

Geringste Belastung und konstante Spiegel

Ein Head-to-Head-Vergleich zwischen Vaginalring, transdermalem Pflaster und oralem Kontrazeptivum zeigte für die Anwenderinnen des Vaginalrings eine deutlich niedrigere Belastung mit Ethinylestradiol (EE) als für jene Studienteilnehmerinnen, die mit transdermalem Pflaster oder Pille verhüteten. Davon abgesehen wies NuvaRing® in der rezenten Studie auch die konstantesten Östrogen-Serumspiegel auf.

Redaktion: Sabine Fisch

Erstmals wurde nunmehr eine Vergleichsstudie mit einem vaginalen, einem transdermalen und einem oralen Verhütungsmittel durchgeführt, um festzustellen, wie hoch die Belastung des Organismus und wie konstant die Ethinylestradiol-Serumspiegel bei den drei Anwendungsformen der hormonellen Kontrazeption sind.

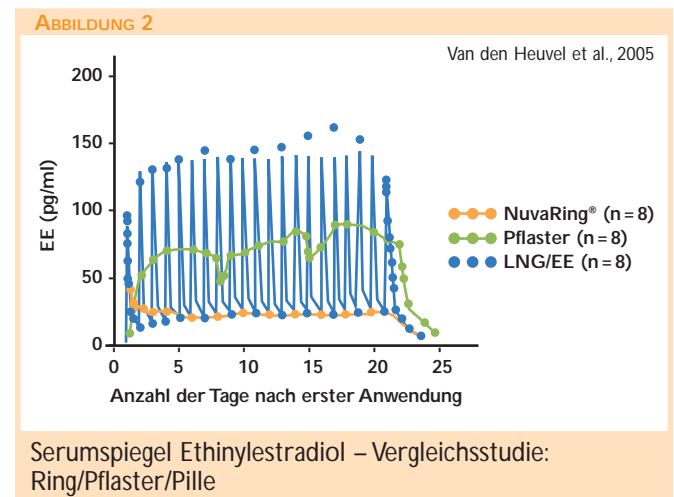
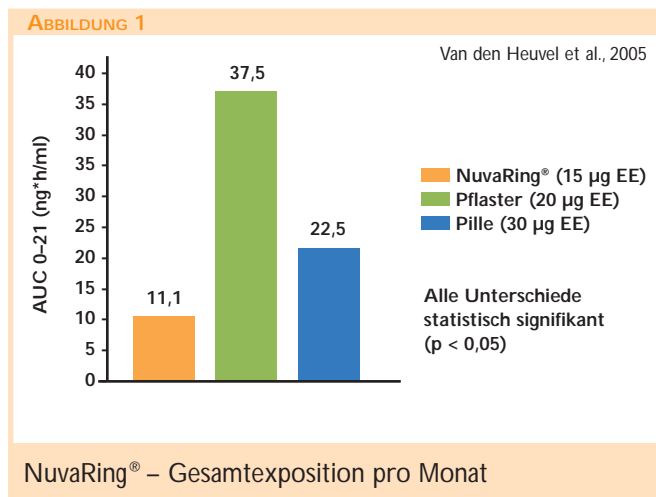
Strenge Auswahl: In diese randomisierte, offene Parallelgruppenstudie, die in den Niederlanden durchgeführt wurde, wurden 24 gesunde Frauen zwischen 18 und 40 Jahren eingeschlossen. Die Einschlusskriterien waren streng: Die Studienteilnehmerinnen mussten weniger als 90 Kilogramm wiegen bzw. einen Body-Mass-Index von $< 30 \text{ kg/m}^2$ aufweisen. Sie durften weder Kaffee, Schokolade noch Alkohol für die Dauer von 24 Stunden vor Anwendung des Kontrazeptivums bis zur letzten Blutabnahme nach Ende der Studie zu sich nehmen. Auch auf das Rauchen mussten die Probandinnen verzichten. Ausschlusskriterien waren eine mögliche Schwangerschaft, Kontraindikationen gegen den Vaginalring, den Patch oder die Pille, Stillen während der letzten beiden Monate vor der Anwendung eines der Kontrazeptiva sowie jede systemische Medikation während der letzten 14 Tage vor Studienbeginn.

Niedriger Spiegel: Die Studienteilnehmerinnen wurden randomisiert und erhielten während einer Run-in-Phase ein

orales Kontrazeptivum mit $30 \mu\text{g}$ Ethinylestradiol (EE) und $150 \mu\text{g}$ Levonorgestrel täglich für 2 bis 8 Wochen. Nach dieser Synchronisation folgte eine 7-tägige pillenfreie Phase, bevor sie mit der Anwendung des Vaginalrings, des transdermalen Pflasters oder eines oralen Kontrazeptivums begannen. Während der NuvaRing® $15 \mu\text{g}$ EE enthält, sind es im Pflaster $20 \mu\text{g}$ und in der Pille, die zum Einsatz kam, $30 \mu\text{g}$ pro Tag.

Große Unterschiede: Alle Probandinnen blieben bis zum Ende der Studie dabei. Zwei Teilnehmerinnen hatten allerdings Probleme mit der Anbringung des Verhütungspflasters. Sie wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Im Ergebnis lag die EE-Exposition unter NuvaRing® signifikant niedriger als unter Pflaster bzw. Pille. Die mittlere EE-Exposition in der Gruppe, die das transdermale Pflaster angewendet hatte, lag 3,4-mal höher, die der verwendeten Pille immer noch 1,6-mal höher als in der NuvaRing®-Gruppe. Die EE-Gesamtexposition pro Monat für den NuvaRing® betrug $11,1 \text{ pg/ml}$, jene für die Pille lag bei $22,5 \text{ pg/ml}$. Am höchsten war die Exposition in der Gruppe, die das transdermale Pflaster angewendet hatte: Sie betrug $37,5 \text{ pg/ml}$ (siehe Abbildung 1).

Geringster Serumspiegel: Auch in Bezug auf die Konstanz der EE-Serumspiegel zeigte der Vaginalring in der Vergleichsstudie die besten Ergebnisse: So lag der EE-Serumspie-



gel beim NuvaRing® über die dreiwöchige Dauer der Anwendung stabil bei rund 25 pg/ml. Die Serumspiegel beim transdermalen Pflaster lagen bereits am Tag 5 der Anwendung bei rund 70 pg/ml und stiegen bis zum Tag 20 auf rund 90 pg/ml. Am höchsten lagen die Serumspiegel erwartungsgemäß bei jenen Anwenderinnen, die ein orales Kontrazeptivum verwendeten: Hier lagen die Serumspiegel bereits am Tag 5 bei fast 150 pg/ml und stiegen bis zum Tag 16 auf rund 175 pg/ml (siehe Abbildung 2).

Weniger Nebenwirkungen: Insgesamt wurden alle angewendeten Verhütungsmethoden gut vertragen. Am häufigsten wurde als Nebenwirkung Kopfschmerz angegeben. Jene Nebenwirkungen, die häufig mit einer Östrogen-Aufnahme einhergehen (Übelkeit, Spannungsgefühle in der Brust), wurden in der Gruppe, die das transdermale Pflaster angewendet hatte, häufiger gemeldet als in der Vaginalring-Gruppe.

Fazit: Dieser erste direkte Head-to-Head-Vergleich zwischen der Anwendung eines Vaginalrings, eines transdermalen Pflasters und eines oralen Kontrazeptivums zeigte für NuvaRing® die geringste Belastung mit EE. Die vaginale Anwendung eines Kontrazeptivums scheint, dieser Studie zufolge, die beste Anwendungsmöglichkeit für ein hormonel-

Die verwendeten Methoden

Vaginalring: Flexibler Kunststoffring, der 11,7 mg Etonogestrel und 2,7 mg Ethinylestradiol enthält. NuvaRing® setzt über einen Zeitraum von 3 Wochen pro Tag durchschnittlich 0,120 mg Etonogestrel und 0,015 mg Ethinylestradiol frei. Er wird in die Vagina eingesetzt und drei Wochen dort belassen. Nach drei Wochen wird der Ring entfernt, es folgt eine ringfreie Woche. Danach wird ein neuer Vaginalring eingesetzt.

Transdermales Pflaster: Vierschichtiges Pflaster, Fläche rund 20 cm², enthält 0,75 mg Ethinylestradiol und 6 mg Norelgestromin. Das Pflaster wird alle 7 Tage aufgeklebt und gibt dann konstant Ethinylestradiol und Norelgestromin ab. Die Tragedauer beträgt jeweils 3 x 7 Tage, gefolgt von einer pflasterfreien Woche.

Orales Kontrazeptivum: Eingesetzt wurde ein orales Kontrazeptivum mit einer Östrogen-Gestagen-Kombination, 3 x 21 Tage.

les Verhütungsmittel zu sein, um niedrige, konstante und präzise EE-Dosen zu erreichen. ■



Dr. Michael Elnekheli
Facharzt für
Frauenheilkunde,
Wien



**Univ.-Prof.
Dr. Christian Egarter**
Abteilung für Gynäko-
logie und Geburtshilfe,
Universitätsklinik für
Frauenheilkunde, Wien



Dr. Claudia Linemayr-Wagner
Gesundheitszentrum
Wien-Mitte,
Gynäkologie und
Brustambulanz

1. Was sind die Probleme einer hohen EE-Exposition?

Man kann davon ausgehen, dass eine hohe EE-Exposition ein höheres Thromboserisiko verursacht und die klinisch fassbaren Symptome wie z. B. Mastodynie und Übelkeit östrogenabhängig zunehmen. Einer rezenten Untersuchung zufolge scheinen Frauen, die mit NuvaRing® verhüten, eine besonders niedrige monatliche Gesamt-EE-Exposition zu haben.

Eine hohe EE-Dosierung führt gehäuft zu NW wie Kopfschmerzen oder Brustspannen. Der ungünstige Einfluss von EE in Bezug auf Thrombembolien ist besonders gefürchtet. Heute liegt die EE-Dosierung oraler Präparate bei 15–20 mcg EE pro Tag. Eine weitere Reduktion ist aufgrund der damit verbundenen Zyklusinstabilität bei oraler Applikation nicht mehr möglich.

Je höher die EE-Exposition, umso höher ist das Thromboserisiko besonders bei Frauen, die rauchen und älter als 35 Jahre sind. Auch können vermehrt Ödeme, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen und Spannungsgefühle in der Brust auftreten.

2. Was sind die negativen Auswirkungen von EE-Serumspiegelschwankungen?

Stabile Serumkonzentrationen des EE sind Voraussetzung für eine gute Zyklusstabilität eines hormonellen Kontrazeptivums. Bei großen Schwankungen der EE-Konzentration ist auch mit unerwünschten Blutungen zu rechnen. Die gastrointestinale Resorption ist in Bezug auf diese Schwankungen am anfälligsten. Die kontinuierliche EE-Abgabe mit konstanten Serumspiegeln könnte möglicherweise Vorteile bringen.

Besonders hinsichtlich konstanter EE-Serumspiegel scheint NuvaRing® – auch im Vergleich zum Verhütungspflaster – eindeutig einen medizinisch relevanten Vorsprung zu haben. Trotz der mit Abstand niedrigsten Östrogenbelastung pro Zyklus zeigen die einschlägigen Studien nur eine Schmierblutungs-/Blutungsproblematik von etwa 5 %. Niedrig dosierte orale Präparate weisen eine etwa 3- bis 4fach höhere Rate auf.

An Nebenwirkungen können Zyklusunregelmäßigkeiten, Zwischenblutungen oder Kopfschmerzen resultieren, auch die Sicherheit der Kontrazeption kann speziell durch unregelmäßige Einnahme einer hormonellen Kontrazeption reduziert sein.