

**Hormonale Kontrazeption mit einem Dienogest- haltigen Präparat-  
Ergebnisse einer 7- Jahres- Studie**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae ( Dr. med.)

Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich – Schiller-  
Universität Jena

von Bettina Julia Noack  
geboren am 08. 11. 1980 in Bautzen

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
--------------------	---

Abkürzungsverzeichnis	V
-----------------------	---

## **1) Einleitung**

1.1) Orale hormonale Kontrazeptiva	1
1.1.1) Geschichtliches	1
1.1.2) Methoden oraler Kontrazeption	1
1.2) Estrogene	2
1.3) Gestagene	5

<b><u>2) Ziele der Arbeit</u></b>	9
-----------------------------------	---

## **3) Material und Methoden**

3.1) Präparat	10
3.2) Aufbau der Studie	10
3.3) Zielparameter	11
3.4) Statistische und graphische Auswertung	12
3.5) Methodenübersicht	14
3.6) Methodenerläuterung	
3.6.1) Photometrie	17
3.6.2) Nephelometrie	17
3.6.3) Elektrophorese	17
3.6.4) Atomabsorptionsspektroskopie	18
3.6.5) Automatische Zellzählung	18
3.6.6) Präzipitation	18
3.6.7) Ionensensitive Elektrode	19

<b><u>4) Ergebnisse</u></b>	20
4.1) Apolipoproteine	
4.1.1) Apolipoprotein A1	21
4.1.2) Apolipoprotein A2	22
4.1.3) Apolipoprotein B	23
4.1.4) Apolipoprotein E	24
4.1.5) Quotient aus Apolipoprotein A1 und Apolipoprotein B	25
4.1.6) Quotient aus Apolipoprotein B und Apolipoprotein A	26
4.2) Serumlipide	
4.2.1) Gesamtcholesterin	27
4.2.2) Gesamt- High- Density- Cholesterin	28
4.2.3) High- Density- Lipoprotein 2	29
4.2.4) High- Density- Lipoprotein 3	30
4.2.5) Low- Density- Lipoprotein	31
4.2.6) Very- Low- Density- Lipoprotein	32
4.2.7) Quotient aus Gesamtcholesterin und High- Density- Lipoprotein	33
4.2.8) Triacylglyceride	34
4.3) Proteine im Serum	
4.3.1) Alpha2- Makroglobulin	35
4.3.2) Coeruloplasmin	36
4.3.3) Sexualhormonbindendes Globulin	37
4.4) Antioxidantien im Serum	
4.4.1) Malondialdehyd	38
4.4.2) Glutathionperoxidase	39
4.5) Ionen im Serum	
4.5.1) Eisen	41
4.5.2) Zink	42
4.6) Blutwerte	
4.6.1) Hämatokrit	43
4.6.2) Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration	44
4.6.3) Monozyten	45
4.7) Hormone im Serum	

4.7.1)	Ethinylestradiol	46
4.7.2)	Dienogest	47
4.8)	Blutungsverhalten	
4.8.1)	Beginn der Blutung	48
4.8.2)	Dauer der Blutung	49
4.8.3)	Stärke der Blutung	50
4.9)	Zyklusstörungen	51
4.10)	Körperliche Beschwerden	52

## **5) Diskussion**

5.1)	Fettstoffwechsel	53
5.1.1)	Apolipoproteine	53
5.1.1.1)	Apolipoprotein A	
5.1.1.1.1)	Apolipoprotein A1	54
5.1.1.1.2)	Apolipoprotein A2	56
5.1.1.2)	Apolipoprotein B	57
5.1.1.3)	Apolipoprotein E	59
5.1.2)	Serumlipide	
5.1.2.1)	Gesamtcholesterin	60
5.1.2.2)	Low- Density- Lipoprotein	61
5.1.2.3)	High- Density- Lipoprotein	62
5.1.2.4)	Very- Low- density- Lipoprotein	64
5.1.2.5)	Triacylglyceride	66
5.2)	Serumproteine	
5.2.1)	Alpha2- Makroglobulin	67
5.2.2)	Coeruloplasmin	68
5.2.3)	Sexualhormonbindendes Globulin	69
5.3)	Antioxidantien	72
5.3.1)	Malondialdehyd	73
5.3.2)	Glutathionperoxidase	74

5.4)	Ionen	
	5.4.1) Eisen	76
	5.4.2) Zink	78
5.5)	Hämatologische Parameter	79
5.6)	Zyklusverhalten	
	5.6.1) Blutungsverlauf	82
	5.6.2) Zyklusstörungen	83
	5.6.3) Auftretende Beschwerden	86
	5.6.4) Kontrazeptive Sicherheit	88
	<b><u>6) Zusammenfassung</u></b>	90
	<b><u>7) Literaturverzeichnis</u></b>	92
	<b><u>8) Anhang</u></b>	
	Ehrenwörtliche Erklärung	97
	Lebenslauf	98
	Danksagung	99

## Verzeichnis der Abkürzungen

n	Anzahl
Z	Zyklus
EE2	Ethinylestradiol
DNG	Dienogest
DSG	Desogestrel
LNG	Levonorgestrel
NETA	Norethisteronacetat
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
VLDL	Very- Low- Density- Lipoprotein
IDL	Intermediate- Density- Lipoprotein
LDL	Low- Density- Lipoprotein
HDL ( 2 und 3 )	High- Density- Lipoprotein ( 2 und 3 )
LCAT	Lecithin- Cholesterin- Acyl- Transferase
Beta- HMG- CoA- Reduktase	Beta- Hydroxy- Beta- Methylglutaryl- Coenzym A- Reduktase
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
mRNA	Messenger- Ribonukleinsäure
MCHC	Mittlere Korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
STH	Somatotropes Hormon
IGF 1	Insulinlike- Growth- Faktor 1

## Ziele der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht in der Auswertung und Diskussion der Langzeiteinflüsse des oralen Kontrazeptivum Valette der Firma Jenapharm auf das Zyklusverhalten und verschiedene Stoffwechselfparameter bei gesunden, fertilen Frauen. Bei Valette handelt es sich um eine Formulierung aus 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Dienogest, die zum derzeitigen Stand unter den oralen Kontrazeptiva in Deutschland marktführend ist.

Dabei richtet sich das Interesse sowohl auf die mit 0,03 mg Ethinylestradiol gering dosierte Estrogenkomponente, als auch auf das 1991 erstmals eingeführte und in Jena entwickelte Gestagen Dienogest ( Abb. 4 ).

Im Vordergrund steht die Betrachtung der Gestagenkomponente, deren Verträglichkeit und Einflüsse auf den Stoffwechsel zum ersten Mal in diesem Umfang und zum ersten Mal über den langen Zeitraum von sieben Jahren beobachtet wurden. Den Mittelpunkt bildet dabei die Untersuchung auf mögliche Eingriffe in den, oder Wechselwirkungen mit dem empfindlichen hormonellen Regelkreis und sich daraus möglicherweise ergebende Veränderungen. Es soll hier insbesondere auf die hohe gestagene Potenz und die antiandrogene Partialwirkung bei fehlender Beeinflussung weiterer Hormonrezeptoren eingegangen werden.

Zusätzlich soll untersucht werden, ob die geringe Estrogendosierung eine genügende und für die Anwenderin akzeptable Zyklusstabilität gewährleisten kann und Vorteile bezüglich des Nebenwirkungsspektrums mit sich bringt.

Des Weiteren sollen die Langzeiteffekte des Kombinationspräparats, die sich aus den Einflüssen beider Wirkkomponenten ergeben, demonstriert werden. Dabei liegt das Augenmerk besonders auf einer möglichen Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren über einen Ansatz an Lipidstoffwechsel, hämatologischem und antioxidativem System, da diese in der Vergangenheit häufig Gegenstand in kritischen Diskussionen über orale Kontrazeptiva waren.

# Einleitung

## *Orale hormonale Kontrazeptiva*

### **Geschichte**

Zu Beginn des letzten Jahrhunderts beobachteten Biochemiker im Tierversuch erstmals die kontrazeptive Wirkung ovarieller Hormone. 1934 gelang es dem Chemiker Adolf Butenandt das natürliche Gestagen Progesteron zu isolieren. In den vierziger Jahren des Zwanzigsten Jahrhunderts ermöglichte die Gewinnung eines Progesteronanalogen aus einer Jamswurzart durch Russell E. Marker den Beginn der Produktion großer Mengen an Gestagenen. Durch Modifikation in den folgenden fünfziger Jahren erwirkte man deren orale Bioverfügbarkeit und ebnete so den Weg für die erfolgreiche erste klinische Untersuchung unter Leitung von Gregory Pincus in Puerto Rico. Anschließend wurden zum ersten Mal 1957 in den USA gestagenhaltige Medikamente zur Behandlung von Zyklusstörungen eingesetzt. Im Jahr 1960 kam in den Vereinigten Staaten von Amerika mit der Einführung von Enovid, das nach heutigen Vorstellungen mit 0,15 mg Mestranol und 9,85 mg Norethynodrel außerordentlich hoch dosiert war, das erste Kombinationspräparat auf den Markt. Infolge auftretender Komplikationen und teilweise mangelnder kontrazeptiver Sicherheit etablierten sich in den folgenden Jahren zyklusnähere Kombinationspräparate aus Estrogenen und Gestagenen.

### **Methoden oraler Kontrazeption**

Die heutigen Möglichkeiten zur Empfängnisverhütung umfassen hormonale Kontrazeptiva als Tabletten, Depots oder Implantate, die intrauterine Kupferspirale, Barrieremethoden wie Spermizide oder Kondome, die so genannten natürlichen Methoden, wie beispielsweise die tägliche Temperaturmessung, sowie die Sterilisierung einer der beiden Partner.

Das Wirkprinzip oraler Kontrazeptiva basiert auf der Zufuhr synthetischer weiblicher Effektorhormone in Form von Estrogenen und Gestagenen. Diese verhindern über eine negative Rückkopplung im natürlichen hormonellen Regelkreis an Hypothalamus und Hypophyse, die Inkretion von Gonadoliberinen und Gonadotropinen und damit die Follikelreifung und die Ovulation. Des weiteren beeinflussen sie in der Peripherie durch Senkung der Sekretion und Zilienaktivität die

Tubenmotilität, steigern die Viskosität des Zervixschleims und bewirken eine Atrophie des Endometrium mit verkürzter Proliferations- und verlängerter Sekretionsphase. Orale Kontrazeptiva sind als estrogen- und gestagenhaltige Kombinationspräparate mit peripherer und zentraler Wirkung und als gestagenhaltige Monopräparate mit peripherer Wirkung verfügbar. Die Kombinationspräparate werden weiter in Einphasenpräparate und Zweiphasenpräparate unterschieden. Erstere enthalten an jedem Einnahmetag ein Gestagen und ein Estrogen, entweder als Einstufenpräparat in konstanter Dosis oder als Zwei- oder Dreistufenpräparat mit im Zyklus ansteigender Gestagenkonzentration und sich verändernder Estrogenmenge. Die Zweiphasenpräparate beinhalten zu Zyklusbeginn lediglich ein Estrogen und werden erst ab der Zyklusmitte durch ein Gestagen ergänzt. Die Kombinationspräparate werden pro Zyklus jeweils für einen Zeitraum von 21 oder 22 Tagen eingenommen. Danach schließt sich ein sieben- beziehungsweise sechstägiges einnahmefreies Intervall an, in welchem nach zwei bis drei Tagen die Abbruchblutung einsetzt. Im Gegensatz dazu werden Monopräparate kontinuierlich eingenommen und rufen ein unregelmäßiges Blutungsmuster hervor [41]. Aufgrund ihrer ausschließlich peripheren Wirkung unterliegen sie mit einem Pearl-Index von 1 bis 3 Schwangerschaften pro 100 Anwenderjahren den Kombinationspräparaten, welche je nach Präparat einen Pearl-Index von 0,2 bis 0,9 erzielen.

Orale Kontrazeptiva müssen neben ihrer empfängnisverhütenden Wirkung weiteren therapeutischen Ansprüchen genügen. Die Grundlage für ein erweitertes Indikationsspektrum stellen dabei agonistische oder antagonistische Wirkungen an anderen Hormonrezeptoren dar. So finden orale Kontrazeptiva mit solchen speziellen Eigenschaften bei Androgenisierungserscheinungen, Hyper- und Dysmenorrhoe, ovulationsassoziiertem Mittelschmerz, prämenstruellem Syndrom, funktionellen Ovarialzysten, Endometriose, Uterus myomatosis und Mastopathien Anwendung.

## ***Estrogene***

Bei den Estrogenen handelt es sich um weibliche Steroidhormone, die aus einem Sterangerüst mit 18 Kohlenstoffatomen bestehen.

Die Biosynthese der Estrogene erfolgt ausgehend von der Substanz Cholesterin in den Thecazellen des Graafschcn Follikel, im Corpus luteum, in der Plazenta, im

Fettgewebe, in der Nebennierenrinde und in den Testes. Durch oxidative Verkürzung der Cholesterinseitenkette entstehen die Stoffe Pregnenolon oder Progesteron, die während einer anschließenden vollständigen Entfernung der Kette durch Oxidation in Dehydroepiandrosteron bzw. Androstendion umgewandelt werden. Aus den durch Reduktion entstandenen Androgenen Androstendiol und Testosteron werden im Folgenden durch Abspaltung der Methylgruppe vom Kohlenstoffatom 19 und Aromatisierung des Ringes A, katalysiert durch das Enzym Aromatase, die Estrogene Estradiol und Estron. Estradiol ist das physiologisch vorkommende Estrogen mit der höchsten biologischen Aktivität. Es wird in der Leber zunächst in die weniger aktiven Hormone Estron und Estriol umgewandelt, danach an Schwefel- oder Glucuronsäure gekoppelt und schließlich in dieser wasserlöslichen Form über die Niere eliminiert.

Estrogene erfüllen im weiblichen Organismus eine Vielzahl, in genitale und extragenitale unterteilbare, der körperlichen Entwicklung und Reproduktion zugrunde liegenden Funktionen. Unter den ersteren subsummiert man die Follikelreifung, den als Hohlwegeffekt bezeichneten positiven Rückkopplungseffekt auf die präovulatorische LH-Ausschüttung, eine gesteigerte Tubenmotilität, die Proliferation des Endometrium in der ersten Zyklushälfte, eine erhöhte Kontraktilität des Myometrium, die vermehrte Sekretion eines verstärkt spinnbaren Zervixsekret und eine mit Glykogeneinlagerung verbundene Zunahme des Vaginalepithel. Die extragenitalen Estrogeneffekte umfassen Stoffwechselwirkungen, wie eine gesteigerte Natrium- und Wasserretention, eine auf der Zunahme der Faktoren I und VIII basierende erhöhte Gerinnungsneigung, Schluss der Epiphysen und Hemmung der Osteoklastentätigkeit.

Im Widerspruch zu den Anforderungen oraler hormonaler Verhütung unterliegen die natürlichen Estrogene einem starken First-Pass-Effekt in der Leber. Ethinylestradiol ist ein synthetisches Estrogen, das Bestandteil vieler oraler Kontrazeptiva ist (Abb. 1).

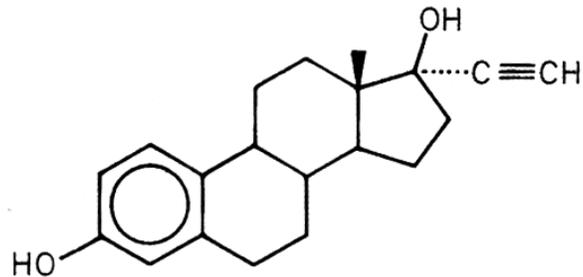


Abb. 1: Ethinylestradiol

Sein Vorteil gegenüber dem potentesten natürlichen Estrogen Estradiol stellt die bei oraler Anwendung höhere biologische Wirksamkeit dar. Diese beruht zum einen auf dem fehlenden Angriff durch die 17 Beta- Dehydrogenase, aufgrund der Ethinylgruppe in 17 Alpha- Position, wodurch die Umwandlung in das nur schwach wirksame Estron unterdrückt wird. Eine weitere Ursache besteht in der irreversiblen Hemmung dieses Enzyms durch die Reaktion, mit der von P450- Monooxygenasen oxidierten Ethinylgruppe des Ethinylestradiol. Die daraus resultierende limitierte Metabolisierung des Ethinylestradiol führt zu dessen längerer Verweildauer und höherer Konzentration in den Zellen des Endometrium. Die Resorption des Ethinylestradiol erfolgt rasch im Magen und Dünndarm, wobei es sowohl bei der Passage der Dünndarmmucosa, als auch der des Leberparenchym, zu einer starken First- Pass- Metabolisierung kommt, welche die Bioverfügbarkeit auf 38 bis 48 % begrenzt. Die anteilig größte Bedeutung kommt der Konjugation zu Ethinylestradiol-3- Sulfat zu, welches neben hydroxylierten Metaboliten, wie 2- Hydroxy- Ethinylestradiol oder 4- Hydroxy- Ethinylestradiol, den größten Anteil im Serum ausmacht. Es fungiert dabei als wichtige biologische Reserve des Ethinylestradiol, da es in den Zielzellen, oder durch darmständige Bakterien im Rahmen eines enterohepatischen Kreislaufs, in dieses zurückverwandelt werden kann.

Im Serum erscheint das Ethinylestradiol zu 98,5 % und mit geringer Affinität in Bindung an Albumin, während die verbleibenden 1,5 % in freier, ungebundener Form vorliegen. Die höchsten Konzentrationen treten zwischen 1 und 2 Stunden nach der oralen Applikation auf und liegen bei alleiniger Ethinylestradiolapplikation von 0,03 mg zwischen 60 und 100 pg/ml. Diese Werte schwanken aufgrund interindividueller Unterschiede Einfluss nehmender Faktoren wie Alter, Ernährung, Gewicht oder Konsum von Genussmitteln. Zusätzlich zeigen die Serumkonzentrationen des Ethinylestradiol im Verlauf eines Anwendungszyklus, eine auf der Hemmung der Metabolisierung beruhenden Zunahme, die zwischen dem 7. und 10. Einnahmetag ein steady state erreicht. Die Wirkungen des Ethinylestradiol entsprechen denen der natürlichen Estrogene, ausgenommen der deutlich stärkeren hepatischen Wirkung, welche auf einer hohen portalen Konzentration des Ethinylestradiol beruht. Die Elimination des Ethinylestradiol aus dem Serum erfolgt während der Alphaphase durch die Verteilung in verschiedene Zielorgane und während der Betaphase durch die Elimination aus dem Organismus. Die Inaktivierung des Ethinylestradiol beruht im Wesentlichen auf der Bindung so genannter Catecholestrogene, wobei in abnehmender Häufigkeit 2-Hydroxy-Ethinylestradiol, 4-Hydroxy-Ethinylestradiol, 6-Alpha-Ethinylestradiol und 16-Beta-Ethinylestradiol entstehen. Anschließend werden diese Metabolite an der 3-Hydroxy- oder 17-Beta-Hydroxy-Gruppe konjugiert und zu etwa 60 % mit dem Urin als Glucuronide und zu etwa 40 % mit dem Stuhl als Sulfate ausgeschieden.

## **Gestagene**

Gestagene sind eine Gruppe von Hormonen, deren Wirkungen, mit denen des physiologisch im weiblichen Organismus vorkommenden Progesteron, vergleichbar sind.

Progesteron ist ein Steroidhormon, das während der Sekretionsphase des weiblichen Zyklus vom Corpus luteum und während der Schwangerschaft von der Plazenta gebildet wird. Seine Serumkonzentration unterliegt zyklusabhängigen Schwankungen und führt im Zusammenwirken mit den Estrogenen zur Regulation der Reproduktion. Dabei zielen die Progesteronwirkungen darauf, die Nidation der Zygote zu fördern und eine eingetretene Schwangerschaft zu erhalten. Es bewirkt die sekretorische Transformation des Endometrium mit Glykogeneinlagerung, eine Ruhigstellung des

Myometrium, eine Abnahme von Tubenmotilität und –sekretion und eine Engstellung des unter Progesteroneinfluss mit zähem Schleim ausgekleideten Muttermundes. Zusätzlich resultiert aus den Effekten körpereigener Gestagene eine verstärkte Abschilferung vaginaler Epithelzellen, eine Stimulation der tubulo-alveolären Brustentwicklung, ein Anstieg der basalen Körpertemperatur um circa 1°C sowie verschiedene Stoffwechseleränderungen.

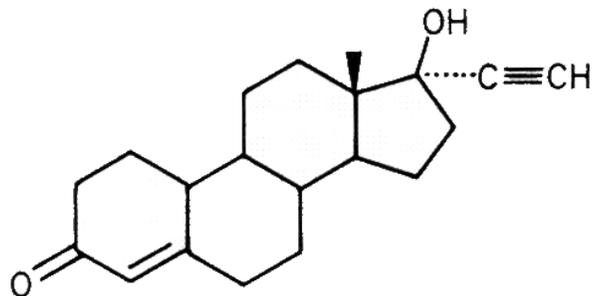


Abb. 2: Nortestosteronderivat Norethisteron

Synthetische Gestagene leiten sich entweder vom 17-alpha-Hydroxyprogesteron oder vom Testosteron ab, da das natürliche Progesteron per os nicht bioverfügbar ist. Die Ursache liegt darin, dass durch die enterale Mucosa zunächst eine Resorption erfolgt, das Progesteron in der Leber aber rasch zu Pregnan-3,20-diol metabolisiert wird und nach einer anschließenden Kopplungsreaktion als Glucuronid renal eliminiert wird. Die erfolgreiche Umgehung dieses First-Pass-Effekts und die daraus resultierende orale Bioverfügbarkeit gelingt bei den 17-alpha-Hydroxyprogesteronderivaten durch die Modifizierung des Kohlenstoffatoms in Position 6 des Ringes B und bei den Testosteronabkömmlingen, wie zum Beispiel Norethisteron ( Abb. 2), durch Einführung eines Ethinylsubstituenten in Alphastellung an das Kohlenstoffatom 17.

Die Synthese des potenten Gestagens Dienogest ( Abb. 3 ) geht von 19-Nortestosteron aus.

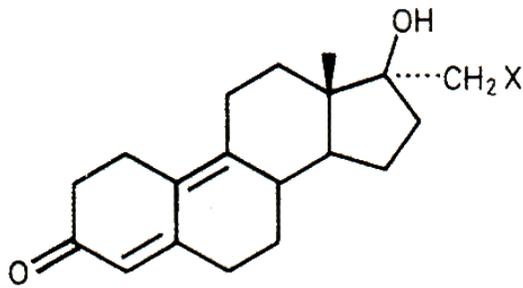


Abb. 3: Dienogest

Infolge der Anheftung einer  $\text{CH}_2\text{CN}$ -Gruppe an die Position 17 des Sterangerüsts und der Bildung einer Doppelbindung in der 9(10)-Position gelang es zum einen den peroralen Einsatz und zum anderen einen starken Wirkungsanstieg zu gewährleisten [32]. Des Weiteren verfügt Dienogest über eine Reihe von Eigenschaften, welche es für verschiedene therapeutische Indikationen qualifizieren. Es bindet mit mäßiger Affinität an die Progesteronrezeptoren, wobei die Voraussetzung für diese Interaktion die 3-Oxo-Struktur und das Vorliegen eines ebenen Ringsystems ist. Es besitzt schwache östrogene und keine anti-östrogenen Wirkungen und führt daher in Kombination mit Estrogenen weder zur Verstärkung noch zur Reduktion derer Effekte. Dienogest hat keine androgenen und anabolen Eigenschaften und ist das einzige 19-Nortestosteronderivat mit antiandrogenem Spektrum, was insbesondere bei Frauen mit Androgenisierungserscheinungen von Vorteil sein kann. Zudem zeigt es schwache antigluco corticoide und fehlende glucocorticoide Wirkungen. Die mangelnde Wechselwirkung des Gestagen mit anderen Steroidrezeptoren wird insbesondere der, durch die 17- $\alpha$ -Cyanomethylgruppe verursachten, Rezeptorselektivität zugeschrieben [16]. Es unterliegt keiner Bindung an Sexualhormon-bindendes Globulin oder Corticoid-bindendes Globulin, sondern ist mit geringer Affinität zu 80 % an Albumin gebunden. Daher scheint es keinen verdrängenden Einfluss auf Estrogene, Androgene und Corticoide aus ihrer Proteinbindung auszuüben. Außerdem tritt Dienogest nicht mit den hepatischen P-450-Cytochromen in Wechselwirkung [4] und greift so nicht in den Metabolismus anderer Sexualsteroiden ein. Die absolute Bioverfügbarkeit von Dienogest liegt bei 91,8% und in Kombination mit Ethinylestradiol bei 96,2% und führt nach 1,9 Stunden zum maximalen Wirkspiegel [15]. Im Verlauf der oralen Anwendung von Dienogest lässt sich eine Zunahme der Bioverfügbarkeit um etwa 30 % beobachten, die wahrscheinlich durch eine Inhibition der Metabolisierung durch Estrogene

hervorgerufen wird. Der freie, nicht proteingebundene Anteil dieses Gestagen ist im Vergleich mit anderen Sexualhormonen sehr groß und beträgt etwa 10 %. Die wesentliche Ursache dieses Effekts beruht auf der, durch das 4,9- Dien- System bedingten, Bindungsinhibition an Steroidhormon- bindende Proteine [16]. Dienogest wird nach einer, in der Hauptsache Hydroxylierungsreaktionen ( Abb. 4) umfassenden, Biotransformation mit einer Eliminationshalbwertszeit von 10,7 Stunden renal aus dem Körper ausgeschieden. Die Abbaureaktionen des Dienogestmoleküls bestehen aus Hydroxylierungsreaktionen, der Reduktion der 3-Oxogruppe, der Aromatisierung von Ring A, der Bildung weiterer Doppelbindungen im Steroidgerüst und dem Abbau der Cyanomethylseitenkette unter Freisetzung von Stickstoff [14].

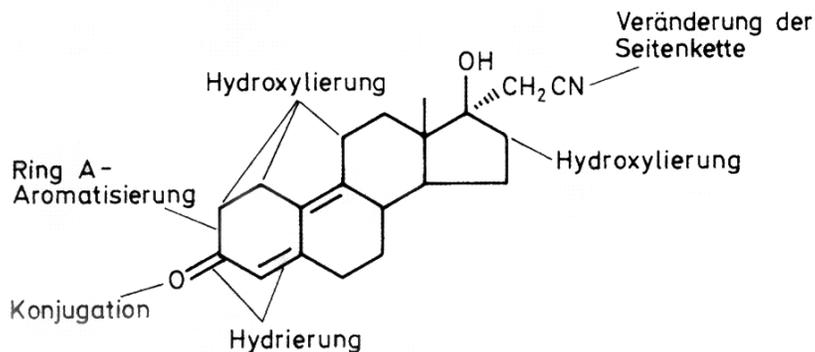


Abb. 4: Biotransformation von Dienogest

Dienogest hemmt ab einer täglichen Dosis von 1,0 mg die Ovulation. Dies ist auf eine direkte Wirkung am Ovar zurückzuführen, da Dienogest keinen senkenden Einfluss auf die mittleren LH- und FSH- Konzentrationen besitzt.

## **Material und Methoden**

### ***Präparat***

Das Präparat Valette der Firma Jenapharm ist ein Einphasen- und Einstufenpräparat zur oralen hormonalen Empfängnisverhütung. Es enthält pro Dragee 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Dienogest. Es wird über eine Dauer von 21 Tagen eingenommen. Danach schließt sich ein siebentägiges einnahmefreies Intervall an, in welchem die Abbruchblutung einsetzt.

### ***Aufbau der Studie***

In der Zeit von November 1993 bis Dezember 2000 erfolgte in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Friedrich- Schiller- Universität Jena die Aufnahme von 98 Frauen in eine Anwendungsbeobachtung über das Präparat Valette. Es handelt sich dabei um die erste, über eine Dauer von 7 Jahren durchgeführte klinische Langzeituntersuchung, über die enthaltene Gestagenkomponente Dienogest und umfasst dabei den Zeitraum von der Markteinführung des Präparats Valette bis zu dessen Etablierung als Marktführer oraler Kontrazeptiva.

Patientinnen, die kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Thrombembolien, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Hypertonie, Leber- und Nierenerkrankungen oder hormonabhängige Tumoren aufwiesen, wurden nicht in die Anwendungsbeobachtung involviert. Von den 98 Frauen handelte es sich bei 15 Frauen um Raucherinnen. Der mögliche Einfluss des Rauchens wurde bei der Auswertung und Diskussion der Ergebnisse berücksichtigt. Die Frauen begannen im Alter zwischen 18 und 50 mit der Einnahme von Valette und setzten sich sowohl aus Erstanwenderinnen als auch aus Frauen, die vorher fast ausnahmslos mit Certostat verhütet hatten, das bei gleicher Zusammensetzung wie Valette Ethinylestradiol in der damals noch üblichen Dosierung von 0,05 mg enthielt, zusammen. Letztere begannen nach einem als Wash- out- Zyklus bezeichneten einnahmefreien Intervall mit der Anwendung.

Da ein Teil der Patientinnen vorher mit einem anderen Präparat verhütet hatte und sich eine Unterbrechung der oralen Kontrazeption nicht mit den Interessen der

jeweiligen Frauen vereinbaren ließ, erfolgte die erste Blutentnahme in der gynäkologischen Poliklinik der Friedrich- Schiller- Universität Jena erst im dritten Zyklus nach dem Anwendungsbeginn von Valette. Nach dieser Zeit konnten Veränderungen, die durch die Neuanwendung oder den Dosiswechsel von einem anderen Präparat verursacht wurden, als vernachlässigbar betrachtet werden. Anschließend folgte eine regelmäßige Erhebung der Zielparameter in Abständen von jeweils 6 Zyklen, so dass Ende 2000 die Ergebnisse von insgesamt 3720 Anwendungszyklen vorlagen. Die Probandinnen wendeten Valette im arithmetischen Mittel 37,96 Zyklen und mit einem Median von 27 Zyklen an. Dabei lag das Minimum der beobachteten Einnahme bei 3 und das Maximum bei 87 Zyklen.

### ***Zielparameter***

Während der in Abständen von 6 Zyklen durchgeführten Konsultationen erfolgten jeweils gynäkologische Anamnese und Untersuchung sowie Blutentnahmen zur klinisch- chemischen Untersuchung der vorgegebenen Zielparameter. Bei deren Auswahl wurden sowohl Routinewerte als auch bis dahin in Bezug auf orale Kontrazeptiva nur selten untersuchte Parameter, wie zum Beispiel der Antioxidantienstatus, berücksichtigt. Die Anamnese beinhaltete Fragen nach Blutungsbeginn, -dauer und -stärke, Zyklusstörungen, körperlichen und psychischen Beschwerden und Veränderung von eventuell vor Anwendungsbeginn vorhandenen Androgenisierungserscheinungen.

Während der körperlichen Untersuchung erfolgte die Bestimmung der Vitalparameter Herzfrequenz und Blutdruck sowie von Gewicht und Body- Mass- Index.

Gleichzeitig wurden die folgenden insgesamt 104 labormedizinischen Parameter zur Untersuchung einer eventuellen Beeinflussung durch das dienogesthaltige Präparat Valette erhoben.

Hormone: Ethinylestradiol (Serum), Dienogest ( Serum und Speichel)

Apolipoproteine: Apolipoproteine A1, A2, B, E (Serum), Quotient aus Apolipoproteinen A1 und B, Quotient aus Apolipoproteinen B und A1

Lipide:	Alpha-, Präbeta- und Betafraktion, Gesamtcholesterin, Gesamt-HDL, HDL 2 und HDL 3 , LDL, Lp (a), VLDL, Triglyzeride, Quotienten aus Gesamtcholesterin und HDL und aus LDL und HDL ( alle im Serum)
Proteine:	Gesamteiweiß, Präalbumin und Albumin, Alpha1- Mikroglobulin, Alpha1- saures Glykoprotein, Alpha1- Antitrypsin, Alpha2- Makroglobulin, Beta2- Mikroglobulin , CRP, Coeruloplasmin, Creatinin, Properdin Faktor B , Retinolbindendes Protein, Sexualhormonbindendes Globulin, Transferrin (alle im Serum); sowie Eiweiß, Alpha2- Makroglobulin, Beta2- Mikroglobulin und Transferrin ( alle im Urin), Komplementfaktoren 3 und 4, Kappa- und Lambdaleichtketten, Immunglobuline A, G und M ( alle im Serum), Immunglobulin G ( Urin)
Enzyme:	ASAT, ALAT, Gamma- GT, Alkalische Phosphatase, LAP (alle im Serum)
Antioxidantien:	Glutathion ( Vollblut), Glutathionperoxidase ( Serum, Speichel, Urin), Superoxiddismutase ( Vollblut), Malondialdehyd ( Serum, Speichel, Urin)
Ionen:	Calcium (Speichel, Urin), Eisen ( Serum, Vollblut, Urin), Kalium (Speichel), Kupfer ( Serum, Vollblut), Magnesium ( Serum, Vollblut, Speichel, Urin), Natrium (Speichel), Selen ( Serum, Vollblut, Urin), Zink ( Serum, Vollblut, Urin, Speichel)
Vitamine:	Vitamin A, Vitamin C, Vitamin E ( alle im Serum)
Hämatologie:	BSG nach 1h, BSG nach 2h, Hämatokrit, Hämoglobin, MCHC, Haptoglobin , Hemopexin, Fibrinogen, Fibronectin, Plasminogen ( bis Ende 1997), Antithrombin III, Thrombozyten, Leukozyten, Eosinophile und Neutrophile ( stab- und segmentkernige)

Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten, Erythrozyten und Leukozyten ( beide im Harnsediment)

### ***Statistische und graphische Auswertung***

Die Parameter des Blutungsverhaltens wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten erfasst und im Falle von Zyklusstörungen und Missempfindungen um mögliche andere Induktoren korrigiert. Die graphische Aufbereitung erfolgte nach zwei verschiedenen Verfahren: die relativen Häufigkeiten des Tages des Blutungsbeginns und des Verhaltens der Blutungsstärke unter Valette wurden anhand von Kreisdiagrammen, die der Blutungsdauer sowie der Zyklusstörungen und Missempfindungen durch Balkendiagramme dargestellt.

Die klinisch- chemischen und vitalen Parameter wurden abhängig vom Zeitpunkt der Bestimmung nach Anwendungsbeginn in Gruppen im Abstand von jeweils 6 Zyklen zusammengefasst. Von den jeweiligen Werten aller Probandinnen wurden sowohl die absoluten Häufigkeiten, als auch die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt. Im Anschluss daran erfolgte die Prüfung der Signifikanz gegenüber Zyklus 3 mit Hilfe des einseitigen T- Tests nach Student für abhängige Stichproben auf dem Niveau 0,05. Die arithmetischen Mittelwerte wurden in Liniendiagrammen dargestellt und die dazugehörigen Standardabweichungen jeweils nach oben und unten abgetragen. Bei vorhandener Signifikanz gegenüber Zyklus 3 erfolgte eine gesonderte Kennzeichnung des entsprechenden Wertes.

## ***Methodenübersicht***

<b>Stoffgruppe</b>	<b>Parameter</b>	<b>Methode</b>
<b>Proteine</b>	Albumin	Nephelometrie
	Alpha1-saures Glykoprotein	Nephelometrie
	Alpha2- Makroglobulin	Nephelometrie
	Beta2- Mikroglobulin	Nephelometrie
	C 3	Nephelometrie
	C 4	Nephelometrie
	Coeruloplasmin	Nephelometrie
	Creatinin	Photometrie
	CRP	Nephelometrie
	Fibrinogen	Nephelometrie
	Fibronectin	Nephelometrie
	Gesamtprotein	Photometrie
	Haptoglobin	Nephelometrie
	Hemopexin	Nephelometrie
	Präalbumin	Nephelometrie
	Properdin Faktor B	Nephelometrie
	Retinolbindendes Protein	Nephelometrie
	SHBG	Photometrie
	Transferrin	Nephelometrie
	Immunglobulin A	Nephelometrie
Immunglobulin G	Nephelometrie	
Immunglobulin M	Nephelometrie	
Kappa- Leichtketten	Nephelometrie	
Lambda- Leichtketten	Nephelometrie	
<b>Antioxidantien</b>	Glutathionperoxidase	Photometrie
	Glutathion	Photometrie
	Malondialdehyd	Luminometrie

	Superoxiddismutase	Photometrie
<b>Apolipoproteine</b>	Apolipoprotein A1	Nephelometrie
	Apolipoprotein A2	Nephelometrie
	Apolipoprotein B	Nephelometrie
	Apolipoprotein E	Nephelometrie
	Apolipoprotein A1/B	Berechnung
	Apolipoprotein B/A	Berechnung
<b>Lipide</b>	Alphafraktion	Elektrophorese
	Betafraktion	Elektrophorese
	Präbetafraktion	Elektrophorese
	Gesamtcholesterin	Photometrie
	Gesamtcholesterin/HDL	Berechnung
	HDL 2	Berechnung
	HDL 3	Ausfällung mit Polyäthylenglykol
	Gesamt-HDL	Ausfällung mit Polyäthylenglykol
	LDL	Elektrophorese und Berechnung
	LDL/HDL	Berechnung
	Lp(a)	Nephelometrie
	Triglyzeride	Photometrie
	VLDL	Polyanionenfällung
<b>Enzyme</b>	ALAT	Photometrie
	Alkalische Phosphatase	Photometrie
	ASAT	Photometrie
	Gamma-GT	Photometrie
	LAP	Photometrie
<b>Hämatologie</b>	Antithrombin III	Photometrie
<b>und Gerinnung</b>	BSG 1h	Sedimentation
	BSG 2h	Sedimentation
	Eosinoph. Granulozyten	Automatische Zellzählung
	Hämatokrit	Zentrifugation
	Hämoglobin	Enzymatische Umsetzung und Photometrie
	Leukozyten	Automatische Zellzählung

	Lymphozyten	Automatische Zellzählung
	MCHC	Berechnung
	Monozyten	Automatische Zellzählung
	Segmentk. Neutroph. Granulozyten	Automatische Zellzählung
	Stabk. Neutroph. Granulozyten	Automatische Zellzählung
	Thrombozyten	Automatische Zellzählung
<b>Ionen</b>	Calcium	Atomabsorptionsspektroskopie
	Eisen	Atomabsorptionsspektroskopie
	Kalium	Atomabsorptionsspektroskopie
	Kupfer	Atomabsorptionsspektroskopie
	Magnesium	Atomabsorptionsspektroskopie
	Natrium	Atomabsorptionsspektroskopie
	Selen	Atomabsorptionsspektroskopie
	Zink	Atomabsorptionsspektroskopie

## ***Methodenerläuterung***

### **Photometrie**

Die Photometrie ist ein Verfahren zur Konzentrationsbestimmung, das auf dem Lambert-Beerschen-Gesetz basiert, welches besagt, dass die Konzentration eines gelösten Stoffes und die Extinktion einander proportional sind. Dabei strahlt sichtbares oder ultraviolettes Licht einer Lichtquelle zunächst durch eine Blende und einen Monochromator, der das Filtern enger Wellenlängengebiete ermöglicht. In der Folge fällt das Licht durch eine, die zu bestimmende Konzentration enthaltende Meßküvette. In Abhängigkeit von der enthaltenen Konzentration werden Anteile des Lichtes absorbiert, was als Extinktion, das heißt als Verhältnis zu ein- und ausfallender Lichtintensität von einem Photoempfänger registriert wird. Anschließend wird dieser Vorgang durch einen Verstärker und eine Anzeige sichtbar gemacht. Die Photometrie kann in Form einer kinetischen Messung oder einer Endpunktmessung durchgeführt werden.

### **Nephelometrie**

Die Nephelometrie ist eine zu den photometrischen Verfahren zählende quantitative Methode, die auf der Messung der Trübung von Gasen und Flüssigkeiten beruht. Hierbei wird die einfallende Primärstrahlung an den zu messenden Partikel, wie zum Beispiel Antigen-Antikörper-Komplexen, gestreut. Diese gestreute Sekundärstrahlung wird dann durch den Photoempfänger und Verstärker gemessen und dargestellt und ist der in der Lösung enthaltenen Stoffkonzentration proportional.

### **Elektrophorese**

Bei der Elektrophorese nutzt man die Wanderung elektrisch geladener Teilchen in flüssigen Medien im elektrischen Feld und deren Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren. Dazu gehören die Zunahme der Wanderungsgeschwindigkeit mit der Feldstärke und Ionenladung und die Abnahme mit Teilchenradius und Viskosität der Suspension. Die Elektrophorese kann in einer trägergebundenen und trägerfreien Form durchgeführt werden. Bei der ersteren wird das zu untersuchende Spezimen auf ein Trägermedium, wie beispielsweise Agarosegel aufgetragen, bei der letzteren

liegt sie in flüssiger Suspension vor. Nach der elektroforetischen Trennung erfolgt eine Färbung der entstandenen Banden.

### **Atomabsorptionsspektroskopie**

Mit der Atomabsorptionsspektroskopie können besonders kleine Konzentrationen einer Substanz bestimmt werden. Durch eine Flamme aus Brenngas und zerstäubter Probe fällt das von einer Hohlkathodenlampe ausgesandte und durch eine Blende geleitete Licht. Dabei kommt es in Abhängigkeit von der Atomanzahl zur Absorption von Lichtanteilen. Der Nachweis kleinster Stoffmengen gelingt dabei durch einen als Resonanzabsorption bezeichneten Prozess, bei dem es zur Absorption eines von einem angeregten Atom emittierten Lichtquants durch ein nicht-angeregtes Atom des gleichen Elements kommt. Diese Prozesse werden nach der Leitung durch einen filternden Monochromator von einem Photoempfänger und Verstärker sichtbar gemacht.

### **Automatische Zellzählung**

Die automatische Zellzählung erfolgt durch Impedanzmessung. Darunter versteht man die Messung einer Widerstandsänderung. Die Grundlage dieser Änderung bildet eine, in Abhängigkeit von dem zwischen zwei Elektroden hindurchfließendem Blutstrom, variierende Stromstärke. Die gleitenden Blutteilchen senken aufgrund ihrer Größe und dem daraus resultierenden elektrischen Widerstand, die Leitfähigkeit zwischen den beiden Elektroden. Die dabei entstehenden Impulse werden verstärkt und registriert und anschließend von einem Computer nach Impulsgrenzbereichen, die die einzelnen Typen von Blutzellen repräsentieren, sortiert. Die genauere Differenzierung der Leukozyten beruht auf weiterführenden diagnostischen Methoden, wie der Bestimmung des zellulären Peroxidasegehalts, von Gleichstrom- und Wechselstromwiderstand oder der Absorption und Streuung von Laserlicht.

### **Präzipitation**

Bei der Präzipitation handelt es sich um die Ausfällung eines biochemischen oder immunologischen Niederschlags aus einer Lösung. Nach dieser Reaktion erfolgt eine Zentrifugation und anschließend die Bestimmung des Stoffes im Überstand.

## **Ionensensitive Elektrode**

Die ionenselektive Elektrode dient der Bestimmung der Ionenaktivität in einem Flüssigkeitsvolumen. Zu diesem Zweck ragen zwei elektrisch miteinander verbundene Elektroden in zwei, durch eine Membran separierte, unterschiedlich konzentrierte Lösungen. Zwischen der Meß- und der Referenzelektrode entsteht aufgrund des Konzentrationsunterschiedes an der Membran ein Diffusionspotential, welches der freien Ionenkonzentration äquivalent ist.

## **Ergebnisse**

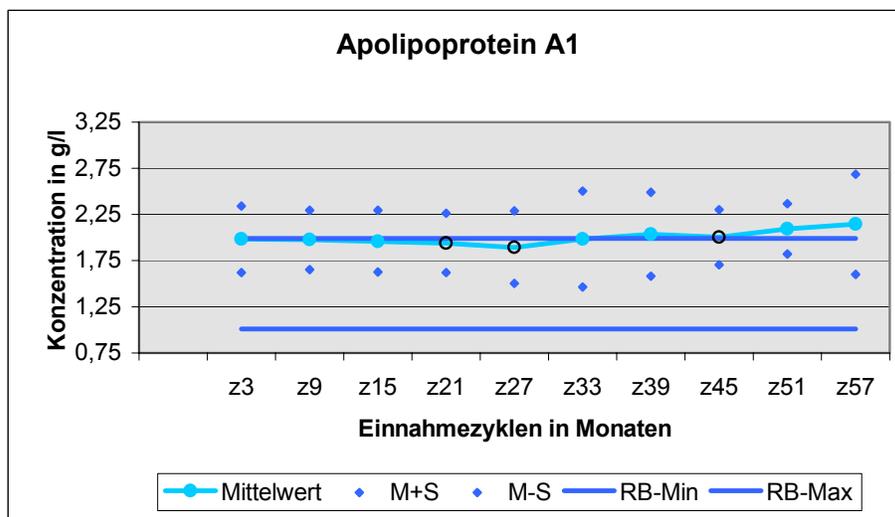
Die vorliegende Arbeit beinhaltet die Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung an 98 Frauen über die Wirkung des oralen Kontrazeptivum Valette aus dem Zeitraum zwischen seiner Einführung durch die Firma Jenapharm im Dezember 1993 bis Dezember 2000. Es handelt sich dabei um die erste und bisher einzige Langzeituntersuchung über das im Präparat Valette enthaltene neue Gestagen Dienogest. Um einen möglichst umfassenden Überblick über die Einflüsse des Präparats zu erhalten, wurden insgesamt 104 Stoffwechselfparameter, 5 Vitalwerte und Angaben über den Zyklusverlauf und dessen Stabilität erfasst, wobei aus labortechnischen Gründen allerdings nicht alle Parameter über den Gesamtzeitraum bestimmt werden konnten. Bei der Fülle der anhand der vorliegenden Untersuchungen gewonnenen Daten, wurde im Rahmen dieser Arbeit vorzugsweise auf die Darstellung jener Ergebnisse Wert gelegt, für die sich statistisch gesicherte Veränderungen ergaben.

## Apolipoproteine

### Apolipoprotein A1

Das Apolipoprotein A1 wurde während der ersten 57 Einnahmezyklen von Valette bestimmt. Der Referenzbereich liegt für Frauen zwischen 1,01 g/l und 1,99 g/l. Die berechneten arithmetischen Mittelwerte schwanken zwischen den Zyklen 3 und 45 um die obere Referenzbereichsgrenze (Abb.5). In den folgenden Zyklen 51 und 57 überschritten die Werte den Referenzbereich geringfügig (Tab. 2).

Abbildung 5: Apolipoprotein A1



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 2: Apolipoprotein A1

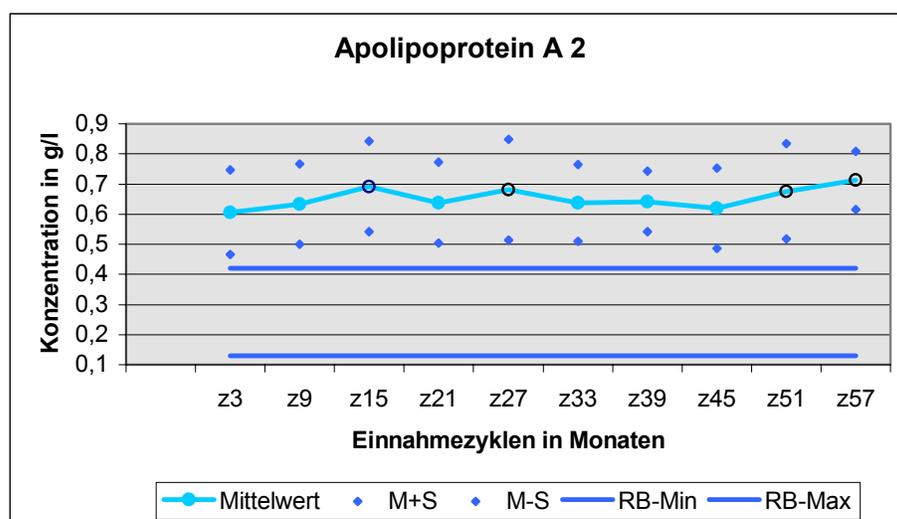
Einnahmezyklus	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51
Mittelwert in g/l	M	1,98	1,98	1,96	1,94	1,90	1,98	2,04	2,00	2,10
Standardabweichung	S	0,36	0,32	0,33	0,32	0,39	0,52	0,46	0,30	0,27
Signifikanz gegen Zyklus 3					*	*			*	
Patientenanzahl	n	65	59	42	39	31	23	27	21	20
Einnahmezyklus	Z	57								
Mittelwert in g/l	M	2,14								
Standardabweichung	S	0,54								
Signifikanz gegen Zyklus 3										
Patientenanzahl	n	5								

\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Apolipoprotein A2

Das Apolipoprotein A2 lag bereits während des Beobachtungszyklus 3 oberhalb des Referenzbereiches von 0,13 g/l bis 0,42 g/l ( Abb. 6). Die Werte zeigen im weiteren Verlauf einen leicht schwankenden Anstieg oberhalb des Referenzbereiches. Eine Signifikanz besteht dabei zwischen Zyklus 3 und den Zyklen 15, 27, 51 und 57 (Tab.3).

Abbildung 6: Apolipoprotein A 2



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 3: Apolipoprotein A 2

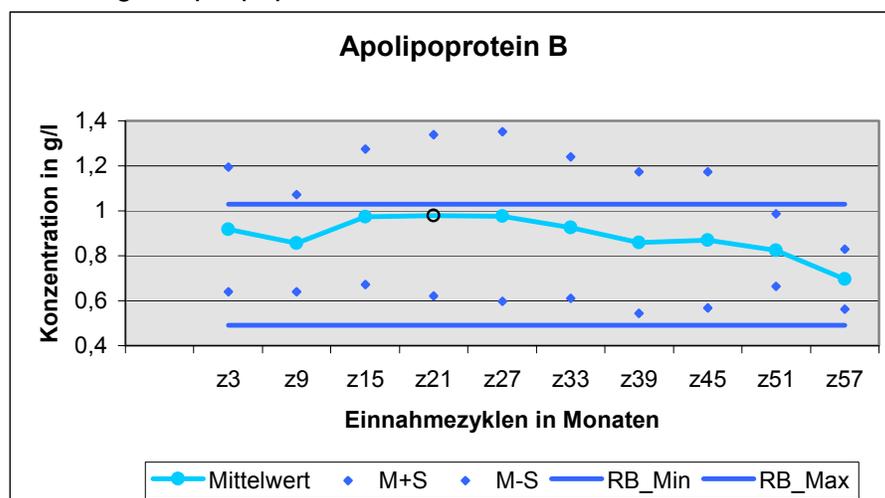
Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51
Mittelwert in g/l	M	0,61	0,63	0,69	0,64	0,68	0,64	0,64	0,62	0,68
Standardabweichung	S	0,14	0,13	0,15	0,13	0,17	0,13	0,10	0,13	0,16
Signifikanz gegen Zyklus 3				*		*				*
Patientenanzahl	n	65	58	40	38	30	22	27	22	20
Einnahmezyklen	Z	57								
Mittelwert in g/l	M	0,71								
Standardabweichung	S	0,10								
Signifikanz gegen Zyklus 3		*								
Patientenanzahl	n	5								

\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Apolipoprotein B

Das Apolipoprotein B verläuft zwischen den Zyklen 3 und 57 innerhalb der Grenzen des Referenzbereiches von 0,60 g/l und 1,26 g/l (Abb.7). Die Werte steigen ab Zyklus 15 an die obere Referenzbereichsgrenze und fallen danach bis Zyklus 57 kontinuierlich in die untere Hälfte des Referenzbereiches. Dieser Abfall zeigt gegenüber Zyklus 3 keine Signifikanz (Tab.4).

Abbildung 7: Apolipoprotein B



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 4: Apolipoprotein B

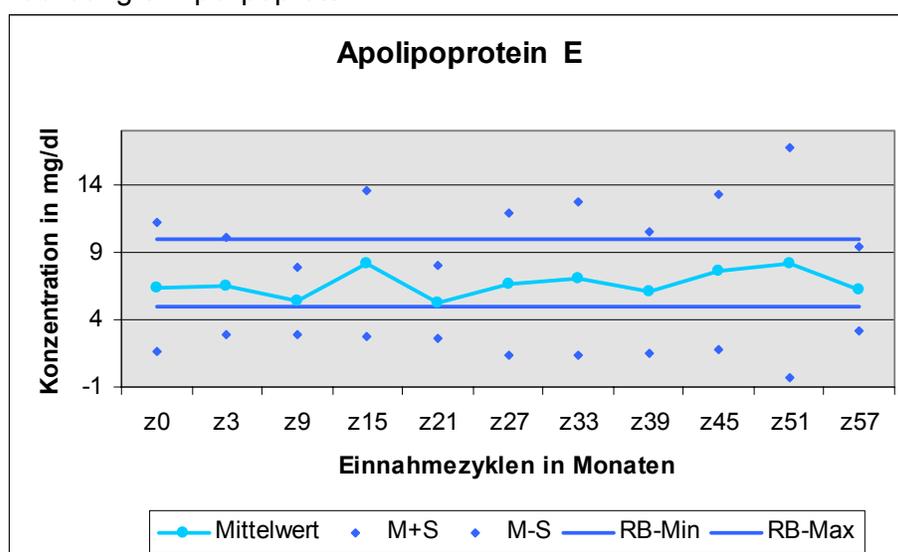
Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51
Mittelwert in g/l	M	0,92	0,86	0,97	0,98	0,98	0,93	0,86	0,87	0,83
Standardabweichung	S	0,28	0,22	0,30	0,36	0,38	0,32	0,32	0,30	0,16
Signifikanz gegen Zyklus 3					*					
Patientenanzahl	n	65	58	42	39	31	23	27	22	20
Einnahmezyklen	Z	57								
Mittelwert in g/l	M	0,70								
Standardabweichung	S	0,14								
Signifikanz gegen Zyklus 3										
Patientenanzahl	n	5								

\* Signifikanz gegenüber Zyklus,  $p < 0,05$

## Apolipoprotein E

Das Apolipoprotein E wurde über einen Zeitraum von 57 Einnahmezyklen erfasst. Es schwankte verglichen mit Zyklus 3 innerhalb des Referenzbereichs und fiel dabei sowohl im Zyklus 9 als auch im Zyklus 21 an die untere Referenzbereichsgrenze ab (Abb.8). Diese Schwankungen erwiesen sich während der Prüfung nach Student als nicht signifikant ( Tab.5).

Abbildung 8: Apolipoprotein E



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 5: Apolipoprotein E

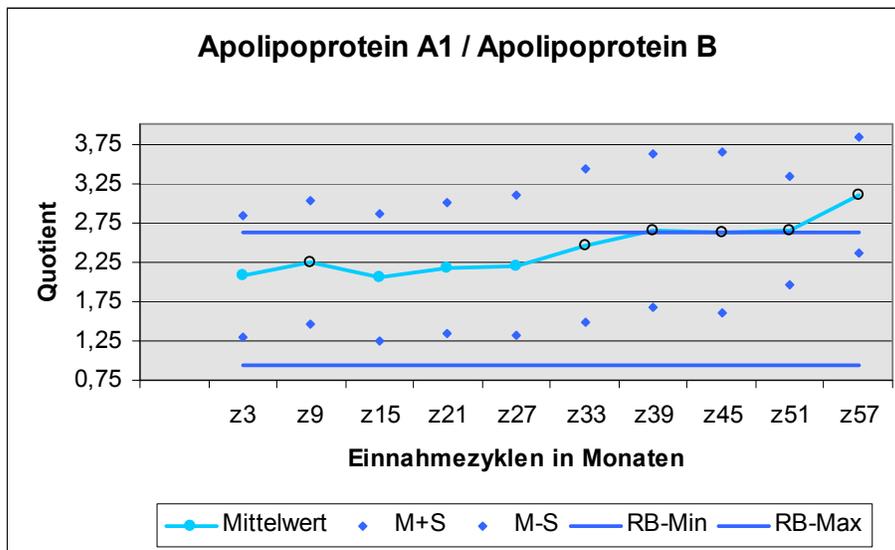
Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51
Mittelwert in mg/dl	M	6,46	5,43	8,19	5,29	6,60	7,00	6,02	7,53	8,18
Standardabweichung	S	3,63	2,48	5,41	2,66	5,27	5,69	4,50	5,82	8,53
Signifikanz gegen Zyklus 3										
Patientenanzahl	n	18	22	15	18	30	23	26	22	21
Einnahmezyklen	Z	57								
Mittelwert in mg/dl	M	6,24								
Standardabweichung	S	3,14								
Signifikanz gegen Zyklus 3										
Patientenanzahl	n	5								

\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Quotient aus Apolipoprotein A1 und Apolipoprotein B

Der aus Apolipoprotein A1 und Apolipoprotein B berechnete Quotient zeigte im Beobachtungszeitraum von 57 Einnahmezyklen bis Zyklus 27 zunächst einen konstanten Verlauf in der oberen Hälfte des Referenzbereiches von 0,94 bis 2,63 (Abb.9). Anschließend verliefen die Werte signifikant erhöht gegenüber Zyklus 3 an der oberen Referenzbereichsgrenze entlang, um sie dann in Zyklus 51 und 57 zu überschreiten ( Tab.6).

Abbildung 9: Quotient aus Apolipoprotein A1 und Apolipoprotein B



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 6: Quotient aus Apolipoprotein A1 und Apolipoprotein B

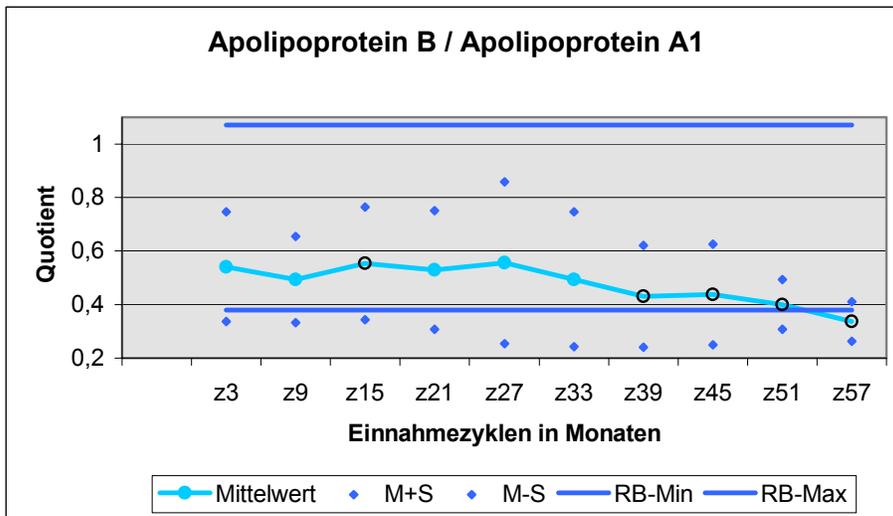
Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51	57
Mittelwert	M	2,07	2,25	2,06	2,17	2,20	2,46	2,65	2,62	2,65	3,10
Standardabweichung	S	0,78	0,78	0,81	0,82	0,89	0,98	0,98	1,02	0,70	0,74
Signifikanz gegen Zyklus 3			*				*	*	*	*	*
Patientenanzahl	n	65	58	42	39	32	23	27	21	20	5
Einnahmezyklen	Z	57									
Mittelwert	M	3,10									
Standardabweichung	S	0,74									
Signifikanz gegen Zyklus 3		*									
Patientenanzahl	n	5									

\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Quotient aus Apolipoprotein B und Apolipoprotein A

Der errechnete Quotient aus Apolipoprotein B und Apolipoprotein A1 lag zu Beginn der Einnahme im unteren Drittel des Referenzbereiches von 0,38 bis 1,07 (Abb.10). Ab Zyklus 39 der Einnahme näherten sich die Werte signifikant der unteren Grenze des Referenzbereiches und unterschritten sie im letzten Beobachtungszyklus geringfügig (Tab. 7).

Abbildung 10: Quotient aus Apolipoprotein B und Apolipoprotein A



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 7: Quotient aus Apolipoprotein B und Apolipoprotein A

Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51
<b>Mittelwert</b>	<b>M</b>	0,54	0,49	0,55	0,53	0,56	0,49	0,43	0,44	0,40
<b>Standardabweichung</b>	<b>S</b>	0,21	0,16	0,21	0,22	0,30	0,25	0,19	0,19	0,09
<b>Signifikanz gegen Zyklus 3</b>				*				*	*	*
<b>Patientenanzahl</b>	<b>n</b>	65	59	42	39	31	23	27	21	20
<b>Einnahmezyklen</b>	<b>Z</b>	<b>57</b>								
<b>Mittelwert</b>	<b>M</b>	0,34								
<b>Standardabweichung</b>	<b>S</b>	0,07								
<b>Signifikanz gegen Zyklus 3</b>		*								
<b>Patientenanzahl</b>	<b>n</b>	5								

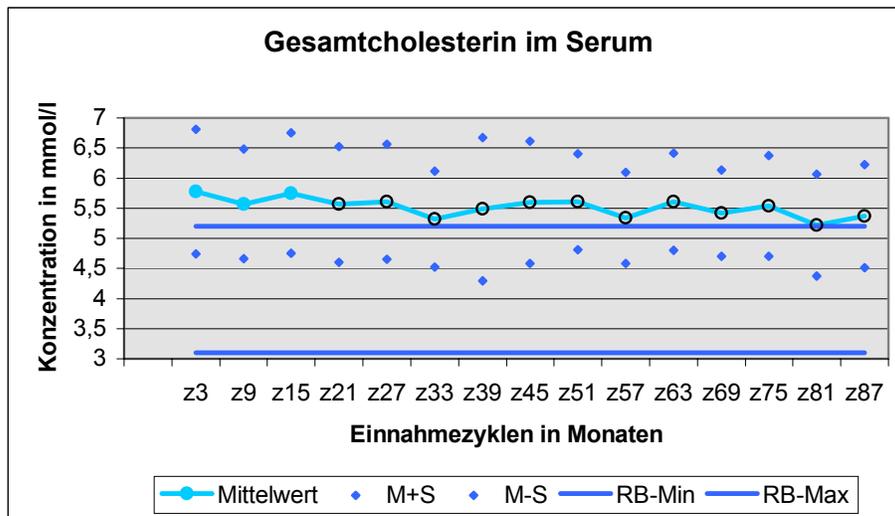
\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Serumlipide

### Gesamtcholesterin

Das Gesamtcholesterin wurde über einen Zeitraum von 87 Einnahmezyklen bestimmt. Bereits zu Beginn im Zyklus 3 der Beobachtung lagen die arithmetischen Mittelwerte oberhalb des Referenzbereiches von 3,10 mmol/l bis 5,20 mmol/l (Abb.11). In den folgenden Zyklen verliefen die Mittelwerte leicht schwankend über der oberen Referenzbereichsgrenze (Tab. 8).

Abbildung 11: Gesamtcholesterin



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 8: Gesamtcholesterin

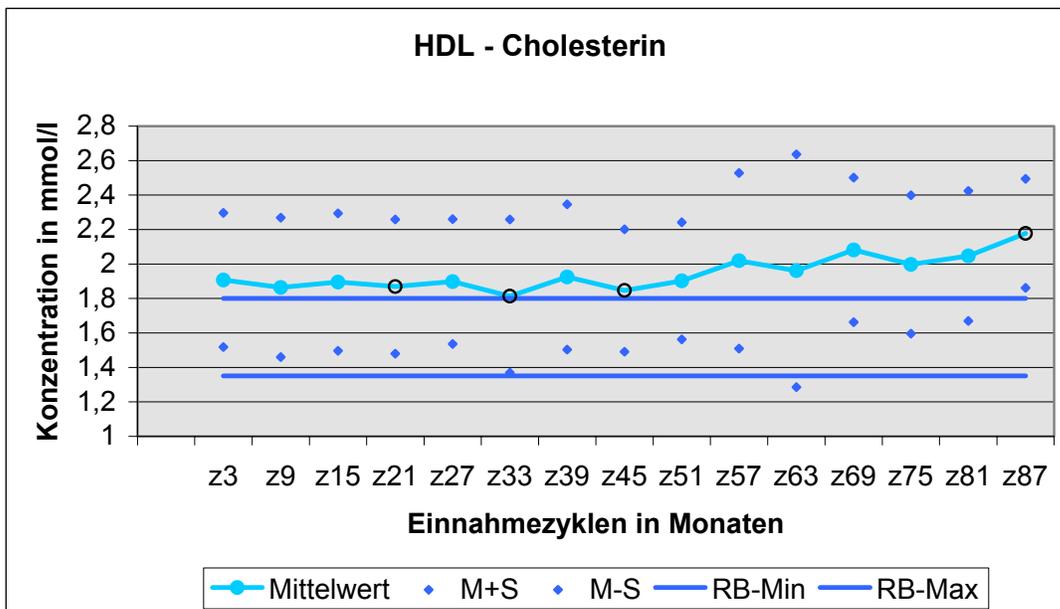
Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51
<b>Mittelwert in mmol/l</b>	<b>M</b>	5,78	5,57	5,75	5,56	5,61	5,32	5,49	5,59	5,61
<b>Standardabweichung</b>	<b>S</b>	1,03	0,91	1,00	0,96	0,96	0,79	1,19	1,01	0,80
<b>Signifikanz gegen Zyklus 3</b>					*	*	*	*	*	*
<b>Patientenanzahl</b>	<b>n</b>	74	68	51	47	42	31	35	27	28
Einnahmezyklen	Z	57	63	69	75	81	87			
<b>Mittelwert in mmol/l</b>	<b>M</b>	5,34	5,61	5,42	5,54	5,22	5,37			
<b>Standardabweichung</b>	<b>S</b>	0,76	0,81	0,72	0,83	0,84	0,86			
<b>Signifikanz gegen Zyklus 3</b>		*	*	*	*	*	*			
<b>Patientenanzahl</b>	<b>n</b>	21	19	21	19	19	16			

\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Gesamt- High- Density- Lipoprotein

Das High- Density- Lipoprotein zeigte während der Beobachtung von 87 Zyklen einen leicht ansteigenden Verlauf oberhalb des Referenzbereiches ( 1,35 mmol/l bis 1,80 mmol/l). Die Mittelwerte zeigten zwischen den Zyklen 3 und 45 einen konstanten Verlauf kurz über der oberen Referenzbereichsgrenze ( Abb.12). Ab dem Zyklus 57 stiegen die Werte bis zum Zyklus 87 schwankend an, wobei lediglich im letzten beobachteten Zyklus Signifikanz bestand (Tab. 9).

Abbildung 12: High- Density- Lipoprotein



- Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 9: High- Density- Lipoprotein

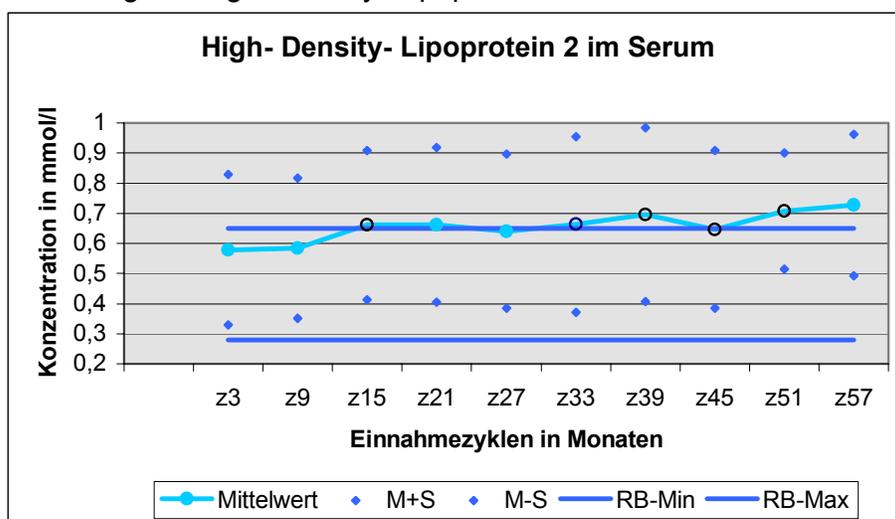
Einnahmezyklus	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51
Mittelwert in mmol/l	M	1,91	1,86	1,89	1,87	1,90	1,81	1,92	1,85	1,90
Standardabweichung	S	0,39	0,40	0,40	0,39	0,36	0,44	0,42	0,36	0,34
Signifikanz gegen Zyklus 3					*		*		*	
Patientenanzahl	n	72	68	51	48	42	31	35	27	28
Einnahmezyklus	Z	57	63	69	75	81	87			
Mittelwert in mmol/l	M	2,02	1,96	2,08	2,00	2,05	2,18			
Standardabweichung	S	0,51	0,68	0,42	0,40	0,38	0,32			
Signifikanz gegen Zyklus 3							*			
Patientenanzahl	n	19	19	19	18	20	17			

\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## High- Density- Lipoprotein 2

Das High- Density- Lipoprotein 2 wurde während der ersten 57 Einnahmezyklen erfasst. Zu Beginn der Einnahme von Valette lagen die Mittelwerte im oberen Referenzbereich von 0,28 mmol/l bis 0,65 mmol/l (Abb.13). Im Zyklus 15 überstiegen die Werte signifikant die obere Grenze des Referenzbereichs und verliefen in der folgenden Zeit schwankend um die obere Referenzbereichsgrenze. Dabei waren die Mittelwerte während der Zyklen 33 bis 51 signifikant erhöht gegenüber Zyklus 3 (Tab. 10).

Abbildung 13: High- Density- Lipoprotein 2



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 10: High- Density- Lipoprotein 2

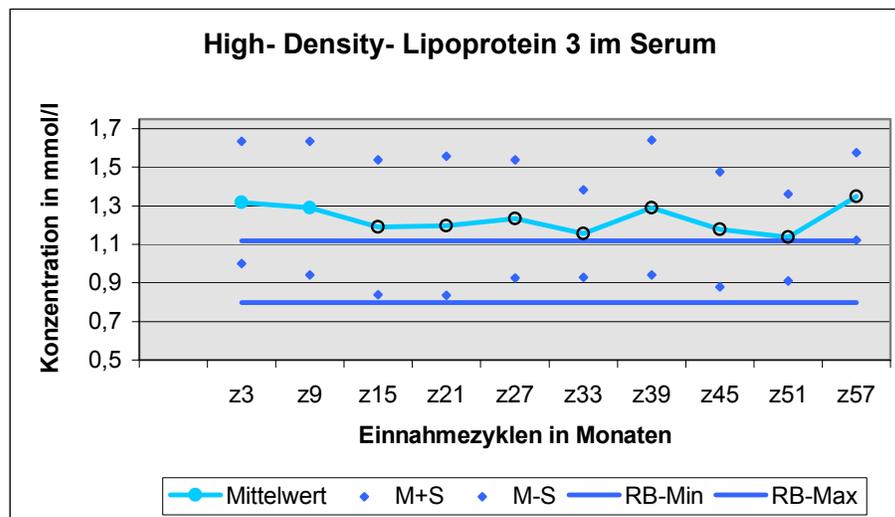
Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51
Mittelwert in mmol/l	M	0,58	0,58	0,66	0,66	0,64	0,66	0,70	0,65	0,71
Standardabweichung	S	0,25	0,23	0,25	0,26	0,26	0,29	0,29	0,26	0,19
Signifikanz gegen Zyklus 3				*			*	*	*	*
Patientenanzahl	n	66	58	42	40	32	23	27	22	19
Einnahmezyklen	Z	57								
Mittelwert in mmol/l	M	0,73								
Standardabweichung	S	0,24								
Signifikanz gegen Zyklus 3										
Patientenanzahl	n	4								

\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

### High- Density- Lipoprotein 3

Das High- Density- Lipoprotein 3 lag bereits im Zyklus 3 über der oberen Grenze des Referenzbereichs ( 0,80 mmol/l bis 1,12 mmol/l ). Die Mittelwerte fielen während der folgenden Beobachtungszyklen schwankend bis kurz über die obere Referenzbereichsgrenze (Abb.14). Zwischen den Zyklen 15 und 51 waren die Werte gegenüber dem ersten Beobachtungszyklus signifikant erniedrigt (Tab.11). Im letzten erfassten Zyklus war der Mittelwert gegenüber dem Zyklus 3 signifikant erhöht.

Abbildung 14: High- Density- Lipoprotein 3



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 11: High- Density- Lipoprotein 3

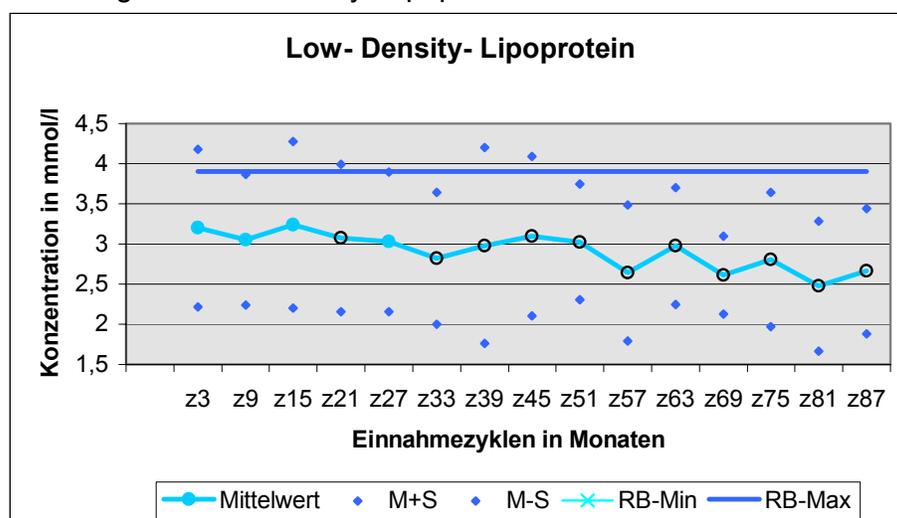
Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51
Mittelwert in mmol/l	M	1,32	1,29	1,19	1,20	1,23	1,16	1,29	1,18	1,14
Standardabweichung	S	0,32	0,35	0,35	0,36	0,31	0,23	0,35	0,30	0,23
Signifikanz gegen Zyklus 3				*	*	*	*	*	*	*
Patientenanzahl	n	66	58	41	40	32	23	27	22	18
Einnahmezyklen	Z	57								
Mittelwert in mmol/l	M	1,35								
Standardabweichung	S	0,23								
Signifikanz gegen Zyklus 3		*								
Patientenanzahl	n	4								

\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Low- Density- Lipoprotein

Das Low- Density- Lipoprotein wurde während einer Einnahmedauer von 87 Zyklen bestimmt. Die Mittelwerte lagen während der gesamten Dauer der Beobachtung innerhalb des Referenzbereichs (< 3,90 mmol/l). Sie unterlagen ab dem Zyklus 21 einem schwankenden Abfall (Abb.15), wobei die Werte, ausgenommen dem Zyklus 27, signifikant erniedrigt gegenüber dem Zyklus 3 waren (Tab.12).

Abbildung 15: Low- Density- Lipoprotein



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 12: Low- Density- Lipoprotein

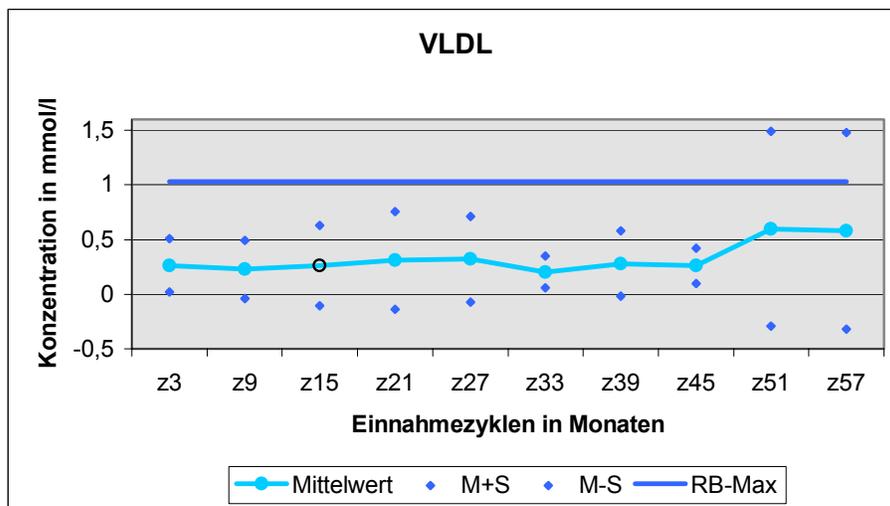
Einnahmezyklus	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51
Mittelwert in mmol/l	M	3,20	3,05	3,24	3,07	3,03	2,82	2,98	3,10	3,03
Standardabweichung	S	0,98	0,81	1,04	0,92	0,87	0,82	1,22	1,00	0,72
Signifikanz gegen Zyklus 3					*		*	*	*	*
Patientenanzahl	n	73	66	51	49	42	31	35	27	28
Einnahmezyklus	Z	57	63	69	75	81	87			
Mittelwert in mmol/l	M	2,64	2,98	2,61	2,81	2,48	2,66			
Standardabweichung	S	0,85	0,73	0,48	0,84	0,81	0,78			
Signifikanz gegen Zyklus 3		*	*	*	*	*	*			
Patientenanzahl	n	19	19	20	19	19	16			

\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Very- Low- Density- Lipoprotein

Das Very- Low- Density- Lipoprotein wurde während der ersten 57 Zyklen bestimmt und verblieb während dieses Zeitraums innerhalb des Referenzbereichs (< 1,03 mmol/l; Abb. 16). Die Mittelwerte verliefen zwischen den Zyklen 3 und 45 annähernd konstant, um in den letzten beiden Zyklen leicht anzusteigen. Dieser Anstieg zeigte, verglichen mit dem Zyklus 3, keine Signifikanz ( Tab.13).

Abbildung 16: Very- Low- Density- Lipoprotein



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 13: Very- Low- Density- Protein

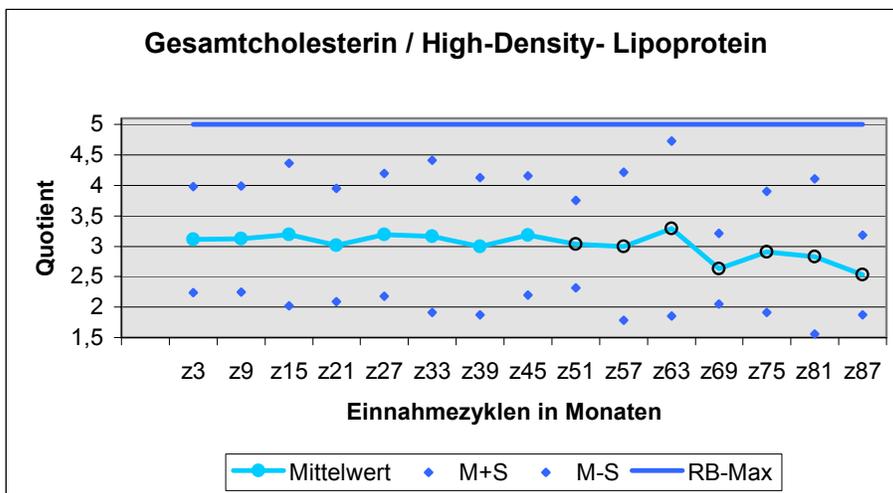
Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51
Mittelwert in mmol/l	M	0,26	0,23	0,26	0,31	0,32	0,20	0,28	0,26	0,60
Standardabweichung	S	0,24	0,27	0,37	0,45	0,39	0,14	0,30	0,16	0,89
Signifikanz gegen Zyklus 3				*						
Patientenanzahl	n	64	56	41	38	32	23	27	22	11
Einnahmezyklen	Z	57								
Mittelwert in mmol/l	M	0,58								
Standardabweichung	S	0,90								
Signifikanz gegen Zyklus 3										
Patientenanzahl	n	6								

\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Quotient aus Gesamtcholesterin und High- Density- Lipoprotein

Der Quotient Gesamtcholesterin/ High- Density- Lipoprotein lag während der gesamten Beobachtungsdauer von 87 Zyklen im Referenzbereich (< 1,03 mmol/l). Die Mittelwerte zeigten zwischen den Zyklen 3 und 63 einen annähernd konstanten Verlauf (Abb. 17). Im Zyklus 57 fielen die Werte leicht ab und blieben bis Zyklus 87 signifikant erniedrigt gegen Zyklus 3 (Tab. 14).

Abbildung 17: Quotient aus Gesamtcholesterin und High- Density- Lipoprotein



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 14: Quotient aus Gesamtcholesterin und High- Density- Lipoprotein

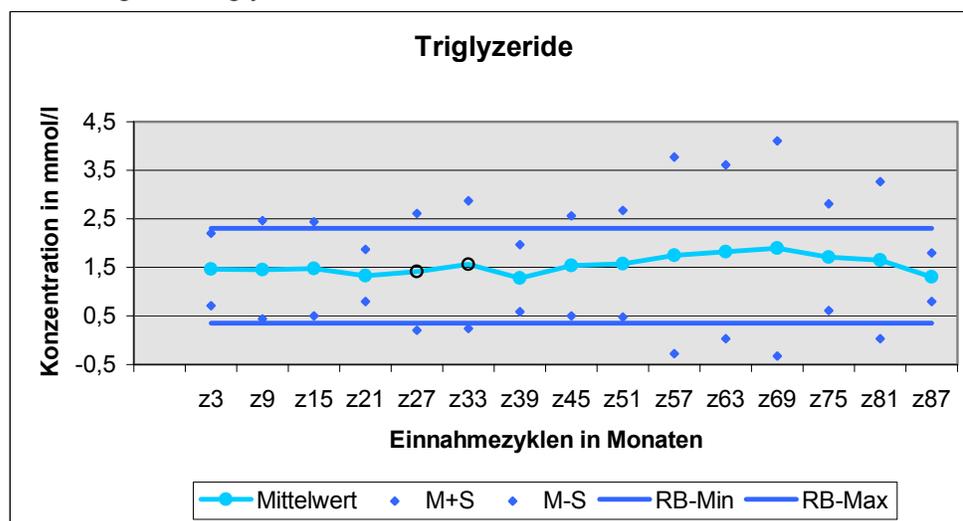
Einnahmezyklus	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51
Mittelwert	M	3,11	3,12	3,19	3,02	3,19	3,16	3,00	3,18	3,03
Standardabweichung	S	0,87	0,87	1,17	0,93	1,01	1,25	1,13	0,98	0,72
Signifikanz gegen Zyklus 3										*
Patientenanzahl	n	74	66	52	47	41	31	35	27	28
Einnahmezyklus	Z	57	63	69	75	81	87			
Mittelwert	M	3,00	3,29	2,64	2,91	2,83	2,53			
Standardabweichung	S	1,21	1,44	0,58	1,00	1,27	0,66			
Signifikanz gegen Zyklus 3		*	*	*	*	*	*			
Patientenanzahl	n	18	19	20	19	19	16			

\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Triacylglyceride

Die Triacylglyceride wurden über 87 Einnahmezyklen erfasst (Tab.15). Die Mittelwerte verliefen während dieses Zeitraums innerhalb des Referenzbereiches von 0,35 mmol/l bis 2,30 mmol/l. Sie unterlagen leichten Schwankungen im mittleren und oberen Referenzbereich (Abb. 18).

Abbildung 18: Triglyzeride



- Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 15: Triglyzeride

Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51
Mittelwert in mmol/l	M	1,46	1,45	1,47	1,33	1,41	1,56	1,28	1,53	1,57
Standardabweichung	S	0,75	1,01	0,97	0,54	1,21	1,31	0,69	1,03	1,10
Signifikanz gegen Zyklus 3						*	*			
Patientenanzahl	n	74	66	51	49	42	30	35	28	28
Einnahmezyklen	Z	57	63	69	75	81	87			
Mittelwert in mmol/l	M	1,74	1,82	1,89	1,71	1,65	1,30			
Standardabweichung	S	2,02	1,79	2,22	1,10	1,62	0,50			
Signifikanz gegen Zyklus 3										
Patientenanzahl	n	21	19	21	19	19	16			

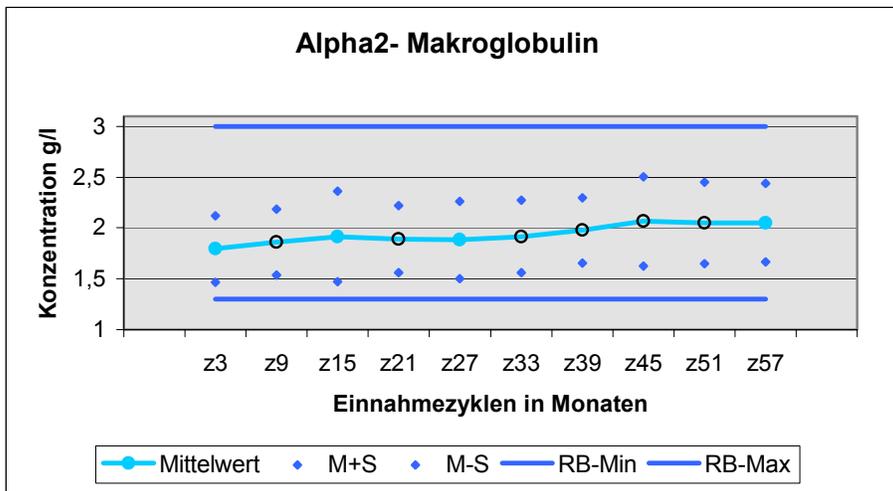
\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Proteine

### Alpha2- Makroglobulin

Das Alpha2- Makroglobulin wurde in den ersten 57 Einnahmezyklen von Valette erfasst. Es verlief während der gesamten Dauer im Referenzbereich, der zwischen 1,20 g/l und 2,69 g/l liegt (Abb. 19). Alpha2- Makroglobulin erfuhr im mittleren Referenzbereich einem leichten Anstieg, wobei die Mittelwerte in den Zyklen 9, 21 und 33 bis 51 gegenüber dem Zyklus 3 signifikant erhöht waren (Tab. 16).

Abbildung 19: Alpha2 – Makroglobulin



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 16: Alpha2- Makroglobulin

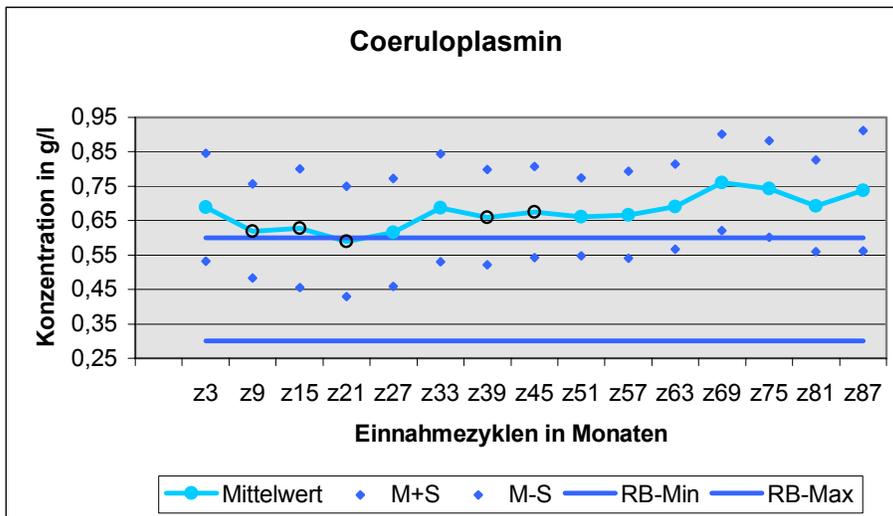
Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51
Mittelwert in g/l	M	1,80	1,86	1,92	1,89	1,88	1,92	1,98	2,07	2,05
Standardabweichung	S	0,33	0,32	0,45	0,33	0,38	0,36	0,32	0,44	0,40
Signifikanz gegen Zyklus 3			*		*		*	*	*	*
Patientenanzahl	n	65	59	39	40	31	23	27	21	20
Einnahmezyklen	Z	57								
Mittelwert in g/l	M	2,05								
Standardabweichung	S	0,39								
Signifikanz gegen Zyklus 3										
Patientenanzahl	n	5								

\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Coeruloplasmin

Coeruloplasmin wurde über eine Einnahmedauer von Valette von 87 Zyklen bestimmt. Es lag zu Anwendungsbeginn bereits oberhalb des Referenzbereiches von 0,21 g/l bis 0,53 g/l. In den darauf folgenden Zyklen 9 bis 63 fielen die Mittelwerte in unregelmäßigem Verlauf unter den Ausgangswert ab (Abb. 20). Dabei ergab sich eine signifikante Reduktion gegenüber Zyklus 3 in den Zyklen 9 bis 21 und 39 und 45 (Tab. 17). Ab dem Zyklus 69 stiegen die Werte auf das Niveau des Ausgangswertes zurück.

Abbildung 20: Coeruloplasmin



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 17: Coeruloplasmin

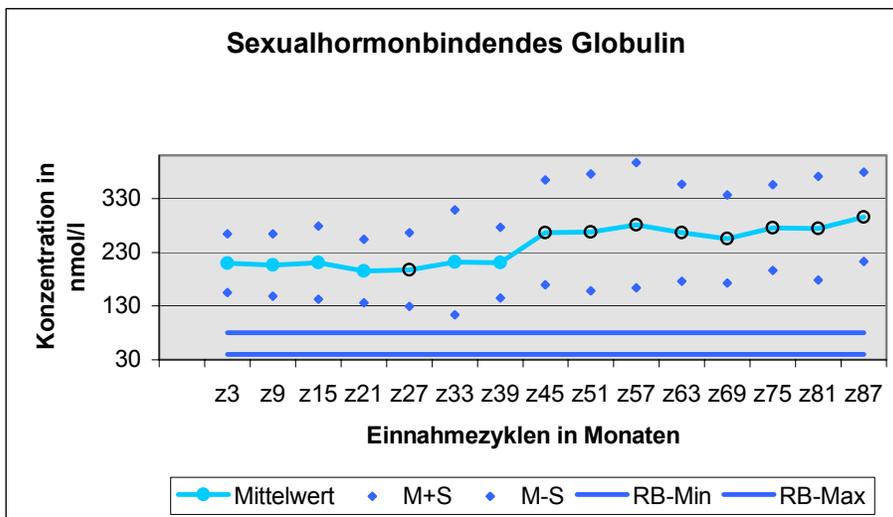
Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51
Mittelwert in g/l	M	0,69	0,62	0,63	0,59	0,62	0,69	0,66	0,67	0,66
Standardabweichung	S	0,16	0,14	0,17	0,16	0,16	0,16	0,14	0,13	0,11
Signifikanz gegen Zyklus 3			*	*	*			*	*	
Patientenanzahl	n	73	67	48	49	41	31	34	27	28
Einnahmezyklen	Z	57	63	69	75	81	87			
Mittelwert in g/l	M	0,67	0,69	0,76	0,74	0,69	0,74			
Standardabweichung	S	0,13	0,12	0,14	0,14	0,13	0,18			
Signifikanz gegen Zyklus 3										
Patientenanzahl	n	21	19	20	19	19	16			

\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Sexualhormonbindendes Globulin

Das Sexualhormonbindende Globulin lag wie im gesamten Beobachtungszeitraum von 87 Zyklen bereits bei der ersten Kontrolle deutlich oberhalb des doppelten Referenzbereiches( 40 nmol/l bis 80 nmol/l). Die Mittelwerte verliefen zunächst bis Zyklus 39 der Einnahme, von Zyklus 3 ausgehend, konstant (Abb. 21). Im Zyklus 45 erfolgte ein Anstieg bis zum 3fachen Referenzbereich und die Mittelwerte verblieben bis zum Beobachtungsende auf diesem Niveau. Für die Mittelwerte zeigte sich für die gesamte Dauer des Anstieges gegenüber Zyklus 3 eine signifikante Erhöhung (Tab. 18).

Abbildung 21: Sexualhormonbindendes Globulin



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 18: Sexualhormonbindendes Globulin

Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45
Mittelwert in nmol/l	M	209,1	206,6	210,8	195,3	197,7	211,3	210,8	266,5
Standardabweichung	S	54,4	57,9	67,9	59,2	68,5	97,7	65,8	97,7
Signifikanz gegen Zyklus 3						*			*
Patientenanzahl	n	75	69	52	49	41	35	38	32
Einnahmezyklen	Z	51	57	63	69	75	81	87	
Mittelwert in nmol/l	M	267,0	280,2	266,3	254,6	275,5	274,3	295,7	
Standardabweichung	S	108,6	116,9	90,5	82,0	79,9	96,5	82,8	
Signifikanz gegen Zyklus 3		*	*	*	*	*	*	*	
Patientenanzahl	n	28	21	22	22	19	20	17	

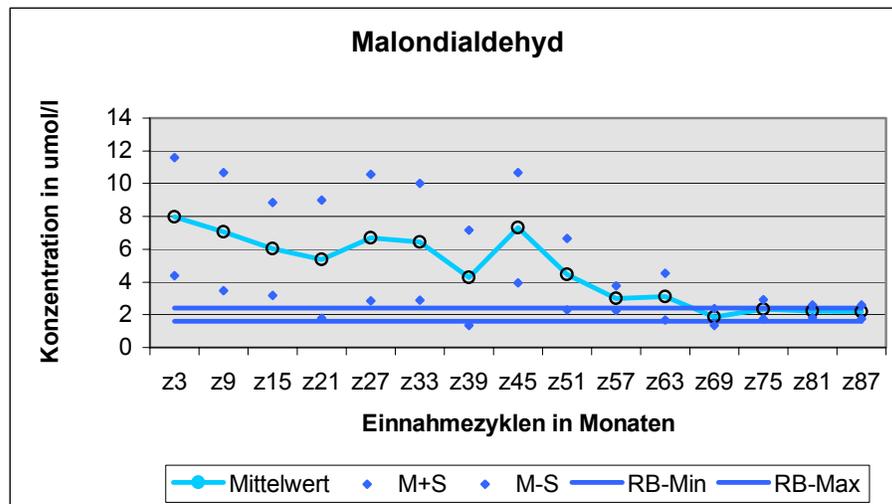
\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Antioxidantien im Serum

### Malondialdehyd

Das Malondialdehyd wurde über einen Zeitraum von 87 Einnahmezyklen bestimmt. Im Zyklus 3 lag der Mittelwert über dem 3fachen Referenzbereich (1,6 umol/l bis 2,4 umol/l). In den folgenden Einnahmezyklen waren die Mittelwerte signifikant erniedrigt gegenüber Zyklus 3 (Tab. 19) und verliefen während der Zyklen 69 bis 87 innerhalb des Referenzbereiches ( Abb. 22).

Abbildung 22: Malondialdehyd



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 19: Malondialdehyd

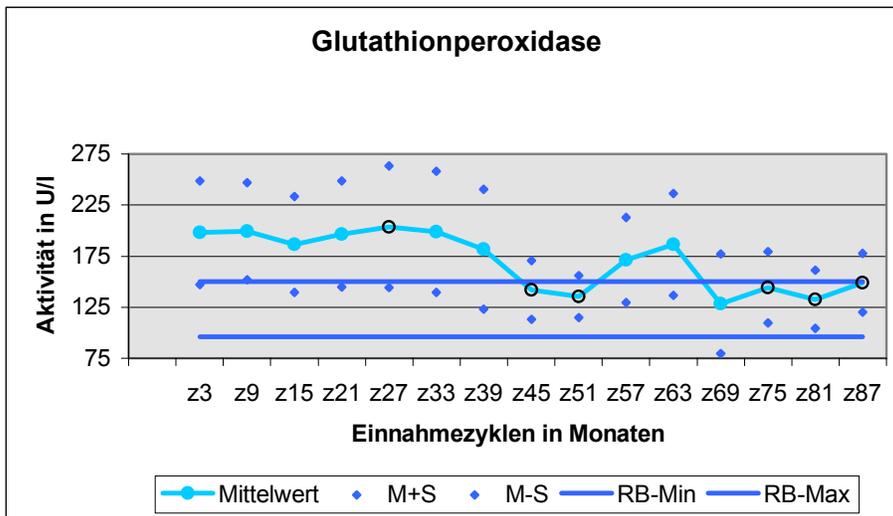
Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51
Mittelwert in umol/l	M	7,99	7,07	6,03	5,39	6,70	6,44	4,26	7,30	4,48
Standardabweichung	S	3,60	3,60	2,84	3,59	3,85	3,56	2,92	3,37	2,17
Signifikanz gegen Zyklus 3			*	*	*	*	*	*	*	*
Patientenanzahl	n	71	62	48	48	38	28	31	26	26
Einnahmezyklen	Z	57	63	69	75	81	87			
Mittelwert in umol/l	M	3,01	3,10	1,88	2,33	2,22	2,18			
Standardabweichung	S	0,74	1,43	0,51	0,57	0,39	0,43			
Signifikanz gegen Zyklus 3		*	*	*	*	*	*			
Patientenanzahl	n	19	15	4	15	17	11			

\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Glutathionperoxidase

Die Glutathionperoxidase unterlag während der Beobachtungsdauer von 87 Zyklen einem stark unregelmäßigem Verlauf (Abb. 23). Zu Beginn der Beobachtung lagen die Mittelwerte im Bereich des 1 1/2fachen Referenzbereich (96 U/l bis 150 U/l ). Ab Zyklus 39 fielen sie ab und erreichten im Zyklus 45 und 51 den oberen Referenzbereich. Dabei bestand in beiden Zyklen eine signifikante Erniedrigung gegenüber Zyklus 3 (Tab. 20). Anschließend stiegen die Mittelwerte der Zyklen 57 und 63 wieder über das Referenzbereichmaximum hinaus, um dann während der Zyklen 69 bis 87 im oberen Referenzbereich zu verlaufen.

Abbildung 23: Glutathionperoxidase



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 20: Glutathionperoxidase

Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33
Mittelwert in U/l	M	198,04	199,18	186,57	196,67	203,68	198,57
Standardabweichung	S	50,73	47,44	46,79	51,82	59,49	59,29
Signifikanz gegen Zyklus 3						*	
Patientenanzahl	n	71	62	48	48	38	28
Einnahmezyklen	Z	39	45	51	57	63	69
Mittelwert in U/l	M	181,94	141,85	135,58	171,21	186,28	128,5
Standardabweichung	S	58,65	28,53	20,56	41,85	49,88	48,57
Signifikanz gegen Zyklus 3			*	*			
Patientenanzahl	n	31	26	26	19	15	4

<b>Einnahmezyklen</b>	<b>Z</b>	75	81	87
<b>Mittelwert in U/l</b>	<b>M</b>	144,47	132,71	149
<b>Standardabweichung</b>	<b>S</b>	34,94	28,54	28,56
<b>Signifikanz gegen Zyklus 3</b>		*	*	*
<b>Patientenanzahl</b>	<b>n</b>	15	17	11

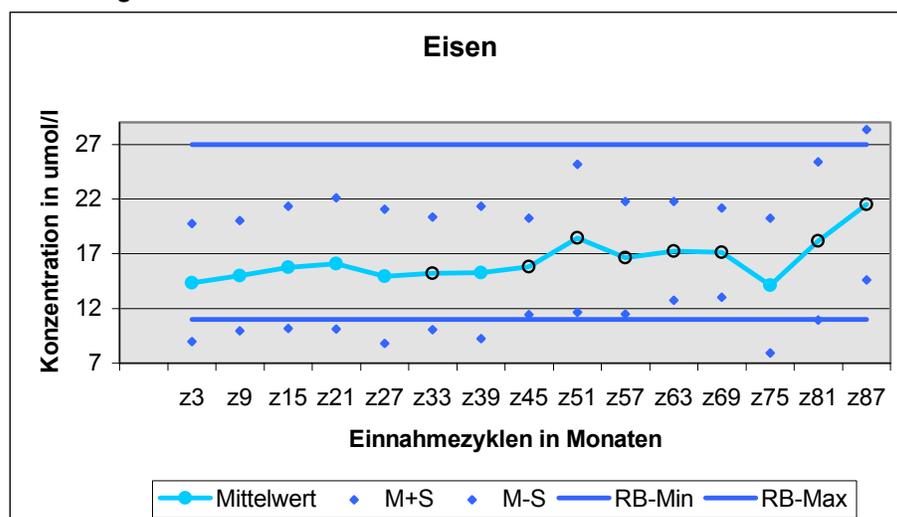
° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Ionen im Serum

### Eisen

Die Mittelwerte verliefen während des gesamten erfassten Zeitraums von 87 Einnahmezyklen innerhalb des Referenzbereiches ( 11 umol/l bis 27 umol/l ). Sie zeigten, verglichen mit Zyklus 3, einen leichten Anstieg aus dem unteren in den mittleren Referenzbereich (Abb. 24). Eine Signifikanz gegenüber dem ersten Beobachtungszyklus ergab sich dabei bei den Zyklen 33, 45 bis 69 und 81 bis 87 ( Tab. 21).

Abbildung 24: Eisen



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 21: Eisen

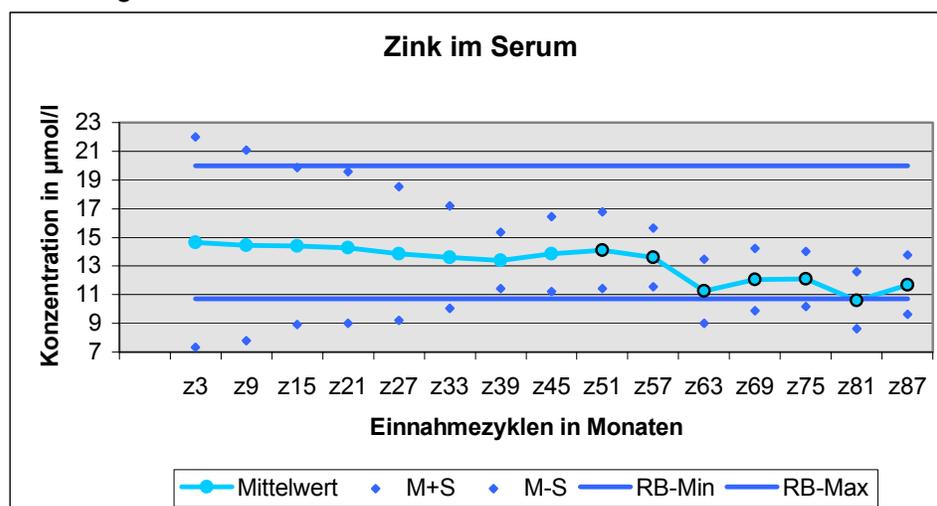
Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45
Mittelwert in umol/l	M	14,36	14,97	15,76	16,11	14,94	15,22	15,29	15,84
Standardabweichung	S	5,37	5,03	5,56	6,01	6,13	5,15	6,04	4,40
Signifikanz gegen Zyklus 3							*		*
Patientenanzahl	n	73	62	48	48	38	30	33	24
Einnahmezyklen	Z	51	57	63	69	75	81	87	
Mittelwert in umol/l	M	18,42	16,63	17,25	17,11	14,1	18,16	21,50	
Standardabweichung	S	6,77	5,14	4,53	4,08	6,16	7,22	6,87	
Signifikanz gegen Zyklus 3		*	*	*	*		*	*	
Patientenanzahl	n	26	16	15	19	18	17	11	

\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Zink

Zink wurde für eine Dauer von 87 Zyklen erfasst und lag während dieser Zeit innerhalb des Referenzbereichs (10,7 umol/l bis 20 umol/l ). Die Mittelwerte wiesen zwischen Zyklus 3 und Zyklus 57 einen nahezu konstanten Verlauf im mittleren Referenzbereich auf ( Abb. 25). Im Zyklus 63 unterlagen die Werte einem Abfall in den unteren Referenzbereich, wo sie bis zum Beobachtungsende verblieben. Die Werte waren dabei signifikant erniedrigt gegenüber Zyklus 3 ( Tab. 22).

Abbildung 25: Zink



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 22: Zink

Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45
Mittelwert in umol/l	M	13,86	13,68	13,70	13,59	13,23	13,09	13,40	13,44
Standardabweichung	S	2,55	2,66	2,62	2,16	2,48	2,09	1,97	1,77
Signifikanz gegen Zyklus 3									
Patientenanzahl	n	73	62	47	47	38	29	33	23
Einnahmezyklen	Z	51	57	63	69	75	81	87	
Mittelwert in umol/l	M	13,70	13,45	10,99	11,68	11,75	10,24	11,2	
Standardabweichung	S	1,75	2,00	2,06	1,46	1,32	1,24	1,27	
Signifikanz gegen Zyklus 3		*	*	*	*	*	*	*	
Patientenanzahl	n	24	16	15	19	18	17	17	

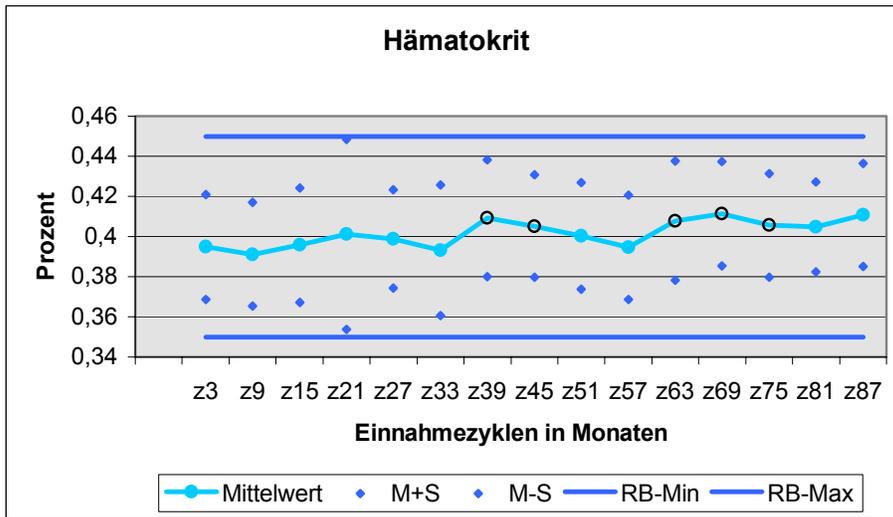
\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Blutwerte

### Hämatokrit

Der Hämatokrit wurde während der ersten 87 Anwendungszyklen bestimmt. Die Mittelwerte verliefen während dieses Zeitraums innerhalb des Referenzbereich von 0,35 bis 0,45 (Abb. 26). Sie unterlagen im mittleren Referenzbereich einem leichten Anstieg, wobei in den Zyklen 39, 45 und 63 bis 75 eine signifikante Erhöhung der Werte gegenüber Zyklus 3 zu beobachten war (Tab. 23).

Abbildung 26: Hämatokrit



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 23: Hämatokrit

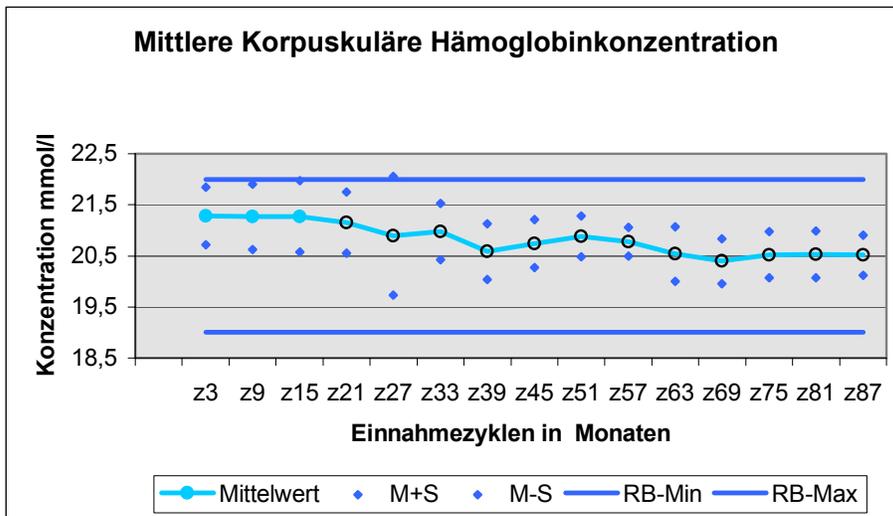
Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51
Mittelwert	M	0,40	0,39	0,40	0,40	0,40	0,39	0,41	0,41	0,40
Standardabweichung	S	0,03	0,03	0,03	0,05	0,02	0,03	0,03	0,03	0,03
Signifikanz gegen Zyklus 3								*	*	*
Patientenanzahl	n	75	68	51	47	41	32	35	27	25
Einnahmezyklen	Z	57	63	69	75	81	87			
Mittelwert	M	0,40	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41			
Standardabweichung	S	0,03	0,03	0,03	0,03	0,02	0,03			
Signifikanz gegen Zyklus 3		*	*	*	*					
Patientenanzahl	n	22	19	21	18	19	16			

\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Mittlere Korpuskuläre Hämoglobinkonzentration

Die Mittlere Korpuskuläre Hämoglobinkonzentration verlief während der gesamten Beobachtung über 87 Zyklen im Referenzbereich von 19 mmol/l bis 22 mmol/l ( Abb.27). Die Mittelwerte zeigten ab dem Zyklus 21 einen Abfall vom oberen in den mittleren Referenzbereich. Die Werte wiesen dabei zwischen Zyklus 21 und 87 eine signifikante Erniedrigung gegenüber Zyklus 3 auf ( Tab. 24).

Abbildung 27: Mittlere Korpuskuläre Hämoglobinkonzentration



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 24: Mittlere Korpuskuläre Hämoglobinkonzentration

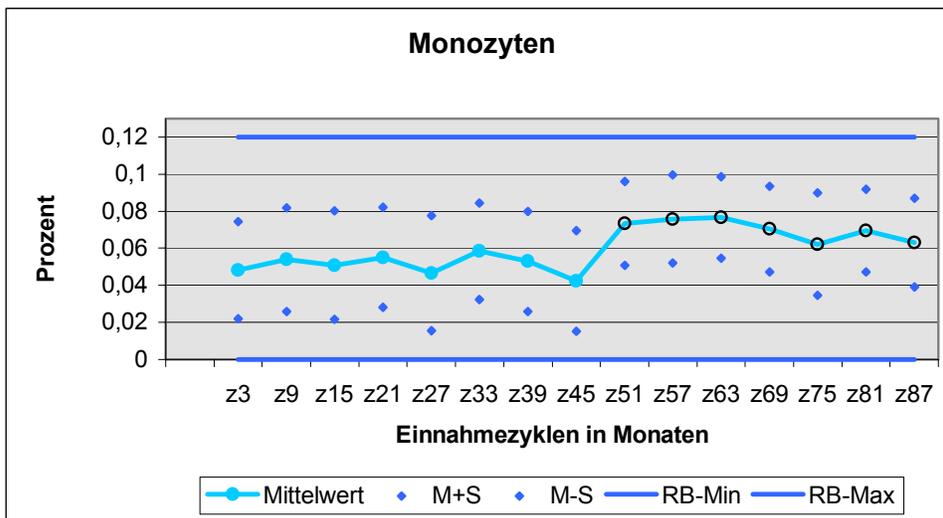
Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45
Mittelwert in mmol/l	M	21,28	21,26	21,27	21,15	20,89	20,98	20,59	20,74
Standardabweichung	S	0,56	0,64	0,70	0,60	1,17	0,55	0,54	0,47
Signifikanz gegen Zyklus 3					*	*	*	*	*
Patientenanzahl	n	74	67	50	47	43	32	35	27
Einnahmezyklen	Z	51	57	63	69	75	81	87	
Mittelwert in mmol/l	M	20,88	20,77	20,54	20,40	20,52	20,53	20,51	
Standardabweichung	S	0,40	0,28	0,54	0,44	0,45	0,46	0,39	
Signifikanz gegen Zyklus 3		*	*	*	*	*	*	*	
Patientenanzahl	n	26	22	19	21	18	19	16	

\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Monozyten

Die Monozyten wurden während der ersten 87 Einnahmezyklen von Valette erfasst und verliefen in dieser Zeit innerhalb des Referenzbereichs von 0 bis 0,12. Die Mittelwerte zeigten zwischen den Zyklen 3 und 45 einen konstanten Verlauf im mittleren Referenzbereich, um dann im Zyklus 51 in den oberen Referenzbereich anzusteigen (Abb. 28). In den Zyklen 51 bis 87 waren die Mittelwerte signifikant erhöht gegenüber Zyklus 3 ( Tab. 25).

Abbildung 28: Monozyten



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 25: Monozyten

Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45	51
Mittelwert	M	0,05	0,05	0,05	0,06	0,05	0,06	0,05	0,04	0,07
Standardabweichung	S	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,02
Signifikanz gegen Zyklus 3										*
Patientenanzahl	n	73	67	49	47	41	31	35	25	24
Einnahmezyklen	Z	57	63	69	75	81	87			
Mittelwert	M	0,08	0,08	0,07	0,06	0,07	0,06			
Standardabweichung	S	0,02	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02			
Signifikanz gegen Zyklus 3		*	*	*	*	*	*			
Patientenanzahl	n	21	18	21	18	18	16			

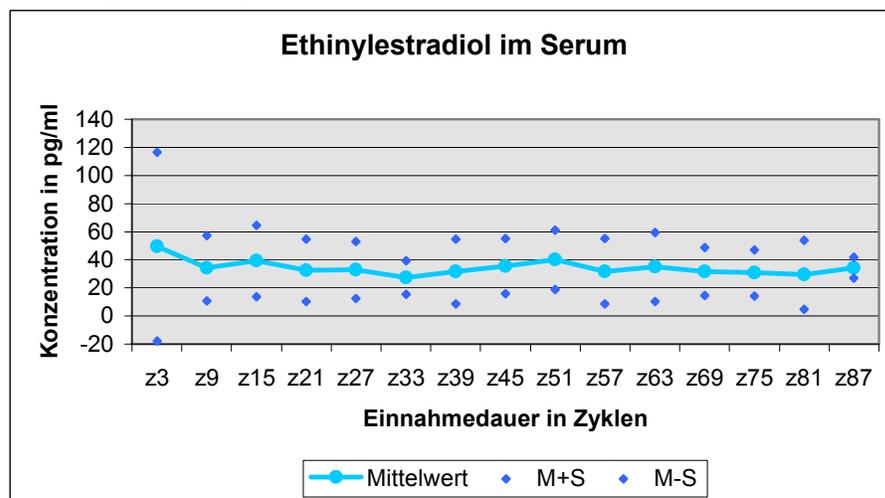
\* Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$

## Hormone

### Ethinylestradiol

Das Ethinylestradiol wurde im Serum für einen maximalen Zeitraum von 87 Zyklen bestimmt ( Abb. 29). Im Rahmen der statistischen Auswertung ergaben sich keine signifikanten Veränderungen. Die arithmetischen Mittelwerte verliefen schwankend zwischen Konzentrationen von 30 bis 50 pg/ml (Tab. 26).

Abbildung 29: Ethinylestradiol im Serum



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

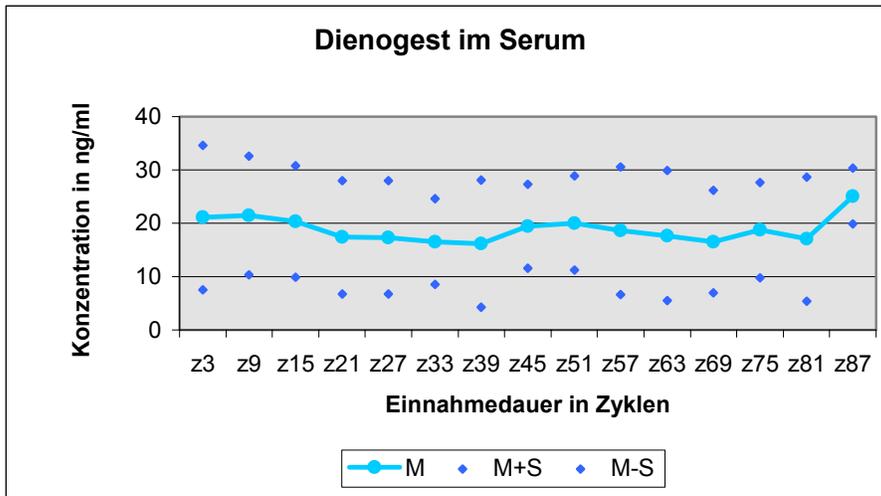
Tabelle 26: Ethinylestradiol im Serum

<b>Einnahmezyklen</b>	<b>Z</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>15</b>	<b>21</b>	<b>27</b>	<b>33</b>	<b>39</b>	<b>45</b>
<b>Mittelwert in pg/ml</b>	<b>M</b>	49,47	34,04	39,20	32,42	32,75	27,49	31,70	35,56
<b>Standardabweichung</b>	<b>S</b>	67,15	23,11	25,43	22,14	20,19	11,98	22,95	19,69
<b>Signifikanz gegen Zyklus 3</b>									
<b>Patientenanzahl</b>	<b>n</b>	49	46	35	30	20	21	19	25
<b>Einnahmezyklen</b>	<b>Z</b>	<b>51</b>	<b>57</b>	<b>63</b>	<b>69</b>	<b>75</b>	<b>81</b>	<b>87</b>	
<b>Mittelwert in pg/ml</b>	<b>M</b>	39,95	31,80	35,03	31,63	30,63	29,32	34,37	
<b>Standardabweichung</b>	<b>S</b>	21,16	23,10	24,52	17,25	16,54	24,38	7,61	
<b>Signifikanz gegen Zyklus 3</b>									
<b>Patientenanzahl</b>	<b>n</b>	19	23	23	14	13	12	7	

## Dienogest

Die Konzentration des synthetischen Gestagen Dienogest wurde für einen Zeitraum von bis zu 87 Zyklen erfasst. Die Konzentrationen schwankten zwischen 16 und 26 ng/ml ( Tab. 27) und zeigten innerhalb des Beobachtungszeitraums keine signifikanten Veränderungen ( Abb. 30).

Abbildung 30: Dienogest im Serum



- ° Signifikanz gegenüber Zyklus 3,  $p < 0,05$
- M+S Summe aus Mittelwert und Standardabweichung
- M-S Differenz aus Mittelwert und Standardabweichung
- RB-Min Minimum des Referenzbereiches
- RB-Max Maximum des Referenzbereiches

Tabelle 27: Dienogest im Serum

Einnahmezyklen	Z	3	9	15	21	27	33	39	45
Mittelwert in ng/ml	M	21,07	21,45	20,36	17,40	17,33	16,56	16,22	19,40
Standardabweichung	S	13,57	11,13	10,46	10,62	10,64	8,07	11,91	7,88
Signifikanz gegen Zyklus 3									
Patientenanzahl	n	51	45	36	28	21	22	20	25
Einnahmezyklen	Z	51	57	63	69	75	81	87	
Mittelwert in ng/ml	M	20,05	18,60	17,70	16,57	18,75	17,03	25,07	
Standardabweichung	S	8,79	11,92	12,22	9,61	8,95	11,61	5,22	
Signifikanz gegen Zyklus 3									
Patientenanzahl	n	19	23	23	14	13	12	7	

## 4.8 Blutungsverhalten

### 4.8.1 Beginn der Blutung

Während der regelmäßigen gynäkologischen Anamnesen konnten bei den Frauen Informationen über den Beginn der Abbruchblutung erhoben werden ( Abb. 29). Bei allen befragten Patientinnen begann, falls eintretend, die Blutung spätestens am 3. Tag nach Einnahme des 21. Dragees von Valette. Mit 58,8% begann die Blutung bei den meisten Frauen am 2. Tag des einnahmefreien Intervalls ( Tab. 26).

Abbildung 29: Beginn der Blutung

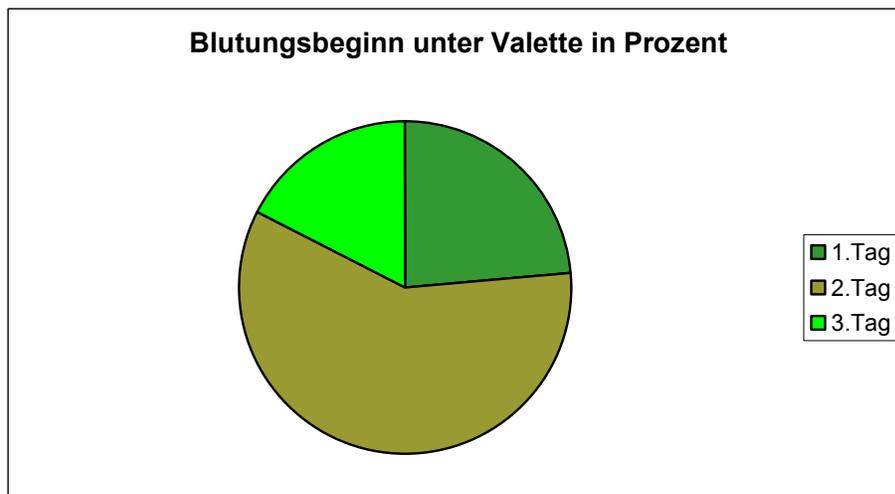


Tabelle 26: Beginn der Blutung

Blutungsbeginn	Prozent
1. Tag	23,5
2. Tag	58,8
3. Tag	17,7

### 4.8.2 Dauer der Blutung

Im Laufe der 7 jährigen Anwendungsbeobachtung wurden die Frauen nach der Dauer ihrer Abbruchblutung befragt ( Abb. 30). Dabei gaben die Patientinnen Blutungsdauern zwischen einem und sieben Tagen an ( Tab. 27). Es zeigte sich, dass die Blutung mit 22,6 % bei den meisten Frauen 4 Tage anhielt.

Abbildung 30: Dauer der Blutung

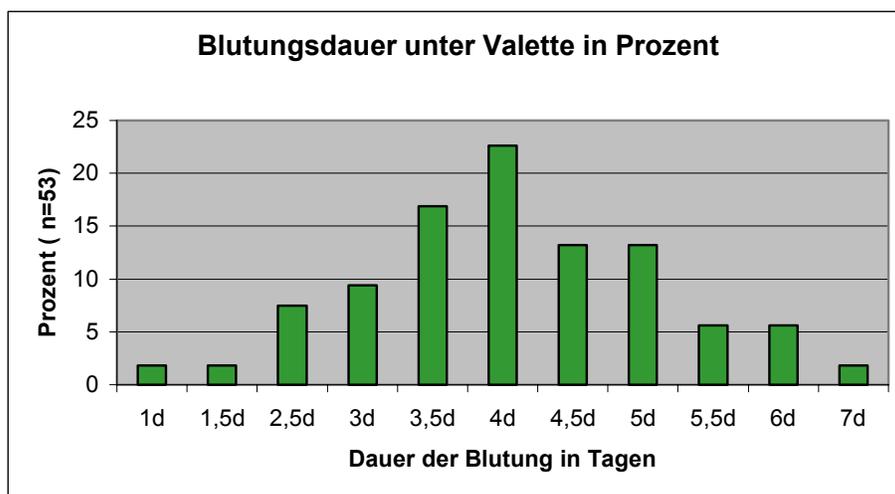


Tabelle 27: Dauer der Blutung

Blutungsdauer	Prozent
1 Tag	1,8
1,5 Tage	1,8
2,5 Tage	7,5
3 Tage	9,4
3,5 Tage	17,5
4 Tage	22,6
4,5 Tage	13,2
5 Tage	13,2
5,5 Tage	5,6
6 Tage	5,6
7 Tage	1,8

### 4.8.3 Stärke der Blutung

Im Rahmen der alle 6 Zyklen stattfindenden Konsultationen, konnten von den Frauen Angaben über das Verhalten der Blutungsstärke unter Valette gewonnen werden ( Abb. 31). Die Frage richtete sich dabei nach der Stärke, im Vergleich zu der vor Beginn der Anwendung von Valette. Bei 98,1 % der Frauen zeigte sich eine konstante oder abnehmende Abbruchblutung, während keine der befragten Patientinnen über eine Zunahme der Blutungsstärke berichtete ( Tab. 28).

Abbildung 31: Stärke der Blutung



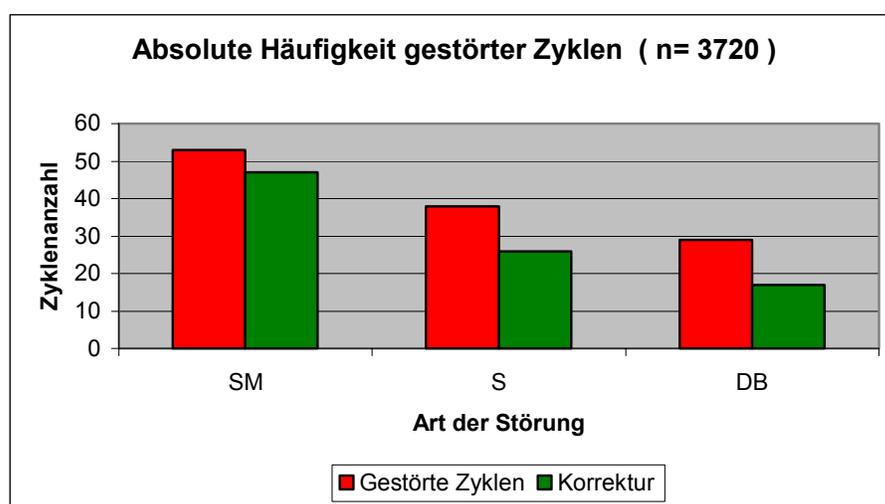
Tabelle 28: Blutungsstärke

<b>Blutungsstärke</b>	<b>Prozent</b>
Abnahme	48,1
Konstant	50
Wechselhaft	1,9

## 4.9 Zyklusstörungen

Während der Einnahme von Valette traten in 3,2% der Zyklen ( 120 von 3720) Störungen des Zyklus auf, wobei sich die Unregelmäßigkeiten in 90 Zyklen nicht auf definierbare andere Induktoren zurückführen lassen konnten ( Abb. 32 ). Bei diesen Störungen handelte es sich um Silent Menstruations, Spottings und Durchbruchblutungen, die in genannter Reihenfolge an Häufigkeit abnahmen ( Tab. 29, Tab. 30).

Abbildung 32: Zyklusstörungen



SM            Silent menstruation  
S             Spotting  
DB            Durchbruchblutung

Tabelle 29: Absolute Häufigkeit der Zyklusstörungen

	Silent Menstruation	Spotting	Durchbruchblutung
<b>Gestörte Zyklen</b>	53	38	29
<b>Korrektur</b>	47	26	17

Tabelle 30: Relative Häufigkeit der Zyklusstörungen in %

	Silent menstruation	Spotting	Durchbruchblutung
<b>Gestörte Zyklen</b>	1,43	1,02	0,78
<b>Korrektur</b>	1,26	0,70	0,46

### Korrekturursachen:

Silent Menstruation: 1x Cystitis & Gewichtsabnahme, 1x Erkältung mit Antibiotikatherapie, 1x Pilzinfektion, 1x Urlaub, 1x Zustand nach Durchbruchblutung

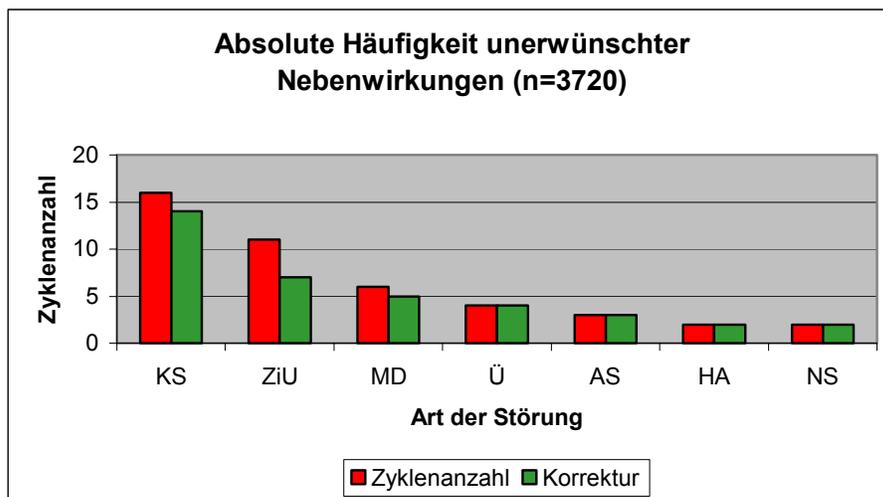
Spottings: 2x Tablette vergessen, 1x Tablette vergessen & Belastung, 1x Antibiotika, 1x Pilzinfektion, 1x Pilzinfektion 6 Impfung, 1x Influenza, 1x Psychopharmaka

Durchbruchblutung: 1x Ovarcyste, 1x Influenza, 1x Gewichtsabnahme, 1x Laparoskopie, 1x Pilzinfektion, 1x Psychopharmaka, 1x Analgetika, 1x Narkose, 1x unbekannte Medikamente

## 4.10 Körperliche Beschwerden

Während der 7 jährigen Anwendungsbeobachtung über das dienogesthaltige Präparat Valette, erfolgte im Rahmen der alle 6 Zyklen stattfindenden Konsultationen, die Frage nach auftretenden körperlichen Beschwerden ( Abb. 33 ). Die Patientinnen berichteten am häufigsten über Kopfschmerz und Ziehen im Unterbauch und in abnehmender Häufigkeit über Mastodynie, Übelkeit, Appetitssteigerung, Haarausfall und Nachtschweiß ( Tab. 30 ).

Abbildung 33: Körperliche Beschwerden



KS= Kopfschmerz, ZIU= Ziehen im Unterbauch, MD= Mastodynie, Ü= Übelkeit, AS= Appetitssteigerung, HA= Haarausfall, NS= Nachtschweiß

### Korrekturursachen:

Kopfschmerz: 1x HWS- Probleme, 1x Migräneanfall  
 Ziehen im Unterbauch: 1x Cystitis, 1x Adnexitis, 1x Tablette vergessen, 1x Blutungsassoziation  
 Mastodynie: 1x Auftreten von Grippe

Tabelle 31: Körperliche Beschwerden

	Zyklusanzahl	Korrektur	Zyklen in %	Korrektur in %
<b>Kopfschmerz</b>	16	14	0,43	0,38
<b>Ziehen im Unterbauch</b>	11	7	0,30	0,19
<b>Mastodynie</b>	6	5	0,16	0,13
<b>Übelkeit</b>	4	4	0,11	0,11
<b>Appetitssteigerung</b>	3	3	0,08	0,08
<b>Haarausfall</b>	2	2	0,05	0,05
<b>Nachtschweiß</b>	2	2	0,05	0,05

## **5 Diskussion**

Die erstmals in Jena im Rahmen einer Langzeituntersuchung über eine Dauer von sieben Jahren untersuchten Einflüsse der neuen Gestagenkomponente Dienogest als Bestandteil des Präparats Valette der Firma Jenapharm sollen im Folgenden mit den Auswirkungen anderer etablierter synthetischer Gestagene auf den weiblichen Organismus verglichen werden. Dabei stehen insbesondere die, dem Gestagen Dienogest eigene antiandrogene Partialwirkung, seine auf dem hohen freien Anteil im Blut beruhende gestagene Potenz und die fehlende Wechselwirkung mit dem enthaltenen Ethinylestradiolanteil im Mittelpunkt des Interesses des anzustellenden Vergleichs.

### **5.1 Fettstoffwechsel**

Der Fettstoffwechsel des Menschen wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst. An seinen Veränderungen sind neben Alter, Geschlecht, genetischer Variabilität und Hormoneffekten auch die Sexualsteroiden beteiligt. Dabei wird den Estrogenen eine positive und den Androgenen sowie Gestagenen mit androgener Partialwirkung eine negative Auswirkung auf den Lipidhaushalt zugeschrieben. Die genannten Hormongruppen scheinen im wesentlichen über einen hepatischen Angriff in die Lipidregulation einzugreifen. Die Gesamteffekte, der in oralen Kontrazeptiva eingesetzten Hormonkombinationen auf den Fettstoffwechsel ergeben sich folglich aus den einzelnen Einflüssen der Wirkkomponenten und werden zusätzlich auch von der Applikationsweise und -dauer, der Art der synthetischen Steroide und deren Dosis, sowie der Höhe der einzelnen Parameter vor Anwendungsbeginn mitbestimmt. Die Einflüsse der oralen Kontrazeptiva können sowohl innerhalb eines Zyklus, als auch im gesamten Beobachtungszeitraum, steigende und fallende Tendenzen zeigen und sollten daher über mindestens 12 Monate dokumentiert werden. Zusätzlich sollte auch der mögliche Einfluss des Nikotinkonsums Beachtung finden, da in die vorliegende Untersuchung 15 Raucherinnen mit einbezogen wurden. Nikotin ist bekannt dafür, den Gesamtcholesterinspiegel und, bei genauerer Betrachtung, besonders die VLDL- und LDL- Konzentrationen sowie die Triacylglyceride im Serum zu erhöhen. Gleichzeitig vermag es, die HDL- und die darin in hohem Anteil enthaltenen Apolipoprotein A1- Spiegel zu senken. Diese Nikotinwirkungen bedingen, gemeinsam mit ungünstigen Effekten des Rauchens auf

die Hämostase und das oxidative Gleichgewicht, das erhöhte Risiko von Herz-Kreislauferkrankungen unter der Kombination von oraler Kontrazeption und Nikotinabusus.

### **5.1.1 Apolipoproteine**

Die Apolipoproteine stellen sowohl wichtige strukturelle als auch funktionelle Komponenten der Lipoproteine dar. Sie haben Anteil an der intestinalen Resorption der Lipide, umhüllen den hydrophoben Kern und ermöglichen so die Lipidlöslichkeit im Plasma, aktivieren lipolytische Enzyme und wirken regulierend auf die Lipolyse ein. Die Apolipoproteine werden in fünf Klassen von A bis E unterschieden, die sowohl in ihrer Struktur, zum Beispiel Aminosäuresequenz und Kohlenhydratanteilen, als auch in ihrem Vorkommen in den einzelnen Lipoproteinklassen und ihrer Bedeutung für den Lipidtransport und – stoffwechsel variieren. Im Rahmen der klinischen Untersuchung über das Präparat Valette fokussierten sich die Beobachtungen auf die Apolipoproteine A1, A2, B und E. Es interessiert besonders die Frage, ob die antiandrogene Wirkkomponente von Dienogest und die daraus resultierenden dominierenden Estrogeneinflüsse von Valette eine mögliche positive Veränderungen des Apolipoproteinverhältnisses bewirken können.

#### **5.1.1.1 Apolipoprotein A**

##### ***5.1.1.1.1 Apolipoprotein A1***

Beim Apolipoprotein A1 handelt es sich um den Proteinhauptbestandteil des High-Density- Lipoproteins, der anteilig ebenfalls in den Chylomikronen nachweisbar ist. Das Apolipoprotein A1 unterstützt die zelluläre Cholesterolabgabe und mit seiner Alpha- Helixdomäne die HDL- Lipidbindung. Des weiteren aktiviert es die Lecithin-Cholesterin- Acyl- Transferase, die für die Cholesterinaufnahme in den Partikelkern von Bedeutung ist und ist an der Bindung reifen HDL `s beteiligt, welches dann die Fähigkeit zur spezifischen Rezeptorbindung und zur Interaktion mit Lipidtransferproteinen besitzt.

Die Konzentration des Apolipoprotein A1 verlief während der Anwendungsbeobachtung annähernd konstant entlang der oberen Referenzbereichsgrenze. Im Zyklus 51 und 57 stiegen die Mittelwerte nicht- signifikant über den Referenzbereich

an. Als mögliche Erklärung für diesen Verlauf im oberen Referenzbereich kann die Induktion der Apolipoprotein- A1- Synthese in der Leber durch Estrogene herangezogen werden. Infolge dieses induzierenden Effekts erfährt die endogene Synthese der High- Density- Lipoproteine und daraus resultierend der reverse Cholesteroltransport eine Steigerung. Zusätzlich bewirken die erhöhten Apolipoprotein A1- Konzentrationen eine Induktion der Cholesterol- 7- Alpha- Hydroxylase und damit eine gesteigerte Elimination von Cholesterol und Gallensäuren aus dem Körper.

Wiegratz et al. [48] fanden während ihrer vergleichenden Studie über dienogest- bzw. levonorgestrelhaltige orale Kontrazeptiva mit insgesamt 100 Probandinnen für die beiden Gestagenkomponenten bezüglich Apolipoprotein A1 unterschiedliche Effekte. Während für die 0,02 mg EE2/ 0,1 mg LNG- Kombination keine Veränderungen des Apolipoprotein A1 registriert wurden, zeigten sich unter Einnahme von EE2 in Kombination mit variierenden Dosierungen von Dienogest ebenfalls lediglich ein nicht- signifikanter Apolipoprotein- A1- Anstieg. Aus dieser Beobachtung schloss man, dass in dienogesthaltigen oralen Kontrazeptiva aufgrund der antiandrogenen Eigenschaften die Estrogenwirkung in den Vordergrund tritt.

Während einer vorausgegangen Studie von Wiegratz et al. [47] zeigten sich für ein triphasisches gestodenhaltiges orales Kontrazeptivum und ein 0,35 mg EE2 und 0,25 mg Norgestimat enthaltendes Kontrazeptivum ein signifikanter Apolipoprotein- A1- Anstieg zwischen 5 und 20%, was ebenfalls den nur schwachen androgenen Partialwirkungen und dem demzufolge dominierenden Estrogeneffekt zugeschrieben wurde.

Young et al. [49] untersuchten über einen Zeitraum von 24 Zyklen und anhand von 42 gesunden Probandinnen, von denen schließlich die Parameter von 28 Frauen ausgewertet werden konnten, die Auswirkungen eines Kombinationspräparats aus 0,02 mg Ethinylestradiol und 0,1 mg Levonorgestrel auf die Lipidkonzentration im Serum. Dabei konnten für das Apolipoprotein A1 keine Veränderungen registriert werden. Als Ursache dafür kann die androgene Partialwirkung des Nortestosteronderivat Levonorgestrel angeführt werden, welche die hepatischen induktiven Proteineffekte des Ethinylestradiol zu antagonisieren scheint.

Die grenzwertigen Apolipoprotein- A1- Spiegel unter Anwendung von Valette und die daraus folgenden Einflüsse auf Cholesterolmetabolismus, Hämostase und die damit

verknüpften Wechselwirkungen mit Low- Density- Lipoproteinpartikeln, weisen auf eine inerte bis positive Wirkung von Dienogest auf die Antiatherogenese hin.

#### **5.1.1.1.2 *Apolipoprotein A2***

Das Apolipoprotein A2 hat als eine der Proteinkomponenten in den HDL- Partikeln einen Anteil von ungefähr 14%. Experimente zur Aufklärung der Funktion des Apolipoprotein A2 an Apolipoprotein- A2- transgenen Mäusen ergaben bei Mangel dieser Proteinkomponente einen Anstieg der Apolipoprotein- B- enthaltenden Lipoproteine und damit des atherosklerotischen Risikos und eine Abnahme des reversen Cholesteroltransports durch HDL- Partikel sowie eine Abnahme der Schutzfunktion vor Oxidation der LDL- Partikel. Es wird vermutet, dass der Genlocus des Apolipoprotein A2 eine wichtige Determinante der HDL- Cholesterinkonzentration darstellt. Weiterhin besteht ein direkter Zusammenhang zwischen den Konzentrationen dieses Apolipoproteins und denen von VLDL- Partikeln und freien Fettsäuren im Plasma, wobei ersteres auf eine gesteigerte Synthese oder einen verminderten Katabolismus von VLDL- Partikeln und letzteres auf den regulatorischen Einfluss auf den Fettsäuremetabolismus zurückzuführen ist [6]. Außerdem scheint ein kausaler Zusammenhang zwischen der Genese von Diabetes mellitus Typ 2 und Abschnitten innerhalb des Apolipoprotein- A2- Gens wahrscheinlich zu sein.

Während der vorliegenden Untersuchung über das Präparat Valette lagen die arithmetischen Mittelwerte der Apolipoprotein- 2- Konzentrationen oberhalb des Referenzbereichs und zeigten einen leichten Anstieg, der sich teilweise gegenüber dem Zyklus 3 der Einnahme als signifikant erwies. Als zugrunde liegende Ursache dieser Ergebnisse ist die, durch Ethinylestradiol hervorgerufene, Synthesesteigerung der Apolipoproteine A1 und A2 in der Leber zu sehen. Dies kann als weiteres Anzeichen für die fehlende androgene Partialwirkung der Dienogestkomponente und den folglich in den Vordergrund tretenden Estrogeneinfluss gewertet werden.

Barkfeldt et al. [5] untersuchten den Effekt zweier Gestagenmonopräparate auf den Lipidstoffwechsel. Im Rahmen dieser Untersuchung wendeten jeweils 18 gesunde Patientinnen über sieben Behandlungsperioden von 28 Tagen 0,075 mg Desogestrel oder 0,03 mg Levonorgestrel an. Bei der Untersuchung der Apolipoprotein- A2- Konzentrationen ließen sich in beiden Untersuchungsgruppen abfallende Tendenzen erkennen. Ein wahrscheinlicher Grund für diese Ergebnisse liegt in der androgenen

Partialwirkung der beiden Nortesteronderivate, da Androgene die hepatische Synthese der Apolipoproteine A1 und A2 inhibieren. Gestagene wie Levonorgestrel, die eine stärkere androgene Wirkkomponente aufweisen, sind zusätzlich in der Lage den Katabolismus dieser Apolipoproteine zu verstärken und zum Abfall der Serumkonzentrationen beizutragen.

Wiegratz et al. [47] berücksichtigten in ihrer Studie über eine triphasische Ethinylestradiol- Gestoden- Kombination und ein 0,35 mg Ethinylestradiol und 0,25 mg Norgestimat enthaltendes Präparat unter anderem die Auswirkungen beider Kontrazeptiva auf das Apolipoprotein A2. Sie demonstrierten für beide Untersuchungsgruppen einen signifikanten Anstieg der Apolipoprotein- A2-Konzentration im Vergleich zum, dem ersten Anwendungszyklus vorausgehenden, Kontrollzyklus. Zur Begründung dieser Resultate wurden die, bei diesen beiden Nortestosteronderivaten lediglich sehr schwachen androgenen Partialwirkungen, und die darauf basierende Dominanz der Estrogenwirkung angeführt.

### **5.1.1.2 Apolipoprotein B**

Das Apolipoprotein B stellt ein wasserunlösliches und zwischen den einzelnen Lipoproteinen nicht austauschbares Apolipoprotein dar. Als Apolipoprotein B48 kommt es in den Chylomikronen, als Apolipoprotein B100 in VLDL und insbesondere im LDL vor. Ersteres fungiert im wesentlichen als Strukturprotein. Letzteres tritt mit seiner Alpha1- Domäne mit dem hepatischen mikrosomalen Triacylglycerid-transferprotein in Wechselwirkung und fördert so die Faltung, Lipidaufnahme und Organisation der LDL- Partikel und bestimmt damit auch deren Durchmesser [38, 39]. Des weiteren ist das Apolipoprotein B als Ligand am Apolipoprotein B- Rezeptor für die Aufnahme der LDL- Partikel aus dem Blut verantwortlich. Dabei scheint insbesondere der Lysingehalt des Apolipoproteins verantwortlich für die Bindungsaffinität der verschiedenen LDL- Subfraktionen zum LDL- Rezeptor und damit auch für deren Verweildauer im Blut zu sein [24,40]. Die Besetzung der LDL- Rezeptoren durch die ebenfalls das Apolipoprotein B enthaltenden VLDL- Partikel wird im letzteren durch das Carboxylende des Apolipoprotein B inhibiert. Nach der Transformation in die cholesterinhaltigen LDL- Partikel reagiert eine Arginingruppe mit dem Carboxylende und gelangt so in die Rezeptorbindungsregion und

ermöglicht die normale Interaktion zwischen den LDL- Partikeln und dem Apolipoprotein- B- Rezeptor [7].

Während der Untersuchung des Apolipoprotein B unter der Anwendung von Valette zeigte sich zunächst ein initialer Anstieg ,der sich im Zyklus 21 als signifikant erwies. Anschließend erfolgte ein nicht- signifikanter Abfall innerhalb des Referenzbereichs. Zieht man zur Beurteilung dieses Ergebnisses die Quotienten aus den Apolipoproteinen A1 und B und B und A1 hinzu, stellt sich im ersten Fall ein signifikanter Anstieg über den Referenzbereich hinaus und im zweiten ein signifikanter Abfall unter den Referenzbereich dar. Dies ermöglicht eine Interpretation im Sinne des Einflusses der Wechselwirkung von Apolipoprotein A1 und Apolipoprotein B. Die erhöhten Apolipoprotein- A1- Serumkonzentrationen und das Verhalten der Quotienten werden wahrscheinlich durch die östrogene Dominanz, infolge der durch die fehlende Ethinylgruppe in 17- Alpha- Stellung bedingten antiandrogenen Wirkung von Dienogest, verursacht. Das erhöhte Apolipoprotein A1 führt zu einer gesteigerten Expression von LDL- Rezeptoren und folglich zur vermehrten LDL- Aufnahme durch extrahepatische Zellen. Daraus resultiert ein Abfall der Apolipoprotein- B- und LDL- Konzentrationen im Serum. Die verkürzte Verweildauer von LDL- Partikeln im Blut reduziert gleichzeitig die als kardiovaskulärer Risikofaktor bekannte Oxidation von LDL- Partikeln. Das Verhalten der Quotienten aus den Apolipoproteinen A1 und B unter Dienogesteinnahme kann daher als präventiv bezüglich der Atheroskleroseentstehung gewertet werden.

In einer Studie von Young et al. [49] über die Einnahme einer Präparatkombination aus 0,1 mg Levonorgestrel und 0,2 mg EE2 bei 28 Frauen zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Apolipoprotein B und des Apolipoprotein B / A1- Quotienten, was auf die androgene Partialwirkung des Levonorgestrel zurückzuführen ist.

Wiegratz et al. [48] fanden in ihrer vergleichenden Studie über eine EE2/ LNG- und verschiedene EE2/ DNG- Kombinationen für das dienogesthaltige Präparat keine Veränderungen der Apolipoprotein- B- Konzentrationen, während sie für die EE2/ LNG- Kombination in den Zyklen 3 und 6 ebenfalls einen Anstieg registrierten. Dabei scheint ersteres auf die fehlende und letzteres auf die vorhandene androgene Partialwirkung der entsprechenden Gestagenkomponente zurückzuführen zu sein.

### 5.1.1.3 Apolipoprotein E

Apolipoprotein E ist ein Glycoprotein mit einem Molekulargewicht von 34 kDa [44], das im menschlichen Körper von vielen Geweben synthetisiert wird, wobei besonders das Gehirn und die Leber im Vordergrund stehen [33]. Ebenso vielfältig erscheinen die Funktionen des Apolipoproteins. Neben seinen Einflüssen auf Lipidtransport und -metabolismus, es kommt insbesondere in Chylomikronen und VLDL vor, spielt auch eine Mitbeteiligung an der neuronalen Integrität [40] sowie die Antwort im Rahmen ischämischer Schädigungen eine wichtige Rolle. Apolipoprotein E ist Ligand am Rezeptor der Cylomikronenremnants, die aus den Chylomikronen während der Lipolyse gebildet werden. Damit ist es bedeutend für die Aufnahme dieser Partikel in die Leber und Voraussetzung für deren hepatischen Abbau. Es existieren 3 Hauptisoformen des Apolipoprotein E, wobei die einzelnen in verschiedene Zusammenhänge mit der Alzheimerschen Erkrankung gebracht werden. So wird beispielsweise der Typ 4/4 als wichtiger Risikofaktor für diese Erkrankung betrachtet [15,32].

Unter der Anwendung von Valette ergaben sich für das Apolipoprotein E keine signifikanten Veränderungen. Es schwankte während der 57 erfassten Zyklen unregelmäßig im Referenzbereich. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Kombination aus 0,03 mg EE2 und 2 mg Dienogest nicht in das weitreichende Aktionsspektrum des Apolipoprotein E eingreift. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Effekten anderer Low- dose- Präparate. So zeigten sich in der Kombination von 0,03 bis 0,035 mg Ethinylestradiol mit entweder 0,25 mg Norgestimat, 0,15 mg Desogestrel oder 0,075 mg Gestoden eine Abnahme des Apolipoprotein E um circa 15 % [20]. Als Ursache für dieses Verhalten des Apolipoprotein E scheint die, unter den untersuchten nur schwach androgen wirksamen Gestagenen, dominierende Estrogenwirkung wahrscheinlich. Ethinylestradiol unterstützt die Transformation von VLDL in LDL- Partikel und induziert die Synthese von LDL- und Remnantrezeptoren, was einen Abfall der atherosklerosefördernden Remnantkonzentrationen und des darin enthaltenem Apolipoprotein E im Blut bedingt. Die Wirkung der oralen

Kontrazeptiva scheint dabei durch den bereits erwähnten Polymorphismus des Apolipoprotein E beeinflusst zu werden [42].

## **5.1.2 Serumlipide**

### **5.1.2.1 Gesamtcholesterin**

Cholesterol kommt nur im höheren tierischen und menschlichen Organismus vor und übernimmt vielfältige Funktionen. Cholesterin bildet die Vorstufe der Gallensäuren und spielt so für die intestinale Lipidresorption eine grundlegende Rolle und ist ebenfalls Ausgangssubstanz für die Steroidhormonsynthese. Des Weiteren fungiert Cholesterin als wichtiger Bestandteil von zellulären Membranen sowie von neuronalen Myelinscheiden. Das Gesamtcholesterin weist wie die Triacylglyceride, starke alters- und geschlechtsabhängige Schwankungen auf.

Das Gesamtcholesterin zeigte während der gesamten Anwendungsbeobachtung von Valette einen Verlauf oberhalb der oberen Referenzbereichsgrenze. Ab dem 21. Zyklus der Einnahme zeigten sich die Mittelwerte signifikant erniedrigt gegenüber dem 3. Zyklus. Als wahrscheinliche Ursache für die über den Referenzbereich erhöhten Werte des Gesamtcholesterins sind die ebenfalls über den jeweiligen Referenzbereich angehobenen Werte der HDL- Subfraktion zu sehen, während der signifikante Abfall oberhalb des Referenzbereichs möglicherweise durch den beobachteten signifikanten LDL- Abfall verursacht wurde. Das Gesamtcholesterin bleibt unter oraler Kontrazeption meist unbeeinflusst, da sich die Veränderungen der einzelnen Cholesterinsubfraktionen, bezogen auf die Gesamtkonzentration, antagonisieren. So beobachtet man häufig eine Zunahme des HDL- und VLDL- Cholesterins und eine Abnahme oder Konstanz der LDL- Konzentrationen.

Die Serumkonzentration des Gesamtcholesterins besitzt bezüglich des Atheroskleroserisikos nur eine begrenzte Aussagekraft. Sie tritt hinter die diagnostische Bedeutung von High- Density- und Low- Density- Lipoproteinen und besonders hinter deren Verhältnis zueinander zurück. Aus diesem Grund sollen die Einflüsse von Dienogest auf die Subfraktionen, von denen insbesondere die antiandrogene Partialwirkung von Interesse ist, in der Folge näher diskutiert werden.

### 5.1.2.2 Low- Density- Lipoprotein

Die Low- Density- Lipoproteine entstehen über die Stufe der Intermediate- Density- Lipoproteine aus dem Abbau der Very- Low- Density- Lipoproteine mit Hilfe der Lipoproteinlipase und anschließenden Apolipoproteinaustausch mit HDL- Partikeln. Die Funktion der LDL besteht im Transport von in der Leber synthetisiertem Cholesterin und Cholesterinestern zu den extrahepatischen Geweben und damit in der Regulation der Serumcholesterinkonzentrationen und der Aktivität der zellulären Beta- HMG- CoA- Reduktase. Die LDL- Partikel binden mittels Apolipoprotein B100 an den membranständigen LDL- Rezeptor, werden anschließend durch Endozytose internalisiert und assoziieren mit den zellulären Lysosomen. Die LDL- Partikel lassen sich nach Größe und Dichte weiter in Subfraktionen untergliedern, die mit Variation dieser Faktoren zunehmend als stark bis gering proatherogen eingestuft werden. So stellen sich beispielsweise kleine, dichte LDL- Partikel als hochempfindlich für oxidative Prozesse und als gering bindungsaffin zum LDL- Rezeptor dar, was kardiovaskulär als ungünstig zu werten ist.

Das Low- Density- Lipoprotein zeigte unter der Anwendung von Valette einen signifikanten Abfall innerhalb des Referenzbereichs. Dieser Effekt steht wahrscheinlich in Zusammenhang mit dem, auf der starken hepatischen Wirkung von Ethinylestradiol beruhenden, gesteigerten Turnover von VLDL in IDL und LDL- Partikeln. Dieser Prozess induziert sekundär eine kompensatorisch gesteigerte Clearance von IDL und LDL und damit eine Konstanz oder einen Abfall derer Konzentrationen im Serum .

Crook [9] fand in seiner Studie über das Kombinationspräparat Desogen ( 150 µg Desogestrel und 30 µg Ethinylestradiol) an 112 Frauen über einen Zeitraum von 26 Monaten keine signifikanten LDL- Veränderungen. Barkfeldt et al. [5] untersuchten in einer vergleichenden Anwendungsbeobachtung an 81 Frauen den Einfluss von 2 Gestagenmonopräparaten auf den Lipidstoffwechsel. Während der 7 Zyklen umfassenden Studie zeigten sich sowohl für das 75 µg Desogestrel enthaltende Präparat und das 30 µg Levonorgestrel enthaltende Präparat ebenfalls keine signifikanten LDL- Veränderungen. Diese Ergebnisse stimmen mit den Erläuterungen Kuhls überein, welcher einen fehlenden Einfluss der meisten oralen Kontrazeptiva auf die LDL- Konzentrationen, aufgrund kompensatorischer Effekte des Organismus gegenüber den östrogenen Wirkungen, beschreibt [20].

Golbs et al. [12] beobachteten während einer klinischen Phase- 3- Studie über das Präparat MP 2000 ( 2,00 mg Dienogest/ 0,03 mg EE2) an 97 Frauen zwischen 18 und 34 Jahren verschiedenste klinisch- chemische Parameter. Es zeigte sich dabei eine leicht abfallende Tendenz der LDL- Konzentration. Als Ursache dafür kann die grenzwertige Apolipoprotein A1- Konzentration und die daraus resultierende verstärkte Expression von LDL- Rezeptoren, sowie die adaptativ verstärkte Clearance aus dem Blut, infolge des östrogenbedingten Turnover von VLDL in LDL- Partikel, gesehen werden. Da die Verweildauer der LDL- Partikel im Blut direkt mit dem Atheroskleroserisiko zu korrelieren scheint, kann die folgende gesteigerte Elimination aus dem Blut als positiv gewertet werden. Gleichzeitig präventiv erscheint die Aktivitätssteigerung von Apolipoprotein A1- abhängigen Paraoxonasen und die damit verbundene verringerte Oxidation von LDL- Partikeln zu sein. Unter diesem Aspekt scheinen levonorgestrel- oder desogestrelhaltige Präparate im Hinblick auf die LDL- Konzentrationen den dienogesthaltigen Kombinationen unterlegen zu sein.

### **5.1.2.3 High- Density- Lipoprotein**

Die HDL- Partikel bewirken über den Austausch von Kernlipiden mit anderen Lipoproteinklassen oder mit Hilfe spezifischer Rezeptoren die Aufnahme peripheren Cholesterins. Voraussetzung für die Cholesterinaufnahme ist dabei dessen Veresterung mit einer Fettsäure mit Hilfe der, durch das Apolipoprotein A1 aktivierten, Lecithin-Cholesterin- Acyl- Transferase. Dieses wird von Ihnen über den Blutweg anschließend zur Leber transportiert und nach entsprechender Umwandlung in Form von Gallensäuren sezerniert. Zusätzlich stellen die HDL- Partikel ein wichtiges Reservoir für Apolipoproteine und deren Austausch mit VLDL und Chylomikronen dar. Des weiteren üben die HDL durch Beeinflussung von Signaltransduktion und Genexpression einen positiven regulierenden Effekt auf die Gefäßweite, die Thrombozytenaggregation, die Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen sowie auf die endotheliale Proliferation und Apoptose aus. Schlussfolgernd wird Ihnen daher eine präventive Wirkung bezüglich arterieller Thrombose und damit assoziierten kardiovaskulären Erkrankungen zugeschrieben. Während der beobachteten Einnahmedauer von Valette, lagen die Mittelwerte bereits zu Beginn der Beobachtung über der oberen Referenzbereichsgrenze und verliefen

bis Zyklus 57 leicht schwankend, knapp oberhalb des Referenzbereichs. Danach zeigten die Werte bis zum Ende der Erfassung im Zyklus 87 einen leichten Anstieg. Die Serumkonzentration der HDL- 2- Partikel bewegte sich während der 57 Beobachtungszyklen über die obere Referenzbereichsgrenze hinaus und zeigte dabei gegenüber dem Zyklus 3 eine signifikante Erhöhung. Auch die Betrachtung der HDL- 3- Subfraktion ergab arithmetische Mittelwerte oberhalb des Referenzbereichs, wobei sich aber im Vergleich mit dem dritten Anwendungszyklus eine signifikante Verringerung einstellte.

Als mögliche Erklärung für die erhöhten Serum- HDL- Konzentrationen kann die Induktion des Apolipoprotein A1 durch Estrogene herangezogen werden. Die daraus resultierende gesteigerte Apolipoprotein- A1- Serumkonzentration zieht eine Konzentrationserhöhung des HDL und folglich dessen verstärkten Einfluss auf den Lipidstoffwechsel nach sich. Zusätzlich fallen infolge der östrogeninduzierten Erhöhung der VLDL- Konzentration und der daraus resultierend gesteigerten Lipolyse vermehrt Cholesterin, Phospholipide und Apolipoproteine für den HDL- abhängigen Rücktransport an. Der Abfall der Aktivität der hepatischen Lipoproteinlipase durch Estrogen führt ebenfalls zu einem gesteigerten Anfall von HDL- Partikeln, wobei insbesondere die HDL- 2- Fraktion zunimmt. Dieser Effekt wird zusätzlich verstärkt, indem während der Lipolyse HDL- 3- in HDL- 2- Partikel überführt werden. Diese drei östrogenabhängigen Prozesse können demzufolge einen HDL-Konzentrationsanstieg bedingen und folglich zu einer verstärkten Cholesterinabgabe aus peripheren Zellen und einem gesteigerten Cholesterinrücktransport zur Leber führen. Gleichzeitig üben Estrogene eine fördernde Wirkung auf das Enzym Cholesterin- 7- Alpha- Hydroxylase aus und steigern somit die biliäre Cholesterinelimination.

Wiegratz et al. [48] untersuchten 25 Frauen, die jeweils folgende Dienogest- oder Levonorgestrel- haltigen Kombinationspräparate einnahmen: 0,03 mg Ethinylestradiol/ 2 mg DNG; 0,02 mg Ethinylestradiol/ 2 mg DNG; 0,1 mg Ethinylestradiol/ 2 mg Estradiolvalerat/ 2mg Dienogest und 0,02 mg Ethinylestradiol/ 100 µg Levonorgestrel.

Unter dem EE/ LNG- Präparat zeigte sich eine signifikante Verringerung von HDL und HDL 2, während sich unter den dienogesthaltigen Kombinationen, übereinstimmend mit der vorliegenden Beobachtung, ein nicht- signifikanter Anstieg deutlich machte. Für HDL 3 ließen sich keine Veränderungen feststellen. Ursächlich

scheint hier die androgene Partialwirkung von Levonorgestrel zu sein, welches durch die Interaktion mit dem hepatischen Testosteronrezeptor die Apolipoprotein- A1- und A2- Synthese inhibiert und die Lipoproteinlipase und damit den HDL- 2- Katabolismus aktiviert. Diese beiden Effekte bedingen schließlich den Abfall der HDL- Serumkonzentrationen. Auch Merki- Field et al. gelang es, die androgene Partialwirkung von Levonorgestrel zu unterstreichen, indem sie, im Vergleich zu einer Kombination aus 0,03 mg Ethinylestradiol und 0,075 mg Gestoden, signifikant geringere HDL- Konzentrationen für ein Präparat aus 0,03 mg Ethinylestradiol und 0,15 mg Levonorgestrel registrierten [26].

Crook [9] veranschaulichte in seiner 122 Frauen beobachtenden und 18 Monate umfassenden Studie über das Kombinationspräparat Desogen ( 0,03 mg Ethinylestradiol/ 0,15 mg Desogestrel ) einen signifikanten Anstieg des Gesamt-HDL. Dieses Ergebnis scheint auf der sehr niedrigen androgenen Potenz des Desogestrel und der dadurch möglichen starken Wirkung der Ethinylestradiolkomponente zu beruhen. Schlussfolgernd kann man festhalten, dass die dienogesthaltigen Kontrazeptiva aufgrund ihrer antiandrogenen Wirkkomponente den levonorgestrelhaltigen, bezogen auf den HDL- Stoffwechsel und die Antiatherogenese, überlegen zu sein scheinen.

#### **5.1.2.4 Very- Low- Density- Lipoprotein**

Die Very- Low- Density- Lipoproteine sind die Lipoproteinpartikel, die die längerfristige Versorgung des Organismus mit endogen synthetisierten Lipiden gewährleisten. Die VLDL- Partikel werden in den Hepatozyten synthetisiert und erhalten nach ihrem Eintritt in die Blutbahn durch Austausch mit HDL- Partikeln die Apolipoproteine E und C 2. Im Bereich der Kapillaren nimmt der Triacylglyceridgehalt der VLDL- Partikel infolge der Lipolyse kontinuierlich ab. Die dabei anfallenden Protein- und Lipidanteile werden von den HDL- Partikeln aufgenommen. Durch die Abbauprozesse gehen die VLDL in Remnants und sogenannte Intermediate-Density- Lipoproteine über, die im Gegensatz zu den VLDL als atherogen eingestuft werden. Der überwiegende Anteil der Abbauprodukte wird über Apolipoprotein- E- oder LDL- Rezeptoren zur Elimination in die Hepatozyten aufgenommen, während einer kleiner Anteil nach Abgabe der Apolipoproteine in LDL- Partikel umgewandelt wird.

Während der Anwendungsbeobachtung über das Präparat Valette konnten keine signifikanten Veränderungen der Serumkonzentrationen des VLDL beobachtet werden.

Wiegratz et al. [47] verglichen in einer Studie die Auswirkungen eines triphasischen Kontrazeptivum aus Ethinylestradiol und Gestoden mit denen eines monophasischen Präparats aus 0,035 mg Ethinylestradiol und 0,25 mg Norgestimat auf verschiedene Parameter des Lipidstoffwechsels. Sie beobachteten während der Anwendung unter anderem das Verhalten der VLDL- Lipoproteinpartikel, wobei sie zwischen den beiden Formulierungen keine signifikanten Unterschiede feststellen konnten. Beide Präparate verursachten einen Anstieg der VLDL- Plasmaspiegel, der für die VLDL- Triacylglyceride zwischen 61 und 76 % betrug und für die VLDL- Phospholipide bei 14 bis 60 % lag. Als die wahrscheinliche Ursache dieser Effekte ist die estrogenbedingte Synthesesteigerung von Apolipoprotein B und Triacylglyceriden in der Leber und die folglich verstärkte VLDL- Bildung zu sehen. Khoo et al. [18] fanden heraus, dass dabei insbesondere die Konzentration der kleinen VLDL- Partikel mit geringem Triacylglyceridgehalt und ohne die Apolipoproteine C3 und E zunimmt und dass diese vermutlich über eine geringe Atherogenität verfügen.

In einer darauf folgenden Studie setzten sich Wiegratz et al. [48] mit den Einflüssen variierender Ethinylestradiol- Dienogest- Kombinationen und eines 0,02 mg Ethinylestradiol und 0,1 mg Levonorgestrel enthaltenden Präparats auf den Lipidmetabolismus auseinander. Dabei ergab sich in allen Untersuchungsgruppen ein Anstieg der VLDL- Konzentrationen, der sich jedoch nur unter Anwendung von 0,02 mg Ethinylestradiol und 2 mg Dienogest als signifikant darstellte.

Die Ursache für die unter oraler Kontrazeption beobachtete VLDL- Spiegelerhöhung scheint einerseits die gesteigerte hepatische Synthese von VLDL- Partikeln und andererseits der gesteigerte Turnover der VLDL- Partikel in Remnants, IDL und LDL zu sein. Letztgenannter Effekt wird jedoch durch die gleichzeitige Induktion hepatischer Remnant- und LDL- Rezeptoren und die folglich erhöhte Clearance dieser Lipoproteine aus dem Blut kompensiert, so dass deren Verweildauer und damit der Einfluss oxidativer Prozesse reduziert werden kann.

### **5.1.2.5 Triacylglyceride**

Die Triacylglyceride stellen wichtige Energieträger des menschlichen Organismus dar. Sie bestehen aus dem dreiwertigen Alkohol Glycerin, der mit drei Fettsäuren verestert ist. Der Transport der Triacylglyceride im Blut erfolgt durch die Lipoproteine, wobei diese Funktion im wesentlichen von den Chylomikronen und den Very- Low-Density- Lipoproteinen wahrgenommen wird. Die Triacylglyceridspiegel im Serum unterliegen starken Einflüssen, beispielsweise durch Nahrungsaufnahme, Alter und Geschlecht.

Während der siebenjährigen Studie über das Präparat Valette zeigten sich für die Triglyceridspiegel nicht- signifikante schwache Schwankungen im mittleren und oberen Referenzbereich. Diese Ergebnisse widersprechen denen von Wiegratz et al. [48], welche einen signifikanten Triglyceridanstieg unter dienogesthaltigen Kontrazeptiva verzeichneten. Stattdessen zeigten sich während dieser Untersuchung für eine Kombination aus Ethinylestradiol und Levonorgestrel keine Veränderungen. Crook [9] beschrieb in seiner Studie über das Präparat Desogen ( 0,03 mg Ethinylestradiol/ 0,15 mg Desogestrel) einen, auf der dominierenden Estrogenwirkung beruhenden, signifikanten Triacylglyceridanstieg. Als Ursache erhöhter Triacylglyceridspiegel unter Anwendung oraler Kontrazeptiva gilt die durch Estrogene stark gesteigerte endogene Triacylglycerid- , Apolipoprotein- B100- und VLDL- Synthese. Selektiv erhöhte Triacylglyceridspiegel besitzen ohne begleitende Erhöhung der Low- Density- Lipoproteine nur ein geringes atherogenes Potential. In gemeinsamer Betrachtung von Triacylglyceriden und LDL- Spiegel zeigt sich diesbezüglich für Dienogest in der angeführten Studie kein erhöhtes atherogenes Risiko, da trotz der dominierenden Estrogenwirkung auf die Triacylglyceride der günstige Einfluss der antiandrogenen Partialwirkung von Dienogest auf die LDL- Fraktion zum Tragen kommt. Gleiches gilt auch für die erhöhten Triglyceridspiegel unter Desogestrel in der von Crook et al. geführten Untersuchung, welche ebenfalls mit keiner LDL- Veränderung vergesellschaftet waren.

## **5.2 Serumproteine**

Innerhalb der siebenjährigen Anwendungsbeobachtung über das dienogesthaltige Kontrazeptivum Valette erfolgte im Rahmen der Blutentnahmen die Bestimmung

zahlreicher Serumproteine, da deren Beeinflussung durch das Wechselspiel zwischen der Estrogen- und Gestagenkomponente in vielen oralen Kontrazeptiva bekannt ist. Dabei stehen insbesondere die hepatischen Angriffspunkte im Vordergrund. Unter Valette ergaben sich nur für drei der untersuchten Serumproteine signifikante Veränderungen, die nun mit den Effekten anderer Präparate verglichen werden sollen.

### **5.2.1 Alpha- 2- Makroglobulin**

Bei Alpha2- Makroglobulin handelt es sich um ein Zink- bindendes Protein, welches durch die Serumelektrophorese gemeinsam mit Coeruloplasmin, C1- Esterase- Inhibitor, Haptoglobin und den VLDL- Partikeln der Alpha2- Globulinfraktion zugeordnet wird. Es fungiert im menschlichen Organismus als Proteaseinhibitor, indem es die jeweilige Protease bindet, der entstandene Komplex selektiv von Zellen internalisiert und anschließend von Lysosomen abgebaut wird. Es ist als Akute- Phase- Protein an Entzündungsreaktionen beteiligt und scheint, durch die Bindung und Regulation von Zytokinen, eine entzündungsfördernde Wirkung zu entfalten [3,34]. In seiner Funktion als Trägerprotein von Beta- Amyloid, und der folglich Beeinflussung von dessen Ablagerung und Fibrillenbildung, ist es an der Entwicklung der Alzheimerschen Erkrankungen beteiligt [45]. Zusätzlich wurde bei Patienten mit Multipler Sklerose eine Beeinträchtigung der Molekülstabilität von Alpha2- Makroglobulin beobachtet.

Während der Einnahme von Valette verliefen die Mittelwerte der Serumkonzentrationen des Alpha2- Makroglobulin im Referenzbereich und zeigten einen leichten, im Vergleich zum Zyklus 3 teilweise signifikanten Anstieg. Die Ursache dafür ist in den Synthese- steigernden Effekten der dominierenden Estrogene auf die Proteinbildung in der Leber zu sehen und scheint wegen des minimalen Ausmaßes nicht von klinischer Relevanz zu sein. Diese Beobachtung entspricht der von Stech und Lorenz [42]. Sie verglichen in ihrer Studie über Dienogest- haltige Kontrazeptiva unter anderem den Einfluss einer 0,05 mg Ethinylestradiol und 1,5 mg Dienogest enthaltenden Kombination mit dem eines 0,05 mg Ethinylestradiol und 2,0 mg Dienogest enthaltenden Präparats auf die Alpha2- Globulinfraktion. Sie demonstrierten dabei für beide Kontrazeptiva nur geringe Veränderungen innerhalb des Referenzbereichs.

## 5.2.2 Coeruloplasmin

Coeruloplasmin ist ein heterogenes, das heißt in verschiedenen Variationen vorkommendes und aus 8 Untereinheiten zusammengesetztes Glycoprotein. Es ist Bestandteil der Alpha 2- Globulinfraktion im Blut und kommt in Leber und Niere vor. Es handelt sich um ein 7 Kupferatome bindendes Enzym, dessen Funktion im Kupfertransport und in der Kupferspeicherung besteht. So befinden sich 96 % des Körperkupfers in Bindung an Coeruloplasmin. In seiner Funktion als Ferroxidase 1 stellt es eine wichtige Grundlage der Reoxidation von zweiwertigem zu dreiwertigem Eisen dar. Des weiteren erweist es sich als beteiligt an der Regulation der Plasmaspiegel von Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin und Melatonin. Coeruloplasmin zählt zu den Akute- Phase- Proteinen und zeigt im Rahmen von Entzündungen eine Konzentrationserhöhung. Untersuchungen haben gezeigt, dass Coeruloplasmin einen wichtigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Myokardinfarkt darstellt, indem es in vitro als potentester Aktivator der LDL-Oxidation fungiert [11, 29, 30].

Bei den Patientinnen, die Valette über maximal 87 Zyklen anwendeten, lagen die Mittelwerte des Coeruloplasmin innerhalb des Beobachtungszeitraums oberhalb des Referenzbereichs. Gegenüber dem 3. Zyklus der Einnahme zeigten sich die Werte bis zum Zyklus 57 erniedrigt, wobei sich teilweise Signifikanz nachweisen ließ. Zwischen den Zyklen 69 und 87 bewegten sich die Werte wieder im Bereich des Ausgangswertes. Die über dem Referenzbereich liegenden Mittelwerte sind wahrscheinlich der steigernden Wirkung der Estrogene auf die hepatische Proteinsynthese zuzuschreiben. So wurden in der Vergangenheit die Konzentrationen von Coeruloplasmin und Corticoid- bindendem Globulin als Maß für die estrogene Potenz oraler Kontrazeptiva herangezogen. Da dieser Effekt durch Gestagene mit androgener Partialwirkung antagonisiert werden kann, können die erhöhten Mittelwerte als weiterer Beleg für das Fehlen einer solchen Wirkung von Dienogest gewertet werden. Zu erwähnen bleibt das, durch die erhöhten Konzentrationen von Coeruloplasmin und basierend auf daraus resultierender gesteigerter Oxidation von LDL- Partikeln, möglicherweise erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Liukko et al. [21] beobachteten bei gleichem Estrogengehalt ( 0,03 mg) die Einflüsse der Gestagene Desogestrel (0,15 mg) und Levonorgestrel (0,15 mg) auf

Plasmaproteine. Zu diesem Zweck wendeten je 10 Frauen über einen Zeitraum von 2 Jahren die benannten Kombinationen an. Die Erfassung der interessierenden Parameter erfolgte in regelmäßigen Abständen während der Einnahme und wurde danach noch zwei Monate fortgesetzt. In Bezug auf Coeruloplasmin ließen sich zwischen beiden Präparaten keine Unterschiede demonstrieren. Beide Dosierungen führten zu einem signifikanten Anstieg der Coeruloplasminkonzentrationen, welcher sich nach der Anwendungsunterbrechung innerhalb von 2 Monaten als reversibel erwies.

Bremicker [8] beobachtete 51 Frauen, die das Präparat Valette (0,03 mg EE2/ 2 mg DNG) anwendeten, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aus 26 Patientinnen. In dieser Untersuchung ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Coeruloplasminkonzentrationen in beiden Gruppen. So zeigten sich für die Anwenderinnen von Valette signifikant höhere Werte als für die Kontrollgruppe.

Die über den Referenzbereich erhöhten Werte von Coeruloplasmin der vorliegenden Untersuchung stimmen mit den Ergebnissen anderer Beobachtungen überein. Da sich der benannte Effekt bei allen oralen Kontrazeptiva trotz verschiedener gestagener Komponenten feststellen ließ, scheint der Rückschluss auf eine estrogene synthesessteigernde Wirkung naheliegend.

### **5.2.3 Sexualhormon- bindendes Globulin**

Das Sexualhormon- bindende Globulin stellt einen Dimer aus zwei identischen Proteinuntereinheiten, die sich im Modus ihrer Glykosylierung unterscheiden, dar. Es existieren verschiedene Isotypen des SHBG, welche einen variierenden Sialinsäuregehalt aufweisen. Dieser bestimmt sowohl die Bindungsaffinität als auch die Halbwertszeit des entsprechenden Isotyps und legt als Bindungspartner Estrogene, Testosteron oder auch Gestagene vom Nortestosterontyp fest [13]. Das SHBG fungiert als Transportprotein für diese Hormone und reguliert deren Bioverfügbarkeit für die entsprechenden Zielzellen. Es bindet an den, zusätzlich zu den Steroidrezeptoren auf der Zelloberfläche vorkommenden, SHBG- Rezeptor. Die Signaltransduktion in den Intrazellularraum erfolgt über den second messenger cAMP, welcher die Estrogen- und Testosteronwirkung zusätzlich unterstützen oder inhibieren kann [37]. Der Komplex aus Rezeptor und Trägerprotein besitzt zudem die Fähigkeit, die Steroidrezeptoren, auch unter Abwesenheit von Estrogenen und

Androgenen, zu aktivieren [10]. Estrogene induzieren einen Anstieg der SHBG-Konzentration, der wahrscheinlich auf einer indirekten Beeinflussung der hepatischen Synthese über STH und IGF 1 beruht. Der Einfluss oraler Kontrazeptiva auf die SHBG-Konzentration hängt jedoch ebenso von der enthaltenen synthetischen Gestagenkomponente und deren Verhältnis zur Östrogenkomponente ab. So zeigte sich für Progesteronderivate nahezu kein Einfluss auf SHBG, während Nortestosteronderivate mit androgener Partialwirkung, wie zum Beispiel Levonorgestrel oder Norethisteron, einen SHBG- Abfall bewirken. Dies wird durch die Studie von Misao et al. [25] belegt, welche die Korrelation zwischen dem Vorkommen der messenger- RNA des SHBG und der Höhe der Sexualsteroidkonzentrationen im Serum untersuchten. Sie konnten eine positive Korrelation zwischen Estradiolkonzentration und einen fehlenden Zusammenhang mit der Progesteronkonzentration und SHBG- mRNA – Spiegeln nachweisen.

Spezielle orale Kontrazeptiva, unter anderen auch Dienogest, werden zur Behandlung von Androgenisierungserscheinungen wie beispielsweise Hirsutismus oder Akne vulgaris eingesetzt. Die positiven Effekte beruhen dabei auf einer antiandrogenen Wirkung der oralen Kontrazeptiva, die lange auf den östrogeninduzierten SHBG- Anstieg und den daraus resultierenden scheinbaren Abfall des freien Testosterons zurückgeführt wurden. Neuere Untersuchungen offenbaren jedoch, dass Estrogene über eine Beeinflussung des Sialinsäuregehalts gleichzeitig eine Abnahme der Bindungskapazität des SHBG verursachen und ein Konzentrationsanstieg daher nicht mit einem entsprechenden Testosteronabfall korreliert ist. Die antiandrogene Wirkung wird heute bevorzugt der Suppression des Gesamttestosterons, zum Beispiel durch Hemmung der 5- Alpha- Reduktase, zugeschrieben.

In der vorliegenden Anwendungsbeobachtung lagen die Mittelwerte der SHBG-Konzentration bereits zu Beginn über dem doppelten Referenzbereich, um dann im weiteren Verlauf signifikant auf den dreifachen Referenzbereich anzusteigen.

Aden et al. [1] beobachteten in ihrer Studie an 26 Frauen die Wirkungen der triphasischen Kontrazeptiva Triquilar und Trisiston ( 0,03 mg Ethinylestradiol/ 0,05 mg Levonorgestrel; 0,04mg Ethinylestradiol/ 0,075 mg Levonorgestrel; 0,03 mg Ethinylestradiol/ 0,15 mg Levonorgestrel) auf verschiedene Hormonparameter und hormonbindende Proteine. Sie fanden einen signifikanten Anstieg der SHBG-Konzentration um 70 bis 80 % während der ersten Zyklushälfte und um 125 bis 135

% in der zweiten Zyklushälfte. Dieser vergleichsweise geringe SHBG- Anstieg scheint auf die androgene Partialwirkung des Levonorgestrel, welches die synthesessteigernde Wirkung des Ethinylestradiol auf die Leber antagonisiert, zurückzuführen zu sein.

Der Zusammenhang zwischen SHBG- Konzentration und freien Testosteronspiegeln und dem Einwirken der Präparatkomponenten an den verschiedenen Sexualsteroidrezeptoren wird ebenfalls durch die Betrachtungen von Nilsson et al. [31] demonstriert. Während der alleinigen Behandlung mit den Nortestosteronabkömmlingen Desogestrel, Levonorgestrel oder Norethisteron ergab sich für die beiden ersteren Gestagene ein Abfall der Serumspiegel von SHBG, welche durch das Überwiegen der androgenen Effekte hervorgerufen wurden. In der Kombination mit 0,03 mg Ethinylestradiol führten 0,15 mg Levonorgestrel zu konstanten SHBG-Konzentrationen und 0,15 mg Desogestrel zu einer drei- bis vierfachen SHBG-Erhöhung. Dies demonstriert im ersten Fall den Ausgleich der relativ starken androgenen Wirkkomponente durch das Estrogen und im zweiten Fall das Dominieren der Ethinylestradioleffekte über die gestagenen und schwach androgenen Wirkungen des Desogestrel. Zieht man zur weiteren Diskussion die ebenfalls bestimmten Konzentrationen an freiem, Albumin- und SHBG- gebundenem Testosteron hinzu, ergibt sich für alle drei Monopräparate ein Anstieg der freien und an Albumin bindenden Fraktion. Der Anstieg des freien Androgens betrug dabei nie mehr als 5% des Ausgangswertes. Diese beschriebenen Erhöhungen werden einerseits auf eine mögliche Verdrängung vom SHBG- Trägerprotein durch die Gestagene selbst und andererseits auf den Einfluss der Gestagenkomponenten auf die SHBG- Konzentration zurückgeführt.

Thorneycroft et al. [46] verglichen über einen Zeitraum von 3 Zyklen die Kombinationen aus 0,02 mg Ethinylestradiol mit 0,1 mg Levonorgestrel und 0,02 mg Ethinylestradiol und 1000 µg NETA. Sie beobachteten bei den 52 Frauen einen signifikanten SHBG- Anstieg, wobei jener der NETA/ EE2- Kombination mit einem relativen Anstieg von 234 % deutlich über den 106 % der LNG/ EE2- Kombination lag. Der jedoch unter beiden Präparaten ähnlich große Testosteronabfall um jeweils 26 % und 31 % deutet an, dass dieser nur bedingt durch den SHBG- Anstieg verursacht wird. Zusätzlich scheint hier die Suppression des Gesamttestosteron unter oraler Kontrazeption eine Rolle zu spielen.

### **5.3 Antioxidantien**

Der Einfluss oraler Kontrazeptiva auf den Antioxidantienstatus wurde in der Vergangenheit nur in geringem Maße untersucht. Zu den Zielen der vorliegenden Anwendungsbeobachtung zählte daher auch, diesen bisher vernachlässigten Punkt in die langjährige Beobachtung miteinzubeziehen, um Aussagen über die Effekte der neuen Gestagenkomponente Dienogest auf das oxidative Gleichgewicht des Organismus treffen zu können.

Einen bedeutenden Pathomechanismus der Zellschädigung stellt die Bildung radikaler Sauerstoffspezies dar. Sie entstehen im Körper im Rahmen zahlreicher physiologischer Prozesse, wie beispielsweise der mitochondrialen Atmungskette oder in den Lysosomen neutrophiler Granulozyten. Der Organismus besitzt gegen diese radikalen Sauerstoffspezies vielfältige Schutzmechanismen, welche protektive Enzyme wie Superoxiddismutase, Peroxidase und Katalase, die antioxidativen Vitamine C und E, die metallbindenden Proteine, wie zum Beispiel Transferrin, Glutathion oder Heat Shock Proteine, umfassen. Störungen dieses Gleichgewichts durch die gesteigerte Bildung endogener oder exogener Noxen oder eine geschwächte antioxidative Abwehr äußern sich im Angriff der entstandenen Radikale auf benachbarte Makromoleküle wie zum Beispiel Fettsäuren, Proteine oder DNA und ziehen deren Dysfunktion nach sich. Durch die daraus resultierenden Zellschäden spielen diese Sauerstoffspezies für die Pathogenese vieler Krankheiten eine Rolle. Dazu gehören zum Beispiel die Onkogenese, Atherosklerose, Diabetes mellitus, Leber- und Nierenschädigung.

Die Entstehung von Atheromen basiert auf den nicht primär, sondern durch radikalbedingte Oxidation sekundär atherogenen LDL- Partikeln und deren Akkumulation in der Gefäßwand. Durch dort stattfindende Lipidoxidation entstehen freie Radikale, die mit Fettsäuren von Biomembranen reagieren, deren Fragmentierung induzieren und im Rahmen einer Kettenreaktion eine Radikalisierung der entstandenen Bruchstücke verursachen. Der dadurch gesteigerte Verbrauch antioxidativer Schutzmechanismen und die zunehmende Radikalkaskade führen letztendlich zur Gefäßwandschädigung. Zusätzlich besitzen die oxidierten LDL über eine vasokonstriktive Wirkkomponente eine weitere thrombosefördernde Eigenschaft. Den natürlichen und synthetischen Östrogenen wird eine kardioprotektive Wirkung zugeschrieben. Diese beruht zum einen auf vasodilatativen

Effekten, die das Ischämie- und Thromboserisiko mindern. Zum anderen senken Östrogene die radikalbedingte Oxidation der Lipoproteinpartikel, wobei zum Teil die Aktivitätssteigerung antioxidativer Enzyme, aber auch die Radikalfängerfunktion mit Hilfe des aromatischen Ringes A eine Rolle spielt. Diese als prognostisch günstig, bezogen auf die Atherogenese einzustufenden Östrogenwirkungen, können durch zeitgleichen Nikotingebrauch relativiert werden, indem zum Beispiel die Konzentrationen antioxidativer Vitamine, wie die der Ascorbinsäure gesenkt werden. Im Folgenden sollen als Maß für eine oxidative Belastung die Einflüsse von Valette auf Malondialdehydkonzentrationen und das Verhalten der Glutathionperoxidase dargestellt und diskutiert werden, wobei die Wechselwirkungen von einer Reihe weiterer Faktoren wie zum Beispiel Alter, Anwendungsdauer, Dosierung und Nikotinabusus, beeinflusst werden.

### **5.3.1. Malondialdehyd**

Malondialdehyd entsteht, wenn es aufgrund intramolekularer Sauerstoffbrücken zu Kettenbrüchen und damit einsetzender Radikal- und Dialdehydbildung kommt, wie es zum Beispiel bei der Lipidperoxidation mehrfach ungesättigter Fettsäuren aber auch bei einer Reihe physiologischer Prozesse vorkommt. Die Aldehydgruppen reagieren nachfolgend mit Aminosäuren, Proteinen oder Purinbasen unter Bildung Schiffscher Basen und führen so zur Entstehung intermolekularer, kovalenter Vernetzungen, die die Funktion der entsprechenden Moleküle beeinträchtigen oder aufheben können. Des Weiteren scheint Malondialdehyd einen hemmenden Einfluss auf die zelluläre Aufnahme von LDL – Partikeln über den Apolipoprotein- B- Rezeptor zu haben und damit deren längere Verweildauer im Blut und Oxidationsreaktionen zu begünstigen. Unter Anwendung von Valette zeigte sich ein signifikanter Abfall des Malondialdehyd aus dem dreifachen des Referenzbereichs auf Normwerte. Dieser Verlauf beruht wahrscheinlich auf der stärkeren antioxidativen Wirkung des synthetischen Ethinylestradiol im Vergleich mit den natürlich im Organismus vorkommenden Estrogenen [20] und dem fehlenden Gestageneinfluss von Dienogest. Bremicker [8] untersuchte an 77 gesunden Patientinnen, welche in eine 26 Frauen umfassende Kontrollgruppe und eine aus 51 Frauen bestehende Untersuchungsgruppe unterteilt worden waren, die Auswirkungen synthetischer Sexualsteroiden auf das oxidative Gleichgewicht im Organismus. Die Patientinnen der Untersuchungsgruppe wendeten ebenfalls, wie die Frauen in der vorliegenden

Untersuchung, das Präparat Valette, zusammengesetzt aus 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Dienogest, an. Während dieser Studie wurden die Konzentrationen des Malondialdehyd in Serum, Speichel und Urin bestimmt und statistisch ausgewertet. Während sich für die beiden Medien Speichel und Serum keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen ließen, wurde in der Untersuchungsgruppe eine auf dem Niveau  $p < 0,01$  signifikant höhere Konzentration im Urin registriert. Die Kombination von im grenzwertigen Normbereich liegenden Serum- und Speichelkonzentrationen, und erhöhten Urinkonzentrationen wurde im Sinne einer reaktiven Anpassung der Nierenfunktion, an die unter Langzeitwirkung oraler Kontrazeptiva erhöhten Malondialdehydwerte, interpretiert.

Klinger et al. [18] diskutierten in ihrer Arbeit über den Zusammenhang zwischen Sexualhormonen und Antioxidantienstatus die Einflüsse oraler Kontrazeption, oraler Vitaminsubstitution und der Menopause auf die oxidativen Prozesse im weiblichen Körper. Im Rahmen der Untersuchung über die beiden Kontrazeptiva Certostat ( 0,05 mg EE2 / 2 mg DNG) und Valette ( 0,03 mg EE2 / 2 mg DNG) an insgesamt 49 Frauen über eine Dauer von 21 Zyklen, zeigte sich für das Präparat Valette eine Abnahme der Malondialdehydkonzentration im Serum. Im Gegensatz dazu erfassten Klinger et al. [18] in einer anderen Studie über die beiden einphasigen Kontrazeptiva Lovelle ( 0,02 mg EE2/ 0,15 mg DSG) und Valette ( 0,03 mg EE2/ 2mg DNG) im ersten Zyklus der Anwendung einen Anstieg der Malondialdehydkonzentration im Serum. Daraus lässt sich eine Abhängigkeit der Hormonwirkung auf das oxidative Gleichgewicht von der Anwendungsdauer und Anpassungsreaktionen des Organismus ableiten.

### **5.3.2. Glutathionperoxidase**

Bei der Glutathionperoxidase handelt es sich um ein antioxidativ wirkendes Enzym, das besonders in Erythrozyten in hoher Konzentration vorkommt. Es existieren von diesem, das essentielle Spurenelement Selen enthaltende Enzym, 4 Isoformen mit verschiedener Verteilung im Organismus. Es trägt innerhalb der Enzymkaskade zum Erhalt der reduzierten Form des Glutathion und damit zum Schutz von Proteinen, wie zum Beispiel Enzymen, bei. Des weiteren ist es in der Lage, Hydroperoxide in Makromolekülen zu Hydroxiden zu reduzieren und somit erstere zu entgiften.

Bei den Patientinnen, die das Kontrazeptivum Valette über maximal 87 Zyklen einnahmen, zeigten die arithmetischen Mittelwerte der Enzymaktivität einen

signifikanten Abfall. Nachdem sie zu Beginn der Beobachtung noch deutlich über dem Referenzbereich lagen, näherten sie sich und erreichten ihn schließlich, um dann leicht schwankend innerhalb des Referenzbereichs zu verlaufen. Diese Annäherung an den Normbereich kann, auch unter Bezug auf die erniedrigten Malondialdehydkonzentrationen, auf einen positiven Einfluss des synthetischen Ethinylestradiol auf das oxidative Gleichgewicht zurückzuführen sein. So kann die Abnahme der Glutathionperoxidaseaktivität beispielsweise als Adaptation an die Radikalfängerfunktion des Ethinylestradiolmolekül selbst und die daraus resultierende verringerte oxidative Modifikation, zum Beispiel von Lipoproteinpartikeln, interpretiert werden.

In der Studie von Bremicker [8] erfolgte eine Bestimmung der Aktivität der Glutathionperoxidase in den drei Kompartimenten Serum, Speichel und Urin. Es konnten dabei im Serum und im Urin signifikant geringere Werte ( $p < 0,01$ ) sowohl in der Untersuchungsgruppe als auch in der Kontrollgruppe demonstriert werden. Als mögliche Ursachen wurden ein gesteigerter Verbrauch, aufgrund gesteigerter oxidativer Prozesse, oder eine verminderte Synthese des Enzyms angeführt.

Klinger et al. [19] registrierten dagegen in den bereits oben erwähnten Studien über Valette und Certostat, sowie Valette und Lovelle einen Anstieg der Konzentration der Glutathionperoxidase unter oraler Kontrazeption. In der Studie über die beiden Präparate Valette und Lovelle ließen sich diese Veränderungen nur während der ersten 10 Tage des Zyklus zeigen und spiegeln daher die kurzfristigen Auswirkungen oraler Kontrazeption auf die Aktivität des Enzyms wieder. Statt dessen konnte in der Untersuchung über Valette und Certostat in dem fast zweijährigen Zeitraum ein deutlicher Anstieg mit nachfolgender konstanter Erhöhung der Aktivität nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse decken sich mit einer Reihe anderer Untersuchungen, die ebenfalls eine Aktivitätssteigerung antioxidativer Enzyme unter oraler Kontrazeption zeigen konnten.

Diese Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungen sind wahrscheinlich auf das weite Spektrum anderer Einflussfaktoren zurückzuführen.

## **5.4 Ionen**

### **5.4.1 Eisen**

In Abhängigkeit von der Salzsäureproduktion des Magens werden 10 bis 40 % des Nahrungseisens in zweiwertiger Form in Magen und Duodenum resorbiert. Nach Resorption und anschließender Schleusung durch die intestinalen Mucosazellen mit Hilfe spezifischer Transportmechanismen, erfolgt im Pfortaderblut die Bindung an das Protein Transferrin in dreiwertiger Form. Dieses ist für den Transport des Eisens und dessen Aufnahme an seine Ziel- und Wirkungsorte verantwortlich. Das Eisen erfüllt im menschlichen Organismus zahlreiche Aufgaben und stellt sich als bedeutend für zelluläre Oxidationsprozesse, Sauerstoffspeicherung und -transport dar. So finden sich 60% des Eisens in Bindung an Hämoglobin, 5% an Myoglobin und 2% an zellulären Oxidoreduktasen. Circa 18 % des Gesamteisens werden, gebunden an Ferritin oder Hämosiderin, in dreiwertiger Form als körperliches Reservoir in den Zellen des retikuloendothelialen Systems deponiert. Die physiologischen Eisenverluste erfolgen über die Abschilferung von Epithelzellen sowie im weiblichen Organismus zusätzlich über die Regelblutung, was den höheren Eisenbedarf bei Frauen bedingt.

Während der Einnahme von Valette über maximal 87 Zyklen wurden die Eisenkonzentrationen in Serum, Vollblut und Urin bestimmt. Während sich in den Medien Vollblut und Urin keine signifikanten Veränderungen ergaben, konnte im Serum ein leichter signifikanter Anstieg der Konzentration aus dem unteren in den mittleren Referenzbereich registriert werden. Von Bedeutung scheinen dabei besonders zwei wichtige Prozesse zu sein. Zum einen berichtete die Hälfte der befragten Patientinnen über eine Abnahme der Stärke der Regelblutung, welche bei der Frau einen entscheidenden Anteil an der Elimination dieses Ions aus dem Organismus spielt. Zum anderen verfügen orale Kontrazeptiva über die Möglichkeit, unabhängig von deren Konzentration, die Bindungskapazität der beiden Eisenbindungsproteine Transferrin und Ferritin zu steigern. Dies erfolgt im Falle des Transferrin, ähnlich der Steigerung beim SHBG, über eine Erhöhung des

Sialinsäuregehalts innerhalb des Proteins. Die signifikant erhöhten Eisenkonzentrationen dieser Anwendungsbeobachtung könnten daher, trotz fehlender signifikanter Einflüsse auf die Transferrinkonzentration, auch durch die hormonelle Beeinflussung der Bindungsproteine erklärt werden.

Stech und Lorenz [43] verglichen in Ihrer Untersuchung über die Gestagenkomponente Dienogest deren Einfluss in verschiedenen Konzentrationen, aber gleicher Kombinationsdosis, mit Ethinylestradiol auf diverse Stoffwechselfparameter. Die Eisenkonzentrationen bewegten sich dabei in beiden Beobachtungsgruppen innerhalb des Referenzbereichs. Sie konnten für die 58 Frauen, die ein 1,5 mg Dienogest und 0,05 mg Ethinylestradiol enthaltendes Präparat einnahmen, keine signifikanten Veränderungen des Eisenhaushaltes nachweisen. In der zweiten Untersuchungsgruppe, bestehend aus 78 Probandinnen, die eine Kombination aus 0,05 mg Ethinylestradiol und 2 mg Dienogest anwendeten, ließ sich jedoch ein signifikanter Anstieg der Mittelwerte der Serumkonzentrationen zwischen dem Prämedikationszyklus und dem Zyklus 48 der Anwendungsbeobachtung demonstrieren. Dabei stiegen die Werte innerhalb des Referenzbereichs bis auf das Doppelte des Ausgangswertes an. Stech und Lorenz sahen als zugrunde liegende Ursache insbesondere die unter dieser Kombination beobachtete Reduktion der Periodenstärke an.

Liukko et al. [22] beobachteten über einen Zeitraum von 24 Monaten den Zusammenhang zwischen der Anwendung zweier unterschiedlicher oraler Kontrazeptiva und den Konzentrationen diverser Ionen im Serum. In diese Studie involviert waren 8 Frauen, die ein Präparat aus 0,03 mg Ethinylestradiol und 0,15 mg Desogestrel einnahmen, sowie 9 Frauen, die eine Kombination aus 0,03 mg Ethinylestradiol und 0,15 mg Levonorgestrel als Gestagenkomponente anwendeten. Mit beiden Gestagenen zeigten sich sowohl während als auch nach der Untersuchung keine signifikanten Veränderungen der Serumkonzentrationen. Auch im Vergleich beider Gruppen ließen sich keine signifikanten Unterschiede aufzeigen. Als Begründung für diese, früheren Untersuchungen widersprechenden, Ergebnisse wurde die mangelnde Induktion der Transferrinsynthese in der Leber infolge des niedrigen Estrogenanteils angeführt.

## 5.4.2 Zink

Im Blut befindet sich Zink in Bindung an lösliche Proteine, wozu Albumin, Alpha2-Makroglobulin, Transferrin und Porphyrine zu zählen sind. Die Plasmaspiegel unterliegen einer mit der Glucocorticoidkonzentration verknüpften circadianen Rhythmik. Zink besitzt eine Vielfalt an Funktionen. So spielt es eine wichtige Rolle in den Abläufen von Wachstums- und Reifungsprozessen, Stoffwechselreaktionen und der Regulation des Säure- und Basenhaushaltes. Zink stellt einen wichtigen Cofaktor sehr vieler Enzyme dar und trägt zur Reaktionseinleitung, Substratbindung, -polarisation und -aktivierung bei. Es fungiert als Bestandteil von Transkriptionsfaktoren, wie zum Beispiel den Steroidrezeptoren, und ermöglicht mit Hilfe von Zinkfinger-, Zinkcluster- oder Zinkdrehungsstrukturen deren Bindung an das DNA-Molekül [23]. Zusätzlich ist Zink als Stabilisator biologischer Membranen für die Insulinspeicherung in den Betazellen der Langerhans'schen Zellen des Pankreas und die Aktivierung von T- Lymphozyten von Bedeutung. Die Ausscheidung von Zink aus dem Organismus erfolgt mit dem Stuhl.

Während der Anwendung von Valette wurden die Zinkkonzentrationen in Serum, Vollblut, Speichel und Urin über maximal 87 Zyklen bestimmt. In den drei letztgenannten Medien ließen sich keine signifikanten Veränderungen feststellen. Im Serum zeigte sich ein signifikanter Abfall der Zinkkonzentrationen aus dem mittleren in den unteren Normbereich. Dieser Einfluss ist möglicherweise auf die Wechselwirkung zwischen Kupfer- und Coeruloplasminstoffwechsel auf der einen und Zinkkonzentrationen auf der anderen Seite zurückzuführen, da Kupfer die Zinkaufnahme in den Intrazellularraum, speziell in die Erythrocyten, zu steigern scheint. Durch diese Wechselwirkung könnte ein Abfall der Zinkserumkonzentration bedingt sein.

Stech und Lorenz [43] verglichen in ihrer Arbeit die Einflüsse zweier dienogesthaltiger Kontrazeptiva auf verschiedenste Stoffwechselfparameter. Sie untersuchten 78 Frauen, die das Präparat Certostat ( 0,05 mg EE2/ 2 mg DNG) und 58 Frauen, die eine Kombination aus 0,05 mg EE2 und 1,5 mg DNG einnahmen. Bei den Patientinnen, die die Kombination mit 1,5 mg DNG anwendeten, bewegten sich die Mittelwerte während des gesamten Zeitraums im Referenzbereich und zeigten keine signifikanten Veränderungen. Unter der Einnahme von Certostat lagen die

Mittelwerte bis zum 6. Zyklus oberhalb des Referenzbereichs, wobei sich diese Erhöhungen teilweise als signifikant erwiesen.

Liukko et al. [22] untersuchten an 17 Frauen die Einflüsse zweier, sich in ihren gestagene Komponenten unterscheidenden, oraler Kontrazeptiva auf Ionen im weiblichen Organismus. Die Probandinnen bildeten zwei Gruppen, von denen eine aus 9 Frauen, die 0,03 mg EE2 und 0,15 mg LNG einnahmen, und die andere aus 8 Patientinnen, die 0,03 mg und 0,15 mg DSG anwendeten, bestand. Die Dauer der Beobachtung betrug unter oraler Kontrazeption 24 Monate, gefolgt von einer zweimonatigen Untersuchung nach Anwendungsunterbrechung. Dabei ließen sich weder während noch nach der Einnahme beider Präparate signifikante Veränderungen aufzeigen.

Bremicker [8] beobachtete im Rahmen einer Studie an 77 Frauen, von denen 26 einer Kontrollgruppe und 51 der Untersuchungsgruppe unter Anwendung von Valette ( 0,03 mg EE2/ 2 mg DNG) zugeordnet worden waren, die Zinkkonzentrationen im Vollblut, in Serum, Speichel und Urin. Im Serum erwiesen sich dabei die Mittelwerte gegenüber der Kontrollgruppe bei den Anwenderinnen von Valette als signifikant erniedrigt. Für die Konzentrationen in Urin, Speichel und Vollblut ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellen.

## **5.5 Hämatologische Parameter**

Im Hinblick auf das Thrombembolierisiko spielt neben dem Einfluss des Lipidstoffwechsels auf die Gefäßwand auch die Beeinflussung von Gerinnung und Fibrinolyse durch orale Kontrazeptiva eine bedeutende Rolle. Es stellte sich heraus, dass die Parameter der Hämostase im wesentlichen durch die natürlichen und synthetischen Estrogene und kaum durch Gestagene und Androgene verändert werden. Die synthetischen Gestagene sind lediglich in der Lage, einen modulierenden Effekt auf die Estrogenwirkung auszuüben, wobei eine androgene Partialwirkung von Vorteil zu sein scheint. Unter Berücksichtigung des großen Interesses an einer möglichen Beeinflussung der Hämostase durch orale Kontrazeptiva, wurden im Rahmen der vorliegenden Anwendungsbeobachtung zahlreiche hämatologische Parameter untersucht. Ziel dabei war es, eine fehlende

ungünstige Beeinflussung des empfindlichen Gleichgewichts durch die Dienogestkomponente nachzuweisen.

Die Estrogeneinflüsse auf Gerinnung und Fibrinolyse sind umso größer, je höher die Konzentration dieses Hormons im entsprechenden Präparat ist. Daher ließ sich in den vergangenen Jahren mit der Reduktion des Estrogengehalts auch ein Abfall der Gerinnungsstörungen unter oraler Kontrazeption verzeichnen. Die Estrogene sind in der Lage, die Aktivität von Gerinnungsfaktoren, insbesondere des extrinischen Weges, zum Beispiel die Faktoren VII und X, zu steigern, obwohl sie auf deren Serumkonzentration nur einen gering bis mäßig erhöhenden Einfluss besitzen. Die Ursache dafür wird in einem Effekt auf die zur Aktivierung erforderlichen membranständigen Phospholipide vermutet. Diese Aktivitätssteigerung scheint bei jungen Frauen häufiger als bei älteren aufzutreten. Der Organismus antwortet in der Regel auf eine erhöhte Gerinnungsneigung mit einer adäquaten Aktivierung der Fibrinolyse, die einen ausreichenden kompensatorischen Effekt hat. Eine mögliche ungünstige Beeinflussung dieses Gleichgewichts besteht insbesondere bei Frauen, die bereits von kardiovaskulären Risikofaktoren, wie beispielsweise Dyslipoproteinämie, Hypertonie oder Diabetes mellitus, betroffen sind. Diese Kontraindikationen sollten daher im Rahmen von Eigen- und Familienanamnese erhoben werden. Zusätzlich scheinen die Estrogene einen beschleunigenden Einfluss auf die Thrombozytenaggregation zu haben, der nicht durch eine Veränderung der Thrombozytenzahl, sondern durch eine gesteigerte Thrombinbildung und einen Anstieg ungesättigter Fettsäuren im Thrombozyten hervorgerufen wird. Auch der Einfluss der Estrogene auf die hepatische Proteinsynthese kann sich in einer Zunahme prokoagulatorischer Faktoren wie beispielsweise Fibrinogen und Faktor VII, äußern. Dieser Effekt wird insbesondere in der Kombination mit Gestagenen antiöstrogener und androgener Partialwirkung, zum Beispiel Levonorgestrel, antagonisiert.

Die Einflüsse oraler Kontrazeptiva auf die Hämostase erweisen sich nach Absetzen als voll reversibel und unterliegen bereits im einnahmefreien Intervall einer gewissen Instabilität. Zu erwähnen ist das ungünstige Zusammenspiel von Nikotinabusus und gleichzeitiger Anwendung oraler Kontrazeptiva. So addieren sich beispielsweise die gerinnungssteigernden Effekte auf Thrombozytenaggregation, Viskosität des Blutes, Erythrozytenverformbarkeit und Gefäßwandtonus.

Im Rahmen der Untersuchung über das Präparat Valette wurden zahlreiche hämatologische Parameter beobachtet. Dazu gehörten Blutsenkungsgeschwindigkeit, Hämatokrit, Hämoglobin, Haptoglobin, Hemopexin, Fibronectin, Fibrinogen, Plasminogen, Antithrombin III, Thrombozyten, Leukozyten, eosinophile und neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten und das MCHC. Dabei können nur für drei der bestimmten Faktoren signifikante Veränderungen gefunden werden, die sich alle im jeweiligen Referenzbereich bewegen. Der Hämatokrit und die Monozyten zeigten in einigen Zyklen gegenüber dem Zyklus 3 signifikante Erhöhungen, während sich das MCHC ab dem 21. Beobachtungszyklus im Vergleich zum Zyklus 3 als verringert darstellte. Da diese Veränderungen nur minimal waren und zu keinem Anstieg oder Abfall der entsprechenden Werte über oder unter die jeweilige Referenzbereichsgrenze führten, kann von einem fehlenden Einfluss des Dienogest- haltigen Kontrazeptivum auf die Blutgerinnung und- zusammensetzung ausgegangen werden.

Golbs et al. [12] untersuchten an 97 gesunden Frauen zwischen 18 und 35 Jahren über einen Zeitraum von 6 Zyklen die Auswirkungen des Präparats MP 2000 mit der gleichen Zusammensetzung wie Valette auf hämatologische Parameter. Es wurden zu diesem Zweck die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, die Anzahl der Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten, das Hämoglobin, der Hämatokrit, das Differentialblutbild und das Antithrombin III erfasst und deren arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt. Es ergaben sich dabei für alle Parameter, sowohl vor und nach der Studie, Werte innerhalb des Normbereichs, was im Sinne eines fehlenden negativen Einflusses der Ethinylestradiol- Dienogest- Kombination auf das hämatopoetische System interpretiert wurde.

Archer et.al [2] beobachteten in einer Studie über das Präparat Nordette ( 100 µg Levonorgestrel, 20 µg Ethinylestradiol) an 30 gesunden Frauen während einer Anwendungsdauer von 12 Zyklen Parameter der Hämostase. Dabei erfolgte die Untersuchung der Prothrombinzeit, der partiellen Thromboplastinzeit, der Gerinnungsfaktoren VII und X, des Antithrombin III, des Plasminogen, des Fibrinogen, des Protein S, der D- Dimeren und Thrombin- Antithrombin- Komplexe im 3., 6. und 12. Zyklus der Einnahme. Vor Beginn der Anwendung lagen die Werte aller Patientinnen im Referenzbereich. Währenddessen und danach zeigten sich, mit Ausnahme des Plasminogen, bei allen anderen fibrinolytischen und koagulatorischen Parametern keine Referenzbereichsüberschreitungen. Es traten ein signifikanter

Anstieg des Faktors X in allen Zyklen, ein signifikanter Abfall von Faktor VII im Zyklus 3, ein signifikanter Abfall von Protein S und Antithrombin III in allen Zyklen und eine signifikante Erhöhung der Plasminogenkonzentration und –aktivität auf. Dabei zeigten sich bis auf einzelne Werte außerhalb des Referenzbereichs, unter der Einnahme keine klinisch wichtigen Veränderungen.

## **5.6 Zyklusverhalten**

### **5.6.1 Blutungsverlauf**

Ein stabiles Zyklusverhalten gilt als einer der wichtigsten Parameter für die dauerhafte Akzeptanz eines oralen Kontrazeptivum durch die Anwenderin. Dabei spielen sowohl Blutungsbeginn, -dauer und –stärke sowie das Auftreten von Zyklusstörungen eine Rolle. Allgemein betrachtet, führen orale Kontrazeptiva in der Regel zu einer schwächeren, kürzeren und regelmäßigeren Blutung. Es lag daher im Interesse der vorliegenden Untersuchung, Parameter des Zyklusverhaltens und der Verträglichkeit unter dem neuen, und erstmals in einer Langzeituntersuchung beobachteten Gestagen, Dienogest zu dokumentieren.

Die unter oraler Kontrazeption im einnahmefreien Intervall auftretende Entzugsblutung beruht auf dem raschen Abfall der Estrogen- und Gestagenkonzentrationen im Serum und geht mit der Abstoßung des Endometrium einher. Die Blutung begann im arithmetischen Mittel nach 2,9 +/- 0,6 Tagen nach der Einnahme der 21. Tablette von Valette. Die Spanne für den Blutungsbeginn lag dabei zwischen dem ersten und dritten Tag des einnahmefreien Intervall.

Als Dauer der Blutung wurden von den befragten Patientinnen zwischen einem und sieben Tagen angegeben. Aus diesen Angaben ergab sich ein arithmetisches Mittel der Dauer von 4,1 +/- 1,1 Tagen.

Bezüglich der Stärke der Blutung berichteten mit einer relativen Häufigkeit von 50 % die meisten Frauen über eine Abnahme, gefolgt von 48,1 % mit konstanter Stärke und nur 1,9 % mit Intensitätsschwankungen. Eine Zunahme der Blutungsstärke bestätigte keine der befragten Anwenderinnen. Diesem Verhalten der Blutungsstärke scheinen besonders eine Hemmung der Proliferation und die Inhibition der

Urokinase- und Gewebsplasminogenaktivatoren des Endometrium zugrunde zu liegen, wobei letzteres aus der Wirkung der Gestagene resultiert.

Dies stimmt mit den Ergebnissen von Moore et al. [28] überein, die in ihrer Studie an 97 Frauen über das Präparat MP 2000, mit der gleichen Zusammensetzung wie Valette, ebenfalls die Zyklusstabilität und Verträglichkeit beschrieben. Sie ermittelten während der ersten 3 Beobachtungszyklen eine Dauer von 5,2 +/- 2,5 Tagen, die sich während der weiteren Einnahme um circa einen Tag auf 4,4 +/- 1,3 Tage verkürzte. Auch die Angaben bezüglich der Blutungsstärke können durch die vorliegende Untersuchung bestätigt werden. Die befragten Patientinnen berichteten über eine mittlere Verschiebung der Blutungsintensität aus dem mittleren in den leichten Bereich. Dieses, für die Patientin positive Zyklusverhalten, dokumentiert das funktionierende Gleichgewicht aus Estrogen- und Gestagenkomponente und die gute Zykluskontrolle durch das neue Gestagen Dienogest.

### **5.6.2 Zyklusstörungen**

Zyklusstörungen können die Blutungsrhythmik, -stärke und -dauer betreffen oder sich in zusätzlichen Blutungen äußern. Sie stellen für die Anwenderinnen eine starke Belastung dar, wobei insbesondere letztere ein häufiger Grund für einen Abbruch der oralen Kontrazeption oder den Wechsel auf ein anderes Präparat sind. Auftretende Zwischenblutungen unter oralen Kontrazeptiva werden in Spottings oder Schmierblutungen, das heißt schwache Blutungen, die weniger als 3 Tage anhalten, und Durchbruchblutungen, die in der Intensität mit der Abbruchblutung vergleichbar sind, unterschieden. Sie treten besonders häufig im ersten Zyklus der Anwendung oder nach Umstellung auf ein anderes Präparat auf, um danach kontinuierlich an Häufigkeit abzunehmen. So lässt sich ab dem dritten Zyklus der Anwendung häufig ein positiver Einfluss auf die Stabilität des Zyklus erkennen.

Während der Anwendungsbeobachtung über 3720 Zyklen traten in 1,02 % der Zyklen Spottings und in 0,78 % der Zyklen Durchbruchblutungen auf. Neben der direkten Wirkung des eingenommenen Kontrazeptivum kommen noch Anwendungsfehler und Arzneimittelinteraktionen als Auslöser in Betracht. Anwendungsfehler umfassen ein Vergessen der Einnahme, wobei schon weniger als 3 vergessene Dragees oft zu Schmierblutungen und mehr als 3 meist zu Durchbruchblutungen führen, sowie Erbrechen und Durchfälle, welche die

Wirkstoffresorption beeinträchtigen können. Als Arzneimittel, die eine eingeschränkte kontrazeptive Wirkung hervorrufen können, gelten Antibiotika, Proteasehemmer, Antiepileptika, Antikoagulantien, Benzodiazepine, Antidepressiva, Kortikosteroide, Koffeine und Theophylline und Betablocker. Die Patientinnen wurden daher nach eben solchen Ereignissen oder möglichen Interaktionen befragt, und die Häufigkeit beobachteter Zwischenblutungen wurde um diese möglichen Wechselwirkungen korrigiert. Dabei ergab sich, aus den im folgenden aufgelisteten Ursachen, eine Reduktion der Häufigkeit von Spottings auf 0,70 % und von Durchbruchblutungen auf 0,46 % der Zyklen:

Spottings: 2x Tablette vergessen  
1x Tablette vergessen & körperliche Belastung  
1x Antibiotikaeinnahme  
1x Auftreten von Influenza  
1x zweimalige Impfung & gleichzeitige Pilzinfektion  
1x Pilzinfektion  
1x Therapie mit Psychopharmaka

Durchbruchblutung:  
1x ovarielle Cyste  
1x Auftreten von Influenza  
1x Gewichtsabnahme  
1x Laparoskopie  
1x Therapie mit Psychopharmaka  
1x Pilzinfektion  
1x Anwendung von Analgetika  
1x Zahnoperation unter Narkose  
1x Anwendung unbekannter Medikamente

Bezüglich des Überwiegens der Häufigkeit von Spottings gegenüber den Durchbruchblutungen und der relativen Häufigkeit von Spottings konnten die Aussagen von Moore et al. [27,28] bestätigt werden. Sie beschrieben für die Zyklen 1 bis 3 eine relative Häufigkeit von 13,7 % und für die Zyklen 4 bis 6 von 10,6 %. Ein

Widerspruch ergab sich bei der Registrierung der Häufigkeit der Durchbruchblutungen, die mit 5,1 % zwischen den Zyklen 1 bis 3 und 1,2 % zwischen den Zyklen 4 bis 6 deutlich über den Ergebnissen der vorliegenden Studie lagen.

Das Ausbleiben der Abbruchblutung bezeichnet man als silent menstruation. Es wird von Frauen meist als Schwangerschaftsanzeichen und damit als unangenehm empfunden. Eine häufige Ursache stellt dabei die hohe hormonelle Potenz der enthaltenen Gestagene dar, die eine proliferative Wirkung der Estrogene verhindert und dadurch sekundär eine Atrophie des Endometrium, mit nachfolgendem Ausbleiben der Abbruchblutung, bedingen kann. Während der Anamnesen im Rahmen der Studie wurden während 1,43 % der Zyklen silent menstruations erfasst, welche damit die am häufigsten angegebene Zyklusstörung darstellen. Auch in diesem Fall erfolgte die Suche nach möglichen auslösenden Faktoren. Diese führte zu den nachfolgend aufgelisteten möglichen Ursachen und korrigierte die Häufigkeit von silent menstruations auf 1,26 % der Zyklen herunter.

Silent menstruation:

- 1x Cystitis und Gewichtszunahme
- 1x Erkältung mit Antibiotikatherapie
- 1x Auftreten einer Pilzinfektion
- 1x Urlaub
- 1x Zustand nach Durchbruchblutung

Bei Moore et al. [28] ergaben sich weitaus höhere Werte. So traten zwischen den Zyklen 1 bis 3 keine und in den Zyklen 4 bis 6 in 5 % der Zyklen silent menstruations auf. Als mögliche Ursache kann dabei die stark differierende Dauer der Anwendungsbeobachtungen angeführt werden, da Zyklusstörungen insbesondere in den ersten Einnahmezyklen auftreten und die Vergleichsuntersuchung diesen Zeitraum focussiert. Außerdem handelt es sich bei der Vergleichsstudie, im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung, um eine multizentrische Studie, was ebenfalls die höheren Angaben von Blutungsstörungen bedingen kann. Zusätzlich kann auch der größere Anteil an Durchbruchblutungen mit Ausbleiben der anschließenden Abbruchblutung, in der von Moore et al. geführten Studie, angeführt werden.

Rosenberg et al. [36] untersuchten in einer Studie an insgesamt 463 Probandinnen den Einfluss verschiedener Estrogendosen in oralen Kontrazeptiva auf Wirksamkeit, Zyklusstabilität und mögliche Nebenwirkungen des entsprechenden Präparats. Eine Gruppe von 154 Patientinnen nahm das Präparat Alesse, bestehend aus 0,02 mg Ethinylestradiol und 100 µg Levonorgestrel, für jeweils 21 Tage gefolgt von einem siebentägigem einnahmefreien Intervall, ein. Die zweite, aus 154 Frauen bestehende Untersuchungsgruppe, wendete das Präparat Mircette mit einer Dosierung von 0,02 mg Ethinylestradiol und 150 µg Desogestrel für jeweils 21 Tage mit anschließendem zweitägigem einnahmefreien und darauf folgendem fünftägigen Zeitraum der Einnahme von 0,01 mg Ethinylestradiol an. Das dritte Patientenkollektiv bestand aus 155 Anwenderinnen des triphasischen Antikontrazeptivums Tri-Cyclen, welches eine Kombination aus 0,035 mg Ethinylestradiol und dem Gestagen Norgestimat in aufsteigender Dosierung beinhaltet. Im Rahmen dieser vergleichenden Untersuchung über eine Dauer von 14 Monaten traten bei insgesamt 14,4 % der Frauen unregelmäßige Blutungen auf, wobei die größte relative Häufigkeit von 21 % bei Pillenneuanwenderinnen, innerhalb der ersten beiden Anwendungszyklen, dokumentiert wurde. Für die Neuanwenderinnen zeigte sich während der ersten beiden Beobachtungszyklen eine höhere Blutungsprävalenz unter Alesse, die sich jedoch in den Zyklen 3 bis 6 den Häufigkeiten der anderen beiden Patientenkollektive angleich. Diejenigen Probandinnen, die von einem anderen auf ein neues Präparat gewechselt hatten, wiesen sowohl im Vergleich, als auch zwischen den einzelnen Zyklen, keine signifikanten Unterschiede auf. Diese Untersuchung konnte belegen, dass die Zykluskontrolle unter Anwendung von 0,02 mg und 0,035 mg Ethinylestradiol äquivalent zu sein scheint, was bezüglich einem mit Dosisreduzierung einhergehenden verringerten thromboembolischen Risiko bei gleichzeitiger effektiver Zykluskontrolle von Vorteil ist.

Die vorliegende Anwendungsbeobachtung konnte zeigen, dass die Kombination des niedrig dosierten Ethinylestradiol und der neuen Gestagenkomponente Dienogest während der langjährigen Anwendungsdauer eine hervorragende Zyklusstabilität und folglich gute Akzeptanz gewährleistete.

### **5.6.3 Auftretende Beschwerden**

Bei etwa 30 % der Frauen treten prämenstruell, das heißt innerhalb von 10 Tagen vor dem Blutungsbeginn, körperliche Beschwerden auf. Diese können sich in sehr

vielfältigen Symptomen äußern. So variieren diese Erscheinungen von Kopfschmerzen, Stimmungsstörungen und Leistungsabfall über Mastodynie und Ödemneigung bis zu abdominalen Beschwerden mit Völlegefühl, Obstipation oder Nausea. Als mögliche Erklärungen für das Auftreten solcher Symptome gelten Missverhältnisse zwischen Estrogenen und Progesteron, psychische Komponenten, Überschuss an Prostaglandinen, Aldosteron oder Prolaktin sowie ein Mangel an Beta- Endorphinen.

Unter der Einnahme von Valette wurde am häufigsten über unspezifische Kopfschmerzen (0,43 % der Zyklen), Ziehen im Unterbauch (0,30 % der Zyklen) und Mastodynie (0,16 % der Zyklen ) geklagt. Bei der Korrektur um mögliche andere nicht-hormonbedingte Ursachen ergab sich bei den Kopfschmerzen noch eine Häufigkeit von 0,38 % der Zyklen, für das Ziehen im Unterbauch von 0,19 % der Zyklen und für Mastodynie 0,13 % der Zyklen. Seltener berichteten die Patientinnen über Übelkeit (0,11 % der Zyklen), Appetitssteigerung (0,08 % der Zyklen), Haarausfall (0,05 % der Zyklen) und Nachtschweiß (0,05 % der Zyklen). Die geringe Anzahl mit Beschwerden behafteter Zyklen zeigt eine sehr gute Verträglichkeit des Präparats Valette durch die Anwenderin in der Langzeituntersuchung und kann als wichtiges Kriterium für die Einnahmefähigkeit gewertet werden. So brach keine der 98 Frauen während der 7 jährigen Untersuchung aufgrund von auftretenden Beschwerden die Anwendung von Valette ab.

In der Studie über das Präparat MP 2000 ( 0,03 mg EE2/ 2 mg DNG ) von Moore et al. [28] berichteten die Patientinnen ebenfalls über das Auftreten ähnlicher Beschwerden. Es handelte sich um Kopfschmerzen ( 10 % ), Brustspannen ( 5,7 % ) und Erbrechen ( 0,8 % ). Zusätzlich wurden Depressionen in 2,1 % und Nausea in 1, 1 % der Fälle beschrieben. Als schwerwiegende Nebenwirkung wurde bei einer Frau eine Venenthrombose beobachtet. Insgesamt wurde diese Studie nur von 9,3 % der Frauen wegen inakzeptabler Ereignisse abgebrochen.

Während der bereits erwähnten Untersuchung von Rosenberg et al. [36] über die Präparate Alesse (0,02 mg EE2/ 0,1 mg LNG), Mircette ( 0,02mg EE2/ 0,15 mg Desogestrel ) und Tri- Cyclen ( 0,35 mg EE2 / Norgestimat, ansteigende Dosierung ) und den Einfluss variierender Estrogenkonzentrationen auf den Zyklusverlauf, zeigte sich für das Präparat mit der höheren Estrogenkonzentration eine signifikant größere Prävalenz für estrogenbedingte Nebenwirkungen. Zu den von den Frauen berichteten unerwünschten Erscheinungen zählten Blähungen, Brustspannen,

Übelkeit und Akne. Die Häufigkeit unter der Einnahme von Tri- Cyclen unterlag dabei, im Vergleich mit den 0,02 mg enthaltenden Präparaten, einer Steigerung um etwa 50 % und trat besonders bei den Frauen, die einen Präparatwechsel vollzogen hatten, in den Vordergrund. Diese Anwendungsbeobachtung verweist deutlich auf die Reduktion unerwünschter Nebenwirkungen durch die Verminderung des Estrogengehalts und unterstreicht damit die Vorteile bezüglich der Akzeptanz von so genannten Low- Dose- Präparaten, wie beispielsweise Valette, durch die Anwenderin.

Der Vergleich von Beschwerden unter oraler Kontrazeption mit dem triphasischen Präparat Ortho- Tri- Cyclen ( EE2 / Norgestimate) und einer Placebogruppe wurde von Redmond et al. [35] anhand von 507 Frauen geführt. Dabei ergaben sich sowohl für jeden Zyklus, als auch für den gesamten Zeitraum von 6 Monaten, nahezu gleiche Häufigkeiten für einen Anwendungsabbruch. Alle Beschwerden in der Kontrazeptionsgruppe, dabei handelte es sich um Kopfschmerz, Nausea, Dysmenorrhoe, Brust-, Bauch- und Rückenschmerzen, Erbrechen Brustvergrößerung, emotionale Labilität, Gewichtszunahme und verminderte Libido, wurden auch von den Patientinnen der Placebogruppe angegeben. Dabei traten Gewichtszunahme ( 2,2 vs. 2,1 % ) und Kopfschmerz ( 20,5 vs. 18, 4 % ) in der Placebogruppe sogar häufiger auf. Der Anteil derer, die aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen die Behandlung vorzeitig beendeten, betrug in der Kontrazeptionsgruppe 7,9 % und in der Placebogruppe 3,8 %. Aus diesen Ergebnissen erfolgte die Schlussfolgerung, dass das Nebenwirkungsspektrum und dessen Häufigkeit unter Placebo- und Pillenanwendung annähernd gleich sind.

#### **5.6.4 Kontrazeptive Sicherheit**

Während der Anwendungsbeobachtung von Valette über insgesamt 3720 Einnahmezyklen trat bei keiner der Patientinnen eine unerwünschte Schwangerschaft ein. Für das Dienogest- haltige Kontrazeptivum ergab sich mit einem Pearl Index von 0 eine hohe kontrazeptive Sicherheit, wobei der Pearl Index für orale Kontrazeptiva je nach Präparat zwischen 0,2 und 0,9 angegeben wird. Moore et al. [27] beschäftigten sich in Ihrer Studie ebenfalls mit den kontrazeptiven Eigenschaften von Valette und ermittelten für das Präparat einen Pearl Index von 0,34. Dieses Ergebnis unterstreicht ebenfalls die sehr gute empfängnisverhütende

Effektivität von Valette. Die Unterschiede in den beiden Anwendungsbeobachtungen werden durch verschiedene Faktoren bedingt. Zum einen hängt die Einnahmemotivation von einer Vielzahl individueller Faktoren ab, wie zum Beispiel der Anwendungsdauer, dem Alter, der Intelligenz und der Erziehung, die das Auftreten von Einnahmefehlern und damit auch von unerwünschten Schwangerschaften mit bedingen können [20]. Zum anderen handelt es sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine monozentrische und bei der Vergleichsstudie um eine multizentrische Studie. Es zeigte sich dabei in der Vergangenheit, dass monozentrische Studien im Bezug auf die Compliance und davon abhängige Parameter der Zyklusstabilität, ein positiveres Ergebnisspektrum aufweisen als multizentrische Studien.

## Zusammenfassung

Im Rahmen der Anwendungsbeobachtung über das orale Kontrazeptivum Valette der Firma Jenapharm, mit einer Wirkstoffkombination aus 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Dienogest, wurden bei 98 Patientinnen Parameter der Verträglichkeit und des Stoffwechsels über maximal 87 Einnahmezyklen erfasst. Dabei handelte es sich um die erste und bisher einzige Langzeituntersuchung über die neue, von der Firma Jenapharm entwickelte Gestagenkomponente Dienogest in dieser Dosierung und Zusammensetzung. Es gelang für Valette, im Vergleich mit anderen Präparaten, eine inerte bis positive Wirkung auf den Stoffwechsel, ein außerordentlich stabiles Zyklusmuster und eine sehr gute kontrazeptive Potenz zu zeigen.

Während der Anwendung von Valette zeigte sich ein signifikanter Anstieg des als antiatherogen einzustufenden Gesamt- High- Density- Lipoproteins sowie der HDL-Subfraktion 2, der Apolipoproteine A1 und A2 und des Quotienten aus Apolipoprotein A1 und Apolipoprotein B. Gleichzeitig wurde eine signifikante Verringerung der Risikofaktoren Gesamtcholesterin und Low- Density- Lipoprotein und der Quotienten aus Gesamtcholesterin und HDL sowie aus den Apolipoproteinen B und A registriert. Mit Blickwinkel auf den Fettstoffwechsel kann daraus auf eine fehlende bis kardiovaskulär- protektive Wirkung der Ethinylestradiol- Dienogest- Kombination auf die Atherogenese geschlossen werden.

Bei der Betrachtung der Serumproteine ergab sich ein signifikanter Anstieg des Sexualhormon- bindenden Globulin, des Coeruloplasmin und des Alpha2- Makroglobulin. Während die Veränderung des letzteren so gering war, dass wahrscheinlich keine klinische Relevanz anzunehmen ist, zeigten sich für das SHBG und das Coeruloplasmin deutliche Erhöhungen über die obere Referenzbereichsgrenze. Der Anstieg des SHBG kann einen Abfall der freien Testosteronkonzentration, und gemeinsam mit der antiandrogenen Partialwirkung von Dienogest, eine Reduktion von androgenen Beschwerdebildern bedingen, was das Indikationsspektrum von Valette erweitert. Der Anstieg des Coeruloplasmin muss dagegen kritisch bewertet werden, da es als starker Aktivator der Oxidation von Low- Density- Lipoproteinpartikeln und damit als möglicher kardiovaskulärer Risikofaktor gilt.

Während der Anwendungsbeobachtung berücksichtigte man des weiteren die bisher nur sehr selten untersuchten Parameter des antioxidativen und oxidativen Systems

im Serum, um Aussagen über eine eventuelle Beeinflussung des oxidativen Gleichgewichts durch orale Kontrazeptiva treffen zu können. Dabei konnten ein signifikanter Abfall von Malondialdehyd und der Aktivität der Glutathionperoxidase demonstriert werden. Diese Ergebnisse scheinen im Sinne einer adaptiven Reaktion des Organismus auf die antioxidativ wirkende Radikalfängerfunktion des Ethinylestradiolmolekül selbst und dessen steigenden Einfluss auf die Aktivität antioxidativer Mechanismen interpretierbar zu sein. Es wurde deutlich, dass das neue Gestagen das antioxidative System nicht negativ verändert.

Von den zahlreichen untersuchten Ionen in verschiedenen Medien unterlagen nur die Eisen- und Zinkkonzentration signifikanten Veränderungen, wobei sich beim Eisen ein leichter Anstieg und beim Zink ein leichter Abfall innerhalb des Referenzbereichs nachweisen ließ. Der Zunahme der Eisenkonzentration scheint dabei zum einen die Abnahme der Blutungsstärke und zum anderen die Estrogenbedingte Zunahme der Eisenbindungskapazität der Transportproteine zugrunde zu liegen, während als Ursache für den Abfall der Zinkkonzentration eine Umverteilung vom Extra- in den Intrazellularraum wahrscheinlich ist.

Die unter Valetteanwendung erfassten hämatologischen Parameter zeigten bis auf den Hämatokrit, die Monozyten und die MCHC keine signifikanten Veränderungen. Dabei stellten sich der leichte Abfall des MCHC und die minimalen Erhöhungen von Monozyten und Hämatokrit innerhalb des Referenzbereichs und damit ohne klinische Konsequenzen dar. Für das untersuchte dienogesthaltige Kontrazeptivum konnte so ein Fehlen oft diskutierter negativer Effekte auf die Blutgerinnung und auf das thrombembolische Risiko gezeigt werden.

Der Pearl Index der Beobachtung unter Valette betrug 0. Während der Untersuchung des Blutungsmusters zeigte sich eine im arithmetischen Mittel am 2,9. Tag einsetzende, 4,1 Tage andauernde Abbruchblutung mit bei 50 % der Frauen reduzierter und bei 48,1 % konstanter Blutungsstärke. Während der Erfassung von Zyklusstörungen und auftretenden Beschwerden ergab sich eine äußerst geringe Anzahl betroffener Zyklen. Es konnte gezeigt werden, dass Valette in der Langzeitanwendung anderen Präparaten bezüglich dieses Aspekts deutlich überlegen ist und eine außerordentlich stabile Zykluskontrolle ermöglicht. Der niedrige Estrogengehalt und die fehlende Interaktion des potenten Gestagens mit anderen Hormonrezeptoren oder Transportproteinen zeigen dabei ihren positiven Effekt auf die Verträglichkeit und folglich auf die Akzeptanz durch die Anwenderin.

## Literaturverzeichnis

1. Aden U, Jung- Hoffmann C, Kuhl H (1998) A randomized cross- over study on various hormonal parameters of two triphasic oral contraceptives, *Contraception*, 58(2): S75- 81
2. Archer DF, Mammen EF, Grubb GS (1999) The effects of a low- dose monophasic preparation of Levonorgestrel and ethinyl estradiol on coagulation and other hemostatic factors, *Am J Obstet Gynecol* 181: S63- 66
3. Armstrong PB and Quigley JP (1999) Alpha2- Macroglobulin: an evolutionarily conserved arm of the innate immune system, *Dev Comp Immunol* 23(4-5): S375- 90
4. Balogh A, Lautenschlager T, Splinter FK, Hippus M, Klinger G, Hoffmann A, Moore C, Walter F, Golbs S, Oettel M, Vergleichende Untersuchungen zum Einfluss von Ethinylestradiol- haltigen Kontrazeptiva mit Dienogest- oder Levonorgestrel- Komponente auf die Cytochrom P- 450- Funktion in vivo, In:Teichmann AT ( Ed.): *Dienogest, Prälinik und Klinik eines Gestagens*, Walter de Gruyter, Berlin, 1995, S149- 159
5. Barkfeldt J, Virkkunen A, Dieben T (2001) The effects of two progestogen- only pills containing either desogestrel ( 75 microg/day) or levonorgestrel ( 30 microg/day) on lipid metabolism, *Contraception* 64 ( 5): 295- 299
6. Blanco- Vaca F, Escola- Gil JC, Martin- Campos JM, Julve J ( 2001) Role of apoA-II in lipid metabolism and atherosclerosis: advances in the study of an enigmatic protein, *J Lipid Res* 42 ( 11): S1727- 39
7. Boren J, Lee I, Zhu W, Arnold K, Taylor S, Innerarity TL ( 1998) Identification of the low density lipoprotein receptor- binding site in apolipoprotein B100 and the modulation of its binding activity by the carboxyl terminus in familial defective apo- B100, *J Clin Invest* 101 ( 5): S1084- 93
8. Bremicker J, Langzeitwirkung synthetischer Sexualsteroider oraler Kontrazeptiva auf das oxidative Gleichgewicht des menschlichen Organismus, *Dissertationsschrift* 2002
9. Crook D (1997) Multicenter study of endocrine function and plasma lipids and lipoproteins in women using oral contraceptives containing desogestrel progestin, *Contraception* 55 (4): S219-24

10. Fortunati N (1999) Sex hormone- binding globulin: not only a transport protein. What news is around the corner?, *J Endocrinol Invest* 22 (3): S223- 34
11. Fox PL, Mazumder B, Ehrenwald E, Mukhopadhyay CK (2000) Ceruloplasmin and cardiovascular disease, *Free Radic Biol Med* 28 (12): S1735-44
12. Golbs S, Klinger G, Moore C, Walter F, Mellinger U, Beeinflussung klinisch-chemischer und hämatologischer Parameter nach Verabreichung von MP 2000 über 6 Zyklen an gesunde Probandinnen im Rahmen einer Pilotstudie, In: Teichmann AT (Ed.): *Dienogest, Präklinik und Klinik eines Gestagens*, Walter de Gruyter, Berlin, 1995, S191- 201
13. Grishkovskaya I, Avvakumov GV, Hammond GL, Catalano MG, Muller YA (2002) Steroid ligands bind human sex- hormone binding globulin in specific orientations and produce distinct changes in protein conformation, *J Biol Chem* 277(35): S 32086-93
14. Hobe G, Schön R, Schade W, Wehrberger K, Knappe R, Claussen C, Carol W, Klinger G, Zur Biotransformation von Dienogest beim Menschen, In: Teichmann AT (Ed.): *Dienogest, Präklinik und Klinik eines Gestagens*, Walter de Gruyter, Berlin, 1995, S105- 117
15. Hoffmann A, Reimann IR, Nassr N, Hobe G, Mellinger U, Kuhl H, Pharmakokinetik von Dienogest als Monopräparat und in Kombination mit Ethinylestradiol, In: Teichmann AT: *Dienogest, Präklinik und Klinik eines Gestagens*, Walter de Gruyter, Berlin, 1995, S95- 104
16. Juchem M, Schaffrath M, Pollow K, Hoffmann G, Kaufmann G, Dienogest: Bindungsstudien an verschiedenen Rezeptor und Serumproteinen, In: Teichmann AT: *Dienogest, Präklinik und Klinik eines Gestagens*, Walter de Gruyter, Berlin, 1995, S119-133
17. Kerr ME and Kraus M (1998) Genetics and the central nervous system: apolipoprotein E and brain injury, *AACN Clin Issues* 9 (4): S524- 30
18. Khoo C, Campos H, Judge H, Sacks FM (1999) Effects of estrogenic oral contraceptives on the lipoprotein B particle system defined by apolipoproteins E and C-III content, *J Lipid Res* 40(2):S202- 212
19. Klinger G, Winnefeld K, Schubert K, Streck S, Klinger G (1997) Sexualhormone und Antioxidantienstatus, *Med Klin* 92, Suppl.III S36- 38
20. Kuhl H, Taubert HD , Kontrazeption mit Hormonen, Ein Leitfaden für die Praxis, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1995

21. Liukko P, Erkkola R, Bergink EW (1988) Progestagen- Dependent Effect on Some Plasma Proteins during Oral Contraception, *Gynecol. Obstet. Invest.* 25: S118-122
22. Liukko P, Erkkola R, Pakarinen P, Järnström S, Näntö V, Grönroos M (1988) Trace elements during 2 Years`Oral Contraception with Low- Estrogen Preparations, *Gynecol.obstet. Invest.* 25: S113-117
23. Löffler G und Petrides PE, *Biochemie und Pathobiochemie*, Springer Verlag, 2003, S706/ 1010-12
24. Lund- Katz S, Laplaud PM, Phillips MC, Chapman MJ (1998) Apolipoprotein B-100 conformation and particle surface charge in human LDL subspecies: implication for LDL receptor interaction, *Biochemistry* 15; 37 (37): S12867- 74
25. Misao R, Nakanishi Y, Fujimoto J, Iwagaki S, Tamaya T(1999) Levels of sex hormone- binding globulin and corticosteroid- binding globulin mRNAs in corpus luteum of human subjects: correlation with serum steroid hormone levels, *Gynecol Endocrinol* 13 (2): S82- 88
26. 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
27. Moore C, Walter F, Mellinger U, Zahradnik HP, Multizentrische Studie zu kontrazeptiver Sicherheit, Zyklusbeeinflussung und Verträglichkeit von MP 200 Mikropille- ein Zwischenbericht, In: Teichmann AT: *Dienogest, Präklinik und Klinik eines Gestagens*, Walter de Gruyter, Berlin, 1995, S203- 212
28. Moore C, Klinger G, Walter F, Mellinger U, Hoffmann H, Golbs S, Pilotstudie an gesunden Probandinnen über 6 Zyklen zum Einfluss von MP 2000 auf kontrazeptive Sicherheit, Zyklusstabilität und Verträglichkeit, In: Teichmann AT: *Dienogest, Präklinik und Klinik eines Gestagens*, Walter de Gruyter, Berlin, 1995, S181- 190
29. Mukhopadhyay CK and Fox PL (1998) Ceruloplasmin copper induces oxidant damage by a redox process utilizing cell- derived superoxide as reductant, *Biochemistry* 6; 37(40): S14222-9
30. Mukhopadhyay CK, Mazumder B, Lindley PF, Fox PL (1997) Identification of the prooxidant site of human ceruloplasmin: a model for oxidative damage by copper bound to protein surfaces, *Proc Natl Acad Sci* 14;94(21):11546-51

31. Nilsson B and von Schoultz B (1989) Binding of Levonorgestrel, Norethisterone and Desogestrel to Human Sex Hormone Binding Globulin and Influence on Free Testosterone Levels, *Gynecol Obstet Invest* 27: S151-54
32. Ponsold K und Teichmüller G, Konzeption und Chemie der 17Alpha- CH<sub>2</sub>X- Gonadiene, In: Teichmann AT: Dienogest, Präklinik und Klinik eines Gestagens, Walter de Gruyter, Berlin, 1995, S3- 9
33. Raber J, Wong D, Buttini M, Orth M, Bellosta S, Pitas Re, Mahley RW, Mucke L (1998) Isoform- specific effects of human apolipoprotein E on brain function revealed in ApoE knockout mice: increased susceptibility of females, *Proc Natl Acad Sci USA* 1;95(18): S10914-9
34. Ramdin L, Perkers B, Sheron N, Shute JK (1998) Regulation of interleukin-8 binding and function by heparin and alpha2- macroglobulin, *Clin Exp Allergy* 28(5): S616- 24
35. Redmond G, Godwin AJ, Olson W, Lippman JS (1999) Use of Placebo Controls in an Oral Contraceptive Trial: Methodological Issues and Adverse Event Incidence, *Contraception* 60: S81-85
36. Rosenberg MJ, Meyers A, Roy V (2000) Efficacy, Cycle Control, and Side Effects of Low- and Lower- Dose Oral Contraceptives: A Randomized Trial of 20 microg and 35 microg Estrogen Preparations, *Contraception* 60: S321- 329
37. Rosner W, Hryb DJ, Khan MS, Nakhla AM, Romas NA (1999) Sex hormone-binding globulin mediates steroid hormone signal transduction at the plasma membrane, *J Steroid Biochem Mol Biol* 69 (1-6): S481- 5
38. Saunders AM (2000) Apolipoprotein E and Alzheimer disease: an update on genetic and functional analyses, *J Neuropathol Exp Neurol* 59(9): S751- 8
39. Schmidt- Matthiesen H, Hepp H, von Fournier D, Hirsch HA, von Loewenich V, Taubert HD : Hormonale Kontrazeptiva, In: Schmidt- Matthiesen H und Hepp H (Eds.): *Gynäkologie und Geburtshilfe*, Schattauer, 1998, S89- 105
40. Segrest JP, Jones Mk, De Loof H, Dashti N (2001) Structure of Apolipoprotein B- 100 in low density lipoproteins, *J Lipid Res* 42 (9): S1346-67
41. Shelness GS, Ingram MF, Huang XF, De Lozier JA (1999) Apolipoprotein B in the rough endoplasmatic reticulum: translation, translocation and the initiation of lipoprotein assembly, *J Nutr* 129(2S Suppl): 456S- 462S
42. Starck M, Schiele F, Herbeth B, Vincent- Viry M, Beaud B, Siest G, Visvikis S (2001) Apolipoproteins E and C-III in apoB- and non- apoB- containing

- lipoproteins in middle- aged women from the Stanislas cohort: effect of oral contraceptive use and common Apolipoprotein E polymorphism, *Atherosclerosis* 155(2): 509-16
43. Stech J und Lorenz V, Klinische Erprobung Stufe IV von Dienogest (STS 557) als Gestagenkomponente eines Kombinationspräparats zur temporären Kontrazeption, Dissertationsschrift 1993
44. Swertfeger DK and Hui DY (2001) Apolipoprotein E: a cholesterol transport protein with lipid transport independent cell signaling properties, *Front Biosci* 1;6:D526-35
45. Thal DR, Schober R, Birkenmeier G (1997) The subunits of alpha2- macroglobulin receptor/ low density lipoprotein receptor- related protein, native and transformed alpha2- macroglobuline and interleukin 6 in Alzheimer`s disease, *Brain Res* 777(1-2): S223-27
46. Thorneycroft IH, Stanczyk FZ, Bradshaw KD, Ballagh SA, Nichols M, Weber ME (1999) Effect of low- dose oral contraceptives on androgenic markers and acne, *Contraception* 60(5): S255- 62
47. Wiegatz I, Jung- Hoffmann C, Gross W, Kuhl H (1998) effect of Two Oral Contraceptives Containing Ethinyl Estradiol and Gestodene or Norgestimate on Different Lipid and Lipoprotein Parameters, *Contraception* 58: S83- 91
48. Wiegatz I, Lee JH, Kutschera E, Bauer HH, von Hayn C, Moore C, Mellinger U, Winkler UH, Gross W, Kuhl H ( 2002) effect of dienogest- containing oral contraceptives on lipid metabolism, *Contraception* 65: S 223- 29
49. Young L and DelConte A (1999) Effects of low- dose monophasic levonorgestrel with ethinyl estradiolpreparation on serum lipid levels: A twenty- four- month clinical trial, *Am J Obstet Gynecol* 181: S59- 62

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller- Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. Gottwalt Klinger, Herr Prof. Dr. Winnefeld, Herr Dr. Schubert, Herr Dr. Michels, Frau Jäger, Frau Gabler und Frau Kasch,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Promotion stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Arbeit eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 25. 06. 2003

## Lebenslauf

Bettina Julia Noack

Geboren	08. 11. 1980 in Bautzen
1987- 1989	Goethe Oberschule Wilthen
1989- 1993	Allgemeinbildende Polytechnische Oberschule „Herbert Balzer,, in Niesky
1993- 1999	Staatliches Gymnasium Niesky
1999	Erwerb der Hochschulreife
seit 1999	Studium der Humanmedizin an der „Friedrich- Schiller- Universität“ in Jena

Jena, den 25. 06. 2003

## **Danksagung**

Ich danke insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Gottwalt Klinger für die Überlassung des Promotionsthemas und die stets freundliche, hilfreiche und fachkundige Betreuung.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. Schubert, Herrn Dr. Michels und Herrn Prof. Winnefeld für die jederzeit freundliche Unterstützung.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei den Medizinisch- Technischen Assistentinnen des endokrinologischen Labors der Frauenklinik Frau Jäger, Frau Gabler und Frau Kasch für Ihre geduldige Hilfe bedanken.