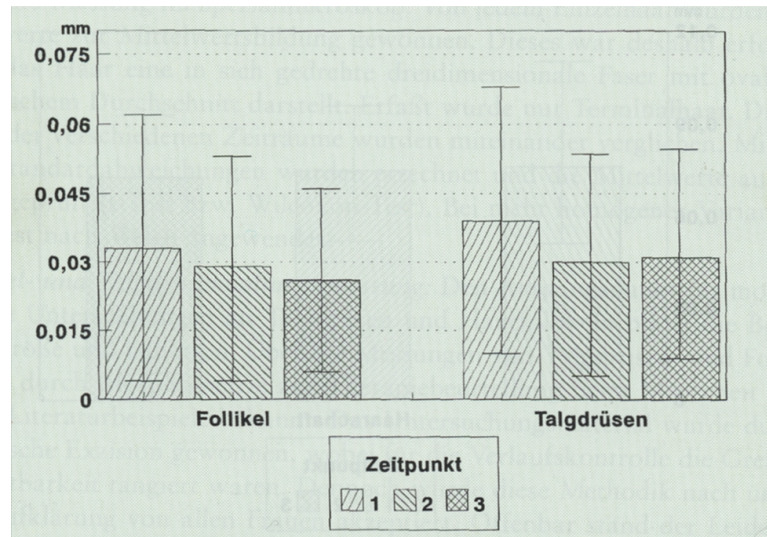


Abb.24 Veränderung der Haarfollikel vor Behandlungsbeginn (Zeitpunkt 1), nach 6-11 Monaten (Zeitpunkt 2) sowie nach 12-26 Monaten (Zeitpunkt 3) (=Mittelwerte \pm Standardabweichung)

Bei den zusätzlichen Hirsutismusmerkmalen wie Seborrhoe wurde bei 9 von 13 Frauen eine Verbesserung angegeben, gemessen an der Häufigkeit der Haarwäschen. Bezüglich des Haarausfalls bei androgenetischer Alopecie wurde bei 3 von 5 Frauen ein deutlich vermehrtes Haarwachstum angegeben bzw. ein Stopp der Alopecie.(62) Ich persönlich kann als Person mit ebenfalls leichtem Hirsutismus nach subjektiver Einschätzung voll und ganz den Ergebnissen dieser Studie zustimmen.

Auch in verschiedenen Alopecie-Akne-Internetforen werden, natürlich subjektiv, die Erfahrungen mit diesem Gestagen ausgetauscht und für großteils positiv empfunden.

15. Homöostaseverhältnisse mit Gestagen vs ohne Gestagen

Da eine Therapie mit Steroidhormonen, seien es Nebennierenrindenhormone oder Sexualhormone, quasi immer in den kompletten Stoffwechsel eingreifen kann, ist es interessant diese Veränderungen spezifisch zu beleuchten.

A.E.Schindler et al. publizierten 2006 eine 24 Wochen dauernde Studie, in welcher 21 endometrioseerkrankte Frauen im Alter von 18 bis 52 Jahren 2 mal am Tag eine 10mg Dosis des Gestagens Dienogest erhielten. Die Patientinnen wurden vor der Studie und jeweils nach 4, 12 und 24 Wochen untersucht.(67)

Nun lässt sich hier anhand einer Tabelle (*Abb.25*) ein eklatanter Unterschied in den Veränderungen von diversen Blutwerten durch Gestageneinnahme beobachten. Natürlich ist der Gestagengehalt in einem Kombinationspräparat sehr viel niedriger. Die Werte wurden in der Studie ohne statistische Auswertung angegeben.

Parameter	Ohne Gestagen	24.Woche	Normalwerte
Nüchtern glucose(mg/dl)	85.95 ± 7.92	87.68 ± 11.45	65 - 110
C-Peptid (ng/dl)	1.92 ± 0.47	2.20 ± 0.85	1.0 - 3.5
HbA1c(%)	5.63 ± 0.51	5.67 ± 0.34	< 8
Gamma GT (U/L)	8.70 ± 1.59	9.30 ± 2.45	1-28
SGOT(U/L)	7.35 ± 1.35	7.40 ± 1.31	5-18
SGPT(U/L)	9.70 ± 2.85	10 ± 3.54	4-22
Alkaline phosphatase(U/L)	88.0 ± 21.1	80 ± 24.4	53-180
Laktatdehydrogenase(U/L)	167 ± 17.6	177 ± 21.7	113-240
Bilirubin gesamt(mg/dl)	0.75 ± 0.12	0.79 ± 0.14	0.2-1.3
Natrium (mmol/l)	140.20 ± 2.17	142.20 ± 2.61	135-148
Kalium (nmol/l)	4.08 ± 0.20	4.05 ± 0.20	3.5-5.5
Chlorid (mmol/l)	106.8 ± 14.0	106.8 ± 2.4	98-110
Calcium (mmol/l)	13.97 ± 19.31	9.52 ± 0.34	8.5-10.5
TSH(mU/l)	1.09 ± 0.68	1.06 ± 0.58	0.24-2.9
Cortisol(pmol/l)	15.89 ± 4.22	24.73 ± 8.80	5-24

ACTH(Pmol/l)	18.54 ± 6.91	22.10 ± 12.48	20-40
SHBG(nmol/l)	53.07 ± 27.53	69.51 ± 35.06	30-95
CBG (µg/ml)	42.38 ± 7.36	62.34 ± 13.23	36.6-47.4
Prothrombinfragment 1+2(nmol/l)	0.56 ± 0.34	0.79 ± 0.53	0.44-1.11
Antithrombin III (%)	108.0 ± 10.7	119.8 ± 15.2	80-120
Plasmin- antiplasminkomplex (µg/l)	281.0 ± 108.1	423.6 ± 157.4	80-470
Triglyceride(nmol/l)	0.92 ± 0.41	0.91 ± 0.30	<2.3
HDL cholesterol(mmol/l)	1.42 ± 0.34	1.55 ± 0.34	1.35-1.80
LDL (mmol/l)	3.35 ± 0.62	3.30 ± 0.83	<3.9
T4 (µg/dl)	8.43 ± 1.85	11.33 ± 1.99	5.0-12.3
T3 (ng/ml)	1.26 ± 0.17	1.47 ± 0.29	0.67-1.9

Abb.25 Unterschiede in diversen Blutwerten ohne Gestageneinfluß vs. Dienogesteinnahme 2mg/day, A.E.Schindler et al. (2006)

Nachfolgend wird in einer Studie von Aden et al. (1998) die Serumkonzentrationen von Hormonparametern in einem hormonfreien Kontrollzyklus und einem Zyklus mit einem 3 Phasen Präparat mit den Inhaltsstoffen 30-40µg EE und 0.05-0.15mg LNG gezeigt. (Siehe Abb.26). Keine der Werte waren signifikant verändert.

Parameter	Tag 6	Tag 11	Tag 21	Tag 28
LH (IU/L)	5.3	7.2	10.1	8.5
FSH(IU/L)	5.6	5.2	3.9	3.6
Estradiol(pg/ml)	50	95	141	86
Testosteron(ng/ml)	0.45	0.50	0.55	0.45
DHEA-S(ng/ml)	2294	2435	2547	2659
SHBG(nmol/ml)	75	67	71	79

Parameter	Tag 6	Tag 11	Tag 21	Tag 28
LH (IU/L)	5.2	3.7	1.6	4.2
FSH(IU/L)	4.3	2.8	1.3	5.4
Estradiol(pg/ml)	17	18	16	35
Testosteron(ng/ml)	0.29	0.27	0.25	0.37
DHEA-S(ng/ml)	2134	2089	1703	1898
SHBG(nmol/ml)	84	90	89	71

Abb 26. *Tabelle 1 ,Kontrollzyklus ,Tabelle 2 mit Hormonpräparat, Aden et al. (1998)*

Die hohe Dosis von Dienogest hat auf die Leberenzyme einen verschwindend geringen Effekt.

Plasminantiplasminkomplex war erhöht, welches schon in anderen Studien zu beobachten war.

Im Großen und Ganzen bewegen sich die Veränderungen im Normbereich, wobei man festhalten muss, dass diese Frauen alle internistisch gesund waren. (130)

So gering diese Unterschiede hier sein mögen, so signifikant können sie sich zum Negativen verändern, wenn eine Vorerkrankung vorliegt, welches in einem späteren Kapitel besprochen wird.

16. Langzyklus im Vergleich mit konventionellem Zyklus

Die Kontrazeptionseinnahme wird immer in einem 28-Tage Zyklus gerechnet, welche meistens aus einer 21-tägigen Tabletteneinnahme plus 7-tägigen Einnahmepause besteht. Es gibt mittlerweile Präparate mit einer 24-tägigen Einnahme, wobei der Rest des Blisterstreifens aus Placebotabletten besteht, um den Einnahmemodus zu erleichtern.

Es gibt allerdings Indikationen, welche eine Einnahme OHNE Pause, sprich Langzyklus erforderlich machen (können).

Zyklusschemata

21	7	21	7	21	7	21	7	21	7	21	7	21
----	---	----	---	----	---	----	---	----	---	----	---	----

Zyklische Einnahme mit 13 Entzugsblutungen in einem Jahr

21	42	63	7	21	42	63	7	21	42	63	7
----	----	----	---	----	----	----	---	----	----	----	---

Langzyklus 63/7 mit 5 Entzugsblutungen im Jahr

21	42	63	84	7	21	42	63	84	7	21	42
----	----	----	----	---	----	----	----	----	---	----	----

Langzyklus 84/7 mit 4 Entzugsblutungen im Jahr

21	42	63	84	105	126	147	168	7	21	42
----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	---	----	----

Langzyklus mit 2 Entzugsblutungen

Zu guter letzt gibt es die Langzeiteinnahme, welche keine Pausen vorsieht

16.1. Indikationen, die eine Langzeiteinnahme erforderlich machen können

- Adenomyosis uteri
- Akne vulgaris
- Alopecia androgenetica
- Angiodysplasien

- Hereditäres Angioödem
- Zyklusabhängige Depressionen
- Diabetes mellitus Typ 1
- Diabetes mellitus Typ 2
- Endometriose
- Epilepsie bei perimenstruellem Anfallsleiden
- Hirsutismus
- Hypermenorrhoe-Menorrhagie
- Mastopathie
- Uterus myomatosus
- Polycystisches Ovarien -Syndrom
- Chronische Polyarthritits(135)

Die Unterschiede konventioneller Zyklus versus Langzyklus in Bezug auf laborchemische Parameter sind gering. Bei Erkrankungen wie Akne vulgaris oder Alopecia, welche auf eine Überproduktion von Androgenen oder eine Überempfindlichkeit der Haut bzw. Hautanhangsgebilde zurückzuführen ist, ist eine Wiederaufnahme der Androgenproduktion in der Pillenpause zu beobachten.(69)

Wiegratz I. et al (2008) untersuchte in einer Studie verschiedene laborchemische Parameter und verglich das konventionelle Schema 13+7 mit einem Langzeitzyklus von 84+7 für 12 Monate mit dem Präparat 30EE/2DNG.

Zu späteren Zeitpunkten wurden Studien auch von *Wiegratz et al.* im gleichen Schema wie vorhin erklärt durchgeführt und andere Parameter gemessen, die hier nachfolgend aufgezählt werden.

16.2. Parameter

- *Fibrinogen, Faktor VII Antigen, Faktor VIII, Faktor VII, Protein C* war bei beiden Einnahmeformen signifikant erhöht, wobei der Unterschied zwischen den beiden Einnahmeformen nicht signifikant war.

- *Antithrombin, Protein S* waren bei beiden Einnahmeformen signifikant erniedrigt, jedoch wiederum resultierte kein signifikanter Unterschied bei ihnen.(70)
- *Gesamtcholesterin, HDL Cholesterin, VLDL Cholesterin, Triglyceride* stieg bei beiden Gruppen signifikant an, wobei der Unterschied nicht signifikant war.(31)
- *TBG, T3, T4, SHBG* wurde ein signifikanter Anstieg verzeichnet aber wiederum kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen
- *Gesamttestosteron* war signifikant reduziert aber wiederum ohne Unterschied zwischen beiden Gruppen.(65)
- *HbA1C* waren in beiden Gruppen minimal erhöht, jedoch nicht signifikant.
- *Nüchtern-glucose* blieb während der gesamten Studie bei beiden Gruppen unverändert.
- *Nüchtern-Insulin und C-Peptid* waren nur leicht erhöht.(31)

17. Wechselwirkungen mit Alkohol und anderen Medikamenten

Da eine orale hormonelle Kontrazeption eine medikamentöse Behandlungsform darstellt, welche zu Interaktionen mit anderen Medikamenten führen kann, sollte man im Vorfeld vorher die Einnahme solcher genauestens abklären.

Am häufigsten erfolgt durch eine Enzyminduktion in der Leber ein beschleunigter Abbau des Hormonpräparates, sodass durch die niedrigeren Bluthormonspiegel meistens eine kontrazeptive Sicherheit nicht mehr gewährleistet sein können. Manchmal kommt es sogar durch das Abfallen der Bluthormonspiegel zu Durchbruchblutungen bzw. einer verfrühten Menstruation.

Auch kann eine Enzymhemmung Probleme verursachen, da sie die Wirkung der Kontrazeptiva massiv verstärken kann, wodurch es so zu starken Nebenwirkungen kommen kann.(1)

Man unterscheidet bei den Wechselwirkungen bei kombinierten hormonalen Kontrazeptiva zwischen einer Interaktion von der Östrogenkomponente und Medikamenten, und der Gestagenkomponente und diesen.

Ich konzentriere mich nun hauptsächlich auf die Gestagenkomponente: trotzdem muss man sich vergegenwärtigen, dass bei einem Kombinationspräparat beide Komponenten wichtig sind.

17.1. Interaktionen von Dienogest

- DNG + Ajmalin (ein Antiarrhythmikum) (72) verursacht lang anhaltende Cholestase
- DNG + Amoxicillin (ein Breitbandantibiotikum aus der Gruppe der Beta-laktame)(73). Eine vorübergehende Wirkungsverminderung von DNG durch Schädigung der Darmflora und verminderte Spiegel von DNG.
- DNG + Ampicillin (Breitbandantibiotikum aus der Gruppe der Beta-Laktam Antibiotika) Herabsetzung der Wirkung von DNG durch Schädigung der Darmflora.

- DNG + Barbiturate (wie Phenobarbital, Thiopental etc. welche Cytochrom 3A4 induzieren, das wiederum den Abbau anderer Medikamente beschleunigt, so auch Kontrazeptiva (74). Minderung der Wirkung von DNG und beschleunigter Abbau.
- DNG + Phenylbutazon (NSAR, antipyretisch, antiphlogistisch, analgetisch) (75), Abschwächung der Wirkung von DNG.
- DNG + Carbamazepin (ein Antiepileptikum der zur Gruppe der Dibenzazepin induziert Cytochrom P450 Enzyme)(76). Minderung der Wirkung von DNG bei niedriger Dosis.
- DNG + Cimetidin (H2-Antihistaminikum zur Magensaftreduktion zugelassen , hemmt Cytochrom P450 Enzyme)(77) DNG Spiegel ist erhöht.
- DNG + Clarithromycin (Makrolidantibiotikum, welches Cytochrom p450 Enzyme hemmt)(78). DNG Spiegel ist erhöht.
- DNG + Diltiazem – HCl (Benzothiazepine- CalciumKanalblocker, Enzymhemmer) (79). Erhöhte DNG Spiegel.
- DNG + DPP -4-Hemmer (Dipeptidylpeptidase 4-Inhibitor, Inkretinverstärker, Klasse der Antidiabetika, welche den Abbau von Glucagon- like Peptide -1 (GLP 1) hemmen).(80) Es kann mit DNG zu einer Glucosetoleranzstörung kommen, die entweder in einer verminderten oder erhöhten Blutzuckersenkung resultiert.
- DNG + Erythromycin (Makrolidantibiotikum, Enzymhemmer.(81)Daraus resultieren erhöhte Spiegel von DNG mit AUC +62%.
- DNG + Fluconazol (Thiazolderivate- Antimykotika ,Enzymhemmer) (82). DNG Spiegel erhöht.
- DNG + Fluoxetin (Antidepressivum aus der Gruppe der SSRI, Enzymhemmer).(83) DNG Spiegel erhöht.
- DNG + orale Antidiabetika (Glinide, Sulfonylharnstoff, Glitazone) (84) verursachen eine Glukosetoleranzstörung, die in einer verminderten oder erhöhten Glucosesenkung resultiert.
- DNG + Grapefruitsaft (die enthaltenen Inhaltsstoffe Naringenin und Bergamottin hemmen Cytochrom P450 stark, welches in einem vermindertem Abbau von Medikamenten und dadurch zu gefährlich erhöhten Stoffspiegeln im Blut kommen können).(85) DNG Spiegel erhöht.

- DNG + Hypericin im Johanniskrautextrakt (Enzyminduktor). Verstärkter Abbau von DNG.
- DNG + Insulin. Es kann hieraus eine Hyperglykämie, Glukosetoleranzstörung oder eine Verminderung der Wirkung von Insulin resultieren.
- DNG + Ketoconazol (Antimykotikum, Enzymhemmer) DNG Spiegel stark erhöht AUC +186%.
- DNG + Metformin- HCl (Biguanide aus der Gruppe der Antidiabetika)(86) mit DNG resultiert eine Glukosetoleranzstörung
- DNG + Phenytoin (Antikonvulsivum, Enzyminduktor) beschleunigter Abbau von DNG
- DNG + Rifampicin (bakterizides Antibiotikum aus der Gruppe der Rifamycine), (87) welches eine Induktionsverstärkung von Cytochrom P450 verursacht, die wiederum einen erhöhten Abbau von DNG zur Folge hat.
- DNG + Roxithromycin (Glycoside aus der Gruppe der Makrolidantibiotika)(88) klinisch bedeutsame Erhöhung der DNG Spiegel.
- DNG + Tetrazykline .Eine Wirkungsverminderung durch eine Schädigung der Darmflora.
- DNG + Tibolon (ähnelt dem Steroid Norethisteron und wird als HRT eingesetzt)(89) Es wird dringend von einer Kombination von 2 Gestagenen abgeraten.(71)

Weiteres kommen andere Wechselwirkungen dazu, wenn man dies aus dem Aspekt sieht, dass DNG immer in der Kombination von Ethinylestradiol oder Estradiolvalerat eingenommen wird.

Folgende Wechselwirkungen können bei ALLEN oralen hormonalen Kontrazeptiva auftreten:

- **Analgetika** (Aspirin, Paracetamol)
- **Antibiotika** (Chloramphenicol, Nitrofurantoin, Neomycin, Cefalexin, Dapson, Fusidinsäure, Isoniazid, Minocyclin, Nitrofurantoin, Sulfamethoxazol,)
- **Antipsychotika** (Chlorpromazin, Promethazin)
- **Migränemittel** (Dihydroergotamin)

- **Tranquillizer** (Diazepam, Meprobamat)
- **Zytostatika** (Cyclophosphamid)

Entweder erfolgt eine Wirkungsminderung der oben aufgezählten Wirkstoffe oder sie rufen eine Wirkungsminderung des hormonalen Kombinationspräparates selber hervor.

Es gibt auch Antibiotika und andere Medikamente, die verrufen sind, Wechselwirkungen zu verursachen, dennoch keine dieser hervorrufen:

- **Analgetika** (Ibuprofen, Tenidap)
- **Antibiotika** (Chloroquin, Ciprofloxacin, Doxycyclin, Ofloxacin, Primaquin, Roxithromycin, Temofloxacin)(94)

17.2. Alkohol

Wenn ca. 30-50 Gramm Alkohol konsumiert wird, steigt der endogene Estradiolspiegel bis auf 20-30% an.(90)

Mit der gemeinsamen Einnahme von kombinierten Kontrazeptiva und Alkohol steigen Risikofaktoren bezüglich der Blutparameter teilweise signifikant an.

In einer Studie von *I.Godsland* wurden bezüglich mehrerer Risikofaktoren in Hinblick auf die Hormoneinnahme Patientinnen entweder einer Hormoneinnahme zugeführt oder ein Placebo gegeben. Die Gestagengruppen waren LNG, DSG oder Norethisteron mit einer Ethinylestradioldosis zwischen 30-50 Mikrogramm.(siehe Abb.27)(91)

Parameter	Placebo	Hormoneinnahme
Triglyceride (mg/dl)	+0.04	+0.02
LDL Cholesterin (mg/dl)	-0.04	-0.16*
HDL Cholesterin (mg/dl)	+0.28*	+0.14*
OGTT Glucose (mg/dl -1/min)	+0.16**	-0.03
OGTT Insulin (μ U/ml-1 min)	-0.12	-0.14*
Blutdruck diastolisch (mmHG)	+0.03	+0.08
Blutdruck systolisch (mmHG)	+0.00	+0.02

*Abb27. Blutparameter bei Alkoholeinnahme plus kombinierten Kontrazeptiva/Placebo, Signifikanz * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$, Ian F. Godsland, 1996*

Diese Studie zeigt, dass Alkohol leichte Auswirkungen auf Blutparameter in Zusammenhang mit COCs hat.

Meiner Meinung nach fehlt hier in dieser Studie eine homogene Gruppe, welche dasselbe COC mit der gleichen Zusammensetzung nimmt aber ohne Alkohol und eine Überwachung wie viel Alkohol konsumiert wurde. Außerdem wurden die Blutabnahmezeiten bei beiden Gruppen nicht zeitgleich eingehalten, da die Placebogruppe die Blutabnahme am 15-21.Tag des Zyklus hatte und die COC Gruppe am 21.-27. Tag. Bedauerlicherweise gibt es aber zu diesem Thema sehr wenige nachvollziehbare Studien.

17.3. Ernährung

Nicht nur Medikamente, Alkohol oder Nikotingenuss verursachen eine Wechselwirkung mit kombinierten Kontrazeptiva, sondern auch einseitige Ernährungsgewohnheiten können die Bioverfügbarkeit dieser vermindern.

Kohlenhydratreiche Ernährung verringert die Aktivität von Cytochrom P450 Enzymen von über 50 Prozent, sodass hier eine höhere Bioverfügbarkeit von COCs resultiert .

Eine proteinreiche Ernährung erhöht die Aktivität von Cytochrom P450 und verringert somit die Bioverfügbarkeit von niedrigdosierten COCs, sodass die Gefahr

eine ungewollten Schwangerschaft, von Schmierblutungen oder Durchbruchblutungen besteht.(92,93)

17.4. Nahrungsmittelergänzungsprodukte

Auch Nahrungsmittelergänzungsprodukte können die Wirkung von Medikamenten beeinflussen, durch eine Hemmung von Cytochrom P450 Enzymen.

Dazu zählen Produkte mit konzentrierten Inhaltsstoffen wie:

- Ginsengextrakt
- Gingko
- Mariendisteleextrakt
- Fischöle konzentriert
- Nachtkerzenprodukte
- Kawa-Kawa
- Genistein und Daizein in Sojaprodukten sind sehr stark in der Hemmung von Cytochrom P450

Cimicifuga racemosa (Traubensilberkerze) hingegen hat nach derzeitigen Studien keinen Einfluß auf die Aktivität von Cytochrom P450. (95)

18. Weitere Nebenwirkungen der oralen hormonalen Kontrazeptiva insbesondere mit Dienogest.

Es gibt verschiedene Gründe für das Absetzen von hormonalen Präparaten und fehlende Compliance.

Der Hauptgrund aber sind die zahlreichen Nebenwirkungen, durch welche erst diese Präparate in den Köpfen der Frauen erst zu Medikamenten werden. Fragt man in der Klinik nach der Einnahme von Medikamenten sagen die meisten Frauen „Nein“ Nur die Pille“.

Gerade diese Präparate haben eine Fülle von Nebenwirkungen. Alle hier ausreichend zu behandeln, käme einer Sisiphosarbeit gleich. Warum nicht bei allen Frauen die

Nebenwirkungen die gleichen sind oder gleich stark sind, hängt von vielen Faktoren ab, welche es gilt in der Zukunft in Studien herauszufinden um im Sinne der Personalized Medicine die Nebenwirkungsrate zu vermindern.

Ein leichtes Brustspannen oder Kopfschmerzen mögen noch zu kompensieren sein, treten aber schwere Nebenwirkungen auf, wie Thrombose oder schwere Depressionen hinzu, die die Lebensqualität nachhaltig negativ beeinflussen, wird eine Compliance seitens der Patientinnen nicht mehr gegeben sein. In solchen Fällen sollte ein Präparatewechsel erfolgen, oder sogar ein Wechsel der kontrazeptiven Methode.

18.1. Spezielle Nebenwirkungen von Dienogest

Dienogest wird immer in einem Kombinationspräparat angeboten und als solches sind auch die Nebenwirkungen beider Inhaltsstoffe aufzuzählen.

Nachdem aber hier speziell DNG behandelt wird, werden zunächst nur Nebenwirkungen dieser gesonderten Substanzgruppe aufgezählt.

Häufig => 1%

- **Haut:** Akne, Alopezie aber auch abnormales Haarwachstum,
- **Verdauungsorgane:** Blähungen, Brechreiz, Erbrechen, Übelkeit
- **Harn-Geschlechtsorgane:** Zwischenblutungen, Menstruationsstörungen, Ovarialzyste, Schmierblutung, Mastopathie, Gewebeveränderungen in der Brust
- **Nervensystem:** Depressionen, emotionale Labilität, Kopfschmerzen, Libidoverlust, Nervösität, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Schwächezustand
- **Endokrinum:** Gewichtszunahme
- **Herz-Kreislauf:** Migräne

Gelegentlich => 0.1%-1%

- **Blut- Lymph:**Anämie

- **Nervensystem:** Angst, verminderte Aufmerksamkeit, Konzentrationsstörung, Rückenschmerzen, Tinnitus
- **Verdauungsorgane:** Appetitsteigerung, Diarrhoe, Gingivitis, Obstipation
- **Harn-Geschlechtsorgane:** Beckenschmerzen, Candidose, Fluor vaginalis, Harnwegsinfektionen, Vulvovaginitis
- **Herz-Kreislauf:** Kreislaufstörungen, Hypotonie, Ödeme, Palpitationen
- **Haut:** Hautschuppung, Hauttrockenheit, Hirsutismus, Hyperhidrosis, Pruritus, Pigmentanomalie, Dermatitis
- **Endokrinum:** Gewichtsabnahme, Hitzewallung

Selten = < 0.1%

- **Herz-Kreislauf:** intraabdominale Blutungen
- **Verdauungsorgane:** Hepatomegalie, Lebertumore

(96)

Weiteres gibt es zahlreiche Nebenwirkungen in der Einnahme des gesamten Kombinationspräparates. Sie werden nachfolgend aufgezählt.

Viele dieser Nebenwirkungen können lebensbedrohlich sein. Warum sie bei der einen Frau auftreten und bei der anderen nicht, ist, bis auf die Gentheorie, nicht erforscht, bedarf aber einer Abklärung um die Nebenwirkungsrate zu minimieren.

Die meisten Gründe für das Absetzen von COCs sind in 46 % die Nebenwirkungen neben einem Kinderwunsch mit 13% oder Beendigung einer Beziehung mit 10%.

Immerhin werden in 17% der Fälle keine genauen Gründe angegeben.

In den 46% Abbruchrate durch Nebenwirkungen sind folgende an der Spitze (97):

- Blutungsstörungen mit 12%
- Übelkeit mit 7%
- Gewichtszunahme mit 5%
- Kopfschmerzen mit 4%

18.2. Gewichtszunahme

Viele Gynäkologen, speziell die männlichen Gynäkologen, empfinden eine Gewichtszunahme einer Frau durch eine Kontrazeption oder HRT als nicht tragisch. „Immerhin keine lebensbedrohliche Nebenwirkung“ - ist die Begründung.

Sie verstehen meiner Meinung nach nicht, wie belastend dieses für Frauen sein kann und in ernsten Fällen zu Essstörungen führen kann. In Studien werden die Gewichtszunahmen als minimal beschrieben.

In einer Studie von *Espeland MA et al.* wurde eine HRT mit konjugierten equinen Estrogenen (CEE) alleine, kombiniert mit Medroxyprogesteronacetat zyklisch oder Langzeit mit der Einnahme eines Placebos verglichen. Siehe Abb.28.(131)

	Placebo	CEE	CEE+MPA zyklisch	CEE +MPA langzeit
Gewicht (kg)	2.1 0. ± 4	0.7 0. ± 4	1.3 0. ± 4	0.9 0± .3
Taille (cm)	2.80. ± 4	1.1 0. ± 4	1.6 0. ± 5	1.50. ± 4
Hüfte (cm)	1.1 0. ± 5	0.3 0± .4	0.30. ± 4	0.40. ± 4

Abb.28 Vergleich einer HRT mit konjugierten equinen Estrogenen (CEE) alleine, mit Medroxyprogesteronacetat zyklisch oder Langzeit und Einnahme eines Placebo

19. Relative und absolute Kontraindikationen

Nachdem die Kontrazeption und HRT oft nicht als Medikamente angesehen werden, werden in der Anamnese oft Fragen nach Krankheiten ausgelassen, die Problemsituationen in einer Hormontherapie aufwerfen können.

In weiterer Folge können unvorhersehbare Reaktionen des Körpers auf diese Therapien Auswirkungen haben.

Die wichtigsten relativen und absoluten Kontraindikationen werden nachfolgend behandelt.

19.1. Adipositas (Obesitas)

Als Adipositas oder umgangssprachlich „Fettleibigkeit“ wird nach WHO Richtlinien ein Körpergewicht von >30 kg/qm, welches in absehbarer Zeit gesundheitliche Beeinträchtigungen zur Folge haben kann.

Es gibt 3 Adipositasgrade:

Grad 1 30.0-34.9 kg/qm

Grad 2 35.0-39.9 kg/qm

Grad 3 >40 kg/qm

Durch die Gefahr einer weiteren Gewichtszunahme, erhöhtes Risiko von Herz-Kreislauferkrankungen, metabolische Veränderungen und Thromboserisiko ist die Einnahme von COCs bei Adipositas kritisch zu hinterfragen.(98)

In einer prospektiven Studie von *Cheang et al.* wurden adipöse Frauen normalgewichtigen Frauen gegenübergestellt, die alle ein Präparat von $35\mu\text{g}$ EE und Norgestimat erhielten. Danach wurden Glucose, Gewicht und Insulinresistenz gemessen. Bei keiner Gruppe wurden signifikante Änderungen von Insulin oder Glucoseparameter festgestellt. Auch bei systolischem und diastolischem Blutdruck, BMI und waist-to-hip-ratio wurden keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen festgestellt.

Signifikant jedoch waren die Ergebnisse bei Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyceriden. Es wurde ein Anstieg des LDL in beiden Gruppen festgestellt. Normalgewichtig: $(+19.5 \pm 14.5 \text{ mg/dL})$ und adipös : $(+17.3 \pm 19.9 \text{ mg/dL})$.

Auch HDL stieg in beiden Gruppen an. Normalgewichtig: $(+7.5 \pm 11.0 \text{ mg/dL})$ und adipös : $(+7.6 \pm 4.8 \text{ mg/dL})$.

Triglyceride stiegen nur bei normalgewichtigen Frauen signifikant an : $(+34.2 \pm 44.5 \text{ mg/dL})$.

Die Auswertungen bezogen sich auf beide Gruppierungen- normalgewichtig und adipös.(99)

Nicht zuletzt wird eine Verminderung des therapeutischen Wirkspiegels eines COCs in adipösen Frauen angesprochen, denn man könnte zu Recht annehmen, dass eine stark übergewichtige Frau höhere Konzentrationen der Wirkstoffe bräuchte.

Daraufhin wurde in 7 Ländern in 1113 Spezialzentren von 2000 bis 2004 die Effektivität von COC mit verschiedenen Gestagentypen an Frauen getestet, bezüglich Alter, BMI und Dauer der Einnahme in Jahren.

Eine Wirkungsverminderung eines COC fand man nur bei einem COC mit der Komponente Chlormadinonacetat. Alle anderen getesteten Wirkstoffe (CPA, LNG, DSG) etc. behielten mehr oder weniger die Wirkung bei. Siehe Abb.29. (100)

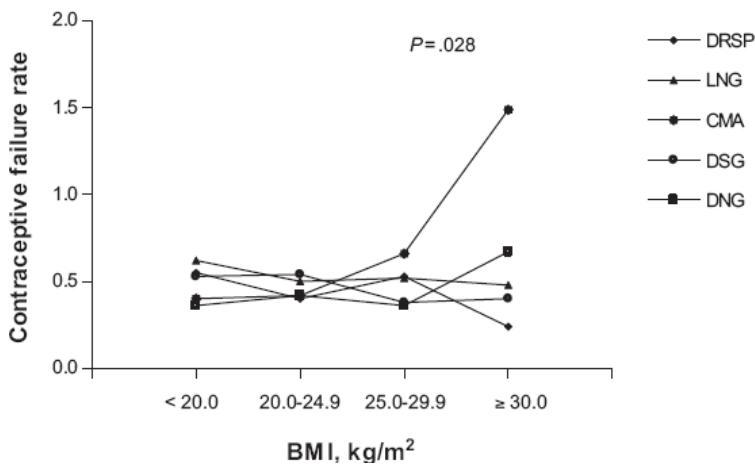


Abb.29 Effektivität verschiedener Gestagentypen auf die Kontrazeption bei Präadipositas und Adipositas aus Dinger. Oral contraceptive effectiveness. *Am J Obstet Gynecol* 2009.

19.2. Apoplex (Insult)

Es gibt verschiedene Formen des Insults, wobei die Minderdurchblutung des Gehirns (ischämischer Insult) und eine Blutung im Gehirn (hämorrhagischer Insult) die häufigsten sind.

Symptome sind häufig Sehstörungen, Schwindel, Taubheitsgefühle, Verwirrung, Lähmungen, je nachdem wo sich der Schaden im Gehirn befindet. Als diagnostische Verfahren werden MR und CT verwendet.(101)

Das Risiko eines Insultes steigt durch Einnahme von COCs, Nikotingenuss, gleichzeitigen Erkrankungen wie Diabetes oder Hypertonie bzw. Homozysteinämie, und auch durch das Alter. Dieses Risiko ist bei Einnahme von kombinierten Kontrazeptiva um das 2-5 fache erhöht.

Durch eine Verringerung der Östrogendosis von 50µg zu bis zu 30 µg wurde die erhoffte Reduktion dieser Erkrankung nicht erreicht.(102)

In einer Studie von *Lothar A.J. Heinemann et al.* wurden zwischen 1993 und 1996 in 16 Zentren im Vereinigten Königreich, Deutschland, Frankreich, Schweiz und Österreich 220 Frauen mit einem durchlebten Insult 775 Kontrollsubjekten, die keinen Insult hatten, gegenübergestellt, und das Risiko von COC Einnahme bezüglich Apoplexrisikos verschiedener Gestagentypen erster ,zweiter und dritter Generation gemessen. Die Frauen waren zwischen 16 und 44 Jahre alt und es gab verschiedene Risikofaktoren wie erhöhter BMI, Hypertonie, Diabetes mellitus, Alkoholmissbrauch, Familienanamnese etc.Siehe Abb.30.

Die Resultate waren eindeutig.

Vergleich	Fälle mit Insult	Kontrollen	Resultat- OR
Kein COC Gebrauch	96	499	1.0
Beliebiges COC vs. kein Gebrauch	124	276	2.34 (1.72; 3.17)
1.Generation vs. kein Gebrauch	15	27	2.89 (1.48; 5.63)
2.Generation vs. kein Gebrauch	58	144	2.09 (1.44; 3.05)
3.Generation vs. kein Gebrauch	45	92	2.54 (1.67; 3.86)
3.Generation vs. 2.Generation	45	92	1.21 (0.76; 1.94)

Abb.30 Odds Ratio (95% CI)Vergleiche verschiedener COCs und einem Apoplexrisiko, L.Heinemann (1998)

Man sieht hier ganz genau, dass eine COC Einnahme ein erhöhtes Risiko für einen Insult darstellt und daher vor allem nach einem durchlebten Apoplex absolut kontraindiziert ist.(103)

Bei Familienanamnese, Alter >35 Jahren, Nikotinmissbrauch, Alkoholmissbrauch und Migräne mit Aura sind kombinierte Kontrazeptiva und hoch dosierte Östrogenpräparate relativ kontraindiziert.

19.3. Hypertonie (Bluthochdruck)

Unter Hypertonie werden drei verschiedene Formen verstanden.

- Arterielle Hypertonie
- Pulmonale Hypertonie
- Portale Hypertonie
- Sowie primäre und sekundäre Hypertonie(primär-essentiell mit Ausschluss anderer Ursachen in 90-95 %,sekundäre : durch andere Ursachen erworben)

In diesem Kapitel wird mit dem Begriff Hypertonie die arterielle Hypertonie gemeint.

Nach WHO Kriterien wird Hypertonie >140mmHg systolisch und >90mmHg diastolisch bezeichnet.(101)

In einer Studie von *J L Lubianca et al.* wurden zwischen 1989 und 1997 171 Frauen mit einer unkomplizierten Hypertonie verschiedenen kontrazeptiven Methoden zugeführt und die Auswirkungen auf einen bereits bestehenden Hypertonus gemessen. Siehe Abb. 31.(104)

Blutdruck	Normaler bzw erhöhter Blutdruck <140 mmHg Systole und <90 mmHg in der Diastole In %	Erhöhter Blutdruck >140 mmHg Systole und >90 mmHg Diastole In %
Orale Kontrazeptiva Gebrauch(n=66)	N=11 16.7%	N=55 83.3%
Andere Kontrazeptiva (n=26)	N= 9 34.6%	N=17 65.4%
Keine Verhütung (n= 79)	N=25 31.6%	N=54 68.4%

Abb.31 Vergleich Hypertonie unter COCs und anderen Verhütungsmitteln, *J L Lubianca et al.(2003)*

Resultat: Beim Gebrauch oraler Kontrazeptiva erhöhte sich der Blutdruck bei 83.3% der hypertonen Frauen, bei jenen die keine Verhütung nahmen, erhöhte er sich bei 68.4%, was wahrscheinlich auf einen Placeboeffekt zurückzuführen ist.

Hypertonikerinnen haben ein erhöhtes Risiko unter Einnahme von COC einen Myokardinfarkt und einen ischämischen Insult zu erleiden. Bei bestehendem Hypertonus sind Kontrazeptiva relativ kontraindiziert und es sollte überlegt werden auf andere Verhütungsmittel umzusteigen um das Erkrankungsrisiko zu minimieren.(101)

19.4. Migräne mit und ohne Aura

Migräne wird als halbseitiger, anfallsartiger Kopfschmerz in 70% der Fälle beschrieben und betrifft oft Stirn, Schläfe und Augenhöhlen und geht mit Photophobie, Phonophobie, neurologischen Symptomen und Erbrechen einher. Die Prävalenz für Frauen beträgt 18% und für Männer 6 %. Die unkomplizierte Migräne ohne Aura beträgt bis zu 85%, die Migräne mit Aura (klassische Migräne) beträgt bis zu 15%.

Als Aura wird eine neurologische Ausfallserscheinung beschrieben, die vor dem eigentlichen Migräneanfall auftritt und in der Regel 5-60 Minuten andauert. Zu den neurologischen Ausfallserscheinungen zählen vor allem visuelle Symptome, motorische Symptome und Taubheitsgefühle in den Extremitäten.

Es gibt auch eine Aura ohne Migräne, welche eher Männer betrifft.(106)

In einem Review von *Curtis KM et al.* werden verschiedene Studien betreffend oraler hormonaler Kontrazeptivagebrauch bei Frauen mit Migräne und anderen Kopfschmerzen diskutiert. Nachdem (wie oben bereits erwähnt) der Gebrauch von COCs mit einem erhöhten Risiko von Insulten einhergeht, wird Migräne als ein zusätzlicher Risikofaktor angesehen.(107)

In einer Studie von *Etminan M et al.* werden die OR plus CI 95% verglichen, zwischen Teilnehmern mit Migräne und Aura und Teilnehmern mit Migräne ohne Aura. Dabei wurde ein erhöhtes Insultrisiko für die „klassische“ Migräne mit Aura festgestellt.

- OR und 95%CI für Migräne mit Aura = 2.27 (1.61-3.19)

➤ OR und 95% CI für Migräne ohne Aura = 1.83 (1.06-1.15) (108)

Durch die Anwendung von COCs besteht ein erhöhtes Risiko für Insulte und deshalb sollte die Einnahme unterbrochen werden.(108)

Das jährliche Risiko für einen Insult bei Frauen mit Migräne OHNE Aura beträgt 17/100.000

Das jährliche Risiko bei Frauen mit Migräne MIT Aura beträgt 52/100.000(109)

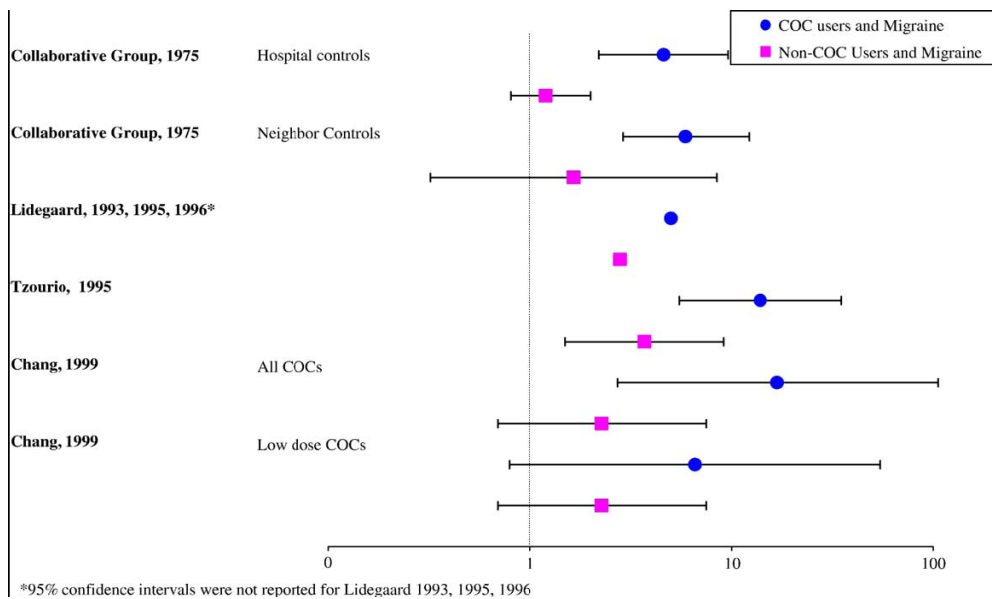


Abb.32 Vergleich Frauen mit COC und Migräne vs. Frauen mit COC ohne Migräne 95% CI Intervall, Kathryn M. et al. (2006)

In einer Studie von Kathryn M. et al werden Frauen mit Migräne und COC Gebrauch und Frauen mit Migräne ohne COC Gebrauch gegenübergestellt. Siehe Abb. 32.

19.5. Myokardinfarkt

Der Myokardinfarkt ist derzeit in Deutschland die zweithäufigste Todesursache für Männer. Im Jahre 2008 starben insgesamt 56.775 Menschen an den Folgen eines Herzinfarktes, davon waren 26.216 Frauen. Der Myokardinfarkt ist eine Nekrose des Herzmuskels durch Ischämie, hervorgerufen durch arteriosklerotische Veränderungen, Stenosen und Blutgerinnsel. Symptome reichen von Schmerzen in

der Brust, Kurzatmigkeit, Todesangst, Schmerzen im Unterkiefer und linkem Oberarm. Bei 25% verläuft ein Myokardinfarkt stumm und wird nur durch ein typisches EKG zufällig befundet.

Risikofaktoren sind die schon bekannten Ursachen wie Übergewicht, Nikotingenuss ,Alkoholgenuss, Diabetes mellitus, Stress und familiäre Vorbelastung.(110)

Bei Nichtraucherinnen und COC Gebrauch ist das Risiko an einem Myokardinfarkt zu erkranken gering. Dieses Risiko steigt aber akut an bei folgenden Gegebenheiten: Über 35 Jahre und Nikotinmissbrauch bzw. Hypertonie.(102)

In einer WHO Multicenter Fall-Kontrollstudie wurde in 21 Zentren in Afrika, Lateinamerika, Asien und Europa 368 Fälle von möglichen oder sicheren akuten Myokardinfarkten bei 20-44 jährige Frauen zwischen 1989 und 1995 untersucht und die oben erwähnten Risikofaktoren mit oralem hormonalen Kontrazeptivagebrauch in Relation gestellt. Siehe Abb. 33.(111)

COC vs Nicht-COC Gebrauch	Fälle	Kontrollen	Ergebnis Odds ratio (95% CI)
Nicht COC Gebrauch	136	402	1
COC Gebrauch	62	78	3.21(1.94-5.32)

Abb.33 Odds Ratio (95% CI) für Fälle in Europa mit akutem Myokardinfarkt in Relation zum Gebrauch von COC,WHO –Multicenterstudie(1997)

19.6. Nikotinabusus

Nikotin ist ein Alkaloid und stammt aus der Tabakpflanze, in der es in einem Massenanteil von 5 % vorhanden ist. Es ist ein Nervengift und oral in höheren Konzentrationen eingenommen- für höhere Lebewesen potentiell lebensgefährlich.

Effekte von Nikotin sind stimulierend, da durch den Konsum Adrenalin, Dopamin, Serotonin ausgeschüttet werden, periphere Blutgefäße werden verengt und der Blutdruck wird gesteigert.

Langzeitfolgen sind Thrombose, Myokardinfarkt, Insulte, andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, COPD, kleinzelliges Bronchialkarzinom etc. Laut Studien zufolge ist Nikotin nicht alleine für diese verheerenden Auswirkungen verantwortlich, sondern die Nebenprodukte, welche tausendfach im Zigarettenrauch vorhanden sind, sollen das ihre dazutun.(112)

In einer Studie von *Lidegaard* wurden die Auswirkungen von COC und Nikotinabusus bei Frauen in Dänemark zwischen 1980 und 1993 gemessen. Es wurde herausgefunden, dass bei gleichzeitigem Konsum von COC der 3.Generation das Risiko an thromboembolischen Geschehen bzw. Myokardinfarkt zu erleiden, um das 3.75 -fache ansteigt. Beim Konsum von COC mit Gestagenen der 2.Generation steigt das Risiko sogar um das 10-fache an. *Lidegaard* behauptet, dass bei einem totalen Rauchstopp aller dänische Frauen, 63% der Myokardinfarkte und 20% der cerebralen thromboembolischen Insulte zu vermeiden wären.(113)

In der Verschreibung einer Antibabypille ist der Arzt verpflichtet, die Patientin darüber aufzuklären, welche Auswirkungen sowohl ein COC als auch das Rauchen, bzw. beide Risikofaktoren in der Kombination haben.

Ich selber und auch viele meiner Kolleginnen, Freundinnen, oder Verwandten haben fast nie eine solche Aufklärung erfahren. Es wurde im Gegenteil nicht einmal gefragt, ob ein zusätzlicher Risikofaktor besteht. Die verschreibenden Ärzte sollten sich gewahr sein, dass im Falle einer Erkrankung und das Verabsäumen der Aufklärungspflicht, dies gerichtliche Konsequenzen nach sich ziehen kann.(114)

In einer Walnut-Creek Studie wurde ermittelt, dass das Risiko von Frauen eine subarachnoidalen Blutung zu erleiden mit dem Faktor 21,1 in die Höhe schnell, sobald sie mehr als 15 Zigaretten am Tag rauchen und hormonale Kontrazeptiva einnehmen.(115,116)

19.7. Thrombembolien

Die Thromboembolie ist die häufigste Form der Embolie und führt zum Verschluss von arteriellen oder venösen Gefäße.

Mögliche Ursachen sind :

- Schwangerschaft
- Dehydratation
- Toxine
- Erbllich bedingte Störungen der Blutgerinnung wie Thrombophilie(APC Resistenz, AT-III-Mangel, Protein C-Mangel, Protein S-Mangel, Faktor V-Leiden)
- Schäden der Intima durch Mikroverletzungen
- Diabetes mellitus
- Entzündungen der Venen
- Operationen
- Knochenbrüche mit Gipsverband

Zusätzliche Risikofaktoren sind vielfältig:

- Orale Kontrazeptiva
- Nikotinabusus
- Adipositas

Die häufigsten Formen von Embolien beispielsweise in Deutschland, bei welchen die Todesrate um die 25.000 Einwohner jährlich liegt, ist die Lungenembolie, ausgelöst durch venöse Thrombosen in den Extremitäten, und die Gehirnembolie (= Insult).(117,118,102)

In einer Studie von *K.Voigt et al.* wurden 680 Frauen mit einem durchlebten venösen thromboembolischen Geschehen zwischen 2002 und 2007 und 2.720 Kontrollenpersonen untersucht. Es wurden Frauen ohne COC Gebrauch und VTE und Frauen mit COC Gebrauch (EE/DNG) in Relation gestellt.

Die nachfolgende Tabelle (Abb. 34) zeigt, dass die Einnahme von einem hormonalen oralen Kontrazeptivum mit dem Inhaltsstoff Dienogest als Gestagen und Ethinylestradiol als Östrogen ein 2-3 faches Risiko zur Folge hat an einem thromboembolischen Geschehen zu erkranken. Es wird in dieser Studie auch

eingedrückt, dass das Risiko nicht höher ist als bei anderen niedrigdosierten COCs mit Gestagenen wie zB. Levonorgestrel.

Einnahme	Odds Ratio (95% CI)
Kein COC davor genommen	1
COC (DNG)vs. kein COC	1.94 (1.49-2.53)
COC (DNG) vs anderen COCS (LNG)	0.87 (0.53-1.33)

Abb.34 VTE bei dienogesthaltigen COCs vs. keine COC Einnahme vs. andere niedrigdosierte COC Einnahme.(119)K. Voigt (2009)

Mikropillen und andere hormonale Methoden wie Hormonspirale oder transdermale Pflaster verursachen ein gering erhöhtes Risiko an Thromboembolien zu erkranken, welches allerdings sofort wesentlich erhöht ist, sobald eine genetische Veranlagung für eine Thrombophilie oder ähnliches besteht. Auch das Rauchen ist ein wesentlicher Risikofaktor und darf auch bei jungen Verwenderinnen von COCs nicht unterschätzt werden. Diese Faktoren sind allerdings keine absolute Kontraindikation sondern nur relative.(120,121,122)

19.8. Andere Gegenanzeigen für Dienogest

Absolut:

- *Schwangerschaft, Verhaltener Abort, Blasenmol , ungeklärte gynäkologische Blutung*
- *Cholestase*
- *Akuter Myokardinfarkt*
- *Vor der Menarche bei Jugendlichen*
- *Tumorerkrankungen, Leberinsuffizienz, Leberschaden, Lebertumor*
- *Insult, Schwangerschaft, Diabetes mellitus mit Gefäßbeteiligung*
- *Allergie gegen Wirkstoff*

Relativ:

- *Adenomyosis uteri, tiefe Beinvenenthrombose*
- *Chloasma, Depression, Diabetes mellitus, Galaktoseintoleranz*
- *Herpes-Infektion, Herzinsuffizienz, Hypercholesterinämie, Hypertonie*
- *Ikterus, Migräne, Niereninsuffizienz, Osteoporose, Sichelzellenanämie*
- *Stillzeit, Thrombophlebitis, Thromboembolie*

Andere Gegenanzeigen sind für den Östrogenanteil gegeben und in diversen Packungsbeilagen nachzulesen.(123)

20. Spezielle Indikationen für das Gestagen Dienogest

Das Gestagen Dienogest hat laut Studien bestimmte Eigenschaften, sodass es bei bestimmten gynäkologischen Erkrankungen eingesetzt werden kann: bei Endometriose, Polycystischem Ovarsyndrom (PCOS) und bei Krankheiten, wie Hirsutismus oder Akne, welche ein antiandrogenes Gestagen erfordern.

Allen Studien zum Trotz lässt es sich nicht vorhersagen, dass dabei alle Frauen gleich gut ansprechen. Im Gegenteil liest man in Internetforen von verzweifelten jungen Frauen, die von gerade antiandrogenen Kontrazeptiva diffusen Haarausfall oder massive Akne erst bekommen. Welcher Mechanismus hier zugrunde liegt, wird die Zukunft hoffentlich zeigen.

20.1. Endometriose

Definition :Endometriose ist definiert als das Vorkommen von endometriumartigen Zellverbänden außerhalb des cavum uteri.

Seit 1960 ist dieses Phänomen Endometriose bekannt und ist eine der häufigsten gutartigen Erkrankungen in den westlichen Ländern.

Es gibt viele pathogenetische Erklärungen der Endometriose, gesichert sind sie nicht.

- Transplantationstheorie, wobei es eine retrograde Menstruation gibt, die Endometriumteile „verschwemmen“ kann.
- Verstärkte Angiogenese
- Östrogenabhängigkeit

Symptome sind:

- Unterbauchschmerzen, die massiv sein können
- Dypareunie (Schmerzen beim Geschlechtsverkehr)
- Dysmenorrhoe (Schmerzhafte Menstruationsblutung)
- Wenn die Endometriose Blase, Darm oder Lunge befallen hat (Endometriose extragenitalis) ist in den Tagen der Menstruation mit Blutungen zu rechnen, welche sich in Bluthusten, blutige Defäkation und Blut im Urin zeigt.

Die Lokalisationen sind am häufigsten im Douglas-Raum, Lig.sacruterinum und Ovar.

Die Endometriose wird in verschiedene Stadien eingeteilt, welche vor allem sich an der Lokalisation der Herde orientieren. Eine klassische Einteilung, die alle Aspekte der Erkrankung berücksichtigt, gibt es nicht.

Die Diagnostik wird mittels Sonographie und bei speziellen Fragestellungen mit Magnetresonanztomographie durchgeführt.

Therapie der Endometriose

Die Therapie ist in erster Linie eine operativ-chirurgische und mittels einem COC. Es gibt noch viele andere Therapien wie Hormonersatztherapie (Add-back-Therapie und GnRH Antagonisten), welche aufzuzählen und zu beleuchten hier den Rahmen

sprengen würde. Es gibt aber auch die Theorie, dass bei vollzogener Schwangerschaft auch die Endometriose gänzlich verschwinden kann.(1)

In einer Studie von *E.Seliger et al.* wurden die Behandlungsstrategien von milderen Formen der Endometriose mit entweder DNG oder Norethisteronacetat verglichen und herausgefunden, dass Norethisteronacetat stärkere Effekte zeigt, was die Downregulation von Steroidhormonrezeptoren angeht, aber auch DNG zeigt eine starke Downregulation. Leichte antiestrogene Effekte wurden verzeichnet, welche vermutlich mitunter ein ausschlaggebendes Faktum in der Besserung der Beschwerden sind.(124)

In einer Studie von *G. Köhler* wurden 223 Patientinnen mit einer Endometriosediagnose über 6 Monate lang jeden Tag mit 2mg oral DNG behandelt und unmittelbar nach dem Absetzen endoskopisch oder operativ nachkontrolliert.

Es wurde folgendes festgestellt:

- 63,9% hatten keine nachweisbare Endometriose mehr
- Bei 22.9% war eine Verbesserung zu verzeichnen
- Bei 13.2 % wurde keine Veränderung festgestellt.
- Die Symptome, die vor der Behandlung aufgetreten waren, hatten sich um 88.4% gebessert.
- Von den 116 Frauen, die einen bislang unerfüllten Kinderwunsch hatten, wurden nach Absetzen 40 % schwanger.
- 52% der Patientinnen hatten Nebenwirkungen wie Libidoabnahme, Appetitsteigerung, Spottings und Hitzewallungen.(125)

Somit steht DNG für die mögliche symptomatische Behandlung der Endometriose zur Verfügung. Eine kausale Behandlungsstrategie ist sie nicht.

20.2. PCOS - Polycystisches Ovariensyndrom

Das Polycystische Ovarsyndrom, kurz PCOS, ist eine der häufigsten Endokrinopathien mit einer Prävalenz von 5-8% aller Frauen im gebärfähigen Alter mit dem typischen Merkmal einer Hyperandrogenämie.

Definition:

- Oligomenorrhoe, Amenorrhoe, irreguläre Zyklen
- Klinische und/oder biochemischer Nachweis einer Hyperandrogenämie

- Polycystische Ovarien im typischen Radspeichenmuster
- 2 von 3 der oben genannten Symptome müssen vorhanden sein, um von einem PCOS zu sprechen.

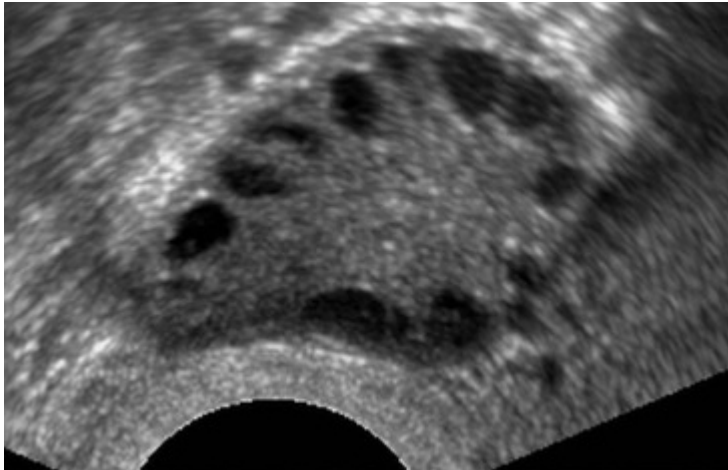


Abb. 34 Typisches Radspeichenmuster vom Polycystischen Ovar

Merkmale:

- Alopezie, Hirsutismus, Akne
- Anovulation, funktionelle Sterilität

Labor:

- Erhöhter LH /FSH Quotient von größer 2
- Hyperinsulinämie
- Erniedrigte SHBG Spiegel
- Hohe IGF (insulin-growth-factor) Konzentrationen

PCOS hat eine familiäre Häufung, dennoch weiß man über die exakte Pathophysiologie nicht genau bescheid.

Die Vermutungen gehen von genetischer Disposition, über ovarielle, hypothalamische Ursachen bis zu einem metabolischen Aspekt, der Insulinresistenz.

Viele Frauen mit einem PCOS sind adipös und leiden unter einem metabolischen Syndrom. Meistens hilft hier in erster Linie eine Diät und Gewichtsverlust..(1)

Knowler et al. hat herausgefunden, dass die Ovulationsfrequenz bei Abnehmen des Körpergewichtes, ansteigt.(126)

Abgesehen von Lifestyleänderungen, die das kardiovaskuläre Risiko senken sollen, und kosmetischen Behandlungen, um der sichtbaren Hyperandrogenämie

beizukommen, wird in erster Linie ein antiandrogen-wirksames COC verschrieben, welches aber nur symptomatisch wirkt.

Luderschmidt C. et al. bemerkten in einer Studie, dass estrogendominante und antiandrogene COCs die ovarielle und adrenale Androgenproduktion hemmen, und durch die Erhöhung des SHBG Spiegels der Anteil des freien und somit wirksamen Testosterons sinkt.

Dadurch gibt es positive Effekte auf den Fettstoffwechsel und auch auf eine etwaige Insulininsensitivität. Die Androgenisierung geht zurück und dieser Effekt kann durch ein antiandrogenes Gestagen, wie DNG, CPA, CMA oder DRSP verstärkt werden.

Luderschmidt et al. untersuchten Frauen mit schwerer Akne und beobachteten nach 6 Zyklen einen Rückgang des freien Testosterons um 50% und des DHEA-S um 30%.⁽¹²⁷⁾ Zusätzlich kann man Insulinsensitizer geben und eine laparoskopische Ovaroberflächenbehandlung (Drilling) anraten.

Sollte die antiandrogene Behandlung mit Dienogest nicht ausreichend sein, muss man auf ein stärkeres Antiandrogen umsteigen, wie Cyproteronacetat in einem COC, oder zusätzlich CPA alleine zugeben.⁽⁵⁾ Daneben ist eine COC Behandlung im Langzeitmodus empfehlenswert, da durch die 7- tägige Einnahmepause die Androgenproduktion im Ovar wieder initiiert wird.

20.3. Androgenisierungserscheinungen

Es gibt verschiedene Gründe, warum manche Frauen unter einer Androgenisierung leiden. In vielen Fällen spielen sogenannte Rassemerkmale eine große Rolle. Vor allem südländische Frauen leiden häufiger unter einem hirsuten Behaarungsmuster als ihre nordischen Kolleginnen. Dennoch gibt es auch andere Ursachen wie:

- Androgenproduzierender Tumor
- Erhöhte periphere Umwandlung von Androgenen
- Verminderte Bindung im Blut an Proteine
- Erhöhte Ausschüttung von Androgenen in den Ovarien oder der Nebennierenrinde, zum Beispiel bei chronischem Stress, Insulinresistenz oder Adipositas.
- Hyperprolaktinämie, dadurch erhöhter freier Testosteronspiegel
- Anorexia nervosa und andere Essstörungen

- Hyperthyreose
- Iatrogen durch COCs mit teilandrogenem Wirkungsspektrum
- Medikamente, wie verschiedene Antibiotika und PUVA-Therapie

Man unterscheidet zwischen Defeminisierung, Maskulinisierung und Virilisierung, wobei der Grad an der Vermännlichung von *Defeminisierung* (Utersusatrophie, Mammaatrophie, Sterilität) über *Maskulinisierung* (Seborrhoe, Akne, Hirsutismus) bis zur *Virilisierung* (Klitorishypertrophie, Muskelhypertrophie, Glatzenbildungen) reichen kann.

Therapie ist in diesem Fall natürlich ein antiandrogenes Kontrazeptivum im Langzeitmodus (ohne Einnahmepausen) bei Frauen im gebärfähigen Alter und zusätzlich CPA (Cyproteronacetat, ein gängiges Antiandrogen) alleine in der Dosis 100 mg-150 mg. (128)

21. Zusammenfassung der pharmakologischen

Eigenschaften von Dienogest

- Dienogest (17-alpha-Cyanomethyl-17 beta-hydroxy-4,9-estradien-3-on), das antiandrogene Gestagen, ist der erste Repräsentant der
- Hybridgestagene, besitzt also bestimmte Eigenschaften, die bei gewissen hormonalen Problemen helfen könnte, ohne starke Nebenwirkungen zu verursachen.(56)
- Es besitzt pharmakologisch keine androgenen Partialwirkungen.
- Nach 1-2 Stunden werden die Maximalspiegel im Blut erreicht.
- Es hat eine terminale Halbwertszeit von neun Stunden, welche relativ niedrig ist,(5)
- Sodaß Dienogest kaum kumuliert(6)
- Keine glukokortikoidartigen und androgenen Partialwirkungen
- Resorption :bis zu 95 %
- Liegt im Serum zu 10 % frei und
- 90 % gebunden an Albumin vor
- Hemmt das Cytochrom P450 Enzymsystem kaum.
- Ovulationshemmung :ab 1 mg pro Tag
- LH Konzentrationen werden ab 2 mg pro Tag unterdrückt.(3, 6, 7)
- Es kommt zu keiner Hemmung der pulsatilen hypothalamischen Gonadotropinsekretion(28, 29)
- LDL Cholesterol sinkt ab aber der Abfall wird in zwei verschiedenen Studien einmal signifikant und einmal nicht signifikant beschrieben.
- Das Gesamtcholesterol steigt nicht signifikant in den ersten 3 Monaten an.(31, 32, 33, 34)
- Im Kombinationspräparat EE 0.03mg und 2 mg DNG konnte kein Anstieg der Leberenzyme festgestellt werden.(32)
- Die Ergebnisse der Studien über die Auswirkung von DNG auf die Apolipoproteine waren divergent, bewegten sich dennoch innerhalb der Referenzgrenzen(42,34)
- Der Kohlenhydratstoffwechsel wird durch die Einnahme von DNG-haltigen Kontrazeptiva kaum beeinflusst.(47,48)

- Die Hämostaseverhältnisse sind sowohl bei den Prothrombinfragmenten, beim Faktor VII, Protein C als auch beim Fibrinogen signifikant erhöht. Beim Thrombin- Antithrombin Komplex gab es keine signifikanten Veränderungen, jedoch das D-Dimer war erhöht.(53,54)
- Blutungsintensität verringert sich unter der Einnahme von COCs
- Blutungsstörungen wurden bei einem minimalen Teil ermittelt und waren Silent menstruation, Spottings und Durchbruchblutungen.(34)
- Hauptnebenwirkungen von Dienogest in Kombination mit Ethinylestradiol waren Mastodynie, Kopfschmerzen, Depression, Nausea, Emesis und Haarausfall.(57,34)
- Signifikanter Abfall des totalen Testosteron bis zu -40% und ebenso signifikanter Anstieg von SHBG bis zu +230 %(65)
- Wechselwirkungen mit verschiedenen Medikamenten, wie Antibiotika, Barbiturate und Antidepressiva. (73, 75, 80, 81, 83)
- Keine Wirkungsverminderung bei adipösen Patientinnen.(100)
- Gegenanzeigen für eine Einnahme von jeglicher hormonaler Kontrazeption ,darunter fallen auch die 3-Monatsspritze und das hormonale Intrauterinpeessar, sind Apoplex starke Hypertonie, Migräne mit Aura, Myokardinfarkt, Thrombembolien und Schwangerschaft. (102, 103, 104, 108, 111, 123)
- Spezielle Indikationen für Dienogest-haltige Präparate sind Endometriose, Polycystisches Ovarsyndrom (symptomatische Behandlung der Androgenisierung), Androgenisierung. (5,125,127)

Pauschale Schlussfolgerungen kann man natürlich nicht ziehen, zumal jede Frau anders auf synthetische Hormone reagiert. Auch wenn in manchen Studien sehr viele Teilnehmer registriert wurden, um einen möglichst großen Querschnitt zu bekommen: Ich persönlich hätte mir die meisten Studien objektiver gewünscht, im Hinblick auf die „Gleichheit“ der Teilnehmerinnen. Es fehlen auch Studien, die Vorerkrankungen mit einbinden, damit man die massive Auswirkung von hormonalen Kontrazeptiva bei diesen erkennt. Vermutlich wurde und wird das aber auch nicht gemacht, um die Patientinnen nicht zu gefährden.

Weitere Studien sind demnach notwendig, um zu erheben, welches Gestagen am besten für bestimmte Gruppen von Patientinnen geeignet ist; scheinbar ist dieses wirklich individuell verschieden. Man muss im Vorfeld die Patientinnen genauestens internistisch und gynäkologisch abklären, um schwere Nebenwirkungen zu vermeiden. Und man muss sich dafür einsetzen, dass die Antibabypille in den Köpfen der Frauen zu einem Medikament wird, welches sie als solches vorsichtig einsetzen sollten.

Literaturverzeichnis

1. Leidenberger, Strowitzki, Ortmann Klinische Endokrinologie für Frauenärzte; 4.Auflage; Wirkungen und Stoffwechsel der wichtigsten natürlichen Sexualsteroid der Frau Springer Verlag, 2009, S 24- 47 ,236-238,561-575,650-651
2. Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie; Endokrinologie ;Hormonelles System, Kapitel B2, 2.8.1.7 Gestagene 2001, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart S 473-447
3. Priv.Doz. Dr.Christoph Keck, Prof .Dr. Clemens Tepfer, Hormonale Kontrazeption, Sexualsteroid, Wirkungen von Sexualsteroiden, Unimed Verlag- Bremen, 2003 ,1.Auflage, S 25- 34
4. Sekundärzitat <http://www.hormonsprechstunde.com/html/oh-info.html>
Prof.Dr.Dr.Bernd Hinney
5. Gunther Göretzlehner, Christian Lauritzen und Ulf Göretzlehner, Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie, Allgemeine Grundlagen der Endokrinologie, de Gruyter Verlag, 2007 5. Auflage, S. 34,68- 69, 75- 78, 280- 283, 315 -321
6. Dienogest ein innovatives Gestagen , Schering News, G.Göretzlehner, Speculum, 23.Jahrgang, 4/2005, S 25- 27
7. E.Merkle, Neue 19-Norgestagene in der HRT, Journal für Menopause, Deutschland 2001, 8(Supplementum), Krause und Pachernegg GMBH, S 2- 11
8. Timmermann, H.: Pharmacochimistry Library II in :F.J.Zeelen (Hrsg): Medical chemistry of Steroids, B15.Elsevier, Amsterdam- Tokio-Oxford-New York 1990, S177- 194
9. K.Ponsold, Teichmüller G. Dienogest, Präklinik und Klinik eines Gestagens Konzeption und Chemie der 17alpha-CH₂X-Gonadiene; 2.Auflage. Hrsg:A.T.Teichmann, Walter de Gruyter, Berlin New York 1995 S 3- 9

10. Teichmann, A.T.: Influence of oral contraceptives on drug therapy. AM.J.Obstet.Gynaecol.163 (1990) S .2208.

11. Dienogest,Prälinik und Klinik eines Gestagens,2.Auflage. Hrsg: A.T. Teichmann R.Böcker,B.Kleingeist,Der Einfluß von Dienogest auf das humane Cytochrom P-450 Enzymsystem in vitro; Walter de Gruyter,Berlin New York 1995, S 141-147

12. Hrsg: A.T. Teichmann ,Dienogest, Prälinik und Klinik eines Gestagens, A.Balogh et al., Vergleichende Untersuchungen zum Einfluss von Ethinylestradiol-haltigen Kontrazeptiva mit Dienogest oder Levonorgestrel-Komponente auf die Cytochrom P-450 –Funktion in vivo;2.Auflage., Walter de Gruyter, Berlin New York 1995, S 149- 159

13. Hrsg :A. T .Teichmann Dienogest, Prälinik und Klinik eines Gestagens,2.Auflage2.Auflage,Pharmakokinetik von Dienogest als Monopräparat und in Kombination mit Ethinylestradiol, A.Hoffmann et al.; 2.Auflage,Walter de Gruyter, Berlin New York 1995, S 95- 104

14. Hrsg: A.T. Teichmann, G.Hobe et al. Zur Biotransformation von Dienogest beim Menschen, dem Buch Dienogest, Prälinik und Klinik eines Gestagens, 2.Auflage., Walter de Gruyter, Berlin New York 1995, S 105- 117

15.Mandel FP, Geola FL, Lu JKH, et al. Biologic effects of various doses of ethinylestradiol in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1982;59:673-9

16.Wiegratz I, Kutschera E, Lee JH, et al. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum binding globulins. Contraception 2003;67:25-32

17.Jung-Hoffmann C, Kuhl H, Divergent effects of two low-dose oral contraceptives on sex hormone-binding globulin and free testosterone. Am J Obstet Gynecol 1987;156:199-203

18. Jung-Hoffmann C, Heidt F, Kuhl H. Effects of two oral contraceptives containing 30mcg ethinylestradiol and 75 mcg gestodene or 150 mcg desogestrel upon various hormonal parameters. *Contraception* 1988;38:593-603

19. Wiegratz I, Jung-Hoffmann C, Kuhl H. Effect of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and gestodene or norgestimate upon androgen parameters and serum binding proteins. *Contraception* 1995;51:341-6

20. Kim-Boörklund T, Landgren BM, Hamberger L. Is the contraceptive effect of 300 µg norethisterone mainly peripheral or central? *Contraception* 1992;45:57-66.

21. Aden U, Jung-Hoffmann C, Kuhl H. A randomized cross-over study on various hormonal parameters of two triphasic oral contraceptives. *Contraception* 1998;58:75-81.

22. Fern M, Rose DP, Fern EB. Effect of oral contraceptives on plasma androgenic steroids and their precursors. *Obstet Gynecol* 1978;51: 541-4.

23. http://de.wikipedia.org/wiki/Thyroxin-bindendes_Globulin ;18.6. Google Suchmaschine-gesucht nach TBG Wikipedia, Results 23.400

24. HRSG-Alfred O. Meuck; Thomas Römer, Stoffwechsel und Hormonsubstitution Geola FL, Frumar AM, Tataryn IV, Lu KH, Hershman JM, Eggena P, Sambhi MP, Judd HL. Biologic effects of various doses of conjugated equine estrogens in postmenopausal women., Thieme Verlag 2002, Stuttgart) S 105- 107

25. Kuhl H. Jung-Hoffmann C, Weber J, Böhm BO, The effect of a biphasic desogestrel-containing oral contraceptive on carbohydrate metabolism and various hormonal parameters; *Contraception* 1993,47:55-68

26. <http://de.wikipedia.org/wiki/Prolaktin> 18.6 Google Suchmaschine-gesucht nach Prolaktin Wikipedia, Results: 118.000

27. Tourainne P, Deneux C, Plu-Bureau G, Mauvais-Jarvis P, Kuttent F. Hormonal replacement therapy in menopausal women with a history of hyperprolactinemia. *J Endocrinol Invest.* 1998;21:732-6
28. Hrsgb: A.T. Teichmann, Dienogest Prälinik und Klinik eines Gestagens Moore C., Walter F., Klinger G., Carol W. Der Einfluß von Dienogest auf die Ovulation junger Frauen und auf ausgewählte endokrinologische Parameter, 2. Auflage, Walter de Gruyter Verlag, S 161- 169
29. Hrsgb: A.T. Teichmann, Dienogest Prälinik und Klinik eines Gestagens Schleußner E., Michels W., Bethge S., Klinger C. Die Wirkung von Dienogest auf die hypothalamisch- hypophysäre Achse: Ergebnisse einer Pilotstudie, 2. Auflage, Walter de Gruyter Verlag, 1995, S 171 - 179
30. <http://de.wikipedia.org/wiki/Transcortin> Google Suchmaschine, gesucht nach CBG Wiki am 21.6. 2011, Results: ca 271.000
31. Inka Wiegratz, Skadi Stahlberg, Torsten Manthey, Nicole Sänger, Katrin Mittmann, Ernesta Palombo-Kinne, Uwe Mellinger, Evelyn Lange, Herbert Kuhl. Effects of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg dienogest on lipid metabolism during 1 year of conventional or extended-cycle use, *Contraception*, Volume 81, Issue 1, January 2010, S 57 - 61
32. Hrsgb: A.T. Teichmann, Dienogest Prälinik und Klinik eines Gestagens S. Golbs, G. Klinger, C. Moore, F. Walter, U. Mellinger, Beeinflussung klinisch-chemischer und hämatologischer Parameter nach Verabreichung von MP 2000 über 6 Zyklen an gesunde Probandinnen im Rahmen einer Pilot-Studie, 2. Auflage, Walter de Gruyter Verlag; 1995, S 191- 201
33. Merki-Field GS, Roselli M, Dubey RK, Jäger AW, Keller PJ (2002), Long term effects of combined oral contraceptives on markers of endothelial function and lipids in healthy premenopausal women, *Contraception* 65:S231-36

34:Dissertation ,Bettina Julia Noack Hormonale Kontrazeption mit einem Dienogesthaltigen Präparat,Ergebnisse einer 7-jahres Studie,Medizinische Fakultät der Friedrich Schiller Universität Jena, Jena 25.6. 2003,S 67- 69,S21-26, S 27- 34, S 45-52

35.<http://de.wikipedia.org/wiki/Aspartat-Aminotransferase> Google Suchmaschine gesucht nach ASAT Wiki am 22.6.2011 Results 258.000

36.http://www.leber-info.de/fragen_antworten/normalwerte Google Suchmaschine gesucht nach ALAT Normalwerte am 22. 6. 2011,Results 2080

37. <http://de.wikipedia.org/wiki/Gamma-Glutamyl-Transferase> gesucht nach gamma gt bei Google am 22.6. 2011 Results 1.870.000

38 http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_alkalische_phosphatase.htm, gesucht nach Alkalischer Phosphatase ,Results: 114.000,am 22.6. 2011

39: <http://de.wikipedia.org/wiki/Apolipoprotein> 7.6. 2011 Search for Apolipoprotein Results:2.690.000,Google

40. http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef_apolipoprotein_b.htm gesucht nach Apolipoproteine am 7.6.2011 ,Goggle Results: ca 3.000.000

41. I.Wiegratz, E. Kutschera, J.H. Lee, C. Moore, U. Mellinger, U.H. Winkler, H. Kuhl Effect of four oral contraceptives on thyroid hormones, adrenal and blood pressure parameters, Contraception 67 (2003) 361-366

42. http://de.wikipedia.org/wiki/Apolipoprotein_E am Search nach Apolipoprotein E Wiki,Results 1.490.000 am7.6. 2011,Google

43. <http://de.wikipedia.org/wiki/Chylomikron> am 7.6. aus
http://de.wikipedia.org/wiki/Apolipoprotein_E am

44. M. Starck, F. Schiele, B. Herbeth, M. Vincent-Viry, B. Beaud, G. Siest and S. Visvikis Apolipoproteins E and C-III in apo B- and non-apo B-containing lipoproteins in middle-aged women from the Stanislas cohort: effect of oral contraceptive use and common apolipoprotein E polymorphism ; *Atherosclerosis* Volume 155, Issue 2, April 2001, Pages 509-516

45. Crook D, Godsland I. Safety evaluation of modern oral contraceptives *Contraception* 1998;57: S 189-201

46- Klaus Dörner ,Klinische Chemie und Hämatologie, überarbeitete Auflage, Thieme Verlag, 2003; S 145-146, 135, 308, 301, 312-314, 141, 47

47. I. Wiegratz, S. Stahlberg, T. Manthey, N. Sängler, K. Mittmann, E. Palombo-Kinne, U. Mellinger, E. Lange, H. Kuhl Effects of Combined Contraceptive Ethinylestradiol (30 µg) and Dienogest (2 mg) on Carbohydrate Metabolism During 1 Year of Conventional or extended cycle Use; *Horm Metab Res* 2010 42:358-363

48 Sven O. Skouby, Jan Endrikat, Bernd Dqsterberg, Werner Schmidt, Christoph Gerlinger, Jens Wessel, Henri Goldstein, Joergen Jespersen. A 1-year randomized study to evaluate the effects of a dose reduction in oral contraceptives on lipids and carbohydrate metabolism: 20 µg ethinyl estradiol combined with 100 Ag levonorgestrel , *Contraceptive* (2005) 71:111-117

49 U. Gaspard, A. Scheen, J. Endrikat, C. Buicu, P. Lefebvre, C. Gerlinger: A randomized study over 13 cycles to assess the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on carbohydrate metabolism , *Contraception* (2003) 67:423-429

50. http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_insulin.htm Search for Insulin Bestimmung am 24.6. 2011 , Results: 242.000

51. http://www.insulinoma.net/mainpage/insulinom_assay_insulin.htm Search for c-Peptid nanogramm/ml Referenzbereich am 25.6. 2011 Results:1620
- 52: Sabra A, Bonnar J. Hemostatic changes induced by 50 µg and 30 µg estrogen/progestin oral contraceptives. Modification of estrogen effects by levonorgestrel. *J Reprod Med* 1983;28(Suppl):85–91.
53. I. Wiegratz, J.H. Lee, E. Kutschera, U.H. Winkler, H. Kuhl, Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters, *Contraception* 70 (2004):97-106
54. <http://www.meb.uni-bonn.de/haematrans/Leistungsspektrum/Haemostaseologie/aktivierungsmarker.htm> Search Prothrombinfragment Referenz,am 26.6. 2011 Results 288
- 55 http://de.wikipedia.org/wiki/Protein_C search for Protein C wiki,am 27.6. 2011 Results:
56. Oettel, M. & Kurischko, A. (1980): *STS 557*, a new orally active progestin with antiprogestational and contragestational properties in rabbits. In: *Contraception*. 21(1):61-69
57. Dienogest Prälinik und Klinik eines Gestagens, Hrsgb: A.T.Teichmann, Walter de Gruyter Verlag, C.Moore, G.Klinger, F.Walter, U.Mellinger, H.Hoffmann, S.Golbs, Pilot-Studie an gesunden Probandinnen über 6 Zyklen zum Einfluß von MP2000 auf kontrazeptive Sicherheit, Zyklusstabilität und Verträglichkeit. ,2.Auflage Hrsgb: A.T.Teichmann, Walter de Gruyter Verlag,1995, S 203-211
58. Santiago Palacios, Ludwig Wildt, Susanne Parke, Andrea Machlitt , Thomas Römer. Johannes Blitzer Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): A Phase III trial ,*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 149 (2010) 57–6

59 Hans-Joachim Ahrendt, Dagmar Makalová, Susanne Parke, Uwe Mellinger, Diana Mansour: 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* 80 (2009) 436–444

60. Aznar-Ramos R.,Ginger-Velazquez J.,Lara –Ricalde R.,Martinez-Manautou J. 1969,Incidence of side effects with contraceptive placebo. *AM J Obstet. Gynaecol.*,105,1144-9

61 Hrgsb- Alfred o. Mück und Thomas Römer Stoffwechsel und Hormonsubstitution unter Mitarbeit von F. van der Brule et al. ,Thieme Verlag,Erstauflage ,2002,S 26- 31

62. Hrsg. A. T. Teichmann ,Dienogest Prälinik und Klinik eines Gestagens,2.Auflage, Klinischer Erfassung antiandrogener Effkte von Dienogest, H.Hagen, A.Hagen, W.Lehnert, H.Börrnert, H.Hoffmann, ,Walter de Gruyter Verlag, S 223- 230

63.Baron J.: Diagnostik und Therapie des Hirsuitismus.Zbl.Gynäk.96 (1974) S 129

64. Adolf E.Schindler Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenisation and hormonal contraception, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 112 (2004) 136-141

65. Nicole Sänger, Skadi Stahlberg, Torsten Manthey, Katrin Mittmann, Uwe Mellinger, Evelyn Lange, Herbert Kuhl, Inka Wiegratz. Effects of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg dienogest on thyroid hormones and androgen parameters conventional vs. extended-cycle use *Contraception* 77 (2008) 420–425

66 Inka Wiegratz and Herbert Kuhl Progestogen therapies: differences in clinical effects? *REVIEW TRENDS in Endocrinology and Metabolism* Vol.15 No.6 August 2004 , Pages 277-285

67.Schindler AE, Christensen B,Henkel A,Oettel M,Moore C (2006) High dose pilot study with the novel progestogen Dienogest in patients with endometriosis.Gynecol Endocrinol 22:9-17

68.Schindler AE,Henkel A.,Moore C.,Oettel M. Effect and safety of high dose dienogest (20mg(day) in the treatment of women with endometriosis.Arch Gynecol Obstet)2010) 282:507-514

69.Th.Römer, G.Göretzlehner; Kontrazeption mit OC in 111 Problemsituationen, Walter de Gruyter Verlag,S 63,64

70. Inka Wiegratz, Skadi Stahlberg, Torsten Manthey, Nicole Sänger, Katrin Mittmann, Evelyn Lange, Uwe Mellinger, Herbert Kuhl Effects of conventional or extended-cycle regimen of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg dienogest on various hemostasis parameters Contraception 78 (2008) 384–391

71.<http://www.arzneitelegramm.de/db/kombiwwneu.php3?&knr=&art=&nummer=60031&ord=uaw&khid=22333am> 26.7. Google-Dienogest interaktionen Results 22.000

72. <http://de.wikipedia.org/wiki/Ajmalin>

73. <http://de.wikipedia.org/wiki/Amoxicillin>

74. <http://de.wikipedia.org/wiki/Barbiturate#Herstellung>

75. <http://de.wikipedia.org/wiki/Phenylbutazon>

76. <http://de.wikipedia.org/wiki/Carbamazepin#Wechselwirkungen>

77. <http://de.wikipedia.org/wiki/Cimetidin#Wechselwirkungen>

78. <http://de.wikipedia.org/wiki/Clarithromycin>

79. <http://de.wikipedia.org/wiki/Diltiazem>

80. http://de.wikipedia.org/wiki/Inhibitoren_der_Dipeptidylpeptidase_4

81. <http://de.wikipedia.org/wiki/Erythromycin>

82. <http://de.wikipedia.org/wiki/Fluconazol>

83. <http://de.wikipedia.org/wiki/Fluoxetin#Wechselwirkungen>

84. <http://de.wikipedia.org/wiki/Glitazon>

85. <http://de.wikipedia.org/wiki/Grapefruit>

86. <http://de.wikipedia.org/wiki/Metformin>

87. <http://de.wikipedia.org/wiki/Rifampicin#Wechselwirkung>

88. <http://de.wikipedia.org/wiki/Roxithromycin#Wechselwirkungen>

89. <http://de.wikipedia.org/wiki/Tibolon>

Alle obenstehenden Ergebnisse wurden am 26.7. 2011 in wikipedia.de gesucht und gefunden.

90. Ginsburg ES, Mello NK, Mendelson JH, Babieri RL, Teoh SK, Rothman M, et al. Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women. JAMA 1996;276:1747-51

91. Ian F. Godsland, Interaction of oral contraceptive use with the effects of age, exercise habits and other cardiovascular risks modifiers on metabolic risk markers, *Contraception* 1996;53:9-16

92. Tschudy DP, Welland FH, Collins A, Hunter G, The effect of carbohydrate feeding on the induction of d-aminolevulinic acid synthase. *Metabolism* 1964;13:396-405

93. Anderson KE, Kappas A, Conney AH, Bradlow HL, Fishman J. The influence of dietary protein and carbohydrate on the principal oxidative biotransformation of estradiol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:103-7

92,93 gelesen im Journal für Gynäkologische Endokrinologie 20. Jahrgang 2010 Nummer 2 ISSN 1997 -6690, Österreich, Krause und Pachernegg GmbH. Empfehlungen zur hormonellen Kontrazeption. S 10 -39

94. Inka Wiegratz, Herbert Kuhl Langzyklus Georg, Einfluss von Medikamenten auf hormonale Kontrazeptiva, Thieme Verlag, 2010, S 26

95. REVIEW, Nowack R.: Cytochrom P450 Enzyme, and transport protein mediated herb-drug interactions in renal transplant patients: grapefruit juice, St. John's Wort- and beyond! *Nephrology* 2008;13:337-347

96. Sekundärzitate <http://www.arznei-telegramm.de/db/uaw.php3?&knr=0711at/056987&art=beide&nummer=Dienogest&ord=uaw> am 31.7.2011

97. Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: A prospective evaluation of frequency and reasons, *Am Obstet Gynaecol* 1998;179:577-583

98. <http://de.wikipedia.org/wiki/Adipositas> Gesucht bei Google am 1.8.2011, Results 82.000 Hits

99 Kai I. Cheang, Pharm.D., M.S.Paulina A. Essah, M.D., M.S.,^b Susmeeta Sharma, M.B.B.S. Edmond P. Wickham, III, M.D.and John E. Nestler, M.D. Divergent effects of a combined hormonal oral contraceptive on insulin sensitivity in lean versus obese women, *Fertility and Sterility*_ Vol. 96, No. 2, August 2011,Pages 353-359.e1

100. Jürgen C. Dinger, MD, PhD; Maureen Cronin, MD, PhD; Sabine Möhner, PhD; Ilka Schellschmidt, MD; Thai Do Minh, PhD; Carolyn Westhoff, MD, Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors ,*MSc AM J Obstet Gynaecol*, Issue 3, September 2009, Pages 263.e1-263.e9

101. <http://de.wikipedia.org/wiki/Schlaganfall> gesucht in Google Search nach Insult wiki,am 2.8.2011 Results 8.190.000

102.Th.Römer,G. Göretzlehner; Kontrazeption mit OC in 111 Problemfällen, Apoplex de Gruyter Verlag,1.Auflage, Seite 15

103. Lothar A.J. Heinemann, Michael A. Lewis, Walter O. Spitzer,Margaret Thorogood, Irene Guggenmoos-Holzmann, Rudolf Bruppacher Thromboembolic Stroke in Young Women *A European Case-Control Study on Oral Contraceptives* , and the Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women *Contraception*, 1998,57:29-37

104. Jaqueline Neves Lubiancaa, Carlo Sasso Faccin, Fla'vio Danni Fuchs Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women *Contraception* 67 (2003) 19–24

105. Lothar A.J. Heinemann, Michael A. Lewis, Walter O. Spitzer,Margaret Thorogood, Irene Guggenmoos-Holzmann, Rudolf Bruppacher Thromboembolic Stroke in Young Women *A European Case-Control Study on Oral Contraceptives* , and the Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women *Contraception*, 1998,57:29-37

106. <http://de.wikipedia.org/wiki/Migr%C3%A4ne> Google Search nach Migräne am 3.8.2011,Results 4.980.000
107. Kathryn M. Curtisa,T, Anshu P. Mohllajee, Herbert B. Peterson Use of combined oral contraceptives among women with migraine and nonmigrainous headaches: a systematic review ,*Contraception* 73 (2006) 189– 194
- 108.Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:63.
109. Carolei A, Marini C, Ferranti E, Frontoni M, Prencipe M, Fieschi C. A prospective study of cerebral ischemia in the young. Analysis of pathogenic determinants. *Stroke* 1993;24:362–7.
110. <http://de.wikipedia.org/wiki/Myokardinfarkt> Google Search am 3.8.2011 ,Myokardinfarkt 332.000 Results
111. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception* *Lancet* 349 (1997) 1202-1209
112. <http://de.wikipedia.org/wiki/Nikotin> Google Search am 4.8.2011 nach Nikotin 444.000 Results
113. Øjvind Lidegaard, MD, Smoking and use of oral contraceptives: Impact on thrombotic diseases Copenhagen, Denmark, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 180, Issue 6, Supplement, June 1999, Pages S357-S363
114. http://www.rae-dr-ruge.de/aufklaerung_gynaekologe.pdf

115. Hans-Dieter Taubert und Herbert Kuhl ,Kontrazeption mit Hormonen Petitti,D.B.,J.Wingerd,;Use of oral contraceptives, cigarette smoking ,and risk of subarachnoid hemorrhage, Lancet 1978 II, Thieme Verlag 1981,1.Auflage,234-235 ,

116.Sekundärzitat, Hans-Dieter Taubert und Herbert Kuhl ,Kontrazeption mit Hormonen ,Thieme Verlag 1981,1.Auflage ,S 234- 235

117. <http://de.wikipedia.org/wiki/Thrombose> Google Search Thrombose, Results .1.200.000 am 4.8.2011

118. <http://de.wikipedia.org/wiki/Embolie> aus 117

119. K. Voigt, J. Dinger, A. Assmann P750 Risk of venous thromboembolism and use of dienogest-containing oral contraceptives-results from a case control study. International Journal of Gynecology & Obstetrics, Volume 107, Supplement 2, October 2009, Page S626

120.Girolamie A., Tormene D., Gavasso S., Bertolo C., Girolami B. :Long term use of oral contraceptives without thrombosis in patients with FV Leiden polymorphism:a study of 37 patients.(2 homozygotus and 35 heterozygotus) J Thromb Thrombolysis 17 (2004) 145-149

121:Johnson JV, Lowell J., Badger GJ et al. Effects of oral and transdermal hormonal contraception on vascular risk markers:a randomized controlled trial. Obstet Gynaecol 111 (2008) 278-284.

122.Pomp ER ,Rosendaal FR et al.: Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. Am J Hematol 83 (2008) 97-102

123. <http://www.arznei-telegramm.de/db/kontra.php3?&knr=0711at/056987&art=beide&nummer=Dienogest&ord=uaw>

124 ,Hrsgb: A.T.Teichmann., Dienogest Prälinik und Klinik eines Gestagens ,E.Seliger, P.Kaltwaßer, F.Schneider, K.Rothe, F.Röpke; Behandlung der Endometriose mit Dienogest- Einfluss auf den Rezeptorstatus im Endometrium und vergleichende Bindungsstudien. Walter de Gruyter Verlag, 1995, S 231- 241

125,Hrsgb: A.T.Teichmann. Dienogest Prälinik und Klinik eines Gestagens; Die Therapie der Endometriose mit Dienogest:eine Renaissance der Gestagene, 2.Auflage, Walter de Gruyter Verlag, S 243-251

126.Knowler WC, Barrett-Connor E., Fowler SE et al.; Diabetes prevention Research Group(2202) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin, N Engl J Med 346:393-403

127.Luderschmiedt C,Schreiber G.,Moltz L.The significance of anitandrogenic properties of oral contraceptives in androgen influenced skin disorders-a double blind study using two different OCs containing 30µg EE und 2mg DNG and 35 µg EE und 2mg CPA in :KUHL H, Nikolov R. eds. Re-evaluation of contraceptive steroids, Bad Blankenburg :Harfe Verlag;1998:37-43

128. Gunther Göretzlehner, Christian Lauritzen und Ulf Göretzlehner, Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie,Allgemeine Grundlagen der Endokrinologie, de Gruyter Verlag, 2007 5. Auflage, S. 315-321

129. H.Hagen, A.Hagen, W.Lehnert, H.Börrnert, H.Hoffmann Klinische Erfassung antiandrogener Effekte von Dienogest, .aus dem Buch Dienogest Prälinik und Klinik eines Gestagens,2.Auflage Hrsgb: A.T.Teichmann, Walter de Gruyter Verlag,, Seite 228.

130 .Schindler AE,Henkel A.,Moore C., Oettel M. Effect and safety of high dose dienogest (20mg(day) in the treatment of women with endometriosis. Arch Gynecol Obstset)2010) 282:507-514, Seite 510

131. Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silvertsein D, Fineberg SE, Waclawiw MA, James MK, Greendale GA. Effect of postmenopausal

hormone therapy on body weight and waist and hip girths. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:1549-56 gesehen in *Stoffwechsel und Hormonsubstitution* von Alfred O. Mueck und Thomas Römer, Thieme Verlag S 129

132. Giorgi, E. P., Stewart, J. C., Grant, J. K. & Surley, I. M. (1972), *Biochem. J.* 126, 107-121.

133. Giorgi, E. P., Shirley, I. M., Grant, J. K. & Stewart, J. C. (1973), *Biochem. J.* 132, 465-474.

134. Lutz, Märki und Weder: Androgenbindung im menschlichen Plasma Die Androgenbindung im menschlichen Plasma und ihre physiologische Bedeutung 57 *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* Vol. 15, 1977, pp. 57-67

135. Th. Römer, G. Göretzlehner, Kontrazeption mit OC in 111 Problemsituationen, Adenomyosis uteri, Akne vulgaris, Alopecia androgenetica, Angiodysplasien, Hereditäres Angioödem, Zyklusabhängige Depressionen, Diabetes mellitus Typ 1, Diabetes mellitus Typ 2, Endometriose, Epilepsie, Hirsutismus, Hypermenorrhoe-Menorrhagie, Mastopathie, Uterus myomatosus, Polycystisches Ovarien-Syndrom, Chronische Polyarthrit, de Gruyter Verlag, 2008, Seiten :1-2, 4-5, 9-10, 12-13, 36-37, 40-41, 47-48, 52-53, 63-64, 68, 90, 105, 120-121, 132-133