

Besser und sicherer?

Pille mit natürlichem Östradiol

Von den Surrogatparametern her sollten die beiden neuen E2-Präparate QLAIIRA® und ZOELY® metabolisch, kardiovaskulär und haemostatisch günstiger als die alten EE-Präparate sein. 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 VTE-Inzidenz ab der Markteinführung 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 älterer EE-Pillen zu einem „Selection-Bias“ kommen, indem gezielt die neuen E2-Präparate Risikopatientinnen verschrieben werden. Dies würde einzig die Erfahrungsdaten nach der Markteinführung verfälschen.

+ Selon des données de laboratoire, les deux pilules contraceptives nouvelles à Estradiol (E2) QLAIIRA® et ZOELY® devraient être plus favorables quant aux effets secondaires métaboliques, cardiovasculaires et hémostatiques que les anciennes pilules à Ethinylestradiol (EE). Cependant, les études cliniques disponibles ne permettent ni de calculer les risques relatifs ni de déduire le comportement dans l'utilisation clinique courante. Par conséquent, jusqu'à ce que nous disposions de données épidémiologiques valables, il faut se tenir, aussi pour les nouvelles pilules contraceptives à E2, aux mêmes mesures de sécurité et aux mêmes contre-indications que nous utilisons pour les pilules classiques à EE. Il faut éviter un biais de sélection provenant d'une prescription préférentielle des nouvelles pilules à des patientes à risque comme cela a été le cas lors de l'introduction d'anciennes pilules à EE: la conséquence en serait des données d'expérience faussées après l'introduction sur le marché.

Warum natürliches Estradiol anstelle von Ethinylestradiol?

Kombinierte orale Kontrazeptiva (COC) bestehen aus einer Estrogen- und einer Gestagen-Komponente. Die kontrazeptive Sicherheit ist durch das Gestagen allein garantiert (siehe Gestagen-Monopräparate). Die Estrogenkomponente wird dazu benötigt, Estrogenmangelsymp-



Prof. Dr. med.
Martin Birkhäuser
Basel

tome zu vermeiden und das Blutungsmuster zu regulieren. Estrogene verstärken aber auch die kontrazeptive Wirkung. Seit 50 Jahren wurden zahlreiche Gestagene mit unterschiedlichen Partialwirkungen eingeführt (1). Die Estrogenkomponente blieb in Europa bis vor kurzem auf das synthetische Ethinyl-Estradiol (EE) beschränkt, das im Gegensatz zu den natürlichen Estrogenen eine gute Bioverfügbarkeit (38–48%) besitzt (2). Orales EE hat aber eine stärkere Wirkung auf den Leberstoffwechsel als orales 17-beta-Estradiol (E2) und deshalb ein höheres Potential für Nebenwirkungen, v.a. für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE).

Durch die Senkung der EE-Dosis von $\geq 50\mu\text{g}$ auf $\leq 30\mu\text{g}$ nahm das VTE-Risiko signifikant ab. Leider führte die weitere Senkung von EE bis auf $15\mu\text{g}$ zu vermehrter Zyklusinstabilität mit Spotting und Durchbruchblutungen. Diese sind bei COC mit $15\mu\text{g}$ EE deutlich höher als bei COC mit $20\mu\text{g}$ EE. Eine Dosisenkung unter $20\mu\text{g}$ EE führte daher zu einer schlechteren Akzeptanz mit unkontrolliertem Absetzen. Deshalb wurde in neuen COC zur weiteren Risikosenkung EE durch natürliches 17beta-Estradiol (E2) als mikronisiertes E2 oder Estradiol-Valerat (E2V) ersetzt.

In der Schweiz sind 2 COC mit E2 zugelassen: Qlaira® (E2V+Dienogest=DNG) und Zoely® (E2+Nomegestrol-Acetat=NOMAC), wobei anders als in der EU Zoely® nur für Frauen ab 18 Jahren zugelassen ist. Diese Zulassungseinschränkung fehlt bei Qlaira®.

Die Estrogenkomponente der neuen COC

17-beta-E2 ist das potenteste natürliche Estrogen. Exogen wurde es bisher in COC nicht verwendet, da bei oraler Gabe die Bioverfügbarkeit nur 5% beträgt. Um diese zu verbessern, muss natürliches E2 entweder mikronisiert oder als Valerat-Ester (E2V) verabreicht werden. Zoely® enthält mikronisiertes E2 als Hemihydrat, Qlaira® E2V. Die estrogene Wirkung und die Pharmakokinetik von E2 und E2V sind bis

auf die leicht unterschiedlichen Halbwertszeiten gleich, da E2V in Magendarmtrakt und Leber rasch in E2 umgewandelt wird (2). Trotz kurzer Halbwertszeit von E2 (circa 20 Min.) und E2V (ca. 90 Min.) kann die komplette Eliminierung von E2 wegen des entero-hepatischen 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 über 24 Std. relativ stabil. Wegen des höheren Molekulargewichts entsprechen 2 mg E2V in ihrer biologischen Aktivität 1,6–1,8 mg mikronisiertem E2 (2).

Je nach Zielorgan liegt die Äquivalenzdosis von 2mg E2 zwischen 4–20 µg EE. Für die Nebenwirkung relevant ist die im Vergleich zu EE geringere Wirkung von E2 auf metabolische und hepatische Parameter: E2 stimuliert die Synthese hepatischer Proteine wie Lipide, Sexual-Hormon-bindendem Globulin (SHBG), Angiotensinogen und vor allem Gerinnungsfaktoren signifikant weniger als EE (2). 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 Gestagenkomponente beeinflusst.

Die Gestagenkomponente der neuen COC

Dienogest (3, 4)

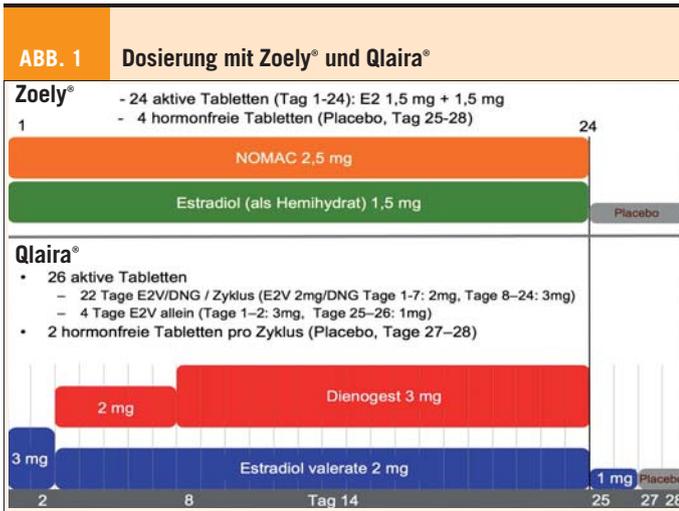
Dienogest (DNG) ist ein 19-Nortestosteron-Derivat, das in der C-17-Position anstelle der Ethinyl- eine Cyanomethylgruppe besitzt. Deswegen könnte DNG eine geringere hepatische Stimulation hervorrufen als klassische C-19-Nortestosteron-Derivate. Zudem besitzt DNG eine Doppelbindung im steroidal B-Ring. Dies ergibt zusammen mit der Doppelbindung im A-Ring eine sog. „konjugierte Doppelbindung“. Dadurch erhält DNG eine hohe gestagene Potenz. Diese erklärt die grosse Zyklusstabilität, wenn DNG zusammen mit EE oder E2V eingesetzt wird. Gemeinsam mit den andern C-19-Nortestosteron-Derivaten besitzt DNG eine hohe Bioverfügbarkeit von über 90% und eine kurze Eliminationshalbwertszeit von circa 10 Std. Somit kann sich DNG nicht akkumulieren.

Andererseits besitzt DNG im Gegensatz zu klassischen 19-Nortestosteron-Derivaten typische Eigenschaften von Progesteron-Derivaten wie das Fehlen einer Wirkung auf das kardiovaskuläre System und einen antiandrogenen Effekt, der durch das Fehlen einer Bindung an SHBG noch verstärkt wird.

TAB. 1 Wirkung auf Marker der Hämostase: Vergleich DNG/E2V versus LNG/EE *

Parameter (Normalbereich, Einheit)	Absolute Werte bei Zyklus 3 (Mittel ± SD)	Absolute Werte bei Zyklus 3 (Mittel ± SD)	Intra-individuelle absolute Veränder., basal zu Zyklus 3 (Mittel ± SD)	Intra-individuelle absolute Veränder., basal zu Zyklus 3 (Mittel ± SD)	Mittel der individuellen relativen Veränder., basal zu Zyklus 3 (%)	Mittel der individuellen relativen Veränder., basal zu Zyklus 3 (%)
	DNG/E2V	LNG/EE	DNG/E2V	LNG/EE	DNG/E2V	LNG/EE
Koagulatorisch						
Fibrinogen (1.8–3.5 g/l)	3.7 ± 1.1	4.2 ± 1.1	0.3 ± 1.5	0.8 ± 1.1	19.1	29.5
Faktor VII Aktivität (VIIc) (70–120%)	106 ± 1	110 ± 18	2 ± 17	7 ± 14	4.0	7.9
Faktor VIII Aktivität (VIIIc) (70–150%)	88 ± 20	91 ± 15	-1 ± 13	3 ± 12	-0.9	5.1
Prothrombin Fragment 1 + 2	0.18 ± 0.1	0.21 ± 0.1	0.00 ± 0.1	0.02 ± 0.2	2.56	35.7
Antikoagulatorisch						
Antithrombin III Aktivität (75–125%)	96 ± 8	95 ± 9	-0.3 ± 7	-3 ± 7	0.1	-2.7
Protein C Aktivität (70–150%)	111 ± 17	118 ± 19	-2 ± 14	6 ± 14	-0.5	6.2
Protein S Aktivität (52–118%)	106 ± 10	102 ± 21	5 ± 11	0.8 ± 21	6.3	0.2
APC Resistenz (2–5 Einheit: [Ratio])	3 ± 0.5	3 ± 0.5	-0.04 ± 0.3	-0.08 ± 0.4	-0.9	-1.9
APC Sensitivität (0.9–2.2 Einheit: [Ratio])	2.2 ± 0.9	2.4 ± 0.9	0.1 ± 0.4	0.6 ± 0.7	7.7*	39.3

* Veränderung von Surrogatmarkern der Koagulation, der Fibrinolyse und der Untersuchung der Thrombocytenaggregation zwischen Basalwert (Tag 2, Zyklus 1) und Behandlungsende (Tag 19, Zyklus 3) (nach 3, 4)



Da DNG keine antiestrogene und nur eine schwache antigonadotropine Aktivität besitzt, antagonisiert es die günstigen Estrogenwirkungen nicht. Dies ist vor allem für die Gesamtbilanz im Einsatz mit E2 als COC wichtig. Nach kleineren Studien führen hohe DNG-Dosen zu einer signifikanten Größenreduktion der Brust und zu einem Rückgang mastopathischer Veränderungen, was als günstig anzusehen ist. Dazu stimuliert DNG die Bildung potentiell genotoxischer Estrogenmetaboliten nicht. DNG hat auch keine glucocorticoiden oder antimineralocorticoiden Partialwirkungen.

Eine offene randomisierte Studie verglich den hämostatischen Effekt der Kombination von DNG/E2V mit einem klassischen COC mit Levonorgestrel (LNG) und EE (150/30 µg; Microgynon 30®) (Tab. 1) (3, 4). Ausser beim Prothrombin-Fragment 1 + 2 und bei der APC-Sensitivität waren die Veränderungen nicht signifikant. Diese dennoch insgesamt leicht günstigeren hämostatischen Faktoren waren bei einem 500mal kleineren Effekt von E2 auf hepatische Faktoren im Vergleich zu EE zu erwarten. Auch der signifikante Unterschied bei den D-Dimeren (5), wo der Anstieg unter DNG/E2V 63% und unter LNG/EE 112% betrug (p=0,01), spricht für ein geringeres VTE-Risiko. Klinische randomisierte Studien (RCT) mit den Endpunkten Stoffwechsel, kardiovaskuläres System, Brust und VTE-Inzidenz sind jedoch noch ausstehend.

NOMAC (6, 7)

Nomegestrol-Acetat (NOMAC) ist ein 19-Norprogesteron-Derivat. Die meisten Daten zu NOMAC liegen für die Kombination mit E2 vor (2,5mg NOMAC+1,5mg E2, Zoely®) (Abb. 1). Wie Dienogest besitzt auch NOMAC eine „konjugierte Doppelbindung“ über die Ringe A und B und somit ebenfalls eine hohe gestagene Potenz. Im Gegensatz zu DNG hat NOMAC eine lange Halb-

wertszeit von rund 50 Std., sodass die kontrazeptive Wirkung von NOMAC auch beim Auslassen von Tabletten gewährleistet ist. Dazu trägt auch die starke antigonadotropine ovulationshemmende Wirkung einer Dosierung von ≥ 1,5mg/Tag bei. Andererseits ist bei der langen Eliminationshalbwertszeit bei herabgesetzter Leberfunktion eine Akkumulierung nicht ausgeschlossen.

Auch NOMAC/E2 verfügt über eine günstige Estrogenwirkung: NOMAC ist schwach antiandrogen und bindet sich weder an Estrogen- noch an Glucocorticoid- noch an Mineralocorticoid-Rezeptoren. Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel bleiben durch NOMAC weitgehend unbeeinflusst (7). Wie natürliches Progesteron, aber im Gegensatz zu einigen synthetischen Gestagenen, scheint NOMAC die Proliferation von Brustkrebszellen nicht zu stimulieren.

Die Wirkung auf die Hämostase (Tab. 2) (6-8) wurde in einem offenen RCT zwischen NOMAC/E2 (2,5 mg/1,5 mg) und LNG/EE (150 µg/30 µg, Microgynon 30®) über 6 Monate verglichen (Tab. 2) (7). NOMAC/E2 hatte einen geringeren Effekt auf Gerinnungsparameter als LNG/EE, der bei Faktor II (p<0,05), beim freien Protein S (p<0,05) sowie bei den Prothrombin-Fragmenten 1+2, der aPTT-basierten APC-Sensitivitäts-Ratio, und beim Faktor VIIa signifikant war (in Tab. 2 nicht gezeigt). Die Resultate der D-Dimere fielen bei NOMAC ab, erlaubten aber keine zuverlässige Aussage (in beiden Gruppen mehr als 50% der Werte unterhalb der Nachweisgrenze). Somit beeinflusst auch NOMAC/E2 das Gerinnungssystem weniger als LNG/EE. Nach vorläufigen Daten bei total 4000 Frauen kann eine gute Langzeitverträglichkeit erwartet werden, doch fehlt auch bei NOMAC/E2 die klinische Bestätigung durch RCTs mit dem Endpunkt Sicherheit und VTE-Inzidenz.

TAB. 2 Wirkung auf Marker der Hämostase: Vergleich NOMAC/E2 versus LNG/EE (nach 5-7)			
Surrogat-Marker (mittlere Veränderung±SEM)	NOMAC/E2 (n=45)	LNG/EE (n=45)	p-Wert
Koagulatorisch			
Fibrinogen g/l	0,08 ± 0,09	0,34 ± 0,09	p=0,112
Faktor II, %	4,49 ± 1,27	9,16 ± 1,74	p<0,05
Faktor VIII %	6,47 ± 3,42	6,93 ± 3,60	p=0,936
Freies Protein S, %	4,38 ± 1,17	9,02 ± 1,31	p<0,05
Protein S Aktivität, %	5,09 ± 1,61	7,29 ± 2,52	p=0,237
TFPI, ng/ml	-1,87 ± 0,27	-2,69 ± 0,30	p=0,102
Fibrinolyse			
Plasminogen, %	5,8 ± 1,2	30,0 ± 1,9	p<0,0001
PAI-1, ng/ml (70–150%)	-3,08 ± 1,60	-0,8 ± 2,0	p<0,001
Thrombocyten Aggregation			
Collagen 1microg/ml, %	2,2 ± 2,5	0,8 ± 2,0	p=0,399
U46619 1microM, %	0,0 ± 2,1	-1,8 ± 2,8	p=0,651
Arachidonic Acid 1mM, %	2,7 ± 3,1	-7,4 ± 3,7	p=0,426
ADP 2 microM, %	-2,0 ± 2,7	-0,4 ± 2,5	p=0,703
ADP 5 microM, %	2,1 ± 1,7	0,4 ± 1,5	p=0,637
E2 = 17beta-Estradiol; EE=Ethinyl-Estradiol; SEM= standard error of mean; NOMAC = Nomegestrol-Acetat; LNG=Levonorgestrel; ADP = Adenosin-Diphosphat; PAI = Plasminogen Aktivator Inhibitor 1; TFPI = Tissue Factor Pathway Inhibitor			

TAB. 3 Kontrazeptive Sicherheit unter NOMAC/E2 und DNG/E2V	
Pearl-Index NOMAC/E2:	
- Nomac/E2 (Zoely®)	0,38
- DRSP/EE (Yasmin®)	0,81
Pearl-Index DNG/E2V (Qlaira®)	
- unkorrigiert	0,73
- korrigiert	0,34
(nach Mansour D. et al. EJOB 2011, 16:430-443; Palacios S. et al. EJOB 149, 2010:57-62; Frusetti F et al. Gyn. Endocrin 2012, 28: 400-408)	

Provisorischer Vergleich der beiden Präparate (NOMAC/E2 und DNG/E2V)

Kontrazeptive Sicherheit:

Beide Präparate weisen einen sicheren Pearl-Index auf (Tab. 3). In zwei offenen RCTs (Phase 3) mit 1560 resp. 1750 gesunden Teilnehmerinnen wurde NOMAC/E2 (2,5 mg/1,5 mg über 24/Tage, Abb. 1) mit Drospirenon (DRSP)/EE (3 mg/30 µg über 21 Tage) verglichen. Der Pearl-Index betrug für NOMAC/E2 0,38, für DRSP/EE 0,81 (8). Für DNG/ E2V liegt der Pearl-Index (RCT Phase 3 bei 2266 Frauen) im selben Bereich (Tab. 3) (9). Allerdings könnten sich bei DNG/ E2V Einnahmefehler wegen der kurzen Halbwertszeit von DNG und des anspruchsvolleren Einnahmeschemas mit 4 verschiedenen Phasen verhängnisvoller auswirken als bei NOMAC/E2, bei dessen langer Halbwertszeit und der deutlich stärkeren Gonadotropinsuppression auch 2 vergessene Tabletten an den Tagen 8–17 nicht zu Schwangerschaften geführt hatten (9).

Blutungsmuster:

Das im Vergleich zu DRSP/EE stabile Blutungsmuster konnte bei DNG/E2V durch eine Estrogendominanz zu Beginn und eine Gestagendominanz gegen Abschluss des Zyklus erreicht werden wogegen für NOMAC/E2 ein monophasisches Behandlungsschema für eine gleich gute Zyklusstabilität ausreicht (Abb. 1) (9). Insbesondere schwere Menstruationsblutungen sind unter beiden E2-COC seltener (Resultate vor Publikation).

Nebenwirkungen:

Obwohl für NOMAC/E2 und DNG/E2V keine Kopf-zu-Kopf-Studie vorliegt, zeigen die Phase 3-Studien, dass beide Präparate hinsichtlich allgemeiner Verträglichkeit und unspezifischen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Mastodynien, Nausea, Akne, Gewichtszunahme oder Stimmungsveränderungen vergleichbar und Vergleichspräparaten mit EE/LNG nicht unterlegen waren.

Risiken:

Für beide E2-COC lassen die Surrogatparameter ein geringeres Risiko für das kardiovaskuläre System und VTE als bei den EE-Pillen erhoffen. Nach den Labordaten könnte NOMAC/E2 etwas günstiger als DNG/E2V abschneiden, doch liegen auch für Surrogatparameter keine Kopf-zu-Kopf-Studien vor. Bei den bisherigen klinischen Studien trat unter NOMAC/E2 kein VTE ein, unter DROSP/EE ein Fall und unter DNG/E2V ebenfalls ein Fall.

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser

Gartenstrasse 67, 4052 Basel
martin.birkhaeuser@balcab.ch

Danksagung: Der Autor dankt Frau PD Dr. med. Gabriele Merki, Leiterin Kontrazeption und Adoleszenz der Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Universitätsspital Zürich, für die Zurverfügungstellung der Tabellen 1 und 2.

Literatur:

- Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. Hum Reprod Update 2006;12:169–178.
- Stumpf PG. Pharmacokinetics of estrogen. Obstet Gynecol 1990; 75: 9S–14S
- Ruan X, H. Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. Maturitas 2012; 71: 337–344.
- 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.
- Parke et al. Obstet Gynecol 2008; 111 (4 Suppl.): 12–13S (poster presentation)
- Ruan X, H. Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of nomegestrol acetate. Maturitas 2012; 71: 345–353.
- Agren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K et al. Effects of a monophasic combined-oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, December 2011; 16: 444–457.
- Mansour D, Verhoeven C, Sommer W et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, December 2011; 16: 430–443
- Frusetti F, Trémollières F and Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. Gynecological Endocrinology, 2012; 28: 400–408.

Take-Home Message

- Die beiden neuen E2-Pillen QLIRA® und ZOELY® scheinen eine geringere Wirkung auf die Leberparameter als die klassischen EE-Pillen zu besitzen
- Für beide E2-Präparate darf mit zusätzlichen nicht-kontrazeptiven Nutzen gerechnet werden
- Epidemiologische Studien zur Sicherung dieser Annahmen fehlen aber noch
- Somit gelten für E2-Pillen bis auf weiteres die gleichen Risikofaktoren und Kontraindikationen wie für die klassischen EE-Pillen

Message à retenir

- Il semble que les deux pilules nouvelles à E2, QLIRA® et ZOELY®, possèdent un effet moindre sur les paramètres hépatiques que les pilules classiques à EE
- Pour les deux préparations à E2, on peut s'attendre à des bénéfices additionnels non-contraceptifs
- Cependant, les études épidémiologiques qui pourraient confirmer ces hypothèses ne sont pas encore disponibles
- Pour cette raison, il faut respecter, pour les pilules à E2, jusqu'à l'arrivée de ces données les mêmes facteurs de risque et les mêmes contre-indications que pour les pilules classiques à EE