

Orale kombinierte Kontrazeptiva mit Estradiol

Entwicklung, Erwartungen, Diskussion

Die beiden neu eingeführten kombinierten Kontrazeptiva mit natürlichem Estradiol anstelle von Ethinylestradiol (EE) sind mit der Hoffnung verbunden, dass sie ein geringeres Nebenwirkungspotenzial besitzen als die klassischen Pillen mit EE. Diese Übersicht fasst die heute bekannten spezifischen Eigenschaften der beiden Präparate zusammen und schliesst daraus, was wir im klinischen Alltag erwarten dürfen, ob die eingangs erwähnte Hoffnung berechtigt ist und welche Fehler bei der Indikationsstellung zu vermeiden sind.

MARTIN BIRKHÄUSER

Alle kombinierten, oralen, hormonalen Kontrazeptiva (COC) bestehen aus einer Estrogen- und einer Gestagen-Komponente. Die Estrogen-Komponente wird dazu benötigt, Estrogen-Mangelsymptome zu vermeiden und das Blutungsmuster zu regulieren. Estrogene verstärken zwar die kontrazeptive Wirkung, doch kann die kontrazeptive Sicherheit auch durch ein Gestagen allein garantiert werden, wie das die modernen Gestagen-Monopräparate zeigen.

Die Entwicklungen seit 1960

Das erste 1960 auf dem Markt erhältliche COC (Enovid®, USA) enthielt als Estrogen-Komponente Mestranol in der hohen Dosierung von 150 µg pro Tag. Der aktive Metabolit von Mestranol ist das in allen neueren Pillen enthaltene synthetische Ethinylestradiol (EE), das allerdings über beinahe 30 Jahre weiterhin hoch dosiert (≤ 50 µg) verabreicht wurde. Die Inzidenz von Nebenwirkungen blieb dadurch relativ hoch, insbesondere diejenige von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE). Erst durch die Senkung der EE-Dosis von ≥ 50 µg auf ≤ 30 µg nahm das VTE-Risiko signifikant ab. 1989 wagte man, im Interesse einer noch geringeren Nebenwirkungsrate bei gleichzeitig erhaltener kontrazeptiver Sicherheit, ein erstes COC mit nur 20 µg EE auf den Markt zu bringen. Das VTE-Risiko blieb aber immer noch 2- bis 4-mal höher als bei gleichaltrigen Frauen ohne Pilleneinnahme (1). Da eine noch stärkere Senkung von EE bis auf 15 µg zu vermehrter Zyklusinstabilität mit Spotting und Durchbruchblutungen ohne relevante zusätzliche Reduktion des VTE-Risikos führt, wurde eine weitere Senkung des VTE-Risikos über den Wechsel von EE auf E2 angestrebt. Über Jahre wurde

in Kombination mit klassischen Gestagenen zunächst vergeblich versucht, in modernen COC zur Senkung des VTE-Risikos als Estrogen-Komponente anstelle von EE natürliches E2 einzusetzen.

Dies gelang erst, als auch die Gestagen-Komponente mit dem Ziel einer Kombination mit E2 weiterentwickelt wurde. Neue Gestagene mit potenziell metabolisch günstigeren Partialwirkungen, welche das Nebenwirkungsprofil verbessern sollten, wurden eingeführt (2).

Bisherige Schwierigkeiten beim Einsatz von natürlichem Estradiol in COC

17-beta-E2 ist das potenteste natürliche Estrogen. 17-beta-Estradiol (E2) wird bei der ersten Leberpassage zunächst in Estron (E1) und Estronsulfat (E1S) und danach in weitere Metaboliten umgewandelt. Dabei wird bis zu 95% des aufgenommenen E2 inaktiviert, sodass die Bioverfügbarkeit von E2 bei oraler Gabe nur 5% beträgt.

Das synthetische EE unterscheidet sich vom endogenen E2 durch eine Ethinylgruppe an C-17 und wird im Gegensatz zu E2 nicht an das Sex-Hormon-bindende Globulin (SHBG) gebunden. EE zirkuliert somit zu 100% in seiner freien aktiven Form. Beim Menschen kann EE wegen seiner Ethinylgruppe an C-17 (Abbildung 1) nicht in E2 umgewandelt und deshalb auch nicht wie E2 zu E1 und E1S abgebaut und inaktiviert werden, sodass EE mit einer mittleren Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 10 Stunden lange unverändert im Körper verbleibt. Deshalb besitzt EE im Gegensatz zu den natürlichen Estrogenen eine gute Bioverfügbarkeit von 38 bis 48%.

Orales EE hat dank der enterohepatischen Rezirkulation eine massiv stärkere Wirkung auf den Leberstoffwechsel als oral verabreichtes 17-beta-Estradiol (E2) und damit ein höheres Potenzial für die über Veränderungen hepatischer Proteine vermittelten Nebenwirkungen als E2. Das gilt vor allem auch für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE). Dennoch blieb die Estrogen-Komponente in Europa bis vor wenigen Jahren auf EE beschränkt, weil es mit seiner guten Bioverfügbarkeit zu einem deutlich besseren Blutungsmuster führt als E2 (3). Das schlechte Blutungsmuster unter E2 ist dadurch mitbedingt, dass E2 im Endometrium im Gegensatz zu EE rasch zu Estron metabolisiert wird und somit am Endometrium nicht mehr zur Verfügung steht (siehe *Abbildung 1*). Da Gestagene sowohl die Anzahl von Estrogen-Rezeptoren als auch den Abbau von E2 beeinflussen, ist für eine Pille mit natürlichem E2 die Wahl eines geeigneten Gestagens entscheidend. Solche günstigen Gestagene stehen erst seit relativ kurzer Zeit zur Verfügung. Das zeigte der Misserfolg eines ersten COC mit Estradiol-Valerat (E2V) und Cyproteronacetat (CPA), das sich trotz theoretischer Vorteile wegen eines inakzeptablen Blutungsmusters in der Praxis nicht durchsetzen konnte (4).

Praxistaugliche moderne COC mit natürlichem E2

Estrogen-Komponente

Da die durch die geringere Leberenzyminduktion und eine geringere Beeinflussung der Hämostase zu erwartenden klinischen Vorteile eines COC mit natürlichem E2 gegenüber einem COC mit EE theoretisch unbestritten waren, musste für den klinischen Einsatz die Resorption und damit die Bioverfügbarkeit von E2 verbessert werden. Dazu wird E2 entweder mikronisiert oder als Valerat-Ester (E2V) verabreicht. E2V besitzt als einzigen Unterschied zu E2 am Kohlenstoffatom C-17 eine Valeratgruppe, die nach oraler Einnahme im Darm abgespalten wird. Das dadurch freigesetzte E2 ist wie das mikronisierte E2 in seinen biochemisch-metabolischen Eigenschaften mit dem endogenen E2 identisch.

Trotz kurzer Halbwertszeit von E2 (ca. 20 Minuten) und E2V (ca. 90 Min.) kann die komplette Eliminierung von E2 wegen des enterohepatischen Kreislaufs mehrere Tage dauern: Nach einer einzigen oralen Gabe von 2 mg E2 liegt sie bei 72 Stunden. Somit bleiben die Blutspiegel nach der Einnahme von E2 oder E2V trotz der kurzen Halbwertszeit bis zu 24 Stunden relativ stabil. Die estrogene Wirkung und die Pharmakokinetik von E2 und E2V sind bis auf die leicht unterschiedlichen Halbwertszeiten gleich, da E2V in Magen-Darm-Trakt und Leber rasch in E2 umgewandelt wird (3).

Je nach Zielorgan liegt die Äquivalenzdosis von 2 mg E2 zwischen 4 und 20 µg EE. Wegen des höheren

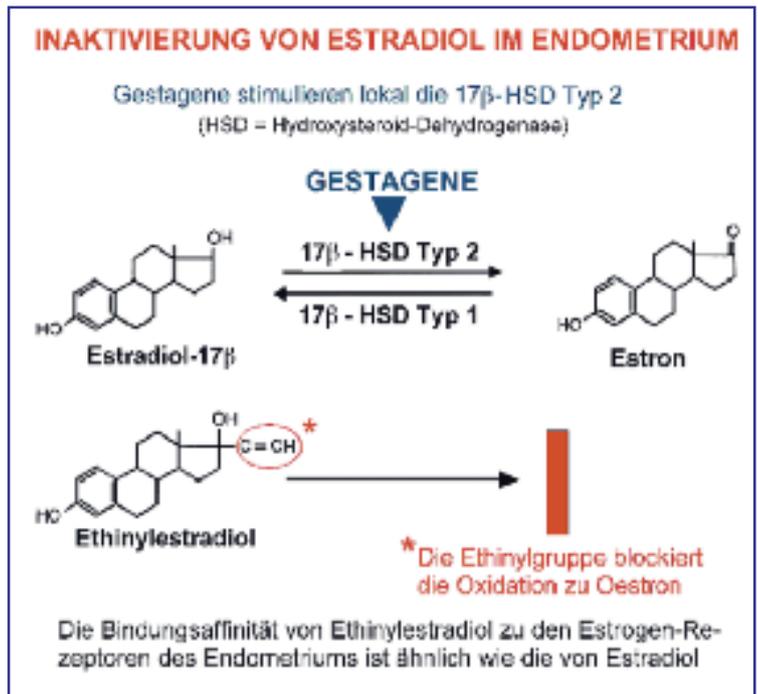


Abbildung 1

Molekulargewichtes entsprechen 2 mg E2V in ihrer biologischen Aktivität 1,6 bis 1,8 mg mikronisiertem E2 (3). Bei oraler Einnahme ist 1 mg E2V (Qlaira®) äquivalent zu 0,76 mg mikronisiertem E2 (Zoely®). Für die Nebenwirkung ist die im Vergleich zu EE geringere Wirkung von E2 auf metabolische und hepatische Parameter relevant: E2 stimuliert die Synthese hepatischer Proteine wie Lipide, SHBG, Angiotensinogen und vor allem Gerinnungsfaktoren signifikant weniger als EE (3). Bei Androgenisierung mag der höhere SHBG-Anstieg unter EE erwünscht sein, dagegen sind die durch EE stärker veränderten Gerinnungsparameter wegen des erhöhten venösen VTE-Risikos ungünstig. Das VTE-Risiko wird zusätzlich auch von der Gestagen-Komponente beeinflusst (1).

Gestagen-Komponente

Das Gestagen eines modernen COC mit natürlichem E2 sollte einerseits möglichst stoffwechselneutral sein, andererseits von seiner Bioverfügbarkeit, seiner Halbwertszeit und seiner Endometriumwirkung her ein stabiles Blutungsmuster begünstigen. Zwei neuere Gestagene, die dieses Anforderungsprofil erfüllen, werden in den beiden heute klinisch verfügbaren Präparaten mit natürlichem E2 eingesetzt.

Dienogest (5-7)

Dienogest (DNG) (*Abbildung 2*) ist ein 19-Nortestosteron-Derivat. DNG besitzt im Unterschied zu den klassischen 19-Nortestosteron-Derivaten in der C-17-Position eine Cyanomethylgruppe anstelle der typischen Ethinylgruppe (*Abbildung 1*). Gemeinsam mit

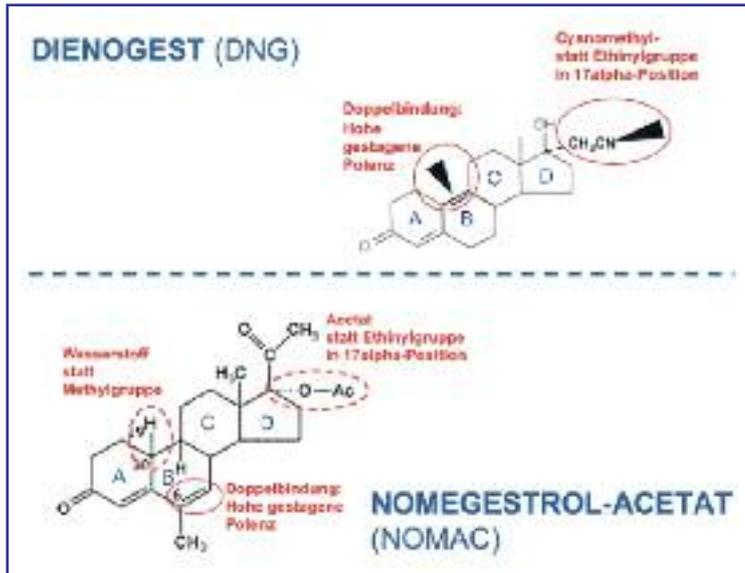


Abbildung 2

den andern C-19-Nortestosteron-Derivaten besitzt DNG eine hohe Bioverfügbarkeit von über 90% und eine kurze Plasmahalbwertszeit von zirka 10 Stunden. Somit kann DNG nicht akkumuliert werden. Wegen der Cyanomethylgruppe könnte DNG eine geringere hepatische Stimulation hervorrufen als die klassischen C-19-Nortestosteron-Derivate. Als weiteres Merkmal besitzt DNG eine Doppelbindung im steroidalischen B-Ring, sodass zusammen mit der bereits vorhandenen Doppelbindung im A-Ring eine «konjugierte Doppelbindung» vorliegt. Dadurch erhält DNG eine hohe gestagene Potenz. Diese ermöglicht die grosse Zyklusstabilität, wenn DNG zusammen mit EE oder E2V eingesetzt wird.

Jedoch besitzt DNG im Gegensatz zu klassischen 19-Nortestosteron-Derivaten typische Merkmale, die sonst Progesteron-Derivaten eigen sind, wie das Fehlen einer Wirkung auf das kardiovaskuläre System und einen antiandrogenen Effekt, der durch die fehlende Bindung an SHBG noch verstärkt wird.

Da DNG keine antiestrogene und nur eine schwache antigonadotropine Aktivität besitzt, antagonisiert es die günstigen Estrogenwirkungen nicht. Das ist vor allem für die Gesamtbilanz im Einsatz mit E2 als COC wichtig.

Hohe DNG-Dosen führen zu einer signifikanten Größenreduktion der Brust und zu einem Rückgang mastopathischer Veränderungen. DNG stimuliert die Bildung potenziell genotoxischer Estrogen-Metaboliten nicht und besitzt auch keine glukokortikoiden oder antimineralokortikoiden Partialwirkungen.

Eine offene randomisierte Studie verglich den hämostatischen Effekt der Kombination von E2V/DNG mit einem klassischen COC mit Levonorgestrel (LNG) und EE (150/30 microg; Microgynon 30[®]) (5, 6). Ausser bei den Prothrombin-Fragmenten 1 und 2 und bei

der APC-Sensitivität waren die Veränderungen nicht signifikant. Sie ergaben aber dennoch insgesamt einen günstigeren Effekt auf die hämostatischen Faktoren, als das bei Pillen mit EE gesehen wird. Auch der signifikante Unterschied bei den D-Dimeren (8), deren Anstieg unter E2V/DNG nur 63% und unter LNG/EE 112% betrug ($p = 0,01$), spricht für ein geringeres VTE-Risiko. Klinische, randomisierte, epidemiologische Studien (RCT) mit den Endpunkten Stoffwechsel, kardiovaskuläres System, Brust und VTE-Inzidenz sind jedoch noch ausstehend.

NOMAC (7, 9, 10)

Nomegestrolacetat (NOMAC) (Abbildung 2) ist ein 19-Norprogesteron-Derivat. Die meisten Daten zu NOMAC liegen für die Kombination mit E2 vor (2,5 mg NOMAC + 1,5 mg E2, Zoely[®]) (Abbildung 1). Wie DNG besitzt auch NOMAC eine «konjugierte Doppelbindung» über die Ringe A und B und somit ebenfalls eine hohe gestagene Potenz. Im Gegensatz zu DNG besitzt NOMAC aber eine lange Halbwertszeit von rund 50 Stunden, sodass die kontrazeptive Wirkung von NOMAC auch beim Auslassen von Tabletten gewährleistet ist. Andererseits ist bei herabgesetzter Leberfunktion angesichts der langen Halbwertszeit eine Akkumulierung von NOMAC nicht ausgeschlossen. Im Gegensatz zu DNG besitzt NOMAC ab einer Dosierung von $\geq 1,5$ mg/Tag auch eine starke antigonadotropine und damit ovulationshemmende Wirkung, welche zur kontrazeptiven Wirkung beiträgt.

NOMAC bindet weder an Estrogen- noch an Glukokortikoid- oder an Mineralokortikoid-Rezeptoren. Es ist schwach antiandrogen und stark antiestrogen. Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel bleiben durch NOMAC weitgehend unbeeinflusst (10). Wie natürliches Progesteron scheint NOMAC im Gegensatz zu mehreren anderen synthetischen Gestagenen die Proliferation von Brustkrebszellen nicht zu stimulieren.

Die Wirkung auf die Hämostase (9–11) wurde in einer offenen RCT zwischen E2/NOMAC (2,5 mg/1,5 mg) und LNG/EE (150 μ g/30 μ g, Microgynon 30[®]) über 6 Monate verglichen (10). E2/NOMAC hatte einen geringeren Effekt auf Gerinnungsparameter als LNG/EE. Dieser Unterschied war beim Faktor II ($p < 0,05$), beim freien Protein S ($p < 0,05$), bei den Prothrombin-Fragmenten 1 und 2, bei der aPTT-basierten APC-Sensitivitäts-Ratio und beim Faktor VIIa signifikant. Die Werte der D-Dimere fielen unter NOMAC sogar ab. Insgesamt lässt sich aus diesen Gerinnungsdaten schliessen, dass E2/NOMAC das Gerinnungssystem weniger ungünstig beeinflusst als LNG/EE, doch fehlt auch bei E2/NOMAC bis heute die Bestätigung durch randomisierte, klinische Studien mit den Endpunkten Sicherheit und VTE-Inzidenz. Nach vorläufigen klinischen Daten bei total 4000 Frauen kann eine gute Langzeitverträglichkeit erwartet werden.

In der Schweiz zugelassene COC mit natürlichem Estradiol

In der Schweiz sind zwei COC mit E2 zugelassen: Qlaira® (E2V + Dienogest = DNG) und Zoely® (E2 + Nomegestrol-Acetat = NOMAC).

Qlaira®

In der Schweiz ist Qlaira® für folgende Indikationen zugelassen:

- orale Kontrazeption
- Behandlung einer Hypermenorrhö bei Frauen ohne pathologischen Organbefund, die eine orale Kontrazeption wünschen (in dieser Übersicht zur Kontrazeption nicht weiter abgehandelt, siehe 13–16).

Für Jugendliche wird, falls indiziert, die gleiche Dosierung wie für erwachsene Frauen empfohlen.

Für die Abgabe von Qlaira® an Kinder und Jugendliche verlangt Swissmedic folgende Präzisierung: «Die Wirksamkeit und Sicherheit von Qlaira® wurde bei Frauen ab einem Alter von 18 Jahren untersucht. Qlaira® ist vor der Menarche nicht indiziert.» Bei der Verschreibung von Qlaira® an Jugendliche zwischen der Menarche und dem Alter von 18 Jahren handelt es sich aber nicht um einen «off label use».

Als Estrogen-Komponente enthält Qlaira® E2V, als Gestagen das 19-Nortestosteron-Derivat Dienogest (DNG). Qlaira® ist ein 4-Phasen-Präparat und wird über 26 Tage eingenommen, gefolgt von 2 hormonfreien Tagen, die durch Plazebotabletten abgedeckt sind (Abbildung 3). Eine Originalpackung (28 Filmtabletten) enthält in dieser Reihenfolge: 2 dunkelgelbe Tabletten mit je 3 mg Estradiolvalerat, 5 mittelrote Tabletten mit je 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest, 17 hellgelbe Tabletten mit je 2 mg Estradiolvalerat und 3 mg Dienogest, 2 dunkelrote Tabletten mit je 1 mg Estradiolvalerat und 2 weiße Plazebotabletten. Dieses 4-Phasen-Schema garantiert eine gute Zyklusstabilität.

Zoely®

Zoely® ist in der Schweiz (anders als in der EU) aufgrund der heutigen Datenlage erst bei Frauen ab einem Alter von 18 Jahren zugelassen. Die Indikation lautet deshalb «orale Kontrazeption bei Frauen ab 18 Jahren».

Zoely® enthält als Estrogen-Komponente mikronisiertes E2 in der Form von Hemihydrat und als Gestagen das 19-Norprogesteron-Derivat Nomegestrol-Acetat (NOMAC).

Zoely® ist ein monophasisches Präparat mit 1,5 mg mikronisiertem E2 und 2,5 mg NOMAC pro Tag. Jede Packung à 28 Tabletten enthält 24 weiße wirkstoffhaltige Tabletten, gefolgt von 4 gelben Plazebotabletten (Abbildung 3).

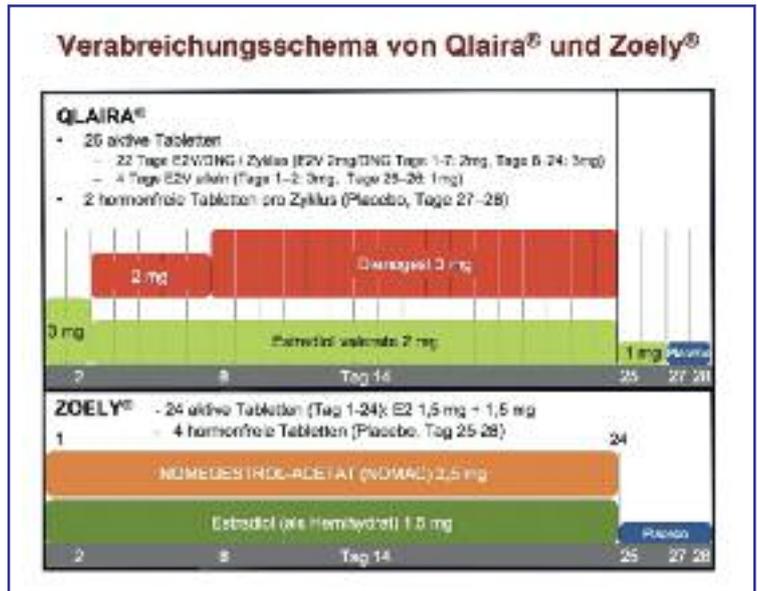


Abbildung 3

Vergleich Qlaira® (E2V/DNG) und Zoely® (E2/NOMAC)

Rezeptoraktivität

Beide Gestagene haben ähnliche Rezeptoraktivitäten: keine relevanten Wirkungen auf Glukokortikoid- und Aldosteronrezeptor und gleichzeitig eine Androgenrezeptor-inhibierende Wirkung. Letztere ist allerdings bei DNG deutlich stärker als bei NOMAC. Klinisch entscheidend ist die starke progestagene Wirkung und damit die starke endometriale Wirksamkeit und Sicherheit beider Gestagene. Das ist vermutlich die wichtigste Voraussetzung für die Anwendbarkeit eines Gestagens in einer E2-Pille, da sie eine schnelle sekretorische Transformation mit Weiterentwicklung zum atrophischen Endometrium erlaubt (7).

Kontrazeptive Sicherheit

Beide Präparate weisen einen sehr sicheren Pearl-Index im gleichen Bereich auf.

In zwei offenen, randomisierten, klinischen Phase-III-Studien mit 1560 respektive 1750 gesunden Teilnehmerinnen wurde E2/NOMAC (2,5 mg/1,5 mg über 24 Tage, Abbildung 2) mit EE/Drospirenon (DRSP) (3 mg/30 microg über 21 Tage) verglichen (11). Hier ergab sich ein:

- Pearl-Index für E2/NOMAC (Zoely®) von 0,38 versus
- Pearl-Index für DRSP/EE (Yasmin®) von 0,81.

Für E2V/DNG (Qlaira®) liegt der korrigierte Pearl-Index in einer randomisierten, klinischen Phase-III-Studie bei 2266 Frauen mit 0,34 respektive 0,42 im selben Bereich (17, 18).

Einnahmefehler können sich allerdings unter Qlaira® wegen der deutlich kürzeren Halbwertszeit von DNG und des anspruchsvolleren Einnahmeschemas mit vier

verschiedenen Phasen verhängnisvoller auswirken als bei der monophasischen Kombination von Zoely®, unter dessen Einnahme auch dank der langen Halbwertszeit und der deutlich stärkeren Gonadotropin-Suppression sogar 2 an den Tagen 8 bis 17 vergessene Tabletten nicht zu Schwangerschaften geführt hatten (17).

Blutungsmuster (11, 13, 18)

Das im Vergleich zu EE/DRSP deutlich stabilere Blutungsmuster konnte bei E2V/DNG durch ein 4-Phasen-Schema mit Estrogen-Dominanz zu Beginn und Gestagen-Dominanz gegen Abschluss des Zyklus erreicht werden, wogegen für E2/NOMAC ein monophasisches Behandlungsschema über 24 Tage für eine gleich gute Zyklusstabilität ausreicht (Abbildung 2 [17]). Insbesondere schwere Menstruationsblutungen sind unter beiden E2-COC seltener als unter EE-COC. Bei beiden Präparaten wird der menstruelle Blutverlust unter Einnahme reduziert (13).

Die Dauer der Abbruchblutung war unter EV/DNG mit 4,1 bis 4,7 Tagen im Vergleich zu EE/Levonorgestrel mit 5,0 bis 5,2 Tage kürzer. Unter E2V/DNG traten intrazyklische Blutungen bei etwa 14% der behandelten Frauen auf. Auch für E2/NOMAC ist die Dauer der Abbruchblutung mit 4 Tagen geringer als für das Vergleichspräparat EE/DRSP mit 5 Tagen. Die Inzidenz von Zwischenblutungen ging unter E2/NOMAC von 31% in Zyklus 1 auf 14% in Zyklus 13 zurück.

Die Abbruchblutung blieb unter E2V/DNG vom 1. bis zum 7. Einnahmemonat bei etwa 20% der Frauen aus (im Vergleich dazu unter EE/LNG bei ca. 7%), doch hatten nur wenige Frauen (3,25%) nie eine Abbruchblutung. Unter E2/NOMAC blieb die Abbruchblutung im 4. Zyklus bei 21% und im 12. Zyklus bei 31% aus. Bei 43% der Frauen unter E2/NOMAC blieb die Abbruchblutung nie und bei weiteren 21% nur einmal aus.

Nebenwirkungen

Obwohl für E2/NOMAC und E2V/DNG keine direkten Vergleichsstudien vorliegen, zeigen die jeweiligen Phase-III-Studien, dass sich beide Präparate hinsichtlich allgemeiner Verträglichkeit und unspezifischer Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Mastodynien, Nausea, Akne (E2/NOMAC 3,3% versus E2V/DNG 2,6%), Gewichtszunahme (1,4% versus 1,5%) oder Stimmungsveränderungen ähnlich verhalten und den Vergleichspräparaten mit EE/LNG respektive EE/DRSP nicht unterlegen waren. Bei E2/NOMAC ist zu vermerken, dass knapp 20% der Probandinnen einen positiven Effekt auf die Haut angaben (11).

Unter E2/NOMAC wurde über zwei Jahre keine Veränderung der Knochendichte beobachtet (19). Für E2V/DNG darf aufgrund von preliminären Daten mit spinalen BMD (Bone Mineral Density)-Messungen

und Bestimmung von Knochenmarkern über 6 Monate ebenfalls von einem neutralen Einfluss auf das Skelett ausgegangen werden (20).

Vaskuläre Risiken

Bei E2/NOMAC und E2V/DNG wurden keine potenziell ungünstigen Veränderungen des Kohlehydrat- und des Lipidstoffwechsels gefunden. Für beide E2-COC lassen die Surrogatparameter ein geringeres Risiko für das kardiovaskuläre System und für VTE als bei den EE-Pillen erhoffen. Insgesamt sprechen die unter beiden E2-COC gemessenen Gerinnungsparameter für ein geringeres VTE-Risiko als unter EE-COC (siehe oben). Nach den vorläufigen Daten könnte E2/NOMAC etwas günstiger als E2V/DNG abschneiden, doch liegen keine Kopf-zu-Kopf-Studien vor. In den bisher durchgeführten klinischen Studien trat unter E2/NOMAC keine VTE auf; unter E2V/DNG wurde ein Fall und unter dem Vergleichspräparat EE/DROSP ebenfalls ein Fall gemeldet. Doch muss betont werden, dass noch keine epidemiologischen Studien zu den vaskulären Risiken von E2/NOMAC und E2V/DNG vorliegen.

Zusammenfassung

Die beiden Estradiol-(E2)-Pillen Qlaira® und Zoely® weisen *beide einen sicheren Pearl-Index von 0,34 respektive 0,38, ein stabiles Blutungsmuster und eine gute Verträglichkeit* auf. Qlaira® und Zoely® führen mit 18 bis 31% häufiger als klassische COC mit EE zu einem Ausfall der Abbruchblutung, was viele Frauen als positiv einstufen. Die Anwenderinnen sollten auf einen möglichen Ausfall der Abbruchblutung aufmerksam gemacht werden. Zoely® ist zurzeit das einzige 1-Phasen-Präparat mit Estradiol. Einnahmefehler wirken sich bei 1-Phasen-Präparaten geringer aus als bei Mehr-Phasen-Präparaten.

Die beiden neuen E2-Pillen scheinen eine *geringere Leberenzyminduktion* und damit eine geringere Wirkung auf die klinisch relevanten Leberparameter inklusive der Hämostasefaktoren aufzuweisen als die klassischen EE-Pillen. Von den Surrogatparametern her sollten sich daher die beiden neuen E2-Präparate metabolisch, kardiovaskulär und hämostatisch günstiger als die klassischen Ethinylestradiol-(EE)-Präparate verhalten.

Aus den vorhandenen klinischen Daten lassen sich für die neuen E2-Präparate aber weder relative Risiken errechnen noch Rückschlüsse auf das Verhalten in der klinischen Praxis ziehen, sodass insbesondere die ab der Markteinführung gemeldete VTE-Inzidenz genau verfolgt werden muss. Bis diese Daten vorliegen, darf nicht von einem geringeren VTE-Risiko als bei klassischen Pillen mit LNG/EE ausgegangen werden, sodass auch für E2-COC die gleichen Vorsichtsmassnahmen und die gleichen Kontraindikationen wie für die EE-COC gelten. Es darf

nicht wie nach der Markteinführung bestimmter älterer EE-Pillen zu einem «Selection-Bias» kommen, indem Risikopatientinnen gezielt die neuen E2-Präparate verschrieben werden. Das würde einzig die Erfahrungsdaten nach der Markteinführung verfälschen. ■



Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser
Prof. emeritus für Gynäkologische
Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin der Universität Bern
4052 Basel
E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

Interessenkonflikte: Im Zusammenhang mit diesem Artikel bestehen keine Interessenkonflikte.

Quellen:

1. Merki-Field GS, Bitzer E, Seydoux J, Birkhäuser M.: Expertenbrief Nr. 35 (aktualisierte Version vom Juni 2013) zum Thromboembolierisiko unter hormonaler Kontrazeption. http://sggg.ch/files/fckupload/file/2_Fachpersonen/Expertenbriefe/deutsch/35_Expertenbrief_2013.pdf
2. Sitruk-Ware R.: New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 169–78.
3. Stumpf PG.: Pharmacokinetics of estrogen. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 9S–14S.
4. Hirvonen E, Allonen H, Anttila M et al.: Oral contraceptive containing natural estradiol for premenopausal women. *Maturitas* 1995; 21: 27–32.
5. Ruan X, Seeger H, Mueck AO.: The pharmacology of dienogest. *Maturitas* 2012; 71: 337–44.
6. Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M.: Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive. *Clin Drug Invest* 2011; 31: 573–84.
7. Birkhäuser M, Hadji P, Mueck OA et al. aus dem Zürcher Gesprächskreis: Pharmakologischer Vergleich von Dienogest und Nomegestrolacetat. *Frauenarzt* 2012; 53: 1072–73.
8. Parke et al.: *Obstet Gynecol* 2008; 111 (4 Suppl.): 12–13S (poster presentation).
9. Ruan X, Seeger H, Mueck AO.: The pharmacology of nomegestrol acetate. *Maturitas* 2012; 71: 345–53.
10. Agren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K et al.: Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-Oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Europ J Contracep & Reprod Health Care* 2011; 16: 444–57.
11. Mansour D, Verhoefen C, Sommer W et al.: Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-Oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Europ J Contracep & Reprod Health Care* 2011; 16: 430–43.
12. Merki-Field G.: Kontrazeption mit natürlichen Östrogenen. *J Gynäkol Endokrinol* 2013; 23(3): 10–13.
13. Foth D, Römer T, Ahrendt H-J.: Hormonelle Kontrazeption mit östradiolhaltigen Kombinationspräparaten. *Gynäkologische Endokrinologie* 2013; 3: 162–67.
14. Ahrendt HJ, Makalová D, Parke S, et al.: Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinylestradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80: 436–44.

Merkmale

- **Die beiden neuen kombinierten, oralen Kontrazeptiva (COC)** mit natürlichem Estradiol, Qlaira® und Zoely®, besitzen eine hohe kontrazeptive Sicherheit und eine gute Zykluskontrolle.
- **Qlaira® ist als einziges COC** zur Behandlung von Hypermenorrhöen zugelassen.
- **Durch die kürzeren pillenfreien Intervalle** werden bei Qlaira® und Zoely® Auftreten und Intensität von Estrogen-Entzugssymptomen vermindert.
- **Die beiden neuen E2-Pillen** könnten aufgrund von Surrogatparametern ein geringeres VTE-Risiko besitzen als klassische Pillen mit EE. Jedoch liegen noch keine epidemiologischen Studien vor, welche diese bisher allein auf Laborwerten beruhenden Annahmen zum kardiovaskulären und VTE-Risiko bestätigen.
- **Deshalb gelten bis auf Weiteres** die gleichen Vorsichtsmassnahmen, Risikofaktoren und Kontraindikationen wie für die klassischen COC mit EE. Aus dem gleichen Grunde ist es bis zum Vorliegen neuer Daten auch nicht gerechtfertigt, Problem- und Risikopatientinnen bevorzugt mit Qlaira® oder Zoely® zu behandeln. Das gilt insbesondere auch für Frauen mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und VTE.

15. Fraser IS, Jensen J, Schaeffers M, et al.: Normalization of blood loss in women with heavy menstrual bleeding treated with an oral contraceptive containing estradiol valerate/dienogest. *Contraception* 2012; 86: 96–101.
16. Fraser IS, Römer T, Parke S, et al.: Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, doubleblind Phase III trial. *Hum Reprod* 2011; 26: 2698–2708.
17. Frusetti F, Trémollières F, Bitzer J.: An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 400–08.
18. Palacios S, Wildt L, Parke S, et al.: Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate/dienogest): a Phase III trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149: 57–62.
19. Sørđal T, Grob O, Verhoefen C.: Effects on bone mineral density of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate/17β-estradiol in comparison to levonorgestrel/ethinylestradiol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 1279–85.
20. Di Carlo C, Gargano V, Sparice S et al.: Short-term effects of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest on bone metabolism and bone mineral density: An observational, preliminary study. *Eur J Contracep Reprod Health Care* 2013; 18: 388–393.