

Aktuelles

Transdermale Kontrazeption der neuen Generation

D. M. Gruber

Im Jahre 2003 wurde in Österreich das erste transdermale System zur hormonellen Verhütung auf den Markt gebracht. Seitdem sind 12 Jahre vergangen, bis eine Weiterentwicklung auf diesem Gebiet Marktreife erlangte. Das weiterentwickelte Verhütungspflaster zeichnet sich durch eine Dosisreduktion von Ethinylestradiol in Kombination mit dem Gestagen Gestoden (GSD) aus und hat ein rundes, kleineres, transparentes und UV-Licht-beständiges Erscheinungsbild. Das Blutungsmuster sowie andere gynäkologisch relevante Aspekte entsprechen den bereits bekannten Daten und der bereinigte europäische Pearl-Index liegt bei 0,4. Das Nebenwirkungsprofil gleicht dem, was in anderen diesbezüglichen Studien bereits beschrieben wurde, mit einem Unterschied, dass EE-assoziierte Nebenwirkungen wie Mastalgie weniger häufig auftraten im Vergleich zum höher dosierten Erstpflaster.

In diesem Artikel sollen das seit Herbst 2015 am österreichischen Markt erhältliche weiterentwickelte transdermale System zur Kontrazeption (Lisvy®) und einige der dafür durchgeführten Studien besprochen werden.

Die Fragestellung in der Weiterentwicklung war, ob auch ein niedrig dosiertes Pflaster in der Kombination mit dem Gestagen Gestoden für die Kontrazeption möglich wäre. Die Forschungsergebnisse resultierten dann darin, dass das Pflaster kleiner wurde, ein transparentes Erscheinungsbild bekam und die Matrixschicht so entwickelt wurde, dass die darin enthaltenen Substanzen trotzdem UV-Licht-beständig sind.

Die Studien, die zu allen klinischen Fragestellungen gemacht wurden, beschreiben in der Vergleichsgruppe sowohl die Ergebnisse durch Anwendung eines oralen hormonellen Kontrazeptivums als auch jene Ergebnisse des seit Jahren in Verwendung befindlichen Erstpflasters Evra®.

In einer großen offenen Multicenter-Studie wurden die Verhütungssicherheit, das Blutungsmuster und die Zykluskontrolle des niedrig dosierten Pflasters mit 0,55 mg Ethinylestradiol (EE) und 2,1 mg Gestoden (GSD) untersucht. Die systemische Exposition hierbei ist mit der eines oralen Kontrazeptivums mit 0,02 mg EE und 0,06 mg GSD bei täglicher Einnahme vergleichbar [1].

Der Studienzeitraum war für 13 Zyklen anberaumt. Das Pflaster kam für 3 Wochen mit einer Woche Pause zur Anwendung, ebenso war es mit der oralen Gabe. Das primäre Endziel dieser Studie war das Auftreten einer unerwünschten Schwangerschaft mit Ermittlung des Pearl-Index. Weiters wurde das Auftreten unerwünschter Zwischenblutungen sowohl in 90-tägigen Zeitfenstern als auch über ein Jahr ermittelt. Innerhalb von 428.521 Tagen der Pflasteranwendung traten 14 Schwangerschaften auf, wobei 5 davon auf Non-Compliance zurückzuführen waren. Gemäß der Wahrscheinlichkeitsberechnung nach Kaplan-Meier lag die danach berechnete Verhütungssicherheit nach 364 Anwendungstagen bei 98,8 %, woraus sich in dieser Studie ein bereinigter Pearl-Index von 0,81 errechnete. Eine separate Kalkulation innerhalb der europäischen Population führte zu einem bereinigten Pearl-Index von 0,4. Die Anzahl jener Probandinnen, die Zwischenblutungen und Spottings dokumentierten, nahm im Laufe des Beobachtungszeitraumes ab. Im ersten Anwendungszyklus lag diese bei 11,4 % und reduzierte sich bis zum 12. Anwendungszyklus auf 6,8 %. Nahezu alle Anwenderinnen (Range: 90,8–97,6 %) berichteten über das Eintreten einer Abbruchblutung. Die Compliance der Probandinnen war sehr hoch und lag im Durchschnitt bei 97,9 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die von den Anwenderinnen angegeben wurden, waren Kopfschmerzen

(9,5 %) und lokale Reaktionen an der Applikationsstelle (8,5 %). Es wurden keine weiteren klinisch relevanten Nebenwirkungen berichtet. Aus den Studienergebnissen schlossen die Autoren, dass das neue transdermale kontrazeptive System hochwirksam vor einer unerwünschten Schwangerschaft schützt und Zyklusstabilität gewährleistet ist.

Für die Ermittlung der niedrigstmöglichen Dosis für ein neues transdermales System wurde auch eine Studie mit verschiedenen Hormondosierungen durchgeführt [2]. In dieser Phase-IIa-Studie wurden Daten von 3 unterschiedlichen Dosierungen erhoben. Dosis Nr. 1: 0,55 mg EE/2,1 mg GSD, Dosis Nr. 2: 0,35 mg EE/0,67 mg GSD und Dosis Nr. 3: 0,275 mg EE/1,05 mg GSD. Die Studienteilnehmerinnen wurden nach Body-Mass-Index aufgeteilt (>/< BMI 30 kg/m²) und in die entsprechenden Dosierungsgruppen randomisiert. Um die ovarielle Aktivität zu beschreiben/messen, wurden ein transvaginaler Ultraschall (TVU), eine Serumöstradiol- und Progesteronbestimmung sowie eine FSH- und LH-Messung durchgeführt. Es wurden auch die Serumwerte für EE und GSD sowie für SHBG untersucht. Die Blutabnahmen und die vaginale Ultraschalluntersuchung erfolgten in den Zyklen 1–3 an bestimmten im Studienprotokoll definierten Tagen und wurden auch entsprechend ausgewertet.

In der Gruppe mit Dosis Nr. 1 konnten keine Ovulationen festgestellt werden im Unterschied zu den beiden Gruppen mit der reduzierten Dosis der Gruppe 2 (12 %) und Gruppe 3 (20 %). Bei einer Follikelgröße von < 13 mm wurde von einer effektiven Ovulationssuppression ausgegangen. In Zyklus 2 und 3 wurde eine Endometriumdicke von 4–7 mm in allen Behandlungsgruppen gemessen. Die FSH-Suppression erfolgte bis zu Werten von 1,63 U/l in der Gruppe mit Dosis 1 und lag bei den ande-

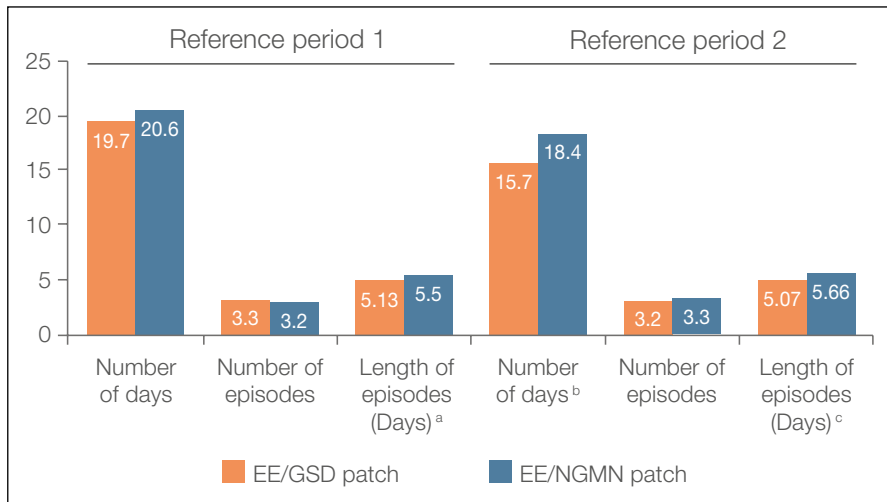


Abbildung 1: Legende bitte ergänzen.

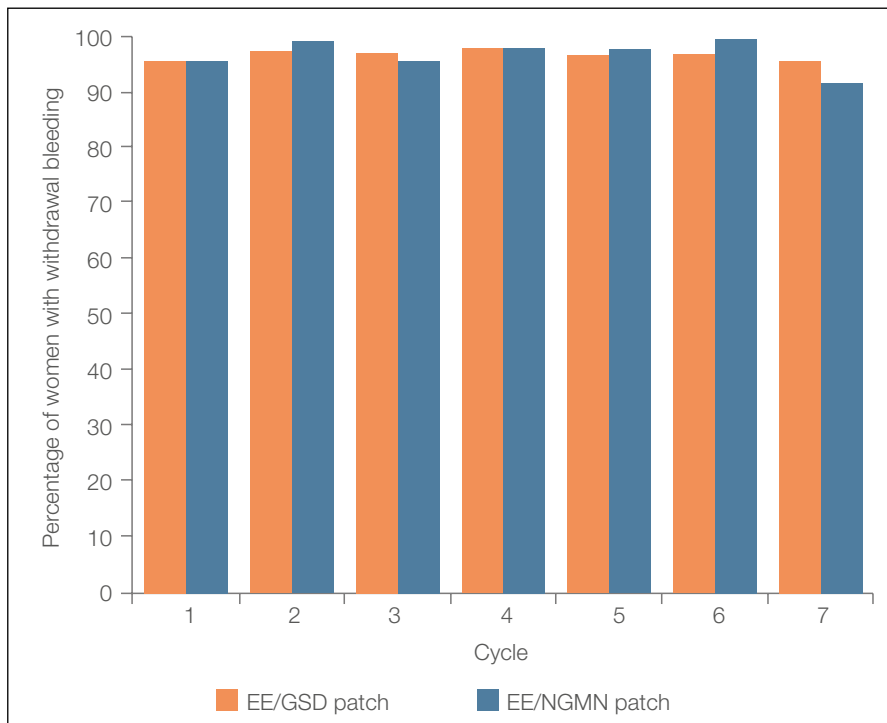


Abbildung 2: Legende bitte ergänzen.

ren Gruppen weit darüber (bis 4,5 U/l). Ähnlich verhielt sich die LH-Wert-Suppression bis zu 1,48 U/l, wobei es zu einem allmählichen Anstieg auf 6,64 U/l bis zum 28. Zyklustag kam. Bis auf eine Anwenderin war bei allen eine Progesteron-Suppression (< 5 nmol/l) zu messen. Die Östradiolwerte lagen bei allen Teilnehmerinnen der Gruppe 1 unter 0,1 nmol/l, während bei den anderen Studienteilnehmerinnen Werte über 0,1 nmol/l Östradiol gemessen wurden.

Aus den pharmakokinetischen Messungen in Zusammenschau mit dem Körpergewicht konnte eindeutig festgestellt

werden, dass die Ausscheidung von EE in einem direkten Zusammenhang mit dem Körpergewicht stand. Hinsichtlich der Empfehlung kontrazeptive Sicherheit und Körpergewicht sind die Autoren vorsichtig, denn nachdem die Gruppe der Teilnehmerinnen mit einem BMI > 30 kg/m² deutlich kleiner war, lässt sich daraus keine eindeutige Empfehlung ableiten. Das zentrale Ergebnis dieser Studien war, dass die am besten wirksame Dosis bei einem transdermalen kontrazeptiven Pflaster bei 0,55 mg Ethinylestradiol und 2,10 mg Gestoden liegt. Die zuvor bereits im Jahre 2003/2004 stattgefunden Dosisfindungsstudie in ei-

ner kleineren Gruppe an freiwilligen Probandinnen mit einer Dosierung von 0,9 mg EE und 1,9 mg GSD zeigte auch deutlich, dass sich die Reduzierung des Gestagenanteils (trotz geringer Steigerung der EE-Dosis) nachteilig auf eine effiziente Ovulationssuppression auswirkt [3]. Die Autoren schlossen aus diesem Ergebnis, dass die optimale Wirksamkeit für ein transdermales kontrazeptives System in einer Dosierung von 0,55 mg Ethinylestradiol und 2,10 mg Gestoden liegen würde.

In einer weiteren, groß angelegten, randomisierten, offenen Multicenterstudie, in die auch österreichische Daten einfließen konnten, wurden die Zyklusstabilität und das Blutungsmuster im Vergleich zum Erstpräparat Evra® untersucht [4].

Diese über 13 Zyklen durchgeführte Studie schloss Frauen mit Kontrazeptionswunsch im Alter von 18–35 Jahren ein. Studienteilnehmerinnen waren sowohl Frauen, die noch nie eine hormonelle Kontrazeption verwendeten, als auch solche, die zu Studienbeginn von einem anderen hormonellen Kontrazeptivum auf das Pflaster umgestellt wurden. Der Body-Mass-Index wurde mit 30 kg/m² limitiert. Mittels interaktiven Sprachsystems (IVR) wurde in zwei Parallelgruppen randomisiert, die entweder das zu untersuchende Pflaster mit 0,55 mg EE/2,10 mg GSD oder das Pflaster mit 0,6 mg EE/6,0 mg Norelgestromin (NGMN, Evra®) enthielten. In der Auswertung wurde ein besonderer Fokus auf das Blutungsmuster und die Zyklusstabilität gelegt. In Referenzperiode 1 war das Blutungsmuster in allen Gruppen gleich, wobei sich in Referenzperiode 2 das Blutungsmuster und das Auftreten von Zwischenblutungen zu Gunsten des Studienpflasters verbesserten (Abb. 1). Beide Studiengruppen zeigten eine ähnlich hohe Frequenz an Abbruchblutungen (p < 0,01) (Abb. 2). Diese Studie zeigte eine vergleichbar gute Zyklusstabilität wie sie auch beim bekannten, schon seit Jahren in Anwendung befindlichen transdermalen Verhütungssystem vorkommt. Der bemerkenswerte Unterschied lag allerdings darin, dass eine gute Zyklusstabilität und auch das Eintreten einer Abbruchblutung mit einer geringeren Hormondosis erreicht werden konnten. Diese Tatsache stellt einen großen Vor-

teil im Sinne einer verringerten „Hormonbelastung“ für alle Frauen dar, die sich für dieses hormonelle Verhütungsmittel entscheiden.

Die Studien, die zum neuen Verhütungspflaster gemacht wurden, haben versucht, sämtliche Fragenstellungen zu beleuchten, die für die Gesundheit und Sicherheit von Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, relevant sind. So auch die Frage, an welcher Applikationsstelle die beste bzw. geringste Resorption der Substanzen gegeben ist. In einer Untersuchung wurde nur darauf fokussiert [5]. Als günstigster Applikationsort hat sich die untere Abdominalregion erwiesen (Abb. 3).

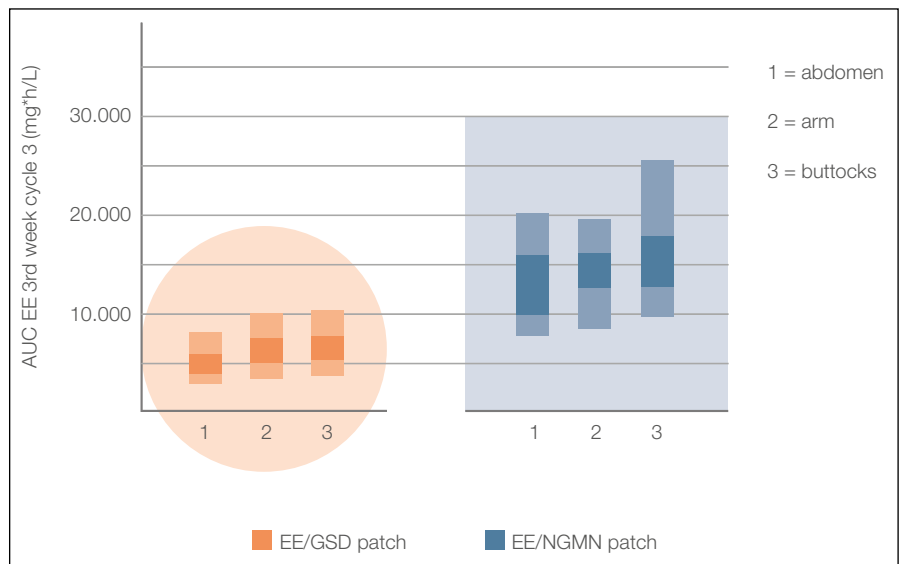


Abbildung 3: Legende bitte ergänzen.

● Zusammenfassung

Mit der Erlangung der Marktreife des neuen niedrig dosierten transdermalen Systems zur hormonellen Kontrazeption wurde ein weiterer Schritt in Richtung Anwenderfreundlichkeit und Verträglichkeit gemacht. Dies drückt sich in der Größe und Transparenz (integrierter UV-Licht-Schutz) des Pflasters sowie in einer deutlichen Dosisreduktion aus. Die kontrazeptive Sicherheit mit einem bereinigten europäischen Pearl-Index von 0,4 ist ebenso gegeben wie die Zyklusstabilität und die hohe Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Entzugsblutung im pflasterfreien Intervall.

● Interessenkonflikt

Die korrespondierende Autorin ist als Referentin für die Firma Gedeon Richter tätig.

Literatur:

1. Wiegratz I, Bassol S, Weisberg E, et al. Effect of a low-dose contraceptive patch on efficacy, bleeding pattern, and safety: a 1-year, multicenter, open-label, uncontrolled study. *Reprod Sci* 2014; 21: 1518–25.
2. Waellnitz K, Duijkers I, Klipping C, et al. A two-centre, open-label, randomised study of ovulation inhibition with three transdermal contraceptive patches, each containing different amounts of ethinyl estradiol and gestodene in healthy, young women. *J Obstet Gynaecol* 2016; 36: 106–13.
3. Heger Mahn D, Warlimont C, Faustmann T, et al. Combined ethinylestradiol/gestodene contraceptive patch: two-centre, open-label study of ovulation inhibition, acceptability and

safety over two cycles in female volunteers. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9: 173–81.

4. Gruber D, Skřivánek A, Serrani M, et al. A comparison of bleeding patterns and cycle control using two transdermal contraceptive systems: a multicenter, open-label, randomized study. *Contraception* 2015; 91: 105–12.

5. Hofmann B, Reinecke I, Schuett B, et al. Pharmacokinetic overview of ethinyl estradiol dose and bioavailability using two transdermal contraceptive systems and a standard combined oral contraceptive. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52: 1059–70.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Doris Maria Gruber
Klinische Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: doris.gruber@meduniwien.ac.at