



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg  
*Hamburg University of Applied Sciences*

## Bachelorarbeit

---

# Effekt niedrig dosierter kombinierter oraler Kontrazeptiva auf den Vitaminhaushalt von Frauen im reproduktiven Alter

---

vorgelegt von

**Katharina Schlumm**  
**2013158**

**Studiengang Ökotrophologie**

Hamburg  
am 15. Juli 2014

**Gutachterin:** Prof. Dr. Silya Ottens

**Gutachterin:** Prof. Dr. Christine Behr-Völtzer

## Zusammenfassung

Die ersten oralen Kontrazeptiva (OK) wurden Anfang der 60er Jahre auf dem deutschen Markt eingeführt. Sie boten als erstes hormonelles Verhütungsmittel eine effektive Kontrazeption. Aufgrund der anfänglich hohen Hormondosis gingen sie mit ernstzunehmenden Nebenwirkungen einher. Negative Effekte wurden auch in Bezug auf den Vitaminhaushalt beobachtet, die Mechanismen dafür sind jedoch bis heute nicht ausreichend erforscht.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, anhand einer Studienrecherche einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung bezüglich des Einflusses von modernen niedrig dosierten OK auf den Vitaminstatus von Frauen im reproduktiven Alter zu geben und die Ergebnisse zu bewerten. Dabei stehen die Vitamine Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure im Fokus.

Die Studienrecherche zu Folsäure lassen auf keinen Zusammenhang schließen, da signifikante Ergebnisse ausbleiben. Die Studien zu Vitamin B<sub>6</sub> weisen kontroverse Beobachtungen auf und können so keine eindeutige Aussage über den Einfluss von OK auf den Vitamin B<sub>6</sub>-Status geben. Lediglich die Studienergebnisse zu Vitamin B<sub>12</sub> weisen auf einen ungünstigen Effekt durch OK hin. Aufgrund der zahlreichen Limitationen der Studien, haben die Resultate keine ausreichende Beweiskraft, um Patientenempfehlung zu rechtfertigen. Es sind weitere Forschungen mit angemessenem Studiendesign notwendig, um ein mögliches Risiko eines negativen Effekts durch OK auf die Vitaminversorgung zu erfassen und gegebenenfalls weitere therapeutische Schritte einzuleiten.

## **Abstract**

The first oral contraceptives (OC) have been introduced to the German market in the early 60s. Such as the first hormonal birth control they offered effective contraception. However, due to the initial high hormone dose they were accompanied by serious side effects. Negative effects were also observed in relation to the vitamin status. Until today, the mechanisms for this are not sufficiently explored.

The aim of this work is to provide an overview of the current state of research regarding the influence of modern low-dosed OC on the vitamin status of women in reproductive age. The results, based on a study research, will be evaluated with the focus on the vitamins B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> and folic acid.

The study research on folic acid suggests no correlation, because significant results were absent. The studies on vitamin B<sub>6</sub> have controversial observations and no clear statement on the impact of OC on vitamin B<sub>6</sub> status can be made. Only the results of the studies on vitamin B<sub>12</sub> indicate an adverse effect by OC. Due to an abundance of study limitations, the results do not have sufficient probative value to justify recommendations. More research is necessary to detect the potential risk of a negative impact of OC on the vitamin supply and if applicable to initiate further therapeutic steps.

## Inhalt

<b>I.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	V
<b>II.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	VI
<b>III.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	VI
<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	1
<b>2</b>	<b>Orale Kontrazeptiva</b> .....	3
2.1	Hormonelle Zusammensetzung .....	3
2.2	Wirkungsweise und Dosierung .....	4
2.2.1	Östrogen-Gestagen-Präparate .....	7
2.2.2	Gestagen-Monopräparate.....	7
<b>3</b>	<b>Vitamine</b> .....	9
3.1	Folsäure.....	10
3.2	Vitamin B <sub>6</sub> .....	11
3.3	Vitamin B <sub>12</sub> .....	11
<b>4</b>	<b>Relevante Stoffwechselwege</b> .....	13
4.1	Homocystein-Stoffwechsel .....	13
4.2	Tryptophan-Stoffwechsel.....	14
<b>5</b>	<b>Methodik</b> .....	16

<b>6</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	19
6.1	Folsäure.....	19
6.2	Vitamin B <sub>6</sub> .....	20
6.3	Vitamin B <sub>12</sub> .....	21
<b>7</b>	<b>Diskussion</b> .....	23
7.1	Folsäure.....	24
7.2	Vitamin B <sub>6</sub> .....	26
7.3	Vitamin B <sub>12</sub> .....	29
<b>8</b>	<b>Fazit</b> .....	31
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	33
<b>IV.</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	37
<b>V.</b>	<b>Anhang</b> .....	38

## I. Abkürzungsverzeichnis

OK = Orale Kontrazeptiva

CRP = C-reaktives Protein

EE = Ethinylestradiol

tHcy = totales Homocystein (freies und proteingebundenes)

PLP = Pyridoxalphosphat

RBC = Red Blood Cell, rote Blutkörperchen

IF = Intrinsic-Faktor

z.B. = zum Beispiel

Abb. = Abbildung

Tab. = Tabelle

u.a. = unter anderem

## II. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Einfluss oraler Kontrazeptiva auf die Plasma- bzw. Serumspiegel von Vitaminen .....	2
<b>Tabelle 2:</b> Gestagene und ihre Wirkung .....	4
<b>Tabelle 3:</b> Sucheingrenzungen der drei verwendeten Datenbanken.....	16
<b>Tabelle 4:</b> Übersicht über die Ergebnisse der Studienrecherche zu OK und den Vitaminen B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> und Folsäure .....	18
<b>Tabelle 5:</b> Studienübersicht: Einfluss von OK auf den Folsäure-Status.....	20
<b>Tabelle 6:</b> Studienübersicht: Einfluss von OK auf den Vitamin B <sub>6</sub> -Status .....	21
<b>Tabelle 7:</b> Studienübersicht: Einfluss von OK auf den Vitamin B <sub>12</sub> -Status.....	22
<b>Tabelle 8:</b> Informationen zum Lebensstil, sowie Art der Messparameter in den Studien zu Folsäure .....	25
<b>Tabelle 9:</b> Informationen zum Lebensstil, sowie Art der Messparameter in den Studien zu Vitamin B <sub>6</sub> .....	28
<b>Tabelle 10:</b> Informationen zum Lebensstil, sowie Art der Messparameter in den Studien zu Vitamin B <sub>12</sub> .....	30

## III. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> A : Phasen des Ovarialzyklus; B: Zyklische Veränderung der Uterusschleimhaut; C: Konzentration der Hypophysenhormone; D: Konzentration der weiblichen Geschlechtshormone .....	6
<b>Abbildung 2:</b> Zeitlicher Dosierungsverlauf von Ethinylestradiol und Gestagen in Kombinationspräparaten.....	8
<b>Abbildung 3:</b> Interaktion Patient-Pharmaka-Nährstoff .....	9
<b>Abbildung 4:</b> Stoffwechsel von Methionin / Homocystein in Abhängigkeit von Folsäure, Vitamin B <sub>6</sub> und B <sub>12</sub> .....	14
<b>Abbildung 5:</b> Störung im Tryptophan-Stoffwechsel bei Vitamin B <sub>6</sub> -Mangel .....	15

## 1 Einleitung

Orale Kontrazeptiva (OK), auch Antibabypille genannt, sind seit den 60er Jahren auf dem Markt erhältlich und heutzutage in den wirtschaftsstarken Ländern die meist verwendete Form zur Verhütung einer Schwangerschaft (Wilson et al., 2011). In Deutschland nehmen ein Drittel der etwa 20 Millionen Frauen im gebärfähigen Alter ein Kombinationspräparat ein, das sich aus einer Östrogen- und einer Gestagen-Hormonkomponente zusammensetzt. Andere hormonelle Methoden wie die Gestagen-Pille, der Intrauterinpressar (Spirale) oder transdermale und vaginale Kontrazeptiva spielen eine vergleichsweise geringe Rolle (Wiegratz & Thaler, 2011).

Das erste Präparat wurde im Jahre 1960 auf dem amerikanischen Markt unter dem Namen Enovid eingeführt. Ein Jahre später war auch in Deutschland ein OK (Anovlar) zugelassen. Damals handelte es sich noch um hochdosierte Pillen, die pro Tablette 150 µg Östrogen und um die 950 µg Gestagen enthielten. Die Antibabypille bot als erstes Verhütungsmittel eine effektive Kontrazeption, jedoch gingen vor allem bei den Präparaten der ersten Generation unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie Gewichtszunahme, Brustspannen, Flatulenz und Akne, einher. Aufgrund des häufigen Auftretens von ernsthaft gesundheitsschädigenden Nebenwirkungen wie Thrombose, Lungenembolie und Bluthochdruck, wurde der Östrogengehalt nach und nach auf 50 µg und dann weiter auf 20 µg reduziert. Die mit Östrogen in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen konnten so zwar verringert werden, gleichzeitig traten aber Fälle mit Durchbruchblutung (Blutung aus dem Uterus außerhalb der Menstruation) auf. Heutzutage sind Formulierungen von 20-50 µg Östrogen (David et al., 2006) und 50-150 µg Gestagen (Burkman et al., 2011) erhältlich. Am gängigsten ist ein Östrogengehalt von 30-35 µg, da dieser Gehalt die geringste Durchbruchblutung aufweist und gleichzeitig gering genug ist, um negative Effekte zu minimieren (David et al., 2006).

Neben den Forschungen, die zu den genannten Nebenwirkungen betrieben wurde, gelang auch die Nährstoff- und somit auch die Vitaminversorgung in den Fokus. In zwei Reviews von 1975 wird jeweils ein Überblick zur Datenlage von möglichen Nebenwirkungen kombinierter OK mit einem Östrogengehalt von  $\geq 50$  µg auf den Vitaminhaushalt gegeben. Studien zwischen 1966 und 1975 zeigten, dass OK die Konzentration im Serum von Vitamin B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C und Folsäure senken, Vitamin A hingegen steigen lassen. Andere Vita-



mine waren zu diesem Zeitpunkt nicht ausreichend erforscht (Wynn, 1975; Larsson-Cohn, 1975).

In der aktuellen Literatur findet man kontroverse Meinungen. Einige Lehrbücher (Gröber, 2007, p. 202 ff.; Biesalski, 2010, p. 165, 168, 175, 182; Schmiedel, 2014, p. 111) kommen zu den gleichen Resultaten wie Wynn 1975 bezüglich Änderungen in der Vitamin-Konzentration im Serum (siehe Tab.1). In den Reviews der letzten Jahre hingegen ziehen die Autoren weniger eindeutige Schlüsse (Wilson et al., 2011; Palmery et al., 2013).

**Tabelle 1: Einfluss oraler Kontrazeptiva auf die Plasma- bzw. Serumspiegel von Vitaminen (modifiziert nach Gröber, 2007, p. 202)**

Vitamine	Einfluss auf den Plasma-/Serumspiegel
Vitamin B <sub>2</sub>	↓
Vitamin B <sub>6</sub>	↓
Vitamin B <sub>12</sub>	↓
Folsäure	↓
Vitamin C	↓
Vitamin A	↑

Trotz der unterschiedlichen Ergebnisse entnehmen alle Autoren größtenteils ihre Informationen aus Studien aus den 70er Jahren und vergleichen diese mit Studien aus den 90er Jahren beziehungsweise vereinzelt auch aus dem 21. Jahrhundert. Differenzierungen in den Östrogengehalten der verwendeten OK werden nicht gemacht, obwohl diese stark variieren. Des Weiteren werden hochdosierte OK heutzutage nur zu therapeutischen Zwecken oder gar nicht mehr verschrieben (Schüring & Kiesel, 2006), was an der Relevanz der Ergebnisse für die heutige Pille zweifeln lässt. Ebenfalls scheint die Auswahl der Studien zum Teil willkürlich gewählt, sodass möglicherweise kein Gesamtüberblick über die Studienlage gegeben wird.

Nun stellt sich die Frage, ob sich die Ergebnisse der Studien, die in der aktuellen Literatur verwendet werden auf die heutzutage verschriebenen oralen Kontrazeptiva übertragen lassen. Das Ziel dieser Bachelorarbeit ist es, einen Überblick über die aktuelle Studienlage bezüglich des Einflusses von kombinierten niedrig dosierten OK auf den Vitaminstatus, insbesondere von Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure von Frauen im reproduktiven Alter, zu

geben. Die Ergebnisse der Studienrecherche sollen anschließend anhand von objektiven Parametern analysiert und bewertet werden.

## **2 Orale Kontrazeptiva**

Das orale Kontrazeptivum, umgangssprachlich auch Antibabypille oder nur Pille genannt, ist ein oral, also über den Mund zu applizierendes Arzneimittel, welches als Empfängnisverhütung dient. Es wirkt nach dem Prinzip der hormonalen Kontrazeption durch eine Gestagen- und/oder eine Östrogen-Komponente. Dabei war der Ursprungsgedanke, dass durch Applikation dieser Hormone, genau wie in einer Schwangerschaft, ein Eisprung (Ovulation) physiologisch gehemmt würde (Amari et al., 2013).

### **2.1 Hormonelle Zusammensetzung**

Bei den zwei hormonellen Komponenten der OK handelt es sich um synthetisch hergestellte Steroidhormone. In nativer Form eignen sie sich nicht zur Kontrazeption, da sie eine geringere Halbwertszeit haben und schnell durch Dehydrogenasen oxidiert werden (Schüring & Kiesel, 2006).

Als Östrogenkomponente wird der Arzneistoff Ethinylestradiol (EE) verwendet. Ausnahme bildet nur ein Präparat mit der Substanz Mestranol, welche aber ebenfalls in der Leber zu EE metabolisiert wird (Amari et al., 2013).

Als Gestagen stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung, die sich durch unterschiedliche Partialwirkungen auszeichnen (siehe Tab.2) (Schüring & Kiesel, 2006). Antiandrogene Wirkungen weisen beispielsweise die Gestagene Dienogest oder Cyproteronazetat auf, wodurch sich unter anderem Akne oder Hirsutismus (vermehrter Haarwuchs) therapieren lässt. Andere Gestagene, wie Gestoden und Drospirenon reduzieren durch antimineralokortikoide Eigenschaften Ödembildung und häufig beobachtete Gewichtszunahmen.

Tabelle 2: Gestagene und ihre Wirkung (Amari et al., 2013)

Gestagene	Wirkung Antiandrogen	Androgen	Östrogen	Antimineralokortikoid
19-Nortestosteronderivate				
13-Methylgonane				
Norethisteron	-	+	+	-
Dienogest	+++	-	-	-
Lynestrenol <sup>a</sup>	-	+	+	-
Norethinodrel <sup>a</sup>	-	+/-	+	-
13-Ethylgonane				
Levonorgestrel	-	+	-	-
Norgestimat <sup>b</sup>	-	+	-	-
3-Ketodesogestrel	-	+	-	-
Gestoden	-	+	-	+
Hydroxyprogesteronderivate				
Chlormadinonazetat	+	-	-	-
Cyproteronazetat	++++	-	-	-
Megestrolazetat	+	-	-	-
Medroxyprogesteronazetat	-	+/-	-	-
Spirolactonderivat				
Drospirenon	++	-	-	+
<sup>a</sup> Wird in die Wirksubstanz Norethisteron metabolisiert.				
<sup>b</sup> Wird in die Wirksubstanz Levonorgestrel metabolisiert.				

Inzwischen stehen der Frau fast 70 OKs zur Verfügung. Sie unterscheiden sich im Wesentlichen in der Dosierung und in ihrem Dosierungsschemata des EEs sowie der Art und Dosis der gestagenen Komponente (Amari et al., 2013).

## 2.2 Wirkungsweise und Dosierung

Im Folgenden wird der natürliche Menstruationszyklus (Ovarialzyklus) der Frau, zunächst ohne externe hormonelle Einflüsse, dargestellt. Anschließend wird an diesem der Effekt hormoneller Kontrazeptiva erläutert.

Der Ovarialzyklus der Frau lässt sich in drei Stadien einteilen (siehe Abb.1A). Der Zyklus beginnt mit der Follikel- oder Proliferationsphase, in der ein Ei im Follikel (Ovar) heranreift und sich die Uterusschleimhaut (Endometrium) aufbaut (siehe Abb.1B). Es kommt zum Eisprung (Ovulationsphase). Nach der Ovulation beginnt die Sekretions- oder Lutealphase, während der im Ovar zurückgebliebene Follikel zu einer Hormondrüse wird, dem

Gelbkörper (Corpus luteum). Wird die Eizelle befruchtet, nistet sie sich in das Endometrium ein. Falls keine Konzeption stattgefunden hat, wird die Eizelle am Ende des Zyklus mit dem Endometrium abgestoßen und es kommt zur Menstruationsblutung - ein neuer Zyklus wird eingeleitet (Krieg et al., 2013).

Die Regulierung des Ovarialzyklus erfolgt im Großen und Ganzen über Östrogen und dem Gestagen Progesteron sowie drei weiteren Hormonen. Zu diesen gehören das Gonadotropin freisetzendes Hormon (GnRH), das Luteinisierendes Hormon (LH) und das Follikel-Stimulierendes Hormon (FSH) (siehe Abb.1C,D).

Zu Beginn der Follikel- oder Proliferationsphase wird vermehrt GnRH im Hypothalamus gebildet. GnRH stimuliert die Hypophyse, welche FSH und LH synthetisiert und sekretiert. FSH regt die Follikelbildung in den Ovarien an. Die steigenden Mengen an FSH im Blut stimulieren die Follikelzellen zur Herstellung von Östrogen. Das Östrogen fördert die Regenerierung des Endometrium. In einer negativen Rückkopplung hemmen steigende Östrogenmengen die FSH-Produktion in der Hypophyse zunehmend.

Große Mengen Östrogen fördern dagegen wahrscheinlich durch positive Rückkopplung kurzfristig die LH-Produktion der Hypophyse, was zum schnellen Wachstum der Follikel und zur Ovulation führt. Unter dem Einfluss von LH bildet sich der Follikelrest zu einem Gelbkörper um, welches Östrogen, aber vor allem Progesteron produziert. Letzteres hemmt die GnRH-Produktion des Hypothalamus und dadurch die FSH/LH-Bildung der Hypophyse (negative Rückkopplung). Bleibt die Konzeption aus, kommt es zur Degeneration des Gelbkörpers, die Hormonspiegel von Östrogen und Progesteron fallen stark ab. Das Fehlen des Gestagens führt zur Abstoßung des Endometrium (Grillhösl, 2012, S. 403 f.; Aitken et al., 2008).

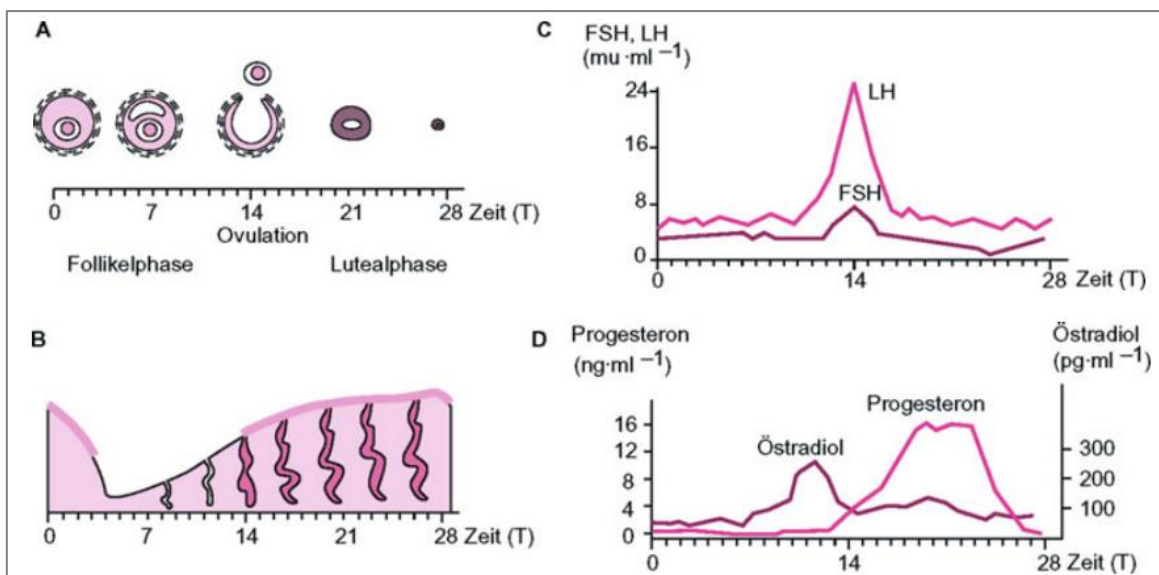


Abbildung 1: A : Phasen des Ovarialzyklus; B: Zyklische Veränderung der Uterusschleimhaut; C: Konzentration der Hypophysenhormone; D: Konzentration der weiblichen Geschlechtshormone (Richard et al., 2013)

Durch die Einnahme der Anti-Baby-Pille wird der normale Gestagen- und Östrogenspiegel künstlich erhöht. Die ovulationshemmende Wirkung basiert im Wesentlichen auf der Gestagen-Komponente, indem sich dessen negative Rückkopplung auf die Hypophyse zunutze gemacht wird. Die Hemmung der GnRH-Freisetzung und somit auch der Produktion von LH und FSH stört das Heranwachsen eines Follikels und unterdrückt die Ovulation (Grillhösl, 2012, S. 404). Obwohl auch Östrogen zu diesem Wirkungsmechanismus der OK beiträgt, wurde es ursprünglich hauptsächlich zur Stabilisierung des Endometrium hinzugefügt, um eine bessere Zykluskontrolle zu ermöglichen (Burkman et al., 2011).

Neben der ovulationshemmenden Eigenschaft weist Gestagen auch lokale Wirkungen auf. Es verhindert durch Erhöhung der Viskosität des Zervikalsekrets, dass die Spermien in den Uterus eindringen können. Darüber hinaus unterbindet beziehungsweise erschwert das Gestagen durch eine gestörte Proliferation des Endometrium die Implantation einer befruchteten Eizelle (David et al., 2006).

Bezüglich ihrer Wirkungsweise werden OKs unterschieden zwischen Östrogen-Gestagen-Kombinationen, die als Ovulationshemmer wirken und rein gestagenhaltigen Präparaten, die vorwiegend durch lokale Wirkungen eine empfängnisverhütende Eigenschaft aufweisen (Amari et al., 2013; Schüring & Kiesel, 2006). Generell ist die kontrazeptive Wirkung der OK als sehr effektiv zu bewerten. Dies begründet sich durch einen niedrigen Pearl-

Index<sup>1</sup> von 0,1 - 0,5, wobei die kombinierten Präparate einen besseren Schutz gewährleisten (Pearl-Index 0,1) als die reinen Gestagenpräparate (Pearl-Index 0,5) (Amari et al., 2013).

### **2.2.1 Östrogen-Gestagen-Präparate**

Bei den heutzutage am häufigsten verschriebenen OK handelt es sich um Kombinationspräparate. Im Vergleich zu den Östrogen-Gestagen-Präparaten der ersten Generation mit einem Östrogengehalt von 150 µg und einem Gestagengehalt von 250 µg pro Pille sind die modernen Formulierungen eher hormonarm. Die sogenannte Mikropille enthält eine Ethinylestradioldosis von <50 µg/d, zum Teil auch nur 20 µg/d, und einen Gestagengehalt von ca. 150 µg/d (Amari et al., 2013).

Je nach zeitlichem Dosierungsablauf der Komponenten wird unterschieden in monophasische Kombinationspräparate und modifizierte Kombinationspräparate mit Zwei- oder Dreistufenpräparaten. Einstufenpräparate beinhalten über die gesamte Zyklusdauer eine einheitliche Dosis von EE und Gestagen (Abb.2a), bei den Mehrstufenpräparaten variiert die Gestagendosis je nach Einnahmephase (Abb. 2a-d).

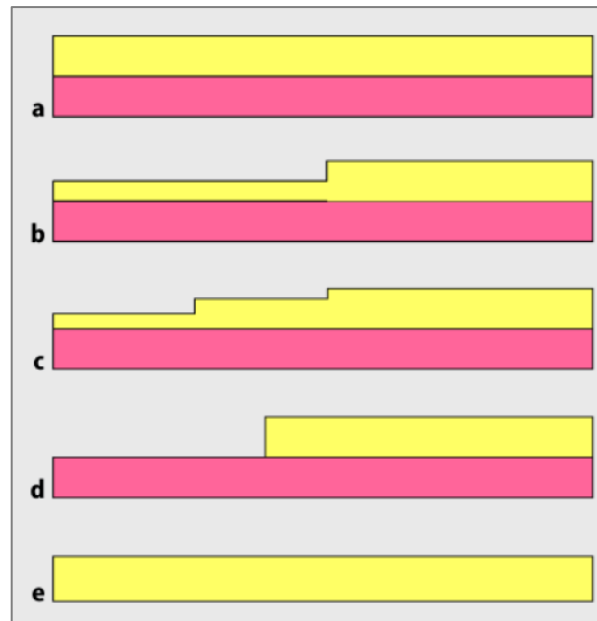
### **2.2.2 Gestagen-Monopräparate**

Rein gestagenhaltige Präparate, sogenannte Minipillen, werden weniger häufig verschrieben als die Kombinationspräparate (Amari et al., 2013).

Gestagene haben, anders als die Östrogene, auch allein eine hinreichend empfängnishemmende Wirkung (David et al., 2006) und können in ausreichend verabreichter Dosis sogar die Ovulationshemmung sichern (Sitruk-Warea & Nath, 2010). Die Minipille stellt eine Alternative zu Kombinationspräparaten dar, wenn EE aufgrund von Unverträglichkeiten nicht verordnet werden darf. Bezüglich der Hormondosis ist sie vergleichbar oder niedriger als die der östrogenhaltigen OK (siehe Abb.2e) (Schüring & Kiesel, 2006).

---

<sup>1</sup>Der Pearl-Index dient zur Bestimmung der Zuverlässigkeit einer Methode. „Er beschreibt die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Schwangerschaft, wenn 100 Frauen über 1 Jahr lang (100 „Frauenjahre“ bzw. 1200 Anwendungsmonate) mit einer bestimmten Methode verhüten würden. Ein Pearl-Index von 10 bedeutet also, dass bei 10 dieser 100 Frauen eine Schwangerschaft eingetreten ist“ (Amari et al., 2013).



**Abbildung 2:** Zeitlicher Dosierungsverlauf von Ethinylestradiol (rosa) und Gestagen (gelb) in Kombinationspräparaten. a Einphasenpräparat, b Zweistufenpräparat, c Dreistufenpräparat, d Sequenzpräparat (Zweiphasenpräparat), e Gestagenmonopräparat (Minipille) (Schüring et al., 2006)

### 3 Vitamine

Vitamine sind Mikronährstoffe, die im Vergleich zu den Makronährstoffen nur in kleinen Mengen benötigt und in ihrem natürlichen organischen Zustand absorbiert werden. Eine Möglichkeit der Einteilung ist die Gruppierung nach Löslichkeit. Die fettlöslichen sind Vitamine A (Retinol), D (Calciferol), E (Tocopherole und Tocotrienole), und K (Phyllochinon und Menachinon). Diese Vitamine werden in einer ähnlichen Weise wie Lipide mit Hilfe von Transportproteinen als Carrier, den Chylomikronen, absorbiert und in den Zellen gespeichert. Im Gegensatz zu wasserlöslichen Vitaminen werden sie weniger leicht ausgeschieden und sind daher länger im Körper verfügbar. Die wasserlöslichen Vitamine sind alle B-Vitamine und Vitamin C. Diese Vitamine werden an verschiedenen Passagen entlang des Dünndarms durch energieabhängige und -unabhängige Transportsysteme aufgenommen (Milan & Rosato, 2010, S. 128 f.).

Der Einfluss von Medikamenten auf den Vitaminstatus kann multifaktoriell sein. Es kann die Nährstoffaufnahme, die Verteilung im Körper, der Metabolismus und die Ausscheidung betroffen sein. Die Bedeutung von Veränderungen im Nährstoffzustand als Ergebnis der Medikation stützt sich zum Teil auf die Aussagekraft einzelner Biomarker. Außerdem ist jede klinische Manifestation patientenspezifisch ebenso wie arzneimittelspezifisch (Boullata, 2010, S. 12) (siehe Abb.1). Klinisch relevante Effekte lassen sich im Einzelfall daher vielfach kaum vorhersagen (Hahn, 2010, S. 952).

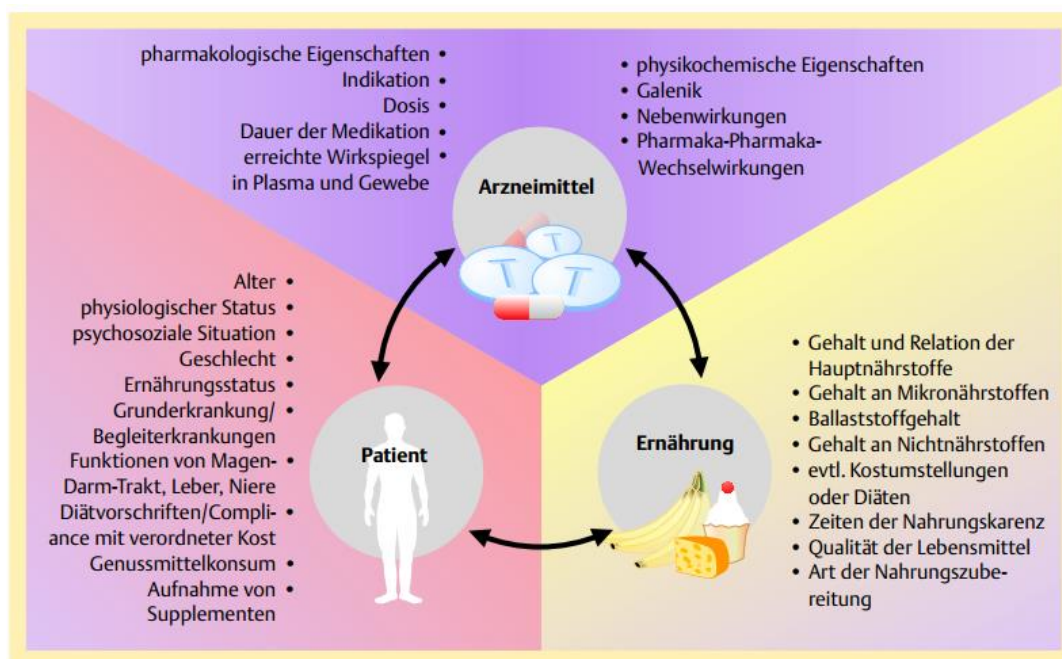


Abbildung 3: Interaktion Patient-Pharmaka-Nährstoff (Hahn, 2010, S. 952)



Es besteht die Theorie, dass es auch bei langfristiger Einnahme von oralen Kontrazeptiva zu Interaktionen mit einer Reihe von Vitaminen kommen kann. Da sich die Vitaminspiegel durch Verringerung des Östrogenanteils zum Teil normalisieren lassen, werden die Veränderungen des Vitaminstatus überwiegend auf die Östrogenkomponente in Kombinationspräparaten zurückgeführt (Gröber, 2007, S. 202).

Da der Fokus dieser Arbeit vor allem auf dem Effekt von OK auf den Vitaminen B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> sowie Folsäure liegt (Erläuterung im Kapitel Methodik), wird sich auch der Theorieteil vornehmlich diesen Vitaminen widmen.

### 3.1 Folsäure

Folsäure und Folat sind Synonyme für ein wasserlösliches Vitamin B, einst als B<sub>9</sub> bezeichnet. Nahrungs-Folat wird als ein chemisch inaktives Polyglutamat aufgenommen, während die Folsäure in Nahrungsergänzungsmitteln und in angereicherten Lebensmitteln als Monoglutamat vorliegt. Um im proximalen Dünndarm absorbiert zu werden, muss das Nahrungsfolat zunächst mithilfe von Folat-Konjugasen zu Monoglutamat-Form dekonjugiert werden. Das Monoglutamat wiederum wird durch das Enzym Dihydrofolatreduktase (DHFR) in die biochemisch aktiven Tetrahydrofolat (THF) Form des Vitamins reduziert, die dann in das Portalgefäßsystem gelangt (Worthington & Schechter, 2010, S. 518).

Folat und seine Derivate nehmen an einer Vielzahl von komplexen Stoffwechselwegen teil, die die Übertragung von Kohlenstoffatomen in Methylierungsreaktionen während der Synthese von Proteinen, Neurotransmitter, Phospholipiden und Nukleotide beinhalten. Folsäure spielt also auch bei der DNS-Synthese und Reparatur eine wichtige Rolle (Worthington & Schechter, 2010, S. 514).

Folat kommt vor allem in Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft vor (z.B. Spinat, Salat, Spargel, Getreide), aber auch in tierischen Lebensmitteln, wie Leber und Eidotter, ist Folsäure enthalten (Biesalski, 2010, S. 182 f.). Die Notwendigkeit der Aufrechterhaltung eines optimalen Folsäure-Status in allen Phasen des Lebenszyklus ist in den letzten Jahren immer deutlicher geworden. Die stärkste Korrelation besteht zwischen einem Folsäuremangel und dem Auftreten eines Neuralrohrdefekte. Zudem wird eine unzureichende Folsäureversorgung mit einem erhöhten Risiko für u.a. andere Arten von Geburtsschäden, frühe Fehlgeburten und atherosklerotische Herzkreislauferkrankungen in Zusammenhang gebracht.

Bevölkerungsumfragen zeigten eine hohe Inzidenz für suboptimalen Folsäurespiegel unter sonst gut genährten Individuen. Aufgrund dessen wird davon ausgegangen, dass Folsäuremangel der häufigste Vitaminmangel in entwickelten Nationen ist (Worthington & Schechter, 2010, S. 513 f.).

### 3.2 Vitamin B<sub>6</sub>

Vitamin B<sub>6</sub> ist ein essentieller Mikronährstoff, der als Coenzym (Pyridoxalphosphat, PLP) über mehr als 100 Enzyme an Aminosäure-, Lipid- und Glukosestoffwechsel beteiligt ist. PLP-abhängige Enzyme sind entscheidend für die Synthese, die Funktion und den Abbau von Neurotransmittern sowie für die DNS-Synthese und Methylierungsreaktionen (Wilson et al., 2011). Es spielt eine wichtige Rolle im Metabolismus der Aminosäure Tryptophan sowie bei der Serotonin synthese (Gröber, 2007, S. 203 f.).

Die Resorption von Vitamin B<sub>6</sub> findet mittels passiver Diffusion im gesamten Dünndarm statt. In der Leber oder im peripheren Gewebe wird sie über den Katalysator Pyridoxalkinase phosphoryliert. Vitamin B<sub>6</sub> ist in fast allen Lebensmitteln vorhanden, besonders in Hühner- und Schweinefleisch, Fisch, verschiedenes Gemüse, Kartoffeln und Vollkornprodukte (Biesalski, 2010, S. 166).

Eine mangelhafte Pyridoxin-Versorgung findet man in der Altersgruppe zwischen 20 und 50 Jahren bei 13% der Frauen, etwas mehr als bei Männern, und in der Altersgruppe zwischen 18 und 24 Jahren bei 10% der Frauen. Häufige Ursache für einen Pyridoxin-Mangel sind Resorptionsstörungen, Arzneimittelinteraktionen und Alkoholismus.

### 3.3 Vitamin B<sub>12</sub>

Vitamin B<sub>12</sub> ist ähnlich wie Folsäure an der Synthese von DNS-Strukturen beteiligt. Bedeutende Aufgaben hat es aber auch bei der Zellteilung von Wachstumsprozessen sowie im Nervensystem (Schmiedel, 2014, S. 111).

Im Körper kommt Vitamin B<sub>12</sub> in zwei verschiedene Koenzymformen vor, die in unterschiedlichen Zellen gebildet werden und wirksam sind. Nach oraler Aufnahme benötigt das Vitamin zunächst den Intrinsic-Faktor (IF) für die Absorption. IF wird von Belegzellen des Magens produziert und bildet mit Vitamin B<sub>12</sub> einen Komplex, der im terminalen Ileum durch einen spezifischen Rezeptor absorbiert wird (Milan & Rosato, 2010, S. 128 f.). Im Blut wird Vitamin B<sub>12</sub> an das Transportprotein Transcobalamin gebunden, was die Auf-

nahme von Vitamin B<sub>12</sub> vor allem in die Leber erleichtert. In der Leber erfolgt die Umwandlung zu den zwei aktiven Koenzymen Methylcobalamin (im Zytosol) und Adenosylcobalamin (in den Mitochondrien).

Bedeutend für diese Arbeit ist das Methylcobalamin, das enzymgebunden als Methylgruppen-träger in der Umwandlung von Methionin aus Homocystein bei der Regeneration von Methyltetrahydrofolsäure dient (siehe Abb.4) (Biesalski, 2010, S. 169 f.).

Vitamin B<sub>12</sub> kommt ausschließlich in Lebensmitteln mit tierischem Ursprung vor. Aufgrund der üblichen Ernährungsgewohnheiten in Mitteleuropa wird Vitamin B<sub>12</sub> generell ausreichend aufgenommen und in der aktuellen Literatur als unkritischer Mikronährstoff betrachtet. Da auch Milch und Milchprodukte relativ viel Vitamin B<sub>12</sub> enthalten, ist auch bei einer (ovo-)laktovegetabilen Ernährung nicht mit einem Defizit zu rechnen (Biesalski, 2010, S. 170). Generell ist ein echter Mangel angesichts der großen Speicher in der Leber extrem selten. Ist dieser Mangel jedoch vorhanden, sind multiple Organe betroffen (Milan & Rosato, 2010, S. 128 f.).

## 4 Relevante Stoffwechselwege

Im Folgenden werden zwei Stoffwechselwege beschrieben, die für die Vitamine B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> sowie Folsäure, auch im Zusammenhang mit OK, von Bedeutung sind.

### 4.1 Homocystein-Stoffwechsel

Der Mangel an bestimmten Vitaminen stört den Homocystein-Stoffwechsel, aber auch weibliche Sexualhormone sollen ihn beeinflussen. In Verbindung mit Vitamin B<sub>12</sub> ist Folsäure bei der Remethylierung von Homocystein zu Methionin beteiligt, aber auch Vitamin B<sub>6</sub> spielt eine Rolle. Die Remethylierung von Homocystein zu Methionin wird durch zwei verschiedene Enzymsysteme (siehe Abb.4) aktiviert. Einer von ihnen erfordert ein Folat-Derivat als Substrat (5-Methyltetrahydrofolat) und Vitamin B<sub>12</sub> (Methylcobalamin) als Cofaktor. Weiterhin ist die Transsulfurierung, also der Austausch eines Schwefelatoms, von Homocystein in Cystathionin ein vitamin-B<sub>6</sub>-abhängiger Schritt (Pyridoxalphosphat), da es als Cofaktor für das Enzym Cystathionin-Synthase dient. Alle Aktivitäten benötigen also die Bereitstellung ausreichender Mengen der Vitamine-B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure. Ein Mangel dieser Vitamine kann daher zu einer chronischen Homocysteinerhöhung führen, die Gefäßverletzungen zur Folge haben könnte. Das könnte wiederum zu vorzeitiger Arteriosklerose und Thromboembolien führen, die im Allgemeinen durch Akkumulation von Homocystein im Blut und im Gewebe induziert wird (Stegers-Theunissen et al., 1992). Homocystein ist ein besonders sensitiver diagnostischer Parameter für Folat-, Vitamin B<sub>12</sub>- und Vitamin B<sub>6</sub>- Mangelzustände, kann jedoch nicht zwischen einem Mangel von Folsäure und Vitamin B<sub>12</sub> differenzieren (Stanger, 2010).

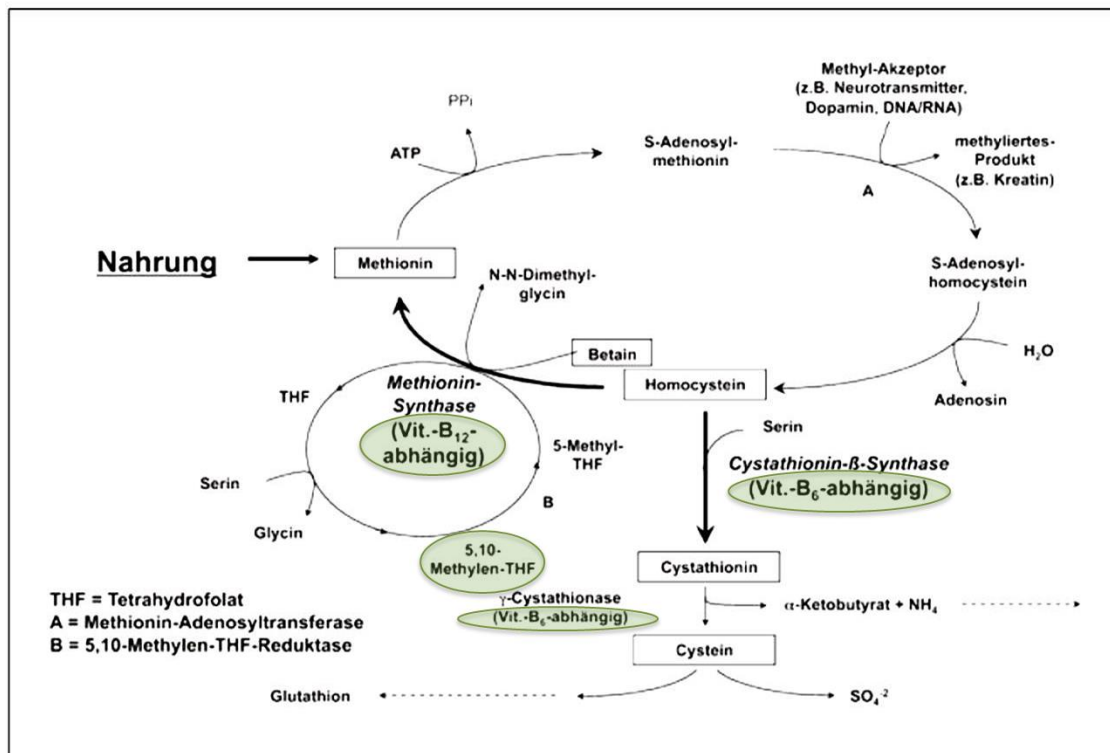


Abbildung 4: Stoffwechsel von Methionin / Homocystein in Abhängigkeit von Folsäure, Vitamin B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> (Stanger, 2010)

## 4.2 Tryptophan-Stoffwechsel

Bereits 1966 beobachtete Rose Störungen im Tryptophan-Stoffwechsel nach einem Tryptophan-Belastungstests von Frauen, die OK applizierten. Als Begründung wurde ein durch OK induzierter Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel gesehen, der durch Verabreichung von Pyridoxin behoben werden konnte (Rose, 1966).

Diese Hypothese beruht auf dem Wissen über die Rolle von Vitamin B<sub>6</sub> im Tryptophan-Metabolismus. Niedrige PLP-Werte hemmen das Enzym Kynureninase, wodurch alternative Stoffwechselwege für Tryptophan verstärkt beschrieben werden (siehe Abb.5). Die Folge ist eine erhöhte Bildung der Abbauprodukte Kynurenin, 3-OH-Kynurenin und Xanthurensäure. Wenn Xanthurensäure übermäßig produziert wird, bildet es zudem vermehrt Zink-Komplexe, die renal ausgeschieden werden. Somit kann auch der Zinkstatus beeinträchtigt werden. Darüber hinaus kann ein B<sub>6</sub>-Mangel die Synthese von Serotonin senken. Insgesamt kann ein Defizit an Vitamin B<sub>6</sub> zu Kopfschmerzen, Reizbarkeit, depressive Verstimmung und partiell zu verminderter Glucosetoleranz führen (Gröber, 2007, S. 203 f.).

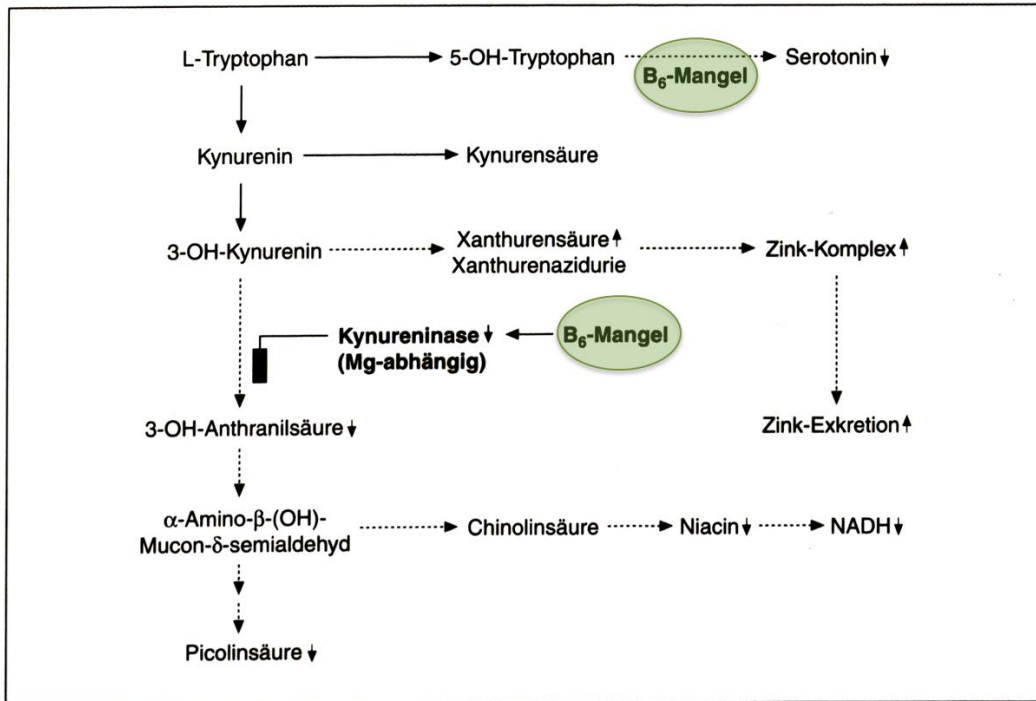


Abbildung 5: Störung im Tryptophan-Stoffwechsel bei Vitamin B<sub>6</sub>-Mangel (Gröber, 2007, S. 203)

Ein Tryptophan-Belastungstest wurde als möglicher Indikator für den Vitamin B<sub>6</sub>-Status bei Frauen, die OK einnehmen, gehandelt, indem Xanthurensäure in Urin gemessen wurde. Er stellte sich als schwacher Indikator heraus, da Östrogen auch unabhängig vom Vitamin B<sub>6</sub> eine störende Wirkung auf einige Schritte des Tryptophan-Nicotinsäure-Ribonucleotid-Wegs ausüben (Wilson et al., 2011; Van der Vange et al., 1989).

## 5 Methodik

Die Studienrecherche der Bachelorarbeit wurde im Mai bis Juni 2014 durchgeführt. Die Ergebnisse der Studienrecherche basieren auf den Datenbanken PubMed, ScienceDirect sowie Cochrane Library. Je nach Datenbank wurden zunächst verschiedene Filter gewählt, um die Suche zu vereinfachen (siehe Tab.3).

**Tabelle 3: Sucheinzengrenzungen der drei verwendeten Datenbanken**

Datenbank	Filter
PubMed	Article Type: Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial Species: Humans
ScienceDirect	Journals; Searchterm in Abstract, Title, Keywords
Cochrane Library	Trials

Anschließend wurden in jeder Datenbank jeweils verschiedene Suchbegriffe/Keywords eingegeben, die aus „Oral Contraceptive“ und einem Vitamin beziehungsweise einem Synonym des Vitamins bestanden (siehe Tab.4 und Anhang).

Um die Suche zu vereinheitlichen, wurden die Ergebnisse der Recherche in ScienceDirect und Cochrane Library ebenfalls nach Klinischen Studien (Clinical Trials) sowie nach Studien am Menschen (Humans) selektiert.

Ein zusätzliches Kriterium war die Bedingung, dass es sich bei den oralen Kontrazeptiva um Kombinationspräparate handelt, die einem Östrogengehalt von weniger als 50 µg beinhalten. Die Stichprobe durfte nur aus gesunden Frauen im reproduktiven Alter bestehen. Studien mit Probandinnen, die sich in einer Schwangerschaft, in der Stillzeit oder bereits in der Menopause befanden, wurden herausgefiltert. Dies galt auch für Frauen, die an einer Krankheit litten.

Vernachlässigt wurden ebenfalls Studien, die zum Beispiel von einem Pharmaunternehmen finanziert wurden, da ein möglicher Interessenkonflikt vorliegen könnte.

Beim Erarbeiten einiger Studien ergaben sich für die Vitamin B<sub>6</sub>- und B<sub>12</sub>-Recherche Studienergänzungen, welche von den Datenbanken nicht als relevant erkannt wurden (siehe Tab.4).

Die Studiensuche „Oral Contraceptive“ sowie Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>7</sub>, K und dessen Synonyme ergab keine Ergebnisse. Des Weiteren wurden in einigen Studien die Zusammenhänge von oralen Kontrazeptiva und Vitamin A (5 Studien), B<sub>2</sub> (3 Studien), C (4 Studien), D (4 Studien) und E (4 Studien) erforscht (siehe Anhang). Aufgrund des begrenzten Umfangs einer Bachelor-Arbeit und der relativ geringen Studienlage sind die genannten Vitamine nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Vielmehr liegt der Fokus auf den Vitaminen B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure, die nach dieser Recherche die stärkste Datenlage mit acht (Folsäure, Vitamin B<sub>12</sub>) und sieben (Vitamin B<sub>6</sub>) Studien aufwiesen (siehe Tab.4).

Im Folgenden wird die Studienlage detailliert analysiert und bewertet.



Tabelle 4: Übersicht über die Ergebnisse der Studienrecherche zu OK und den Vitaminen B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure

Vitamin	Datenbank	Keywords	Ergebnis (Anzahl)	Relevante Studien	Dupletten
Vitamin B6	Pubmed	Oral Contraceptive AND Vitamin B6	23	6	0
		Oral Contraceptive AND Pyridoxine	19	2	2
	Science Direct	Oral Contraceptive AND Vitamin B6	21	3	3
		Oral Contraceptive AND Pyridoxine	20	2	2
	Cochrane Library	Oral Contraceptive AND Vitamin B6	10	3	3
		Oral Contraceptive AND Pyridoxine	13	3	3
		Ergänzung		1	
<b>Gesamtanzahl der Studien</b>				<b>7</b>	
Folsäure	Pubmed	Oral Contraceptive AND Folate	28	5	0
		Oral Contraceptive AND Folacin	22	6	6
		Oral Contraceptive AND Folic acid	22	6	6
		Oral Contraceptive AND Vitamin B9	22	6	6
	Science Direct	Oral Contraceptive AND Folate	24	5	2
		Oral Contraceptive AND Folacin	3	0	0
		Oral Contraceptive AND Folic acid	13	2	2
		Oral Contraceptive AND Vitamin B9	0	0	0
	Cochrane Library	Oral Contraceptive AND Folate	13	2	2
		Oral Contraceptive AND Folacin	0	0	0
		Oral Contraceptive AND Folic acid	14	2	2
		Oral Contraceptive AND Vitamin B9	0	0	0
	<b>Gesamtanzahl der Studien</b>				<b>8</b>
Vitamin B12	Pubmed	Oral Contraceptive AND Vitamin B12	14	5	0
		Oral Contraceptive AND Cobalamin	11	4	4
	Science Direct	Oral Contraceptive AND Vitamin B12	16	5	4
		Oral Contraceptive AND Cobalamin	2	1	1
	Cochrane Library	Oral Contraceptive AND Vitamin B12	4	2	2
		Oral Contraceptive AND Cobalamin	0	0	0
		Ergänzung		2	
<b>Gesamtanzahl der Studien</b>				<b>8</b>	

## 6 Ergebnisse

Bereits Mitte der 60er Jahre wurden Studien veröffentlicht, die sich mit der Forschungsfrage eines möglichen Einflusses von OK auf den Vitaminhaushalt befassten. Relevant für diese Arbeit sind jedoch erst Publikationen seit 1979, in denen auch OK zum Einsatz kommen, die einen geringeren Östrogengehalt als 50 µg aufweisen.

Wie schon in der Methodik erwähnt, werden im weiteren Verlauf dieser Arbeit nur die Studien analysiert, die die stärkste Datenlage aufweisen. Zu diesen zählen Folsäure, Vitamin B<sub>6</sub> und Vitamin B<sub>12</sub>.

Alle Studien erschienen im Zeitraum von 1979 und 2013 mit einem Stichprobenalter von 14 - 40 Jahren und einem Messzeitraum von einer einmaligen Messung bis zu drei Jahren. Die Ergebnisse der Studien wurden als signifikant erkannt, wenn die Überschreitungswahrscheinlichkeit  $p \leq 0,05$  ist.

### 6.1 Folsäure

Die Studienrecherche ergab, dass sich seit den 80er Jahren acht Studien mit dem Einfluss von Mikropillen auf den Folsäure-Status beschäftigt haben (siehe Tab.5).

Von den acht Studien sind sieben Beobachtungsstudien (drei Fall-Kontroll-Studien, zwei Querschnittsstudien, eine Längsschnittstudie und eine Kohortenstudie). Nur bei einer Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie.

Die Stichproben variieren zwischen 22 und 241 Probandinnen, wobei alle acht Studien eine Kontrollgruppe aufweisen. Der Folsäure-Status wird anhand von Blutproben analysiert, die einmalig oder mehrmals innerhalb eines Zeitraums von bis zu einem Jahr genommen werden.

Drei der Studien (Amatayakul et al., 1984 ; Bamji et al., 1985; Mooij et al., 1991) beobachteten zusätzlich zur Leitfrage dieser Arbeit, welche Auswirkung eine Multivitamin-Supplementierung bei Einnahme von OK und ohne auf den Vitamin-Spiegel hat.

Fast ausschließlich alle Studien weisen keine signifikanten Ergebnisse auf, bezüglich der Frage, ob OK den Folsäure-Spiegel beeinflussen.

Nur Amatayakul et al. beobachtete einen Folsäureanstieg im Blut von Frauen während der Einnahme von OK.

Tabelle 5: Studienübersicht: Einfluss von OK auf den Folsäure-Status

Studie	Design	Dauer	Interventions- gruppe	Kontroll- gruppe	Ergebnisse
McArthur et al., 2013	Randomisierte kontrollierte Studie	12 Wochen	n = 9	n = 13	n.s.*
Lussana et al., 2003	Querschnitts-studie	Einmalige Messung	n = 60	n = 159	n.s.*
Sütterlin et al., 2003	Fall-Kontroll-Studie	Einmalige Messung	n = 71	n = 170	n.s.*
Mooij et al., 1991	Fall-Kontroll-Studie	4 Monate	n = 28	n = 31	n.s.*
Green et al., 1998	Fall-Kontroll-Studie	Einmalige Messung	n = 48	n = 181	n.s.*
Steegers-Theunissen et al., 1992	Querschnitts-studie	2 Messungen innerhalb eines Monats	n = 11	n = 15	n.s.*
Bamji et al., 1985	Längsschnitt-studie	6 Monate	n = 76	n = 67	n.s.*
Amatayakul et al., 1984	Kohortenstudie	1 Jahr	n = 96	n = 19	↑ Folsäure mit OK mit und ohne MVS

\*n.s.= nicht signifikant ( $p > 0,05$ ) in Bezug auf den Einfluss von OK auf Folsäure

## 6.2 Vitamin B<sub>6</sub>

Der Einfluss von OK mit einer Östrogendosis von  $<50 \mu\text{g}$  auf die Vitamin B<sub>6</sub> - Versorgung wurde seit 1979 in sieben Studien erforscht (siehe Tab.6). Auch hier handelt es sich nur in einer Studie um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Alle anderen sind Kohortenstudien (drei), Querschnittsstudien (zwei) und eine Längsschnittstudie. Die Anzahl der Probanden beläuft sich zwischen 22 und 219 Frauen, die unterschiedlich oft und in unterschiedlich langen Zeiträumen (bis zu einem Jahr) Blutproben zur Analyse zur Verfügung stellen. Zwei Studien weisen keine Gruppe zur Kontrolle der Ergebnisse auf.

Lussana et al., Steegers-Theunissen et al. und Van der Vange et al. beschreiben eine negative Korrelation zwischen OK und dem Vitamin B<sub>6</sub>-Status im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der Vitamin B<sub>6</sub>-Spiegel sinkt in allen drei Studien signifikant ab, wobei in einem Fall (Van der Vange et al., 1989) diese Regression nur in den ersten drei Monaten nach der Baseline-Messung zu beobachten ist, danach steigt der Spiegel auf das Anfangsniveau.

McArthur et al. misst in seiner randomisiert kontrollierten Studie ebenfalls eine Vitamin B<sub>6</sub>-Abnahme, kann aber zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied feststellen.

Im Kontrast zu den bisher vorgestellten Ergebnissen, zeigen die Daten von Amatayakul et al. einen Vitamin- B<sub>6</sub>-Anstieg. Zwei Studien (Bamji et al., 1985; Bamji et al., 1979) können keine signifikante Korrelation zwischen OK und dem Vitamin B<sub>6</sub>-Status diagnostizieren.

**Tabelle 6: Studienübersicht: Einfluss von OK auf den Vitamin B<sub>6</sub>-Status**

Studie	Design	Dauer	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
McArthur et al., 2013	Randomisierte kontrollierte Studie	12 Wochen	n = 9	n = 13	↓ Vitamin B6 in beiden Gruppen
Lussana et al., 2003	Querschnittsstudie	Einmalige Messung	n = 60	n = 159	↓ Vitamin B6 im Vergleich zur Kontrollgruppe
Steegers-Theunissen et al., 1992	Querschnittsstudie	2 Messungen innerhalb eines Monats	n = 11	n = 15	↓ Vitamin B6 im Vergleich zur Kontrollgruppe
Van der Vange et al., 1989	Kohortenstudie	6 Monate	n = 55	-	↓ Vitamin B6 in den erst 3 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe (nach 6 Monate wieder zurück auf Normallevel)
Bamji et al., 1985	Längsschnittstudie	6 Monate	n = 76	n = 67	n.s.*
Amatayakul et al., 1984	Kohortenstudie	1 Jahr	n = 96	n = 19	↑ Vitamin B6 bei OK-Nutzern
Bamji et al., 1979	Kohortenstudie	1 Jahr	n = 24	-	n.s.*

\*n.s.= nicht signifikant ( $p > 0,05$ ), in Bezug auf den Einfluss von OK auf Vitamin B<sub>6</sub>

### 6.3 Vitamin B<sub>12</sub>

Die Studienrecherche nach einem möglichen Zusammenhang zwischen Vitamin B<sub>12</sub> und OK ergab acht Studien (siehe Tab.7), die zwischen 1984 und 2013 durchgeführt wurden. Beim Studiendesign handelt es sich um drei Fall-Kontroll-, zwei Querschnitts-, eine Längsschnitt-, eine Kohorten- und eine randomisierte kontrollierte Studie. Die Dauer von vier Forschungen beläuft sich über drei Monate bis zu drei Jahren. Vier Studien dagegen entnehmen ihre Daten aus ein bis zwei Messungen. Die Stichprobengröße liegt bei 22 bis 703 Probandinnen. Alle Studien weisen Kontrollgruppen auf.

Bezüglich ihrer Ergebnisse kommen sieben von acht der Studien zu demselben Resultat, dass OK den Vitamin B<sub>12</sub>-Gehalt im Körper negativ beeinflussen. In allen Studien sinkt die Vitamin B<sub>12</sub>-Konzentration im Blut signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne OK. Sütterlin et al. berichtet sogar, dass 13% der Probandinnen mit OK einen starken Cobalamin-Mangel aufweisen, klinische Symptome waren aber nicht zu verzeichnen. Eine Studie von Steegers-Theunissen et al. kam zu keinen signifikanten Ergebnissen.

**Tabelle 7: Studienübersicht: Einfluss von OK auf den Vitamin B<sub>12</sub>-Status**

Studie	Design	Dauer	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
McArthur et al., 2013	Randomisierte kontrollierte Studie	3 Monate	n = 9	n = 13	↓ Vitamin B12 im Vergleich zur Kontrollgruppe
Berenson et al., 2012	Längsschnittstudie	3 Jahre	n = 485 (nach 3 Jahren:	n = 218 (nach 3	↓ Vitamin B12 im Vergleich zur Kontrollgruppe
Lussana et al., 2003	Querschnittstudie	Einmalige Messung	n = 60	n = 159	↓ Vitamin B12 im Vergleich zur Kontrollgruppe
Sütterlin et al., 2003	Fall-Kontroll-Studie	Einmalige Messung	n = 71	n = 170	↓ Vitamin B12 im Vergleich zur Kontrollgruppe
Mooij et al., 1991	Fall-Kontroll-Studie	4 Monate	n = 28	n = 31	↓ Vitamin B12 im Vergleich zur Kontrollgruppe
Green et al., 1998	Fall-Kontroll-Studie	Einmalige Messung	n = 48	n = 181	↓ Vitamin B12 im Vergleich zur Kontrollgruppe
Steegers-Theunissen et al., 1992	Querschnittstudie	2 Messungen innerhalb eines Monats	n = 11	n = 15	n.s.*
Amatayakul et al., 1984	Kohortenstudie	1 Jahr	n = 96	n = 19	↓ Vitamin B12 bei OK mit und ohne MV-S im Vergleich zur Kontrollgruppe

\*n.s.= nicht signifikant ( $p > 0,05$ ), in Bezug auf den Einfluss von OK auf Vitamin B<sub>12</sub>

## 7 Diskussion

Um die Aussagekraft der Studienbefunde kritisch zu betrachten und zu beurteilen, müssen mögliche Limitationen, die die Ergebnisse verzerren können, determiniert werden. Potentielle Störfaktoren können unter anderem das Studiendesign, Stichprobengröße, Nichtvorhandensein einer Kontrollgruppe, Validität der Messparameter, Einbeziehung exogener Variablen wie der Lebensstil (zum Beispiel Ernährungs-, Rauchgewohnheiten, Alkoholkonsum), mögliche Unterschiede regionaler und saisonaler Bedingungen, Unterschiede zwischen den Pillen, bezüglich der Dosis und Art der Gestagen-Komponente, genetische Exposition und zyklusbedingte hormonelle Unterschiede sein.

Da sich viele der genannten Störgrößen nicht eliminieren lassen, ist ein gutes Studiendesign danach zu bewerten, wie der Umgang mit diesen Fehlerquellen ist und inwieweit ihr Einfluss auf das Studienergebnis reduziert wird (Kleist, 2006).

Das Design einer Studie bietet die höchste Evidenz, wenn es randomisiert, kontrolliert und doppelblind gestaltet ist, sodass studieninhärente Fehler, sogenannte Bias, bestmöglich vermieden werden (Kleist, 2006). Bis auf die Studie von McArthur et al., die jedoch nur 22 Probandinnen aufweist, handelt es sich bei den vorgestellten Studien zu Vitamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure um Observationsstudien, die zwar größtenteils kontrolliert sind, aber weder randomisiert noch doppelt verblindet wurden.

Die Randomisierung dient der zufälligen Verteilung der Probandinnen auf die Interventions- und Kontrollgruppe, da so die Gleichheit der Gruppen bestmöglich garantiert werden kann. Bekannte und unbekannt patientenbezogenen Faktoren, die das Ergebnis einer Studie potentiell beeinflussen können, werden weitestgehend minimiert. Andernfalls kann es zu einem Selektionsbias kommen, das heißt es sind Unterschiede in der Ausgangssituation der Teilnehmergruppen hinsichtlich ihrer für die Studie relevanten Eigenschaften vorhanden.

Mit der Methode der Verblindung soll über den gesamten Studienverlauf verdeckt werden, welcher Proband welche Behandlung erhält, sodass weder dem Patienten (einfachblind) noch der studiendurchführenden Kraft (doppelblind) dies bekannt ist. Damit wird versucht subjektive Faktoren zu minimieren. Werden die Patienten(gruppen) unterschiedlich vom Studienarzt behandelt (Behandlungsbias), die Intervention nicht sachgerecht durch den Patienten ausgeführt wird, beziehungsweise kommt es zu einem vorzeitigen Ausscheiden

aus der Studie (Attrition Bias), kann das Studienergebnis stark verzerrt werden (Kleist, 2006).

Dieses Risiko kann, mit einer Ausnahme (McArthur et al., 2013), in keiner der vorgestellten Observationsstudien vermieden werden. Zudem ist die Messung von Kausalzusammenhängen bei dieser Art von Designen nicht immer eindeutig.

Im Folgenden wird anhand der oben genannten Variablen weiterhin die Validität der dargestellten Ergebnisse spezifisch für jedes der drei Vitamine diskutiert.

## 7.1 Folsäure

Wie im vorigen Kapitel beschrieben, kommen fast alle Autoren zu dem Resultat, dass  $< 50 \mu\text{g}$  EE in OK den Folsäure-Status von Frauen im reproduktiven Alter nicht signifikant beeinflussen. Nur in einer Studie von Amatayakul et al. scheint der Folsäure-Spiegel zu steigen. Die Ergebnisse lassen auf den ersten Blick auf keine negative Korrelation schließen, dennoch sollte die jeweilige Herangehensweise der Autoren kritisch betrachtet werden.

Ein Großteil der Studien weist keine Kontrollen über die Lebensmittelauswahl der Probandinnen auf, wodurch Unterschiede in der Folsäure-Aufnahme über die Ernährung nicht aufgezeichnet werden. Eine Ausnahme bilden Green et al. und McArthur et al., die einen Fragebogen zum Lebensmittelkonsum sowie ein 3-Tage-Wiegeprotokoll nutzen (siehe Tab.8).

Dieser Punkt wird auch relevant bei der Blutprobenanalyse. Sütterlin et al. analysiert anhand einer Blutprobe die Serumfolat-Konzentration, nicht aber das Folat in den roten Blutkörperchen (RBC, Red Blood Cells). Gleichzeitig gibt es keine Information zu der Folsäure-Aufnahme der Probandinnen durch die Ernährung. Dies ist zu bemerken, da die Menge des Folats in den roten Blutkörperchen als präferierter Messparameter zur Ermittlung des Folsäure-Status dient. Sie reflektiert den Langzeit-Folsäure-Spiegel im Körper, die Folat-Konzentration im Serum hingegen ist anfällig gegenüber Schwankungen der täglichen Folsäure-Aufnahme durch die Ernährung (Piyathilake et al., 2007). Bei Lussana et al. handelt es sich um die gleichen Gegebenheiten, jedoch wird zusätzlich der Homocysteinspiegel gemessen. Doch auch hier können erst in Verbindung mit der Folat-Konzentration in den Erythrozyten signifikante Aussagen über die Folsäure-Versorgung getroffen werden.

**Tabelle 8: Informationen zum Lebensstil, sowie Art der Messparameter in den Studien zu Folsäure**

Studie	Informationen zum Lebensstil	Mess-parameter
McArthur et al., 2013	Fragebogen zum Lebensmittelkonsum Lebensstil (Physische Aktivität, Alkoholkonsum)	Serumfolat Folat in RBC
Lussana et al., 2003	Spezielle Essgewohnheiten (z.B. Vegetarier) Lebensstil (Raucher) Einnahme von Supplementen	Serumfolat tHcy
Sütterlin et al., 2003	Spezielle Essgewohnheiten (z.B. Vegetarier) Lebensstil (Raucher, Alkoholkonsum) Einnahme von Supplementen	Serumfolat
Mooij et al., 1991	Spezielle Essgewohnheiten (z.B. Vegetarier)	Serumfolat Folat in RBC
Green et al., 1998	3-Tage-Wiegeprotokoll Lebensstil (Raucher, Alkoholkonsum) Einnahme von Supplementen	Serumfolat Folat in RBC tHcy
Steegers-Theunissen et al., 1992	-	Serumfolat Folat in RBC tHcy
Bamji et al., 1985	-	Folat in RBC
Amatayakul et al., 1984	-	Folat in RBC

Des Weiteren resultiert das Studienergebnis in drei Studien nur aus einer Blutprobe und in einer Studie aus zwei (Sütterlin et al., 2003; Lussana et al., 2003; Green et al., 1998; Steegers-Theunissen et al., 1992). Auch hier können Einflüsse, wie die aktuelle individuelle Ernährung, aber auch die regionale und saisonale Lebensmittelverfügbarkeit, nicht ausgeglichen werden. Ebenfalls sind individuelle zyklusbedingte Hormonschwankungen, also in welcher Phase des Menstruationszyklus sich die Frau zum Zeitpunkt der Blutentnahme befand, nicht erfasst.

Veränderungen im saisonalen Lebensmittelangebot spielen vor allem in Ländern eine Rolle, in denen die Menschen mit niedrigem sozioökonomischem Status von der lokalen Ernte abhängig sind, da sie sich außersaisonale Produkte aus dem Supermarkt selten leisten können. Bamji et al. und Amatayakul et al. wählten in ihrer Studie thailändische beziehungsweise indische Frauen als Stichprobe aus, die in ländlichen Gegenden wohnten und eine Mangelernährung aufwiesen. Beide Studien wurden über einen relativ langen Zeitraum von sechs und zwölf Monaten durchgeführt, in dem jahreszeitlichen Klimaunterschiede und somit Schwankungen im Lebensmittelangebot nicht auszuschließen sind. Ob dies die



Studienergebnisse beeinflusst hat, kann nicht ausgeschlossen werden, da diese Faktoren nicht erfasst wurden. Bamji et al. berichtet außerdem, dass aufgrund einer hohen Drop-out-Rate von 60-70% die Vergleichsqualität der ermittelten Daten der Gruppen abnahm, wodurch partiell auf Durchschnittswerte zurückgegriffen werden musste.

Frühe Beobachtungsstudien zu OK und Megaloblastenanämie führten in den 1960er Jahren zu der Hypothese, dass die Verwendung von synthetischen Hormonen eine negative Wirkung auf den Folsäure-Status haben kann (Wilson et al., 2011). Mechanismen wie eine verringerte intestinale Folsäure-Absorption, aufgrund der Hemmung der Folat-Konjugase im Jejunum (Green et al., 1998; Sütterlin et al. 2003) oder eine erhöhte renale Ausscheidung und ein erhöhter hepatischer Folsäure-Katabolismus (Green et al., 1998) werden diskutiert.

Die Ergebnisse dieser Studienrecherche weisen allerdings auf keinen signifikant negativen Effekt von OK auf Folsäure hin. Dessen ungeachtet lässt die Fülle an Limitationen der vorgestellten Studien an der Evidenz der Ergebnisse zweifeln. Klarheiten über die Auswirkung von OK auf die Folsäure-Versorgung sind vor allem wichtig in Bezug auf die Einschätzung des Risikos des Auftretens eines Neuralrohrdefekts bei einer zufälligen Schwangerschaft trotz OK. Um sichere Resultate zu erhalten, sind randomisierte, kontrollierte Studien notwendig, die einen ausreichend langen Zeitraum und eine große Teilnehmeranzahl aufzeigen. Zudem sollten die genannten Störfaktoren unter Kontrolle gebracht werden.

## 7.2 Vitamin B<sub>6</sub>

Die sieben Studien zu Vitamin B<sub>6</sub> kommen im Vergleich auf keine einheitlichen Studienergebnisse und lassen so keine eindeutige Aussage über den Einfluss von OK auf den Vitamin B<sub>6</sub>-Status zu. Der Grund für die kontroversen Ergebnisse könnten Unterschiede und Limitationen im Studienaufbau sein.

Die Auswahl der Messparameter für den Vitamin B<sub>6</sub>-Spiegel und somit die Aussagekraft beziehungsweise die Vergleichbarkeit zwischen den Studien variiert stark (siehe Tab.9). Einige Autoren messen die Aktivität und Stimulation der Asparaginsäure-Transaminase (EGOT), anhand deren indirekt auf den Vitamin B<sub>6</sub>-Status geschlossen werden kann. Zusätzlich beobachten Bamji et al. (in beiden Studien) und Amatayakul et al. die renale Xan-

thurensäure-Ausscheidung nach einem Tryptophan-Belastungstest. Da dieser Test unter anderem auch durch das Östrogen direkt beeinflusst wird, besitzt er eine geringe diagnostische Aussagekraft (Leklem, 1990). Als eine weitere indirekte Messmethode wurde in zwei Studien der totale Homocystein-Spiegel (tHcy) im Blut gemessen, da Störungen im Homocystein-Stoffwechsel auf ein relatives Vitamin B<sub>6</sub>-Defizit schließen lassen.

Vier Studien untersuchen das PLP im Serum, meistens in Kombination mit einer der indirekten Messmethoden. Leklem weist darauf hin, dass mindestens drei Messmethoden notwendig sind, um den Vitamin B<sub>6</sub>-Status mit hoher Evidenz beschreiben zu können. Dabei sollte die Wahl der Methoden mindestens eine direkte und eine indirekt beinhalten. Dies trifft bei den vorgestellten Methoden nicht zu. Die meisten Studien weisen zwei Verfahren auf. Bei einigen fällt die Wahl auf eine direkte und eine indirekte Methode, bei anderen auf zwei indirekte Methoden. Zusätzlich kontrolliert bis auf eine Studie keiner der Forscher den täglichen Vitamin B<sub>6</sub>-Konsum über die Nahrung der Probandinnen (siehe Tab.9). Dieser Punkt sowie die unterschiedliche Auswahl der Messparameter erschwert die Beurteilung der Aussagekraft der Ergebnisse.

In der Studie von Van der Vange et al. scheint in den ersten drei Monaten nach Einnahme der OK ein erhöhter Bedarf an Vitamin B<sub>6</sub> vorzuliegen, der sich jedoch nach sechs Monaten wieder legt. Als mögliche Erklärung nimmt er an, dass OK die Bindung von PLP an Enzyme kurzfristig verstärken, woraufhin es zu einer temporären Umverteilung von PLP im Körper kommt. Nach dem sechsten Monat scheint der Normalzustand wieder hergestellt zu sein. Er bemerkt jedoch, dass saisonale Effekte oder Variationen in der Nahrung ebenfalls nicht ausgeschlossen werden können. Diese Theorie könnte die Ergebnisse von Lussana et al. und Steegers-Theunissen et al. widerlegen. Beide stellten in ihren Studien eine negative Korrelation fest, entnahmen ihre Resultate jedoch nur einer beziehungsweise zwei Blutprobenanalyse(n). Sollte der Vitamin B<sub>6</sub>-Spiegel nach einiger Zeit wieder gestiegen sein, konnten sie dies nicht diagnostizieren.

**Tabelle 9: Informationen zum Lebensstil, sowie Art der Messparameter in den Studien zu Vitamin B<sub>6</sub>**

Studie	Informationen zum Lebensstil	Messparameter
McArthur et al., 2013	Fragebogen zum Lebensmittelkonsum Lebensstil (Physische Aktivität)	PLP im Serum
Lussana et al., 2003	Spezielle Essgewohnheiten (z.B. Vegetarier) Einnahme von Supplementen Lebensstil (Raucher)	PLP im Serum tHcy
Steegers-Theunissen et al., 1992	-	PLP im Serum tHcy
Van der Vange et al., 1989	Spezielle Essgewohnheiten (z.B. Vegetarier) Einnahme von Supplementen	EGOT-Aktivität PLP im Serum
Bamji et al., 1985	-	EGOT-Aktivität Xanthurensäure
Amatayakul et al., 1984	-	EGOT-Aktivität Xanthurensäure
Bamji et al., 1979	-	EGOT-Aktivität Xanthurensäure

Des Weiteren spielt, genau wie in den Studien zu Folsäure, die ungenügende Kontrolle zahlreicher Störfaktoren eine tragende Rolle. Erhöhte Drop-out-Raten, keine Informationen über regionale und saisonale Lebensmittelverfügbarkeit, individuelle zyklusbedingte Hormonschwankungen, fehlende Kontrollgruppen senken die Validität der Ergebnisse.

Insgesamt lassen die kontroversen Studienergebnisse keine eindeutige Aussage über den Effekt von OK auf den Vitamin B<sub>6</sub>-Status von Frauen im reproduktiven Alter zu. Dennoch geben vor allem die aktuelleren Studienergebnisse einen Hinweis auf einen negativen Zusammenhang zwischen Vitamin B<sub>6</sub> und OK.

Mechanismen, die einen Einfluss von OK auf die Vitamin B<sub>6</sub>-Versorgung erklären könnten, werden zwar diskutiert, sind aber gering und lediglich Hypothesen. Beispielsweise wird in Betracht gezogen, dass OK mit Entzündungen in Zusammenhang stehen, da erhöhte Konzentrationen des Entzündungsmarkers C-reaktives Protein (CRP) im Serum gemessen wurden. Es wird vermutet, dass das Auftreten von Entzündungen den Bedarf an Vitamin B<sub>6</sub> verändert. Ein andere Theorie ist die bereits erwähnte Umverteilung von Vitamin B<sub>6</sub> im Körper (Wilson et al., 2011), die aber in der Studie von Van der Vange et al. nur temporär war.

Ob diese Hinweise auf einen negativen Zusammenhang zwischen OK und Vitamin B<sub>6</sub> nur von temporärer Dauer ist oder langfristig zu einem Vitamin B<sub>6</sub>-Defizit führen kann, sollte zukünftig vermehrt in randomisierten kontrollierten Studien erforscht werden, um evidente Ergebnisse zu liefern.

### **7.3 Vitamin B<sub>12</sub>**

Die Ergebnisse der Vitamin B<sub>12</sub>-Studien weisen, im Gegensatz zu denen von Folsäure und Vitamin B<sub>6</sub>, am ehesten auf einen ungünstigen Effekt durch OK. Da es sich, mit einer Ausnahme (McArthur et al., 2013), nur um Beobachtungsstudien handelt, die keine eindeutigen Aussagen über Kausalität geben können, sollte das Ergebnis relativ betrachtet werden. Im Vergleich zur bisherigen Diskussion lassen sich diese Studien bezüglich der Messmethode gut vergleichen, da sie alle den gleichen Messparameter (Siehe Tab.10), Serumvitamin B<sub>12</sub>, analysieren.

Die Kontrolle über mögliche Störgrößen ist jedoch insgesamt auch hier größtenteils nicht gegeben. Beispielsweise ist die Vitamin B<sub>12</sub>-Aufnahme durch die Ernährung nur in der Studie von McArthur et al. und Green et al. überprüft worden (siehe Tab.10). Dies kommt unter anderem zum Tragen bei der Interpretation der Ergebnisse der Blutanalyse, vor allem bei Studien, die lediglich ein bis zwei Blutproben genommen haben (Green et al., 1998; Lussana et al., 2003; Steegers-Theunissen et al., 1992; Sütterlin et al., 2003). Andere einflussnehmende Faktoren können beispielsweise regionale und saisonale Lebensmittelverfügbarkeiten und individuelle zyklusbedingte Hormonschwankungen sein.

Tabelle 10: Informationen zum Lebensstil, sowie Art der Messparameter in den Studien zu Vitamin B<sub>12</sub>

Studie	Informationen zum Lebensstil	Messparameter
McArthur et al., 2013	Fragebogen zum Lebensmittelkonsum Lebensstil (Physische Aktivität)	Vitamin B12 im Serum
Berenson et al., 2012	-	Vitamin B12 im Serum
Lussana et al., 2003	Spezielle Essgewohnheiten (z.B. Vegetarier) Einnahme von Supplementen Lebensstil (Raucher)	Vitamin B12 im Serum tHcy
Sütterlin et al., 2003	Spezielle Essgewohnheiten (z.B. Vegetarier) Lebensstil (Raucher, Alkoholkonsum) Einnahme von Supplementen	Vitamin B12 im Serum
Mooij et al., 1991	Spezielle Essgewohnheiten (z.B. Vegetarier)	Vitamin B12 im Serum
Green et al., 1998	3-Tage-Wiegeprotokoll Lebensstil (Raucher, Alkoholkonsum) Einnahme von Supplementen	Vitamin B12 im Serum tHcy
Steegers-Theunissen et al., 1992	-	Vitamin B12 im Serum tHcy
Amatayakul et al., 1984	-	Vitamin B12 im Serum

Ein bisher noch nicht behandelter Punkt dieser Arbeit ist der mögliche Einfluss der Gestagen-Komponente in OK. Zwar gibt es kaum Hinweise für einen bestehenden Effekt, kann jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden. Sütterlin et al. konnte keine Unterschiede zwischen dem Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegel der Probanden mit unterschiedlichen Gestagenen feststellen. Berenson et al. hingegen beobachtete, dass Probanden mit reinen Gestagen-Präparaten ebenfalls ein Absinken des Vitamin B<sub>12</sub> Spiegels zu verzeichnen hatten.

Der Mechanismus, der ein Absinken des Vitamin B<sub>12</sub>-Serumspiegels verursacht, ist noch nicht geklärt. Wilson et al. und Berenson et al. haben die Theorie, dass ein niedriges Vitamin-B<sub>12</sub>-Level nicht zwingend ein Indikator für einen Mangel sein muss. Ihrer Meinung nach lassen die Daten eher auf eine Umverteilung von Vitamin B<sub>12</sub> im Körper schließen. Dieser Vorgang ist jedoch noch nicht weiter erforscht. Eine andere Spekulation ist, dass OK die Produktion vom Transcobalamin, welches das Vitamin B<sub>12</sub> in die Leber und in die peripheren Körperzellen transportiert, hemmt (Wynn, 1975).

Insgesamt sind die Ergebnisse der Studien aufgrund ihrer Homogenität ernsthafend. Der Frage ob OK wirklich eine Vitamin B<sub>12</sub>-Abnahme im Serum beziehungsweise einen

Mangel hervorrufen können, oder es sich hier um eine Fehlinterpretation handelt, sollte in randomisierten kontrollierten Langzeit-Studien mit großen Stichproben weiter verfolgt werden.

## 8 Fazit

Die Ergebnisse der Studien dieser Recherche ergeben, dass es vermutlich keine signifikante Beeinflussung niedrig dosierter oraler Kontrazeptiva des Folsäure-Status von Frauen im reproduktiven Alter gibt. Die Studienergebnisse zu Vitamin B<sub>6</sub> lassen keine eindeutige Aussage über den Einfluss von OK auf den Vitamin B<sub>6</sub>-Status zu. Nur die Studienergebnisse zu Vitamin B<sub>12</sub> weisen, im Gegensatz zu denen von Folsäure und Vitamin B<sub>6</sub>, am ehesten auf einen ungünstigen Effekt durch OK.

Mit einer Ausnahme handelt es sich bei allen untersuchten Studien um Observationsstudien, die eine Reihe an Mängel aufweisen, insbesondere an Kontrollen für ausschlaggebende Störfaktoren, einschließlich der Vitaminzufuhr durch die Ernährung oder generellen Informationen zum Lebensstil. Aufgrund dessen und weil das Studiendesign keine Auskunft über Kausalzusammenhänge geben kann, kann man von einer eher schwachen Aussagekraft der Ergebnisse ausgehen.

Mögliche Interaktionsmechanismen zwischen oralen Kontrazeptiva und Vitaminen, also Veränderungen in der Absorption, in der Metabolisierung oder Speicherung müssen weiter untersucht werden, um eine bessere Basis für die Entwicklung von neuen Forschungsansätzen zu schaffen. Zudem kann gegebenenfalls so eine adäquate Ernährungsempfehlung für Frauen, vor allem für Risikopatienten, die orale Kontrazeptiva einnehmen, etabliert werden.

Eine generelle diätetische Empfehlung oder die Einführung von regelmäßigen Kontrollen des Vitaminstatus bei Frauen, die OK applizieren, lassen sich auf Grundlage der Daten nicht rechtfertigen. Dennoch könnten solche Maßnahmen für Frauen mit einer höheren Prävalenz für Vitamin-Defizite relevant sein, wie zum Beispiel Frauen, die krankheitsbedingte Einschränkungen in ihrer Aufnahme, Resorption etc. haben, in entwicklungsärmeren Ländern mit geringem Einkommen leben oder sich bewusst für eine bestimmte Ernährungsweise (Vegetarier/Vegan) entscheiden.

Die Homogenität der Ergebnisse zu Vitamin B<sub>12</sub> sowie die Tendenz der Ergebnisse für einen Zusammenhang zwischen Vitamin B<sub>6</sub> und OK zeigen die Notwendigkeit weiterer Forschung zu diesem Thema, um das Ausmaß des negativen Effekts von OK auf Vitamin B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> zu erfassen. Dies trifft auch auf Folsäure zu, obwohl keine signifikanten Ergebnisse ermittelt wurden, ist es wichtig Gewissheit zu bekommen, da vor allem bei diesem Vitamin ein Mangel unter anderem schwere Folgen für die fetale Entwicklung haben kann. Wichtig bei zukünftigen Studien ist ein randomisiertes, kontrolliertes und doppelblindes Studiendesign, welches hoch evidente Ergebnisse ermöglicht. Außerdem sind auch Langzeitstudien von Bedeutung, da latente Vitaminmängel sich oft erst nach Aufbrauchen des körpereigenen Vitaminspeichers bemerkbar machen und klinisch relevant werden. Zudem sollten auch die Vitamine einbezogen werden, die laut dieser Studienrecherche bisher keine oder nur wenig Aufmerksamkeit bekommen haben (siehe Anhang). Ebenfalls wenig erforscht ist auch die Rolle der Gestagene oder die Option beziehungsweise die Sinnhaftigkeit einer mit Vitaminen angereicherten Pille.

Bezüglich der Qualität der vorliegenden Studienrecherche, kann keine Garantie auf Vollständigkeit gegeben werden. Aufgrund des zeitlich begrenzten Umfangs einer Bachelorarbeit, gibt es einige Einschränkungen in der Studienrecherche, die möglicherweise limitierende Auswirkungen haben könnten. Beispielsweise wurde die Suche ausschließlich auf klinische Studien eingegrenzt. Meta-Analysen, Systematische Reviews etc. wurden nicht mit einbezogen, wodurch eventuell relevante Studien übersehen wurden.

## 9 Literaturverzeichnis

- Aitken, R. J., Baker, M. A., Doncel, G. F., Matzuk, M. M., Mauck, C. K., & Harper, M. J. (2008). As the world grows: contraception in the 21st century. *The journal of clinical Investigation*, *118*(4), 1330-1343.
- Amari, F., Beyer, D., Ludwig, M., Felberbaum, R., Weiss, J., & Diedrich, K. (2013). Kontrazeption und Familienplanung. In M. Kaufmann, A. Scharl, S. Costa, M. Kaufmann, S. Costa, & A. Scharl (Hrsg.), *Die Gynäkologie* (S. 209-230). Berlin Heidelberg: Springer.
- Amatayakul, K., Uttaravichai, C., Singkampani, R., & Ruckphaopunt, S. (1984 ). Vitamin metabolism and the effects of multivitamin supplementation in oral contraceptive users. *Contraception*, *30*(2), 179-96.
- Bamji, M. S., Prema, K., Lakshimi, B., Ahmed, F., & Jacob, C. (1979). Oral contraceptive use and vitamin nutrition status of malnourished women-effects of continuous and intermittent vitamin supplements. *Journal of Steroid Biochemistry*, *11*, 487-491.
- Bamji, M., Prema, K., Jacob, C., Rani, M., & Samyukta, D. (1985). Vitamin supplements to Indian women using low dosage oral contraceptives. *Contraception*, *32*(4), 405-16.
- Bart, S., Marr, J., Diefenbach, K., Trummer, D., & Sampson-Landers, C. (2012). Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate-containing oral contraceptive: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, US-based multicenter study. *Contraception*, *85*, 42-50.
- Berenson, A. B., & Rahman, M. (2012). Effect of hormonal contraceptives on vitamin B12 level and the association of the latter with bone mineral density. *Contraception*, *86*(5), 481–487.
- Biesalski, H. K. (2010). Vitamine. In H. K. Biesalski, S. C. Bischoff, & C. Puchstein, *Ernährungsmedizin* (4. Ausg., S. 133-189). Stuttgart: Thieme.
- Boullata, J. I. (2010). An Introduction to Drug–Nutrient Interactions. In J. I. Boullata, & V. Armenti, *Handbook of Drug-Nutrient Interactions* (2. Ausg., S. 3-26). New York: Humana Press.
- Burkman, R., Bell, C., & Serfaty, D. (2011). The evolution of combined oral contraception: improving the risk-to-benefit ratio. *Contraception*, *84*(1), 19-34.



- Butterworth, C. E., Hatch, K. D., Gore, H., Mueller, H., & Krumdieck, C. L. (1982). Improvement in cervical dysplasia associated with folic acid therapy in users of oral contraceptives. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *35*, 73-82.
- David, P. S., Boatwright, E. A., Tozer, B. S., Verma, D. P., Blair, J. E., Mayer, A. P., & Files, J. A. (2006). Hormonal Contraception Update. *Mayo Clin Proc*, *81*(7), 949-955.
- Green, T. J., Houghton, L. A., Donovan, U., Gibson, R. S., & O'Connor, D. L. (1998). Oral contraceptives did not affect biochemical folate indexes and homocysteine concentrations in adolescent females. *J. Am. Diet. Assoc.*, *98*, 49-55.
- Grillhösl, C. (2012). Wachstum und Fortpflanzung. In F. Horn, *Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium* (S. 395-406). Stuttgart; New York: Thieme.
- Gröber, U. (2007). *Arzneimittel und Mikronährstoffe. Medikationsorientierte Supplementierung*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Hahn, A. (2010). Ernährung und Arzneimittel. In H. K. Biesalski, S. C. Bischoff, & C. Puchstein, *Ernährungsmedizin* (4. Ausg., S. 940-954). Stuttgart: Thieme.
- Kleist, P. (2006). Randomisiert. Kontrolliert. Doppelblind. Warum? *Schweiz Med Forum*, *6*, 46-52.
- Krieg, J., Hornung, D., & Kiesel, L. (2013). Ovarialfunktion. In M. Kaufmann, S. Costa, & A. Scharl (Hrsg.), *Die Gynäkologie* (S. 47-58). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Larsson-Cohn, U. (1975). Oral contraceptives and vitamins: a review. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, *121*(1), 84-90.
- Leklem, J. E. (1990). Vitamin B-6: A Status Report. *Journal of nutrition*, *120 Suppl*(11), 1503-7.
- Lussana, F., Zighetti, M., Bucciarelli, P., Cugno, M., & Cattaneo, M. (2003). Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users. *Thromb. Res.*, *112*, 37-41.
- McArthur, J. O., Tang, H., Petocz, P., & Samman, S. (2013). Biological Variability and Impact of Oral Contraceptives on Vitamins B6, B12 and Folate Status in Women of Reproductive Age. *Nutrients*, *5*, 3634-3645.
- Milan, S., & Rosato, F. E. (2010). Nutrient Disposition and Response. In J. I. Boullata, & V. Armenti, *Handbook of Drug-Nutrient Interactions* (2. Ausg., S. 119-136). New York: Humana Press.
- Mooij, P., Thomas, C., Doesburg, W., & Eskes, T. (1991). Multivitamin supplementation in oral contraceptive users. *Contraception*, *44*, 277-288.

- Palmery, M., Saraceno, A., Vaiarelli, A., & Carlomagno, G. (2013). Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *17*, 1804-1813.
- Piyathilake, C. K., Robinson, C. B., & Cornwell, P. (2007). A Practical Approach to Red Blood Cell Folate Analysis. *Analytical Chemistry Insights 2007*, *2*, 107–110.
- Richard, D., Chevalet, P., Pradere, F., Giraud, N., & Soubaya, T. (2013). Physiologie der Fortpflanzungsorgane beim Menschen. Grundwissen in Lerneinheiten. In *Biologie im Überblick* (S. 81-84). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Rose, D. P. (1966). The influence of oestrogens on tryptophan metabolism in man. *Clinical Science*, *31*(2), 265-72.
- Schmiedel, V. (2014). *Quickstart Nährstofftherapie*. Stuttgart: Haug Verlag.
- Schüring, A., & Kiesel, L. (2006). Orale Kontrazeptiva. Wirkung, Risiken und Verordnung. *Gynäkologische Endokrinologie*, *4*, 161-173.
- Sitruk-Warea, R., & Nath, A. (2010). The use of newer progestins for contraception. *Contraception*, *82*, 410–417.
- Stanger, O. (2010). Störungen des Homocysteinestoffwechsels. In M. Ledochowski (Hrsg.), *Klinische Ernährungsmedizin* (S. 517-528). Wien NewYork: Springer.
- Stegers-Theunissen, R., Boers, G., Steegers, E., Trijbels, F., Thomas, C., & Eskes, T. (1992). Effects of sub-50 oral contraceptives on homocysteine metabolism: a preliminary study. *Contraception*, *45*(2), 129-39.
- Sütterlin, M., Bussen, S., Rieger, L., Dietl, J., & Steck, T. (2003). Serum folate and vitamin B12 levels in women using modern oral contraceptives containing 20 mg ethinyl estradiol. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, *107*, 57–61.
- Taylor, T., Farkouh, R., Graham, J., Colligs, A., Lindemann, M., Lynen, R., & Candrilli, S. (2011). Potential reduction in neural tube defects associated with use of Metafolin-fortified oral contraceptives in the United States. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, *205*(460), e1-8.
- Van der Vange, N., Van der Berg, H., Kloosterboer, H. J., & Haspels, A. A. (1989). Effects of seven low-dose combined contraceptives on vitamin B6 status. *Contraception*, *40*(3), 377-84.
- Villegas-Salas, E., Ponce de Leon, R., Juarez-Perez, M., & Grubb, G. (1997). Effect of Vitamin B6 on the Side Effects of a Low-Dose Combined Oral Contraceptive. *Contraception*, *55*, 245-248.

- Wiegratz, I., & Thaler, C. J. (2011). Hormonal Contraception—What Kind, When, and for Whom? *Deutsches Ärzteblatt International*, 108(28–29), 495–506.
- Wilson, S., Bivins, B., Russell, K., & Bailey, L. (2011). Oral contraceptive use: impact on folate, vitamin B6, and vitamin B12. *Nutrition Reviews*®, 69(10), 572–583.
- Worthington, P., & Schechter, L. (2010). Drug–Nutrient Interactions Involving Folate. In J. I. Boullata, & V. T. Armenti, *Handbook of Nutrient-Drug Interaction* (2. Ausg., S. 513-536). New York: Humana Press.
- Wynn, V. (1975). Vitamins and Oral Contraceptive. *Lancet*, 1(7906), 561-4.

#### **IV. Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit mit dem im Ausgabeantrag formulierten Thema ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Wörtliche oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quellen kenntlich gemacht.

Hamburg, den 15.07.2014

Unterschrift Studentin

## V. Anhang

Übersicht über die Anzahl der Studien, die die Studienrecherche ergab, aber in dieser Arbeit nicht weiter verwendet wurden.

Vitamin	Datenbank	Keywords	Ergebnis (Anzahl)	Relevante Studien	Dupletten
Vitamin C	Pubmed	Oral Contraceptive AND Vitamin C	15	3	0
		Oral Contraceptive AND ascorbic acid	13	2	2
	Science Direct	Oral Contraceptive AND Vitamin C	20	2	2
		Oral Contraceptive AND ascorbic acid	10	2	1
	Cochrane Library	Oral Contraceptive AND Vitamin C	11	2	2
		Oral Contraceptive AND ascorbic acid	10	2	2
<b>Gesamtanzahl der Studien</b>				<b>4</b>	
Vitamin A	Pubmed	Oral Contraceptive AND Vitamin A	11	3	0
		Oral Contraceptive AND Retinol	12	3	3
		Oral Contraceptive AND Retinoic acid	5	0	0
	Science Direct	Oral Contraceptive AND Vitamin A	91	3	2
		Oral Contraceptive AND Retinol	7	0	0
		Oral Contraceptive AND Retinoic acid	3	0	0
	Cochrane Library	Oral Contraceptive AND Vitamin A	41	4	3
		Oral Contraceptive AND Retinol	3	1	1
		Oral Contraceptive AND Retinoic acid	4	0	0
<b>Gesamtanzahl der Studien</b>				<b>5</b>	
Vitamin E	Pubmed	Oral Contraceptive AND Vitamin E	9	1	0
		Oral Contraceptive AND Tocopherol	4	1	1
	Science Direct	Oral Contraceptive AND Vitamin E	18	3	0
		Oral Contraceptive AND Tocopherol	5	0	0
	Cochrane Library	Oral Contraceptive AND Vitamin E	7	2	2
		Oral Contraceptive AND Tocopherol	0	0	0
<b>Gesamtanzahl der Studien</b>				<b>4</b>	

Vitamin	Datenbank	Keywords	Ergebnis (Anzahl)	Relevante Studien	Dupletten
Vitamin B2	Pubmed	Oral Contraceptive AND Vitamin B2	8	3	0
		Oral Contraceptive AND Riboflavin	7	3	3
	Science Direct	Oral Contraceptive AND Vitamin B2	4	1	1
		Oral Contraceptive AND Riboflavin	8	2	2
	Cochrane Library	Oral Contraceptive AND Vitamin B2	1	1	1
		Oral Contraceptive AND Riboflavin	5	2	2
<b>Gesamtanzahl der Studien</b>				<b>3</b>	
Vitamin D	Pubmed	Oral Contraceptive AND Vitamin D	30	1	0
		Oral Contraceptive AND cholecalciferol	18	0	0
	Science Direct	Oral Contraceptive AND Vitamin D	18	2	1
		Oral Contraceptive AND cholecalciferol	1	1	0
	Cochrane Library	Oral Contraceptive AND Vitamin D	6	2	1
		Oral Contraceptive AND cholecalciferol	0	0	0
<b>Gesamtanzahl der Studien</b>				<b>4</b>	
Vitamin B3	Pubmed	Oral Contraceptive AND Vitamin B3	1	0	0
		Oral Contraceptive AND Niacin	4	0	0
	Science Direct	Oral Contraceptive AND Vitamin B3	0	0	0
		Oral Contraceptive AND Niacin	2	0	0
	Cochrane Library	Oral Contraceptive AND Vitamin B3	0	0	0
		Oral Contraceptive AND Niacin	3	0	0
<b>Gesamtanzahl der Studien</b>				<b>0</b>	
Vitamin B7	Pubmed	Oral Contraceptive AND Vitamin B7	0	0	0
		Oral Contraceptive AND Biotin	1	0	0
	Science Direct	Oral Contraceptive AND Vitamin B7	0	0	0
		Oral Contraceptive AND Biotin	1	0	0
	Cochrane Library	Oral Contraceptive AND Vitamin B7	0	0	0
		Oral Contraceptive AND Biotin	0	0	0
<b>Gesamtanzahl der Studien</b>				<b>0</b>	

Vitamin	Datenbank	Keywords	Ergebnis (Anzahl)	Relevante Studien	Dupletten
Vitamin B5	Pubmed	Oral Contraceptive AND Vitamin B5	0	0	0
		Oral Contraceptive AND Pantothenic acid	0	0	0
	Science Direct	Oral Contraceptive AND Vitamin B5	0	0	0
		Oral Contraceptive AND Pantothenic acid	0	0	0
	Cochrane Library	Oral Contraceptive AND Vitamin B5	0	0	0
		Oral Contraceptive AND Pantothenic acid	0	0	0
<b>Gesamtanzahl der Studien</b>				<b>0</b>	
Vitamin K	Pubmed	Oral Contraceptive AND Vitamin K	7	0	0
		Oral Contraceptive AND phyloquinone	0	0	0
	Science Direct	Oral Contraceptive AND Vitamin K	8	0	0
		Oral Contraceptive AND phyloquinone	0	0	0
	Cochrane Library	Oral Contraceptive AND Vitamin K	6	0	0
		Oral Contraceptive AND phyloquinone	0	0	0
<b>Gesamtanzahl der Studien</b>				<b>0</b>	
Vitamin B1	Pubmed	Oral Contraceptive AND Vitamin B1	0	0	0
		Oral Contraceptive AND Thiamine	1	0	0
	Science Direct	Oral Contraceptive AND Vitamin B1	1	0	0
		Oral Contraceptive AND Thiamine	1	0	0
	Cochrane Library	Oral Contraceptive AND Vitamin B1	0	0	0
		Oral Contraceptive AND Thiamine	1	0	0
<b>Gesamtanzahl der Studien</b>				<b>0</b>	