

Posterpräsentation 28

203. E. Keller, A. Jasper, M. Zwirner, H. Unterberg, T. Schumacher, A. E. Schindler (Tübingen): **Beeinflussung von Plasmaandrogenen und sexuellhormonbindendem Globulin (SHBG) durch ein Äthinylöstradiol/desogestrelhaltiges Kontrazeptivum**

Da Desogestrel, ein 19-Nortestosteronderivat, bei In vitro-Untersuchungen eine geringe Affinität zu Androgenrezeptoren aufweist und Äthinylöstradiol die Synthese von SHBG stimuliert, wurde der Einfluß eines Äthinylöstradiol/desogestrelhaltigen Kontrazeptivums auf SHBG und Plasmaandrogene untersucht.

Acht Probandinnen (durchschnittlich 24,5 Jahre, 164 cm, 65 kg, 27–35tägige Zyklen, hormonfreies Intervall mindestens 6 Monate) nahmen über drei Zyklen je 21 Tage ein Kombinationspräparat mit 0,03 mg Äthinylöstradiol und 0,15 mg Desogestrel (Marvelon). In den Einnahmezyklen wurde in wöchentlichen Abständen, in je einem Kontrollzyklus vorher und nachher in zweitägigen Abständen venöses Blut entnommen. Folgende Parameter wurden bestimmt: SHBG, Testosteron (frei und gesamt), DHEA, DHEA-Sulfat, LH, FSH, Prolaktin, Östradiol und Progesteron.

Die Kontrollzyklen vor und nach der dreimonatigen Einnahme des Kombinationspräparates wiesen die klassischen Kriterien normaler ovulatorischer Zyklen auf. Bereits im ersten Einnahmezyklus kam es zu einer eindeutigen Suppression von FSH, LH, Östradiol und Progesteron im Sinne einer Ovulationshemmung. Gleichzeitig kam es unter dem Kombinationspräparat zu einem konstanten Anstieg des SHBG, das in den siebtägigen hormonfreien Intervallen jeweils wieder abfiel, ohne allerdings die Ausgangswerte zu erreichen. Das freie Testosteron zeigte einen umgekehrten Verlauf: während der Einnahme des Präparates sanken die Spiegel ab und stiegen in den hormonfreien Intervallen wieder leicht an. Einen ähnlichen, aber weniger markanten Verlauf ließ das Gesamttestosteron erkennen. DHEA und DHEA-Sulfat wiesen während der dreimonatigen Einnahme des Kombinationspräparates keine charakteristischen Veränderungen auf. Alle untersuchten Parameter hatten ihre Ausgangswerte am Ende des zweiten Kontrollzyklus wieder erreicht.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen somit durch die rasche und günstige Beeinflussung der SHBG-Kapazität bereits bei Kurzzeiteinnahme der Äthinylöstradiol/Desogestrelkombination eine günstige Situation bezüglich unerwünschter Androgenisierungserscheinungen erwarten.

Posterpräsentation 30

205. H. Kuhl, H.-J. Bremser, H.-D. Taubert (Frankfurt a. M.): **Norethisteronserumspiegel bei Frauen nach Einnahme von Lynestrenol**

Eine Reihe von in vitro- und in vivo-Untersuchungen hat gezeigt, daß einige synthetische Gestagene wie Lynestrenol und Ethynodioldiazetat ihre Hormon-

wirkung erst nach hepatischer Transformation in Norethisteron entfalten. Daraus ergibt sich, daß die kontrazeptive Zuverlässigkeit solcher Präparate auf einer ausreichenden metabolischen Kapazität der Leber beruht, die von vielen Pharamaka bzw. von anderen Steroiden – vor allem den Östrogenen – beeinflußt werden kann.

Wir untersuchten deshalb den Zeitverlauf der Norethisteronkonzentrationen im Serum von Frauen nach Einnahme verschiedener Dosierungen von Lynestrenol in Abhängigkeit vom Zyklusstadium.

Material und Methodik

An der Untersuchung nahmen sechs Probandinnen mit ovulatorischem Zyklus im Alter zwischen 21 und 28 Jahren teil. Sie nahmen am 2. bzw. 5. Zyklustag (frühe Follikelphase) 0,7 mg Norethisteron (2 Tabl. Conceplan micro) bzw. 1 mg Lynestrenol (2 Tabl. Exlutona) ein sowie jeweils 1 mg Lynestrenol am 15. (periovulatorische Phase) bzw. 21. Zyklustag (Lutealphase). Die Zyklusphasen wurden durch RIA-Bestimmung von Östradiol und Progesteron kontrolliert. Am 2. Tag des folgenden Zyklus wurden 2 mg Lynestrenol (4 Tabl. Exlutona) und am 2. Tag des dritten Zyklus 5 mg Lynestrenol (1 Tabl. Orgametril) eingenommen. Unmittelbar vor, sowie 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 und 12 h nach der oralen Applikation der Präparate wurde Blut entnommen und die Serumkonzentrationen von Norethisteron radioimmunologisch bestimmt. Die Halbwertszeiten wurden nach der Formel: $t_{1/2} = 0,693 \cdot k^{-1}$ bestimmt, wobei k die Steigerung der Regressionsgeraden aus den natürlichen Logarithmen der Norethisteronwerte nach dem Konzentrationsmaximum darstellt.

Die Flächen unter den Kurven der Norethisteronkonzentrationen im Serum (FUK₀₋₁₂) wurden nach der Trapezoidmethode berechnet.

Ergebnisse

Tabelle 1. Pharmakokinetische Parameter von Serumnorethisteron nach Einnahme von Norethisteron bzw. Lynestrenol

Dosis	FUK ₀₋₁₂ (ng · h/ml)	Konzentrations- maximum (ng/ml)	Zeit bis Maximum (h)	$t_{1/2}$ (h)
0,7 mg Norethisteron (Follikelphase)	64 ± 44	16 ± 10	1,3 ± 0,4	2,5 ± 1,0
1 mg Lynestrenol (Follikelphase)	64 ± 47	15 ± 10	2,5 ± 1,7	2,5 ± 1,2
1 mg Lynestrenol (periovulatorische Phase)	54 ± 32	12 ± 7	1,8 ± 0,6	3,2 ± 1,2
1 mg Lynestrenol (Lutealphase)	60 ± 48	11 ± 9	2,3 ± 1,0	3,9 ± 3,2
2 mg Lynestrenol (Follikelphase)	114 ± 36	20 ± 8	3,2 ± 1,7	4,0 ± 1,4
5 mg Lynestrenol (Follikelphase)	164 ± 84	26 ± 18	3,6 ± 0,6	4,3 ± 1,6