

Dieter Christian Nitsche
Dr. med.

Ovarielle Hemmwirkung niedrigdosierter Kombinations- und Dreiphasenpräparate

Geboren am 01.06.1974 in Karlsruhe
Reifeprüfung am 17.05.1993 in Karlsruhe
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis SS 1999
Physikum am 25.08.1995 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Pforzheim
Staatsexamen am 16.11.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Rabe

Ziel der Studie: Die ovarielle Hemmwirkung verschiedener niedrigdosierter oraler Kontrazeptiva (OC), Kombinations- und Dreiphasenpräparate, wurde mittels vaginalsonographischer Befundung der Follikelreifung, deren Anzahl und Größe sowie des Auftretens von Follikelcysten, der Endometriumdicke und durch Bestimmung von Serum-Östradiol und –Progesteron analysiert.

Methode: Offene klinische Studie in einer frauenärztlichen Praxis mit gesunden Patientinnen vor der Menopause (Alter 15-51 Jahre), welche verschiedene niedrigdosierte OC über mindestens 3 Zyklen und bis zu 22 Jahre eingenommen haben. Die Studie umfaßt 238 Frauen mit Einnahme von Kombinationspräparaten (COC) (deutsche Handelsnamen), Cilest® (n=33) (35 µg EE, 250 µg Norgestimat), Femovan® (n=16) (30 µg EE, 75 µg Gestoden), Lovelle® (n=47) (20 µg EE, 150 µg Desogestrel), Marvelon® (n=59) (30 µg EE, 150 µg Desogestrel) und Microgynon® (n=83) (30 µg EE, 150 µg Levonorgestrel), sowie 91 Frauen mit Einnahme von Dreiphasenpräparaten, Pramino® (n=38) (35 µg EE, 180-250 µg Norgestimat) und Triquilar® (n=53) (30-40 µg EE, 50-125 µg Levonorgestrel). Den insgesamt 329 Fällen mit niedrigdosierten OC wurde eine Kontrollgruppe von 108 Frauen ohne OC-Einnahme gegenübergestellt. Die ovarielle Hemmwirkung wurde mittels Vaginalsonographie und Serum-Östradiol zwischen dem 10. und 12. (M1) sowie Vaginalsonographie, Serum-Östradiol und –Progesteron zwischen dem 16. und 18. (M2) Pillentag bzw. Zyklustag (bei der Kontrollgruppe) geprüft. Eine Wechselwirkung zwischen synthetischem Progestin und der Östradiol- und Progesteronanalyse konnte durch ELISA-Technik im pharmakologischen Bereich ausgeschlossen werden. Mittels Vaginalsonographie wurde die Anzahl und Größe der Follikel sowie die Dicke des Endometriums bestimmt.

Ergebnisse: Alle Daten sind als Medianwerte und Spannweiten (Min.-Max.) angegeben. Östradiol (pg/ml): Kontrolle: 82,5 (14-297) (M1) und 79 (18-392) (M2). Die Mediane der Kombinationspräparate liegen zwischen 6 und 15 (4-395) (M1) und 4 und 13 (4-411) (M2), die Mediane der Dreiphasenpräparate zwischen 9 und 15 (4-702) (M1) und 7,5 und 11 (4-518) (M2). Progesteron (ng/ml): Die Serum-Progesteronwerte von Pilleneinnahmerinnen sind 0,4 (90%-Perzentile), Median 0,1, (0,1-1,4), die der Kontrollgruppe 3,9 (0,1-25,9). Follikelverteilung und Follikelcysten: Kleine Follikel (0-4 mm) kommen bei Patientinnen mit Pilleneinnahme häufiger (Mediane 11-16 bei den beiden Messungen) vor als in der Kontrollgruppe (8 bzw. 9), im Gegensatz dazu sind Follikel bis zu 20 mm in der Kontrollgruppe weitaus häufiger. Follikelcysten (>20 mm) treten in 8% (M1) und 7% (M2) der Kontrollgruppe, in 11% (M1) bzw. 13% (M2) unter der Einnahme von

Dreiphasenpräparaten sowie in 2-6% (M1) und 0-6% (M2) unter der Einnahme von Kombinationspräparaten auf. Endometrium: Die Endometriumdicke (mm) beläuft sich bei der Kontrollgruppe auf 6,9 (3,1-13,7) bei M1 und 9 (3,3-15,5) bei M2. Unter den OC ergeben sich Dicken von 3,3-4,6 (1,7-11,0, M1) und 3,9-5,2 (1,7-10,6, M2).

Diskussionsergebnisse und Schlußfolgerung: Alle modernen niedrigdosierten OC hemmen die ovarielle Funktion und verhindern wirkungsvoll eine Ovulation, was anhand der unterdrückten Follikelreifung, Ovulation und Luteinisierung sowie weiterhin durch niedrigen Serum-Östradiol- und anovulatorischen Progesteronspiegel nachgewiesen wurde. Das Serum-Östradiol ist unter der Einnahme des levonorgestrelhaltigen Dreiphasen- und Kombinationspräparates z. T. signifikant höher als unter den anderen Präparaten. Die Endometriumdicke zeigt unter den Kombinations- und Dreiphasenpräparaten nahezu keine Unterschiede, weicht jedoch als dünnere Schicht signifikant vom Spontanzyklus ab. Nur unter norgestimathaltigen Präparaten bleibt das etwas höhere Endometrium gleich oder nimmt ab bis M2, bei allen anderen nimmt es im Zyklusverlauf zu.

Im Spontanzyklus wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Östradiolspiegelhöhe und Endometriumdicke sowie der präovulatorischen Anzahl großer Follikel >10 mm nachgewiesen. Auch unter niedrigdosierten OC entstehen große Follikel >10 mm Durchmesser im Spektrum von 2,1-25% des jeweiligen Kombinationspräparates und zwischen 13,2-17% bei Dreiphasenpräparaten. Die Anzahl dieser großen Follikel nimmt unter Kombinationspräparaten in der 2. Zyklushälfte eher ab, bei Dreiphasenpräparaten, die bei M2 auf deutlich höherem Niveau als die COC liegen, zeigen sich geringe Schwankungen. Die Follikel >10 mm korrelieren auch unter OC teilweise mit der Höhe des Östradiolspiegels. Die Progesteronspiegel unter OC zeigten sich ausnahmslos anovulatorisch (Median 0,1 ng/ml).

Unter der Einnahme von Dreiphasenpräparaten treten größere Follikelcysten häufiger auf als bei der Kontrollgruppe und den COC, bei Letzteren seltener als bei der Kontrollgruppe. Ein Prüfungsergebnis aus Sicht der klinischen Konsequenzen für die OC-Einnahme: Die ausnahmslos hohe kontrazeptive Sicherheit niedrigdosierter OC ist anhand der anovulatorischen Progesteronbefunde nachgewiesen, sowie Zyklusstabilisierung durch alle Präparate, Reduktion der Blutungsstärke (Median 1=schwache Blutung) bei den COC Lovelle® und Microgynon® und insbesondere der Blutungsdauer bei nahezu allen Präparaten durch ein flacheres Endometrium. Dadurch ergibt sich ein Hinweis auf eine carcinomprotektive Wirkung. Es zeigt sich eine ovarielle Suppression mit Reduktion der Anzahl der Follikelcysten bei niedrigdosierten Kombinationspräparaten.