

Kontrazeption mittels NuvaRing®

Johannes Bitzer

NuvaRing® ist ein neu entwickelter kontrazeptiver vaginaler Ring, der über 3 Wochen hinweg angewendet wird – gefolgt von einer ringfreien Woche. Dieser Ring setzt eine sehr niedrige Dosis von Ethinylöstradiol (15 µg pro Tag) und Etonogestrel (120 µg pro Tag) frei und zwar auf eine kontinuierlich konstante Weise. Der Ring selbst ist aus Ethylvinylacetat (EVA) aufgebaut, ist 54 mm im Durchmesser und 4 mm dick. Der Ring hat eine hohe Flexibilität und ist leicht einzulegen und zu entfernen.

Das kontrazeptive Prinzip ist das gleiche wie das der oralen Kontrazeptiva. Es handelt sich um eine Ovulationshemmung durch negative Rückkoppelungssignale der im Ring vorhandenen Steroide, vor allem des Etonogestrel auf die hypothalamisch-hypophysäre Ausschüttung von Releasing-Faktoren und Gonadotropinen.

Die Pharmakokinetik des vaginalen Rings unterscheidet sich deutlich von oralen Kontrazeptiva. Es kommt zu einer raschen Absorption von Ethinylöstradiol (EE) und Etonogestrel (ENG), wodurch bereits innerhalb 24 Stunden eine ausreichende Konzentration zur Ovulationshemmung erreicht wird. Anders als bei den oralen Kontrazeptiva bleiben die Serumspiegel dann über 3 Wochen hinweg nahezu konstant. Die Konzentrationen sind dabei deutlich niedriger als die Spitzenkonzentrationen, wie sie bei oraler Kontrazeption erreicht werden: Ethinylöstradiol (EE) 30% und Etonogestrel (ENG) 40%. Interessant ist dabei, dass die Bioverfügbarkeit des ENG höher ist (103% versus 79%), wodurch die systemische Exposition bezüglich des Gestagens gleich hoch ist wie in der «Pille». Die Bioverfügbarkeit des EE aber ist in der vaginalen und oralen Administration ähnlich, was bedeutet, dass die systemische Exposition gegenüber dem Ethinylöstradiol nur etwa die Hälfte dessen beträgt, was bei oraler Administration erreicht wird [1].

Pharmakodynamisch konnte nachgewiesen werden, dass mit dem Ring eine sichere Ovulationshemmung erreicht wird. Im Hinblick auf die Compliance sind einige pharmakodynamische Resultate von besonderem Interesse [2].

Einerseits bleibt der Ring auch nach 3 Wochen wohl über weitere 10 bis 14 Tage hinweg wirksam. Das bedeutet, dass ein Vergessen der Entfernung des Ringes eigentlich nicht zum Versagen führt. Des Weiteren wurde bei 15 Frauen untersucht, welchen Effekt eine frühe Ringentfernung nach 3 Tagen hat. Dabei zeigte sich, dass bereits nach 3 Tagen eine vollständige ovarielle Suppression eintritt und die mittlere Zeit bis zur

nachfolgenden Ovulation 17 Tage betrug. Dies im Gegensatz zur oralen Kontrazeption, bei der eine 7tägige Ovulationshemmung notwendig ist.

Schliesslich wurde noch untersucht, welche Wirkungen eine verspätete Ringeinlage hat. Dabei wurde mit der Ringeinlage gewartet, bis ein dominanter Follikel von 13 mm sich ausgebildet hatte (dies war im Mittel nach 11 Tagen der Fall). Wurde der Ring danach eingesetzt, kam es sehr rasch zu einem Abfall der Oestradiolproduktion und einer Regression der Follikelgrösse. Keine der untersuchten Frauen ovulierte.

Aus pharmakodynamischer Sicht ist noch von Bedeutung, dass keine Interaktion mit vaginalen Medikamenten (Nonoxynol und Mikronazol als Antimykotikum) gefunden wurde.

Die kontrazeptive Effizienz wurde in einer multizentrischen europäischen Studie bei 1145 Frauen über ein Jahr hinweg untersucht. Bei 12 109 Zyklen wurden 6 Schwangerschaften beobachtet. Dieser ergibt einen sogenannten «Intention to treat»(ITT)-Pearlindex von 0,65 (95% Konfidenzintervall 0,24–1,41). Von diesen 6 Frauen hatten 3 klare Anwendungsfehler begangen (Versager durch Patientinnen bedingt), während bei 3 Anwenderinnen wohl ein Methodenversagen vorlag. Dies würde dann einen Protokoll-Pearlindex von 0,40 bedeuten mit einem Konfidenzintervall von 0,08–1,16. Insgesamt war die Compliance bei 90,8% der Zyklen entsprechend der vorgeschriebenen Anwendungsweise. Während des einen Beobachtungsjahres berichteten 41% der Anwenderinnen über keine Nebenwirkungen. Bei 59% wurden Nebenwirkungen beobachtet, am häufigsten Kopfschmerzen (6,6%), weisslicher Ausfluss (5,3%), Vaginitis (5,0%). Seltener wurde über Übelkeit (2,8%) und Brustspannen (1,9%) berichtet [3].

Knapp 30% der Anwenderinnen unterbrachen die Anwendung vorzeitig, davon etwa die Hälfte nicht aus medizinischen Gründen. 15,1%, d.h. 173 Frauen, brachen die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab, am häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem vaginalen Ring (2,6%), gefolgt von Kopfschmerzen (2,1%) und vaginalen Beschwerden (1%). 0,1% der Anwenderinnen beendete die Ringanwendung wegen Blutungsstörungen.

Auffallend beim vaginalen Ring ist die hohe Zyklusstabilität. In der oben erwähnten Studie fand man eine Entzugsblutung in der ringfreien Woche bei 98,8% der Zyklen. Nur in 5,6% der Zyklen kam es zu einer Blutung vor Ringentfernung und in 24,2% der Zyklen dauerte die Entzugsblutung in Form von Spotting bis in die erneute

Ringanwendung hinein. Die irregulären Blutungen – meist in Form von Schmierblutungen (Spottings) – wurden in 4,4% der Zyklen beobachtet. Im Vergleich zu einem oralen Standard-Kontrazeptivum zeigte sich, dass irreguläre Blutungen unter 5% beim NuvaRing® und zwischen 5,4 und 38,8% pro Zyklus beim oralen Kontrazeptivum zu beobachten waren. Man fand also eine signifikant bessere Zykluskontrolle.

Von besonderer Bedeutung für die klinische Bewertung des Vaginalrings sind Wirkungen auf die Zervix und die Vagina. In der erwähnten multizentrischen Studie fand man bei 21 Frauen eine Verschiebung der Zytologie von normal zu abnormal. Gleichzeitig konnte bei 6 Frauen mit abnormalem PAP-Befund bei Eintritt eine Verschiebung zu einem normalen PAP beobachtet werden. Dieser Wechsel über ein Jahr hinweg entspricht den normalen Fluktuationen innerhalb eines Kollektivs. Weitere Studien gaben keinen Hinweis auf eine negative Wirkung bezüglich zervikaler intraepithelialer Neoplasien.

Die metabolischen Veränderungen (Gerinnung, Lipide, Leberwerte) entsprechen vergleichbaren oralen Kontrazeptiva.

Von praktischem Interesse sind noch die Ergebnisse einer Studie bei 2393 Frauen, die über ein Jahr hinweg durchgeführt wurde. 1950 Frauen (82%) füllten nach 3 Monaten einen Fragebogen betreffend Akzeptanz und Zufriedenheit aus. Mehr als 90% der Frauen waren zufrieden oder sehr zufrieden. Fast alle betrachteten die Ringanwendung als einfach. 15% der Frauen und 30% der Partner gaben an, den Ring gelegentlich beim Verkehr zu spüren, wobei sehr wenige Partner den Ring als Kontrazeptivum ablehnten [4].

Die Kosten für dieses Kontrazeptivum entsprechen etwa den Kosten einer modernen «Pille».

Zusammenfassende Beurteilung

Angesicht der nach wie vor hohen Zahl ungewollter Schwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüchen ist eine Erweiterung des Angebotes kontrazeptiver Methoden, welche die Anforderungen an die Compliance mindern, ein wichtiges Ziel der Familienplanung. Der kontrazeptive Vaginalring basiert auf den Prinzipien der hormonellen oralen Kontrazeption, erleichtert jedoch durch die einmalige Anwendung über 3 Wochen hinweg eindeutig die Compliance. Dies hat zur Folge, dass die praktische Effizienz der theoretischen Effizienz der Methode nahekommmt und damit eine bessere kontrazeptive Wirksamkeit in der Praxis erreicht wird, als dies mit der Pille der Fall ist.

Der wichtigste pharmakokinetische Unterschied zur oralen Kontrazeption liegt in der gleichmässigen Abgabe der enthaltenen Steroide mit einer Minderung der Spitzenserumwerte. Die klinische Bedeutung dieses Unterschiedes muss in der Zukunft noch genauer erforscht werden. Im Moment zeigt sich vor allem als Vorteil eine hohe Zyklusstabilität und ein relativ günstiges Nebenwirkungsprofil. Die wichtigen Kontraindikationen (kardiovaskuläre Risiken) bleiben jedoch erhalten. Die intravaginale Anwendung ist ein Novum. Aus medizinischer Sicht ergeben sich bislang keine nachteiligen Wirkungen auf Zervixzytologie oder vaginales Ökosystem.

Die Akzeptanz einer intravaginalen Methode hängt von zahlreichen soziokulturellen Faktoren ab. Hier wird sich zeigen, wie die Frauen in der Schweiz dieses Angebot aufnehmen und wie sie die Anwendung dieser Methode erleben. Notwendig für die Zukunft sind in diesem Zusammenhang vergleichende Studien, welche die Lebensqualität unter diesem Kontrazeptivum mit der Anwendung anderer Methoden vergleichen.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Johannes Bitzer
Leiter gynäkologische Sozial-
medizin und Psychosomatik
Universitäts-Frauenklinik
Spitalstrasse 21
CH-4031 Basel
jbitzer@uhbs.ch

Literatur

- 1 Timmer CJ, Mulders TMT. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinyl oestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:233-42.
- 2 Mulders TM, Dieben TO. Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertil Steril* 2001;75:865-79.

- 3 Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, Dieben TO. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod* 2001;16:469-75.
- 4 Dieben TO, Roumen FJ, Apter D. Efficacy, cycle control and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2002;100:585-93.