

**Herbst-Symposium UFK-Freiburg  
Historisches Kaufhaus  
7. November 2009**

**Moderne Kontrazeption**  
*„Von individueller Behandlung....“*

**Hans Peter Zahradnik  
Freiburg**



# Fertilität der Frau (etwa 38 Jahre)

## Altersgruppen:

- 14 - 24: meist kinderlos aber sichere, akzeptierte Schwangerschaftsverhütung nötig!
- 25 - 40: meistens Kinder, weitere Schwangerschaft nicht unbedingt eine Katastrophe, viele Möglichkeiten
- 41 - 52: Schwangerschaft oft sehr problematisch, sichere Verhütung besonders wichtig!

# Schwangerschaftsverhütung im Vergleich

<i> Methode </i>	<i> Pearl Index </i>
• Pille	0.1 - 0.9
• Mini-Pille	0.4 - 2.5
• Sterilisation	ca. 0.5
• Injection	0.7 – 3.6
• IUD	1 - 3
• Temperatur- Methode	1 - 3
• Condom	2 - 28
• Diaphragma	2 - 5
• Chemische Meth.	3 - 25
• Coitus interruptus	10 - 38

# Varianten hormonaler Kontrazeption

- **Kombinationspräparate**
  - Einphasenpräparate(COC)
  - Mehrphasenpräparate(COC)
  - Stufenpräparate(COC)
  - Pflaster
  - i.vag.Ring
- **Gestagen-only-Kontrazeption(PO)**
  - Minipille
  - Dreimonatsspritze
  - Gestagenimplantat
  - IUS
  - **Pille danach**

# Wirksamkeit im Vergleich

Wirksamkeit von **hormonaler Notfallkontrazeption** in Abhängigkeit von der Zeit nach ungeschütztem Verkehr

<u>Zeitintervall</u>	< 24 h	24-48 h	48-72 h
<u>Wirksamkeit (keine Schwangerschaft in %)</u>			
Yuzpe Methode:	77	36	31
Levonorgestrel:	95	85	58

**Lancet 1998; 352: 428-38**

# ellaOne = Antigestagen

## Zusammenfassung der klinischen Daten:

Methode: [ 2 Studien als Beispiel ]

1. 30mg Ulipristalacetat versus 1,5mg LNG als Einzeldosis: 0 - 72 Stunden
2. 30mg Ulipristal alleine: zwischen 48 und 120 Stunden.

Ergebnisse beider Studien: Ulipristalacetat zur Notfallkontrazeption mindestens so wirksam wie Levonorgestrel (LNG).

1. 0-72 Stunden: signifikant höhere Wirksamkeit von ellaOne gegenüber 1,5mg LNG als Einzeldosis ( 85% versus 69%). Am 3. Tag ( 93% versus 50%).
2. 48-120 Stunden: Schwangerschaftsrate 2,1% mit ellaOne versus zu erwartender Schwangerschaften von 5,5%.

Nebenwirkungen: Die Häufigkeit nach 1,5mg LNG vergleichbar mit der nach Einnahme von 30mg Ulipristalacetat. Bei beiden ist Erbrechen selten. Unter Ulipristalacetat Übelkeit häufiger, die Nebenwirkungsrate war aber insgesamt mit weniger als 30 % gering.

# Varianten hormonaler Kontrazeption

- **Kombinationspräparate**
  - Einphasenpräparate(COC)
  - Mehrphasenpräparate(COC)
  - Stufenpräparate(COC)
  - Pflaster
  - **i.vag.Ring**
- **Gestagen-only-Kontrazeption(PO)**
  - Minipille
  - Dreimonatsspritze
  - Gestagenimplantat
  - IUS
  - Pille danach

# Genannte Vorteile des Vaginalrings

- Kontrollierte Hormonfreisetzung
- Keine täglichen Schwankungen der Plasmaspiegel
- Keine GI-Störungen/kein *First-pass*-Effekt in der Leber
- Keine täglich einzunehmenden Pillen
- Von der Frau leicht einzuführen und zu entfernen
- Rasche Rückkehr der Ovulation

**Ist sicherlich nicht falsch!**

# Varianten hormonaler Kontrazeption

- **Kombinationspräparate**
  - Einphasenpräparate(COC)
  - Mehrphasenpräparate(COC)
  - Stufenpräparate(COC)
  - **Pflaster**
  - i.vag.Ring
- **Gestagen-only-Kontrazeption(PO)**
  - Minipille
  - Dreimonatsspritze
  - Gestagenimplantat
  - IUS
  - Pille danach

# Modern = neu?

## Hormonale Kontrazeption:

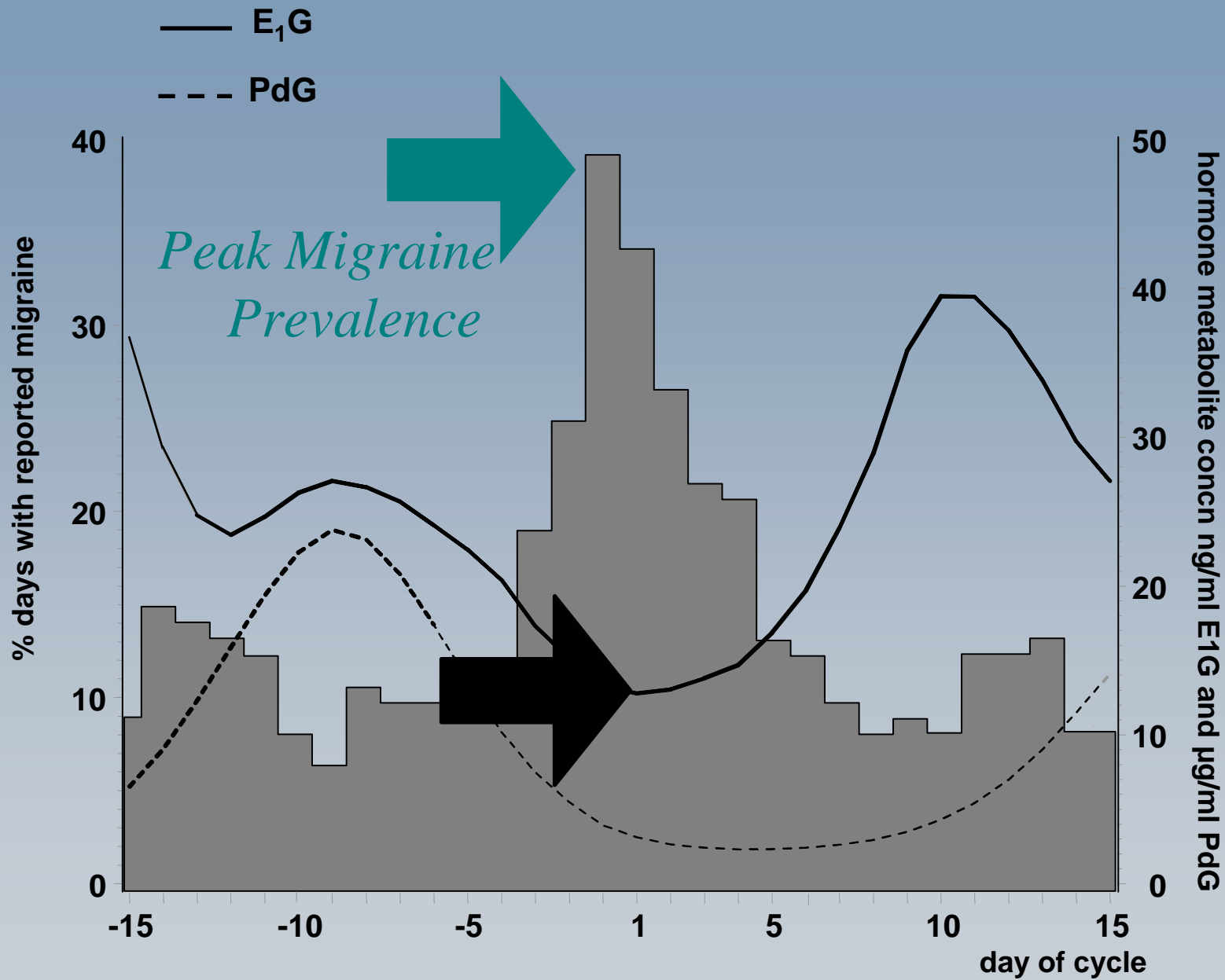
### Transdermal via Pflaster (20 cm<sup>2</sup>, 1x/W.)

25 µg EE + 250 µg 17-d-Norgestimat

- **Effektivität:** 5% Ovulationen, wie orales Vergleichspräparat
- **Nebenwirkungen:**
  - ca. 5% Blutungen/Spotting nach 4 Monaten
  - ca. 40% Hautreizungen mind. 1x in 4 Monaten
- **Compliance:** 98% bei Pflaster  
78% bei oralem Vergleichspräparat

# Varianten hormonaler Kontrazeption

- **Kombinationspräparate**
  - Einphasenpräparate(COC)
  - Mehrphasenpräparate(COC)
  - Stufenpräparate(COC)
  - Pflaster
  - i.vag.Ring
- **Gestagen-only-Kontrazeption(PO)**
  - **Minipille**
  - Dreimonatsspritze
  - Gestagenimplantat
  - IUS
  - Pille danach



# Varianten hormonaler Kontrazeption

- **Kombinationspräparate**
  - Einphasenpräparate(COC)
  - Mehrphasenpräparate(COC)
  - Stufenpräparate(COC)
  - Pflaster
  - i.vag.Ring
- **Gestagen-only-Kontrazeption(PO)**
  - Minipille
  - Dreimonatsspritze
  - **Gestagenimplantat**
  - IUS
  - Pille danach

# Implantat



- Applikation alle 3 Jahre
- Ovulationshemmung + Zervixschleimverdickung
- niedrige, konstante Blutspiegel
- Änderung des Blutungsverhaltens
- hohe Sicherheit bezüglich der Verhütung
- schnelle Refertilisierung
- Einlage muß beherrscht werden

# Nebenwirkungen

Typische Nebenwirkungen der Gestagentherapie:

- Akne
- Kopfschmerz
- Mastodynie
- Nervosität
- Psychische Labilität
- Nausea

# Varianten hormonaler Kontrazeption

- **Kombinationspräparate**
  - Einphasenpräparate(COC)
  - Mehrphasenpräparate(COC)
  - Stufenpräparate(COC)
  - Pflaster
  - i.vag.Ring
- **Gestagen-only-Kontrazeption(PO)**
  - Minipille
  - Dreimonatsspritze
  - Gestagenimplantat
  - **IUS**
  - Pille danach

# Gestagen-freisetzende Intrauterin-Spirale



- Einlage alle 5 Jahre
- Zervixschleimverdickung + Wirkung am Endometrium
- keine Ovulationshemmung
- Änderung des Blutungsverhaltens
- eher bei Mehrgebärenden
- subjektives Problem: „Fremdkörper im Uterus“
- schnelle Refertilisierung
- Effektivität: 0,14 / 100 Fr/Jahr  
über 5 Jahre 0,5 – 1,0 / 100 Fr/ Jahr

# Kontrazeption

## *Erwünscht*

- Schwangerschaftsverhütung
- **therapeutische Effekte**
- präventive Effekte

# Menorrhagie

## Mirena

### Reduktion des Blutverlustes

- **> 62%** nach 1 Monat
- **74 - 94%** nach 3 Monaten
- **67 - 97%** nach 12 Monaten
- **98%** nach 24 Monaten
- **85%** nach 36 Monaten

### HE-absagen:

- **6 Monate: 64% mit, 14% ohne**
- **12 Monate: 82% mit**

### Vermeidung einer Ablation

- **75%**

**HE ist dreimal so teuer!**

Sonderdruck aus **FRAUEN-  
ARZT** 9/2004

# Klinische Erfahrungen mit der Hormonspirale in der späten fertilen Phase

H.P. Zahradnik, S. Gerbsch, J. Ruby

# Endometriumsprotektion durch **Mirena** bei ERT

- von 1991 - 2000 wurden 16 Studien mit Mirena plus unterschiedliche Estrogene bei unterschiedlichen Applikationsarten publiziert (n=809)
- Studiendauer von 6 Monaten bis 5 Jahre
- IUS + oral CEE, E-2, Pflaster, Gel, Implantate
- alles zusammen genommen = 0% Hyperplasie

**„Confirms endometrial safety for this application“**

# Kontrazeption

*Echte Neuigkeiten  
und  
Diskussion*

# Woraus besteht YAZ<sup>®</sup>?

- YAZ<sup>®</sup> – niedrig dosiertes orales Kontrazeptivum:  
Drospirenon (DRSP) 3 mg / Ethinylestradiol (EE) 20 µg
- YAZ<sup>®</sup> mit 24/4 Einnahmerhythmus:  
24 Tage hormonhaltige Tabletten  
4 Tage hormonfreie Tabletten  
– Damit wird ein verkürztes hormonfreies Intervall gewährleistet.



# Fazit (1) ( laut Hersteller )

- Das verkürzte hormonfreie Intervall mit YAZ<sup>®</sup> führt zu:
  - geringeren Schwankungen des endogenen Estradiols
  - einer zusätzlichen 3 tägigen Behandlungsdauer mit einem Gestagen mit antimineralokorticoider und antiandrogener Aktivität pro 28 Tage Zyklus
- YAZ<sup>®</sup> ist ein effektives kombiniertes orales Kontrazeptivum
  - Pearl Index Werte von 0,8 (typical use) and 0,41 (perfect use)  
= **hohe kontrazeptive Sicherheit**

**Ist sicherlich nicht falsch!**

## Fazit (2) ( laut Hersteller )

- YAZ<sup>®</sup> ist das einzige orale Kontrazeptivum, bei dem klinisch eine Besserung von emotionalen und physischen Symptome der **PMDD\*** – der schwersten Form des prämenstruellen Syndroms – nachgewiesen werden konnte.
- YAZ<sup>®</sup> stellt eine ausgezeichnete kontrazeptive Option für Frauen mit mittelstarker **Akne** dar.
- YAZ<sup>®</sup> zeichnet sich durch einen hohen Grad an **Patientenzufriedenheit** aus.

\* **Premenstrual dysphoric disorder**

**Ist sicherlich ein Vorteil für Betroffene!**

## The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study

A van Hylckama Vlieg, research fellow,<sup>1</sup> F M Helmerhorst, professor of clinical epidemiology of fertility,<sup>1,2</sup> J P Vandenbroucke, professor of clinical epidemiology,<sup>1</sup> C J M Doggen, research fellow,<sup>1</sup> F R Rosendaal, professor of clinical epidemiology, head of department<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, C7-P, PO Box 9600, NL-2300 RC Leiden, Netherlands

<sup>2</sup>Department of Gynaecology and Reproductive Medicine, Leiden University Medical Center

<sup>3</sup>Department of Thrombosis and Haemostasis, Leiden University Medical Center

<sup>4</sup>Eindhoven Laboratory for Experimental Vascular Medicine, Leiden University Medical Center  
Correspondence to: F R Rosendaal  
F.R.Rosendaal@lumc.nl

### ABSTRACT

**Objective** To assess the thrombotic risk associated with oral contraceptive use with a focus on dose of oestrogen and type of progestogen of oral contraceptives available in the Netherlands.

**Design** Population based case-control study.

**Setting** Six participating anticoagulation clinics in the Netherlands (Amersfoort, Amsterdam, The Hague, Leiden, Rotterdam, and Utrecht).

**Participants** Premenopausal women <50 years old who were not pregnant, not within four weeks postpartum, and not using a hormone excreting intrauterine device or depot contraceptive. Analysis included 1524 patients and 1760 controls.

**Main outcome measures** First objectively diagnosed episodes of deep venous thrombosis of the leg or pulmonary embolism. Odds ratios calculated by cross-tabulation with a 95% confidence interval according to Woolf's method; adjusted odds ratios estimated by unconditional logistic regression, standard errors derived from the model.

**Results** Currently available oral contraceptives increased the risk of venous thrombosis fivefold compared with non-use (odds ratio 5.0, 95% CI 4.2 to 5.8). The risk clearly differed by type of progestogen and dose of oestrogen. The use of oral contraceptives containing levonorgestrel was associated with an almost fourfold increased risk of venous thrombosis (odds ratio 3.6, 2.9 to 4.6) relative to non-users, whereas the risk of venous thrombosis compared with non-use was increased 5.6-fold for gestodene (5.6, 3.7 to 8.4), 7.3-fold for desogestrel (7.3, 5.3 to 10.0), 6.8-fold for cyproterone acetate (6.8, 4.7 to 10.0), and 6.3-fold for drospirenone (6.3, 2.9 to 13.7). The risk of venous thrombosis was positively associated with oestrogen dose. We confirmed a high risk of venous thrombosis during the first months of oral contraceptive use irrespective of the type of oral contraceptives.

**Conclusions** Currently available oral contraceptives still have a major impact on thrombosis occurrence and many women do not use the safest brands with regard to risk of venous thrombosis.

### INTRODUCTION

The first report of an increased risk of venous thrombosis associated with oral contraceptives appeared in 1961.<sup>1</sup> Since then, several large studies have confirmed a twofold to sixfold increased risk of deep venous thrombosis associated with current oral contraceptive use.<sup>2-5</sup> To decrease the risk of thrombosis, the oestrogen dose in combined oral contraceptives was stepwise reduced over the years. A lowering of the oestrogen dose from 100 µg to 50 µg has been associated with a decreased risk of venous thrombosis.<sup>6-8</sup> There is no clear evidence that the lowering of the oestrogen dose to 30 µg or 20 µg led to a further decrease of the risk of deep venous thrombosis.

Oral contraceptives may contain different types of progestogens. First generation oral contraceptives contained lynestrenol, but these are now little used. Second generation oral contraceptives, which are widely used, contain levonorgestrel or, less often, norgestrel. Third generation oral contraceptives, containing desogestrel or gestodene, which became available in the 1980s, are also widely used. Two other types of oral contraceptives are not included in this classification. Preparations containing cyproterone acetate are used for treatment of acne vulgaris, seborrhoea, or mild hirsutism and have anti-ovulatory action similar to that of a progestogen.<sup>9-11</sup> Preparations containing drospirenone, which is an antimineralocorticoid, also inhibit ovulation and have been on the market since 2001.<sup>12-14</sup>

Since 1995, numerous reports have been available on the difference in thrombotic risk associated with second and third generation oral contraceptives.<sup>4,7-14</sup> Most reported an increased risk of venous thrombosis associated with the newer third generation oral contraceptives. Some, however, did not confirm this finding or suggested that the risk difference between third and second generation oral contraceptives was overestimated because of bias or confounding such as referral or prescription bias.<sup>5,15</sup> Kemmeren et al performed a meta-analysis on cohort and case-control studies assessing the risk of venous thrombosis among women

**Table 2 | Absolute risk of venous thrombosis associated with oral contraceptive use by age category**

Age category	Incidence of venous thrombosis in non-users of oral contraceptives ( $I_0$ ) per 10 000 person-years*	Relative risk (95% CI) of oral contraceptive use†	Incidence of venous thrombosis in oral contraceptive users ( $I_1$ ) per 10 000 person-years‡
<30 years	1.2	3.1 (2.2 to 4.6)	3.7
30-40 years	2.0	5.0 (3.8 to 6.5)	10.0
40-50 years	2.3	5.8 (4.6 to 7.3)	13.3

\* $I_0$  is based on incidences published by Naess et al.<sup>30</sup>

†Non-users of oral contraceptives are used as the reference category.

‡ $I_1 = I_0 \times$  relative risk.

**Van Hylckama Vlieg A, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study BMJ 2009;339**

**Table 3 | Risk of venous thrombosis associated with different types of progestogens in combined oral preparations. Data are numbers (percentages) unless stated otherwise**

Type of progestogen	Thrombosis patients (n=1524)	Controls (n=1760)	Odds ratio (95% CI)*
Levonorgestrel†	485 (31.9)	373 (21.2)	3.6 (2.9 to 4.6)
Gestodene†	119 (7.8)	67 (3.8)	5.6 (3.7 to 8.4)
Desogestrel†	289 (19.0)	108 (6.2)	7.3 (5.3 to 10.0)
Lynestrenol†	44 (2.9)	19 (1.1)	5.6 (3.0 to 10.2)
Norethisterone	11 (0.7)	7 (0.4)	3.9 (1.4 to 10.6)
Cyproterone acetate	125 (8.2)	62 (3.5)	6.8 (4.7 to 10.0)
Norgestimate	9 (0.6)	4 (0.2)	5.9 (1.7 to 21.0)
Drospirenone	19 (1.2)	14 (0.8)	6.3 (2.9 to 13.7)
No oral contraceptive (reference)	421 (27.7)	1102 (62.8)	1

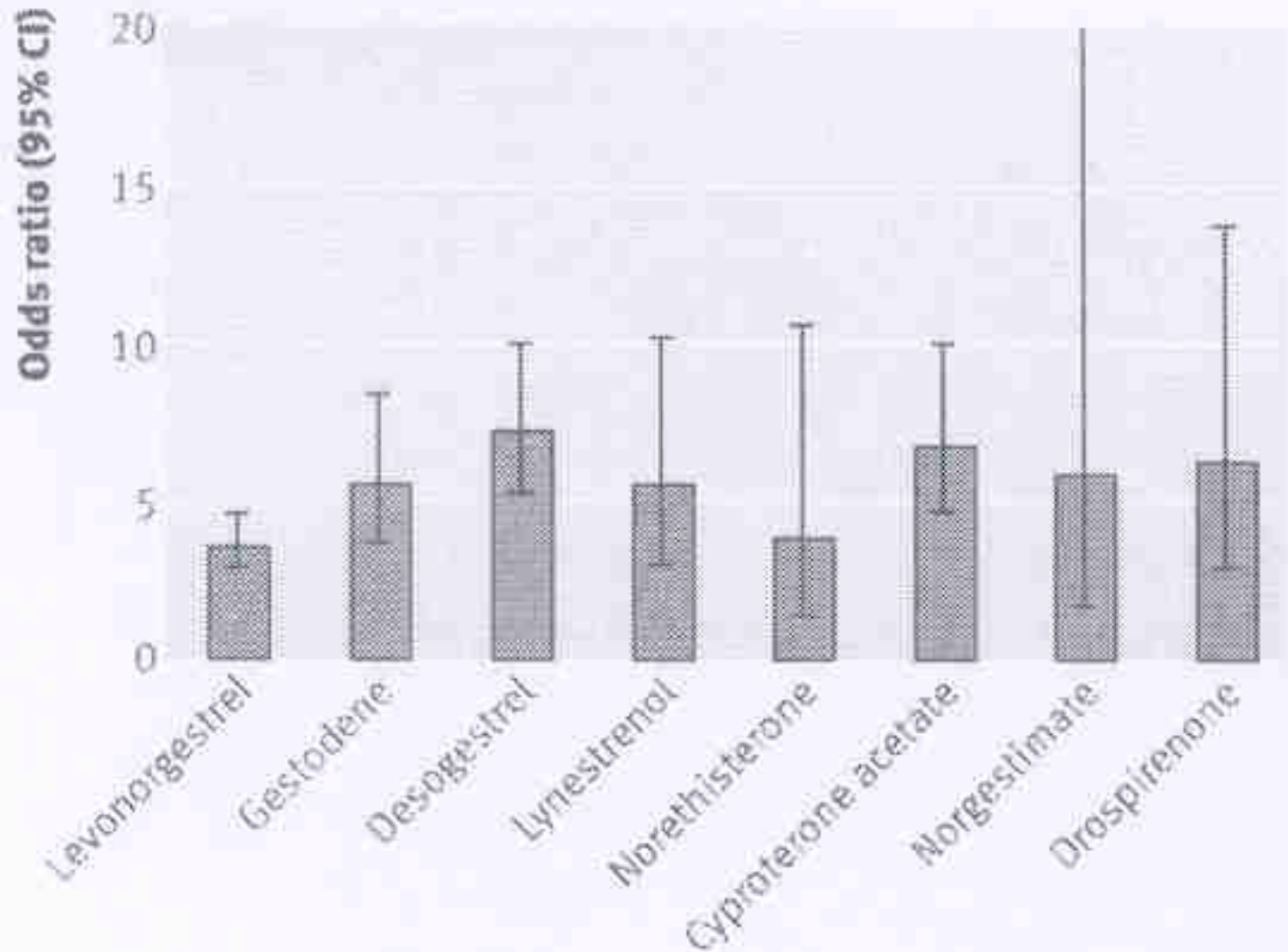
\*Odds ratio adjusted for age and period of inclusion (categorical; divided per 6 calendar months).

†Analysis restricted to preparation with most commonly used dose of oestrogen: for levonorgestrel, gestodene, and desogestrel, 30 µg (645 patients and 385 controls); for lynestrenol 37.5 µg (42 patients and 19 controls).

  2. Generation-Gestagene

  3. Generation-Gestagene

  4. Generation-Gestagene ??  
(laut Rosendaal, ZDF)



**Risk of venous thrombosis associated with different types of progestogens in combined oral preparations**

Van Hylckama Vlieg A, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study *BMJ* 2009;339

Van Hylckama Vlieg A, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study BMJ 2009;339

## Zusammenfassung:

1524 VTE ( 2/3 + Pille ) im Vergleich zu 1760 Personen ohne VTE ( 1/3 + Pille)

## Venöses Thrombose-Risiko ( OR )

<b>Pillen gesamt:</b>	<b>5,0</b>	
LNG	3,6	[Basis: 485 Fälle]
GSD	5,6	[Basis: 119 Fälle]
DSG	7,3	[Basis: 289 Fälle]
CPA	6,8	[Basis: 125 Fälle]
DRSP	6,3	[Basis: 19 Fälle]

Je höher die Estrogen-Dosis umso höher die OR,

Hohes Risiko für VTE während der ersten Monate der Kombi-Pillen-Einnahme,  
Unabhängig vom Pillentyp.

# Lidegaard O, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009;339

10,4 Mill. Frauen-Jahre wurden analysiert [ 1995 - 2004 ]  
3,3 Mill. Frauen-Jahre mit Kombi-Oralen Kontrazeptiva ( KOK )

4213 Venöse thrombotische Ereignisse (VTE) wurden registriert  
2045 VTE unter laufender Pilleneinnahme

### Risiko für VTE:

ohne KOK	3.01/ 10.000 Fr/J
mit allen KOK	6.29/ 10.000 Fr/J

### „Rate ratio“ für VTE: KOK verglichen mit ohne KOK:

< 1 Jahr	4,17
1 – 4Jahre	2,98
> 4 Jahre	2,76

### Risiko-Abfall mit abnehmender Estrogen-Dosis

**„Rate ratio“ für VTE: LNG-KOK verglichen mit KOK mit anderen Gestagenen**

NET	0.98
Norgestimat	1.19
DRSP	1,64
DSG	1.82
GSD	1,86
CPA	1,88

**„Rate ratio“ für VTE: ohne KOK verglichen mit „PO“-Kontrazeption**

NET	0,59
DSG	1,12
LNG-IUS	0,90

**Andere Studien im Vergleich**

EURAS (Dinger JC, et al. Contraception 2007;75:344-354)

[Wird in der Öffentlichkeit (Presse etc ) nicht anerkannt da Firmen-Sponsoring]

Risiko für VTE:

DRSP	9,1	VTE/10.000 Fr/J
LNG	8,0	VTE/10.000 Fr/J
Keine Pille	2,3	VTE/10.000 Fr/J

Fall-Studie (Pearse HM, et al. Br J Clin Pharmacol 2005;60:98-102)

DRSP	13,7	VTE/10.000 Fr/J
------	------	-----------------

Vergleichs-Studie (Seeger JD, et al. Obstet Gynecol 2007;110:587-593)

DRSP	13	VTE/10.000 Fr/J
„andere“ Pillen	14	VTE/10.000 Fr/J

# Swissmedic schliesst Überprüfung der Antibabypillen ab

**22.10.09** - Antibabypillen, die den Wirkstoff Drospirenon enthalten, sind im Risikobereich der anderen auf dem Markt erhältlichen Präparate. Das Risiko für Frauen, eine venöse Thromboembolie zu bekommen, ist wie bei allen Antibabypillen im ersten Jahr der Einnahme am stärksten erhöht. Das sind die wichtigsten Ergebnisse der Überprüfung von kombinierten oralen Kontrazeptiva, die das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic aufgrund von zwei neuen internationalen Studien seit Juni dieses Jahres durchgeführt hat. Nach Auffassung der Swissmedic sollten kombinierte orale Kontrazeptiva deshalb nur nach sorgfältiger Abklärung durch den Arzt verschrieben werden.

Bei der Verschreibung von Antibabypillen, die den Wirkstoff Drospirenon enthalten und bei den Pillen der so genannten **3. Generation** sollten Risikofaktoren von venösen Thromboembolien, wie genetische Veranlagung, Übergewicht und Rauchen, besonders beachtet werden. Liegt ein Risikofaktor vor, empfiehlt Swissmedic eine nicht-hormonelle Verhütungsmethode.

Seit Mai 2009 werden die Risiken der Antibabypillen in den Schweizer Medien intensiv diskutiert. Swissmedic informierte auf ihrer Homepage über die wichtigsten Fakten zum Risiko venöser Thromboembolien (VTE)

<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/01095/index.html?lang=de>. Gemeinsam mit ihrem Human Medicines Expert Committee führte das Heilmittelinstitut eine Analyse der aktuellsten Daten und Studien zu den Risikofaktoren durch. Dabei wurden besonders zwei neue epidemiologische Studien aus Holland und Dänemark vom August 2009 unter die Lupe genommen, die über ein erhöhtes VTE-Risiko im Zusammenhang mit dem Wirkstoff Drospirenon berichteten. Die

Ergebnisse belegten, dass das Risiko mit steigendem Alter der Frau und höherem Östrogengehalt der Pille zunimmt. Im Direktvergleich wurde in beiden Studien gezeigt, dass Antibabypillen der

**3. Generation gegenüber denjenigen der 2. Generation ein rund 2-fach erhöhtes Risiko** aufweisen. Das Risiko, eine venöse Thromboembolie zu bekommen, liegt bei Einnahme von drospirenonhaltigen

Pillen etwas tiefer als bei denen der 3. Generation.

Nach Abschluss dieser aktuellen Überprüfung wird Swissmedic die Resultate in die Arzneimittelinformation aufnehmen. Diese Informationen weisen ausführlich auf die notwendigen Vorsichtsmassnahmen hin. Frauen, die hormonell verhüten wollen, sollten die Risiken mit ihrem Arzt ausführlich besprechen.

# Kontrazeption

Entwicklung neuer Präparate - Wie?

Beispiel

**Qlaira**

# Dienogest (I)

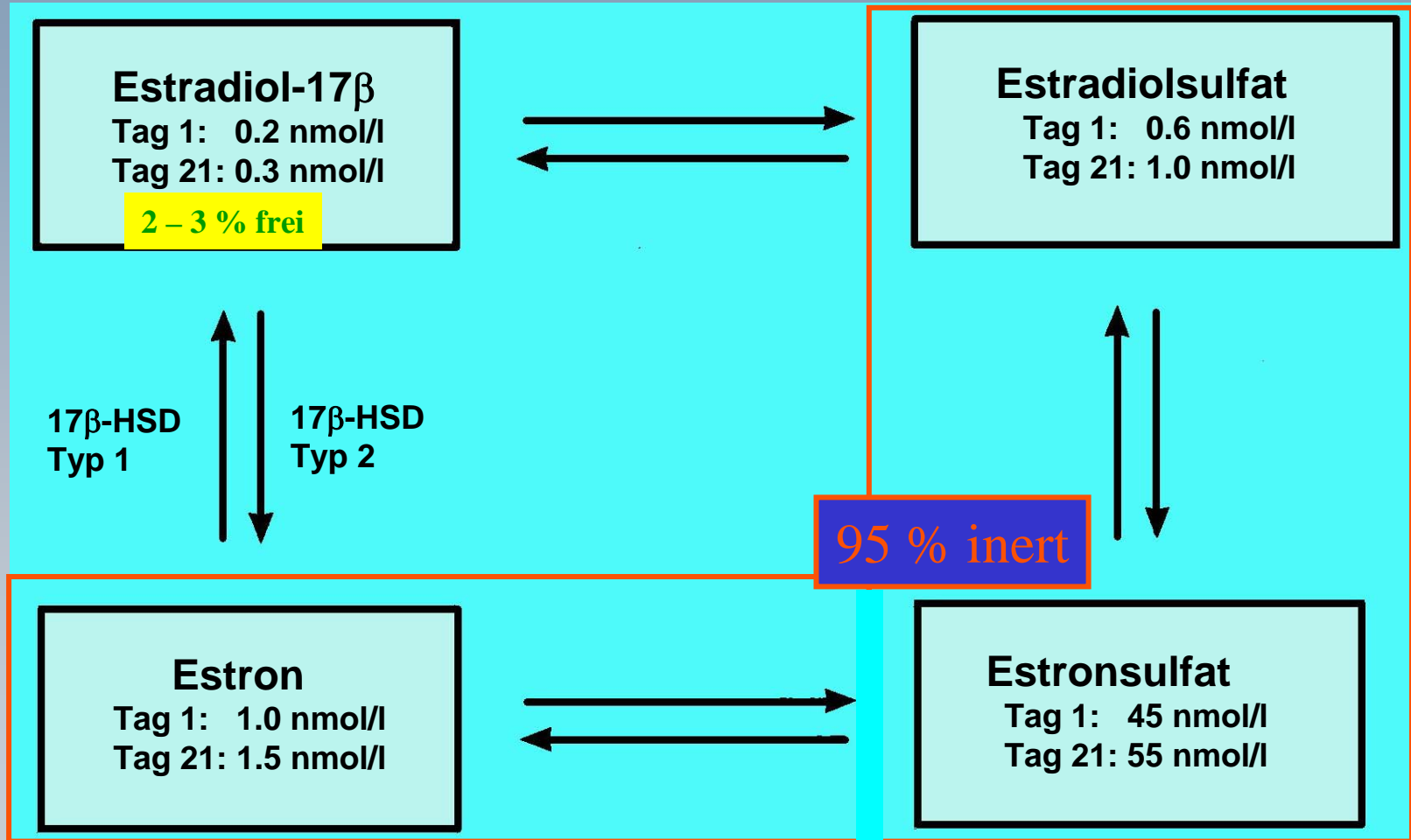
- kein Einfluss auf die Aktivität der Cytochrom- P450-Enzyme.
- Ovulationshemmdosis 1 mg/Tag.
- Transformationsdosis 6 mg/Zyklus.
- DNG induziert direkt die Apoptose von Granulosazellen im dominanten Follikel.
- Antiestrogene und **antiandrogene Wirkung**.
- Keine estrogene, androgene, glukokortikoide oder antimineralokortikoide Wirkung.

# Dienogest (II)

- Keine Bindung an SHBG oder CBG.
- 90% an Albumin gebunden. 10% freies Dienogest
- Bioverfügbarkeit 91%.
- Extensive Metabolisierung von DNG, nur 1% wird unverändert ausgeschieden. [grünes Gestagen ]
- Halbwertszeit ( $t_{1/2\beta}$ ) 9 - 11 h.

## Sonderstellung des Estradiols

Die wechselseitige Konversion zwischen Estradiol und seinen Metaboliten stellt einen **inerten Hormonspeicher** in der Zirkulation dar



Lindberg et al. 1989

# Einfluss von Östrogenen auf die Hämostase

(Überkreuz-Studie über 6 Wochen)

Parameter	2 mg E2-val	10 µg EE
Faktor VII (Antigen)	-	+ 13%**
Faktor-II-VII-X-Komplex	-	-
Faktor VIII (Aktivität)	-	+ 17%*
vW-Faktor (Antigen)	-	+ 17%*
Fibrinogen	-	-
Antithrombin III	- 9%*	- 14%**

\* P < 0,05

\*\* p < 0,01

**Es liegt also nahe**

**E-2-(Val)**

**mit**

**Dienogest**

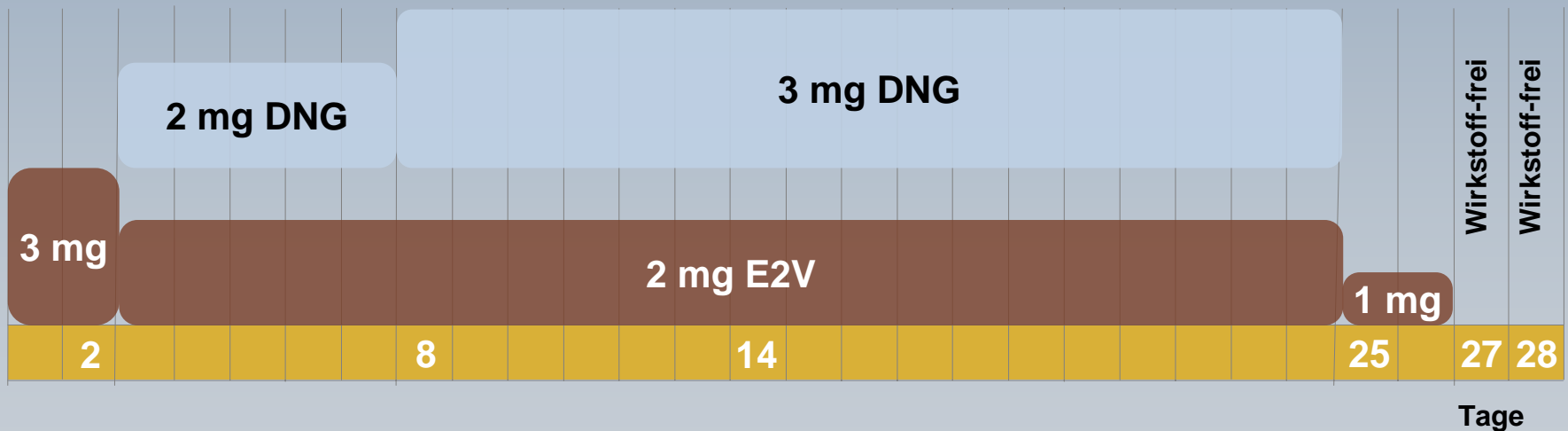
**zu kombinieren!**

**=**

**Qlaira**


# Dynamische Dosierung

- 26 wirkstoffhaltige Tabletten
- 22 Tage mit E2V/DNG (Tage 3–24)
- 4 Tage nur mit E2V (Tage 1–2 und 25–26)
- 2 Wirkstoff-freie Tabletten (Placebo, Tage 27–28)



nach: Lu et al. Obstet Gynecol 2007;109(4(Suppl.)):61S

# **Zusammenfassung (1)**(laut Hersteller aufgrund der Zulassungsstudien )

- **Erstes orales Kontrazeptivum, in dem natürliches Estradiol (E2) wirkt**
- **Dienogest – starke gestagene Wirkung am Endometrium**  
 **gut geeignet für Kombination mit Estradiol(valerat)**

## **Zusammenfassung (2)**(laut Hersteller aufgrund der Zulassungsstudien)

- **Dynamische Dosierung ermöglicht**
  - gute kontrazeptive Sicherheit und
  - gute Zykluskontrolle**bei fertilen Frauen jeden Alters**
- **Geringe Beeinflussung von Stoffwechsel- und Gerinnungsparametern**
- **Gute Verträglichkeit**
- **Anwenderinnen in hohem Maße „zufrieden“ bzw. „sehr zufrieden“**

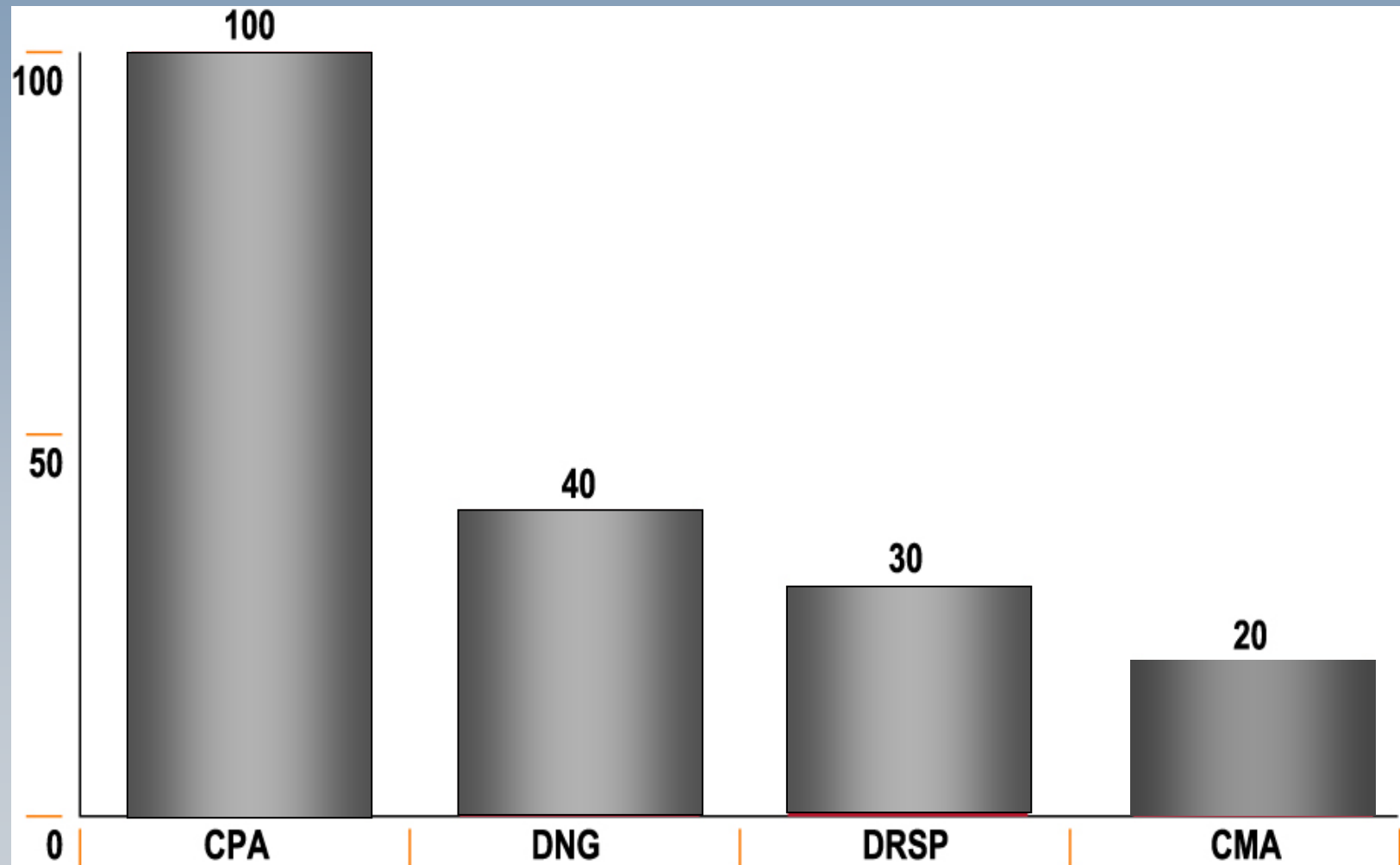
# Hormonale Wirkungsstärke der Gestagene

(TD = Transformationsdosis, OHD = Ovulationshemmdosis, AA = antiandrogene Aktivität)

Gestagen	TD (mg/Zyklus)	OHD (mg/Tag)	AA (%)
Progesteron	4200	300	
Chlormadinonacetat	25	1,7	30
Cyproteronacetat	20	1,0	100
Nomegestrolacetat	100	5,0	90
Dienogest	6	1,0	40
Norethisteron	120	0,4	
Norgestimat	7	0,2	
Levonorgestrel	5	0,06	
Desogestrel	2	0,06	
Gestoden	3	0,04	
Drospirenon	50	2,0	30

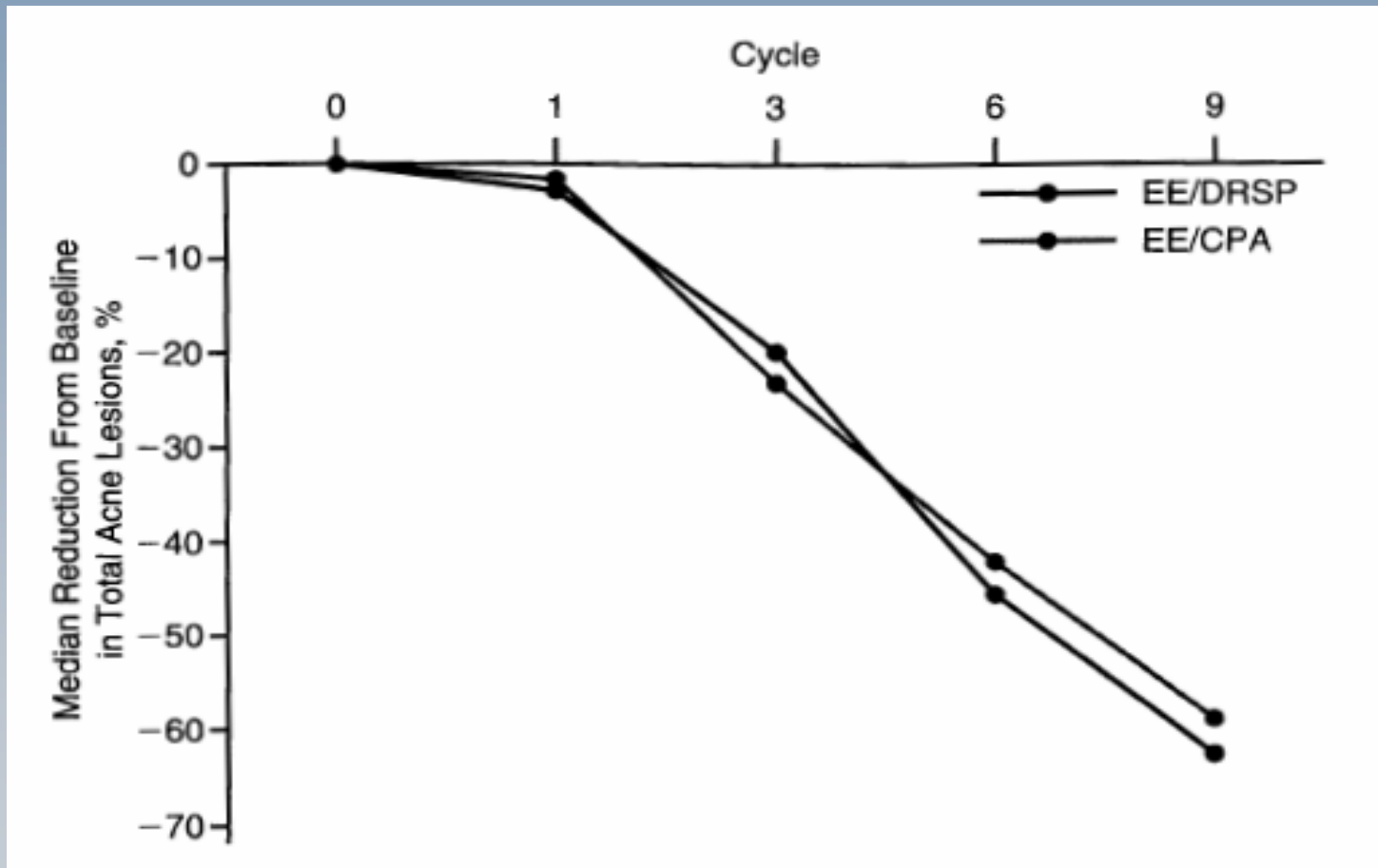
Nach Vortrag Kuhl 2009

# Relative Antiandrogenität im Rattenmodell



**Hershberger-Test**

# Akne-Läsionen mit EE/DRSP und EE/CPA



Van Vloten et al. , 2002

## Luderschmidt et al. 1997

# Wirkung einer Therapie mit 30 µg EE + 2 mg DNG versus 35 µg EE + 2 mg CPA über 6 Zyklen bei 35 Frauen mit schwerer Akne

- **Methodik:**

vor der Therapie, im 3. und 6. Zyklus Hautbiopsien, histologische Untersuchung und Messung der Fläche der Talgdrüsen

- FT -50%, A-diol-G -50%, DHEA-S -30%, SHBG +350% u. +550%

- **Besserung der Akne:**

	EE/DNG	EE/CPA
• 3. Zyklus	32%	23%
• 6. Zyklus	50%	35%

**Table 2**  
**Primary variables: percentage of change in lesion count from baseline to cycle 6 and percentage of patients with improvement of facial acne**

Variable	FAS			Per-protocol set		
	EE/DNG	EE/CPA	Placebo	EE/DNG	EE/CPA	Placebo
% change of inflammatory lesion count <sup>a</sup>	-65.6±29.9 (n=511)	-64.6±31.2 (n=526)	-49.5±41.0 (n=257)	-66.6±28.4 (n=446)	-65.2±29.2 (n=454)	-50.8±39.9 (n=215)
% change of total lesion count <sup>a</sup>	-54.7±26.3 (n=515)	-53.6±27.5 (n=528)	-39.4±33.6 (n=259)	-55.4±25.6 (n=446)	-54.3±26.7 (n=454)	-40.2±33.1 (n=215)
% of patients with improvement <sup>a, b</sup>	91.9 (n=477/519)	90.2 (n=480/532)	76.2 (n=199/261)	93.7 (n=418/446)	92.1 (n=418/454)	79.1 (n=170/215)

FAS=intent-to-treat population restricted to patients with intake of at least one tablet of the study medication. Per-protocol set=FAS excluding patients with major protocol deviations impacting on the primary efficacy variables. n=number of patients with observations both at baseline and cycle 6.

<sup>a</sup> p<.05 for superiority of EE/DNG to placebo and non-inferiority of EE/DNG to EE/CPA.

<sup>b</sup> Improvement as per the IGA in cycle 6.

**Danke für Ihre Aufmerksamkeit**

