Neuentwicklungen bei der „Pille“

Der lange Weg zum natürlichem Estrogen

BERND KLEINE-GUNK

© Kate Shephard / iStockphoto.com

Es heißt salopp „die Pille“, aber dieser verallgemeinernde Singular wird dem modernen oralen Kontrazeptivum längst nicht mehr gerecht. Ob Mini, Mikro, Langzyklus oder Zusatznutzen – die Schlagwortliste bei der Auswahl des geeigneten Präparats wächst. Neu in dieser Aufstellung: das natürliche Estrogen.

In der gut fünfzigjährigen Geschichte der oralen Kontrazeptiva (OC) hat sich im Laufe der Jahre viel verändert. Eines ist jedoch stets gleich geblieben: Das „Pillenestrogen“ war – bis auf wenige historische Ausnahmen – stets das Ethinyl-estradiol (EE). Durch das Anfügen des Ethinylrestes wird der schnelle Abbau des Estradiols in der Leber verhindert. Das hat gleichbleibende Serumspiegel zur Folge, was wiederum für die Zyklusstabilität von großer Bedeutung ist. Gleichzeitig belastet das EE aber auch die Leber stärker als das 17- β -Estradiol (E2): Insbesondere die Synthese von hepatischen Gerinnungsfaktoren wird induziert. Auch wenn in den letzten Jahren immer wieder unterschiedliche Gestagene mit dem erhöhten Thromboserisiko unter OCs in Verbindung gebracht worden sind, so ist es doch in erster Linie das EE, das für die thrombogene Potenz der Pille verantwortlich ist. Durch die konsequente Senkung der EE-Dosis konnte dieses Risiko in den letzten Jahren weiter reduziert werden. Allerdings ist diese Möglichkeit inzwischen ausgereizt, da EE-Konzentration unter 20 μ g oral keinen stabilen Zyklus mehr gewährleisten können.

Schon früh war es daher der Traum der Pharmakologen, OCs mit natürlichem, also 17- β -Estradiol, zu konzipieren. Das Problem war dabei stets die Aufrechterhaltung der Serumspiegel und damit der Zyklusstabilität. Im Jahr 2009 gelang es erstmals, eine Pille aus natürlichem Estrogen und Drospirenon (Qlaira®) auf den Markt zu bringen. Jedoch musste dazu ein relativ kompliziertes 4-Phasen-Präparat

entwickelt werden, das auf Einnahmefehler der Anwenderinnen entsprechend empfindlich reagiert.

Seit Anfang des Jahres gibt es nun auch eine monophasische Kombinationspille mit natürlichem Estradiol (Zoely®). Möglich gemacht wurde diese Entwicklung durch ein neuartiges Gestagen, das Nomegestrolacetat (NOMAC). NOMAC ist ein 19-Norprogesteronderivat, das eine lange Halbwertszeit von 50 Stunden besitzt. Seine gleichmäßige Wirkung auf das Endometrium sorgt dafür, die E2-Effekte auf die Gebärmutter Schleimhaut und damit den Zyklus zu stabilisieren. Angeboten wird die E2/NOMAC-Kombination in einem 24/4 Schema, das sich in den letzten Jahren immer mehr durchgesetzt hat. Die Verkürzung des einnahmefreien Intervalls verbessert nicht nur zyklusabhängige Beschwerden, sondern erhöht auch die kontrazeptive Sicherheit. In der SAMBA-Studie wurde Zoely® über 13 Behandlungszyklen an 2.116 Probandinnen gegen ein orales Kontrazeptivum mit EE und Drospirenon getestet. Die Frauen in der Zoely®-Gruppe durften die Pille pro Zyklus einmal, in der Einnahmewoche zwischen Tag 8 und 17 sogar zweimal vergessen, ohne dass sie zusätzliche Verhütungsmethoden anwenden mussten. Es kam nur zu vier Schwangerschaften, was einem Pearl-Index von 0,38 entspricht (gegenüber einem PI von 0,81 in der Kontrollgruppe). Dennoch sollte es nicht heißen: „Die Pille, die frau auch mal vergessen kann“.

Was bei der Studie ebenfalls auffiel war eine relativ hohe Rate an amenorrhöischen Zyklen (ca. 10%) bei den Zoely®-

Anwenderinnen. In der Studienauswertung wurden diese „silent menstruations“ meist als „unerwünschte Ereignisse“ registriert. Allerdings ist dies wohl eher eine Frage des vorherigen Arzt-Patienten-Gesprächs. Viele Anwenderinnen schätzen durchaus die geringere Blutungszeit oder das völlige Ausbleiben von Entzugsblutungen unter OC-Einnahme. Bereits jetzt zeichnet sich ab, dass das Präparat mit diesem Blutungsverhalten in Zukunft eine ideale Pille für Langzyklen sein könnte. Eine Therapieoption, die – natürlich „off-label“ – aufgrund der monophasischen Zusammensetzung schon jetzt möglich ist.

Der Vorteil von Kombinationspräparaten mit natürlichem Estrogen liegt aber in seiner Stoffwechselneutralität. Auch hier geben die Einführungsstudien Grund zum Optimismus. Im Vergleich zu einer klassischen levornorgestrelhaltigen Mikropille zeigt die NOMAC/E2-Kombination signifikant günstigere Effekte auf den HDL/LDL-Quotienten, die Glukose- und Insulinspiegel sowie vor allem auf die Marker des Hämostase-Stoffwechsels.

Es ist nun die Aufgabe künftiger Untersuchungen, zu belegen, dass diese günstige Beeinflussung laborchemischer Surrogatparameter auch mit einer signifikanten Reduktion klinischer Endpunkte, vor allem im Bereich des Embolie- und Thromboserisikos einhergeht. Bis dahin gelten für die Verordnung des neuen Kontrazeptivums selbstverständlich die gleichen Richtlinien und Kontraindikationen wie für klassische EE-haltige Pillen.

Prof. Dr. med. Bernd Kleine-Gunk