

Orale Kontrazeption mit der Kombination aus Estetrol und Drospirenon

mit einem Vorwort und Kommentar von Prof. Dr. med. Patricia G. Oppelt
Frauenklinik am Universitätsklinikum Erlangen

VORWORT

Was heute selbstverständlich ist, war bei der Markteinführung der ersten „Antibabypille“ in Westdeutschland am 1. Juni 1961 eine Revolution in der Verhütungspraxis – allerdings eine anfangs umstrittene, ihre Gegner fürchteten einen Sittenverfall, und der Papst brandmarkte sie als Sünde. Kurioserweise war die Schwangerschaftsverhütung auf dem Beipackzettel auch nur als Nebenwirkung angegeben, die offizielle Indikation waren schmerzhafte Regelblutungen. Und an was sich nur noch die Älteren unter uns erinnern: Die Pille gab es hierzulande zunächst nur für verheiratete Frauen, und dies auch nur mit vorliegendem Einverständnis des Ehemannes! Erst ab dem Jahr 1972 wurde sie offiziell für jede Frau verfügbar. Aktuell ist die Pille nach einer repräsentativen Umfrage der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) nach dem Kondom das von sexuell aktiven Erwachsenen am häufigsten verwendete Verhütungsmittel.

Nach eher verhaltenem Beginn wurde die Pille schnell zu einem wirtschaftlichen Erfolg für die Hersteller, und viel Forschungsarbeit wurde in den vergangenen Jahrzehnten in die Weiterentwicklung der oralen Kontrazeptiva investiert, um bei Erhalt der kontrazeptiven Wirksamkeit ihre potenziellen Nebenwirkungen zu minimieren. Zu den schrittweisen Verbesserungen gehörten vor allem Dosisreduktionen, Veränderungen der Dosierungsschemata, die Verwendung selektiverer Gestagene und der Ersatz synthetischer durch bioidentische Estrogene.

So kommt in dem 2021 eingeführten kombinierten oralen Kontrazeptivum Drovelis® mit Estetrol erstmals ein naturidentisches Estrogen mit selektiver Gewebeaktivität (NEST) zum Einsatz; Kombinationspartner ist das bewährte Gestagen Drospirenon. Im vorliegenden Review wird zunächst eingehend auf die Pharmakologie der beiden Wirkstoffe und kurz auf das klinische Entwicklungsprogramm der Phase II mit dem Kombinationspräparat eingegangen. Anschließend werden Methodik und Ergebnisse der beiden großen Zulassungsstudien der Phase III sowie ihrer gepoolten Analysen ausführlich beschrieben.



Prof. Dr. med. Patricia G. Oppelt
Frauenklinik am Universitätsklinikum Erlangen

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
2. Pharmakologie von Estetrol	4
2.1 Chemie und Pharmakokinetik	4
2.2 Wichtigste Ausschlusskriterien	6
3. Eigenschaften von Drospirenon	6
4. Phase-II-Studien mit Estetrol/Drospirenon	8
5. Phase-III-Studien mit dem KOK Estetrol/Drospirenon	9
5.1 Europäische Phase-III-Studie „E4 FREEDOM“	9
5.1.1 Studiendesign und Methodik	9
5.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	9
5.1.1.2 Therapie und Monitoring	9
5.1.1.3 Endpunkte	10
5.1.2 Ergebnisse	10
5.1.2.1 Studienpopulation und Compliance	10
5.1.2.2 Compliance	10
5.1.2.3 Kontrazeptive Wirksamkeit	10
5.1.2.4 Blutungsmuster	10
5.1.2.5 Verträglichkeit	12
5.2 Nordamerikanische Phase-III-Studie	13
6. Gepoolte Auswertungen der beiden Phase-III-Studien	14
6.1 Gepoolte Analyse der kontrazeptiven Wirksamkeit	14
6.2 Gepoolte Analyse zu Adhärenz und ungewollten Schwangerschaften	15
6.3 Gepoolte Analysen zu Blutungsmuster und Verträglichkeit	15
Fazit für die Praxis	18
Expertenkommentar	19
Literatur	20

Abkürzungen

AE	unerwünschtes Ereignis	GSD	Gestoden
APC	aktiviertes Protein	ITT	Intention to treat
BMI	Body Mass Index	KI	Konfidenzintervall
CBG	Kortisol-bindendes Globulin	KOK	kombinierte orale Kontrazeptiva
CMA	Chlormadinonacetat	LH	luteinisierendes Hormon
CPA	Cyproteronacetat	LNG	Levonorgestrel
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4	MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
DNG	Dienogest	MISS	membrane-initiated steroid signaling pathway
DRSP	Drospirenon	MR	Mineralokortikoidrezeptor
DSG	Desogestrel	NEST	Native Estrogen with Selective Action in Tissues
E1	Estron	NOMAC	Nomegestrolacetat
E2	Estradiol	PKD	Pharmakodynamik
E3	Estriol	PKK	Pharmakokinetik
E4	Estetrol	PR	Progesteronrezeptor
EE	Ethinylestradiol	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde	SAE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
ENG	Etonogestrel	SHBG	Geschlechtshormon bindendes Globulin
ER	Estrogenrezeptor	SSW	Schwangerschaftswoche
ETP	endogene Thrombinpotential	TEAE	behandlungsbezogenes unerwünschtes Ereignis
FDA	Food and Drug Administration	VTE	venöse Thromboembolie
FSH	follikelstimulierendes Hormon	WHO	Weltgesundheitsorganisation
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon		

Orale Kontrazeption mit der Kombination aus Estetrol und Drospirenon

V. Bartsch

ZUSAMMENFASSUNG

Neben einer zuverlässigen Empfängnisverhütung wird von modernen oralen Kontrazeptiva eine gute Verträglichkeit gefordert. Das kombinierte orale Kontrazeptivum mit Estetrol 15mg und Drospirenon 3mg (Drovelis®) vereinigt diesbezüglich viele Vorteile. Estetrol ist das erste und einzige Estrogen mit selektiven Wirkungen in Geweben (Native Estrogen with Selective Action in Tissues, NEST). Estetrol zeigt u. a. vasodilatative, athero- und neuroprotektive Wirkungen, es besitzt einen geringen Einfluss auf die Leberfunktion und interagiert kaum mit den CYP450-Enzymen. Auch von Drospirenon sind neben einer guten Ovulationshemmung positive kardiovaskuläre Effekte aufgrund seiner antimineralokortikoiden Wirkung zu erwarten.

Die kontrazeptive Wirkung und Verträglichkeit von Estetrol/Drospirenon (E4/DRSP) im 24/4-Schema wurde in zwei großen offenen, multizentrischen Phase-III-Studien in Europa/Russland und USA/Kanada geprüft. Beide Studien hatten nahezu identisches Design. In die Studie eingeschlossen wurden gesunde, heterosexuell aktive, prämenopausale Frauen (Alter 16 bzw. 18 bis 50 Jahre) mit einem Body Mass Index (BMI) von $\leq 35 \text{ kg/m}^2$ und regelmäßigen Monatsblutungen in Zeiten ohne Hormoneinnahme.

An der **europäischen Studie „E4 FREEDOM“** nahmen 1.553 Frauen teil, von denen knapp 80% die Studie beendeten. Der primäre Endpunkt, der Pearl-Index bei Frauen bis 35 Jahre ($n=1.313$), betrug 0,47 Schwangerschaften pro 100 Frauen-Expositionsjahren bei einer kumulativen Schwangerschaftsrate unter Behandlung von 0,45%. Der Pearl-Index für Methodenversagen, d.h. bei Frauen mit protokollgemäßer Einnahme des KOK während des Zyklus, in dem die Konzeption erfolgte, betrug 0,29, die entsprechende kumulative Schwangerschaftsrate 0,28%. Die Studienteilnehmerinnen hatten ein sehr regelmäßiges Blutungsmuster, und es traten **keine unerwarteten unerwünschten Ereignisse (AE)** oder neue Sicherheitsbedenken auf.

An der **nordamerikanischen Studie** nahmen 1.864 Frauen teil, von denen 54,5% die Studie beendeten. In vier **gepoolten Analysen** wurden die Daten beider Phase-III-Studien zusammengeführt und unter speziellen Aspekten ausgewertet. In der Wirksamkeitsanalyse betrug der Pearl-Index für Methodenversagen in der Altersgruppe der 16- bis 35-Jährigen 0,84 und die entsprechende kumulative Schwangerschaftsrate 0,73% pro Jahr. Ein signifikant erhöhtes Schwangerschaftsrisiko bestand bei jüngeren Frauen bis 24 Jahre, Unipara (vs. Nullipara) und einer Compliance von $< 99\%$. Die Adhärenzanalyse bestätigte den signifikanten Einfluss einer korrekten Anwendung der Pille auf das Schwangerschaftsrisiko. Wurden alle Tabletten regelmäßig eingenommen, lag die Schwangerschaftsrate bei nur 0,09% pro Jahr. Insgesamt bestätigten die gepoolten Analysen die hohe kontrazeptive Wirksamkeit von E4/DRSP in Verbindung mit einem guten Nebenwirkungsprofil und einem neutralen kardialen und metabolischen Profil.

Schlüsselwörter:

Empfängnisverhütung • Kontrazeption • kombinierte orale Kontrazeptiva • KOK • Estetrol • Drospirenon

1. EINLEITUNG

Mehr als 70 % der sexuell aktiven erwachsenen Bevölkerung in Deutschland nutzt bei sexuellen Kontakten ein Verhütungsmittel (*Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2018*). Hormonelle Kontrazeptiva sind dabei seit vielen Jahrzehnten die wichtigste Form der Verhütung (*Römer, 2023*). Im Rahmen der Folgeerhebung der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS Welle 2) gaben von 2.966 mittlerweile volljährigen Frauen im Alter von 18 bis 31 Jahren etwa zwei Drittel an, beim letzten Geschlechtsverkehr die „Pille“ als Verhütungsmittel eingesetzt zu haben (*Hintzpeter et al., 2022*). Allerdings ist in den letzten Jahren zunehmend eine kritischere Einstellung vor allem von jungen Frauen gegenüber der hormonellen Kontrazeption wahrnehmbar, mit erhöhter Sensibilität für potenzielle Nebenwirkungen, vor allem von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) (*Goeckenjan, 2023; Römer, 2023*).

KOK enthalten eine Estrogen- und eine Gestagenkomponente. **Ihr größter Vorteil gegenüber reinen Gestagenpräparaten besteht in einer regelmäßigeren Abbruchblutung mit weniger Zwischenblutungen** (*Teal & Edelman, 2021*). Für die kontrazeptive Wirkung der KOK ist primär die Gestagenkomponente entscheidend. Gestagene supprimieren die Freisetzung von GnRH (gonadotropin-releasing hormone) aus dem Hypothalamus und unterbinden auf diese Weise die hypophysäre Sekretion von luteinisierendem Hormon (LH) und damit die Ovulation. Eine weitere Gestagenwirkung besteht darin, die Viskosität des Zervikalschleims zu erhöhen, wodurch die Motilität der Spermien und ihre Wanderung zu den Eileitern eingeschränkt werden. Estrogene ergänzen die kontrazeptive Wirkung der Gestagene. Sie verhindern die Freisetzung von Gonadotropinen und Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) und hemmen dadurch die Ausbildung eines dominanten Follikels in den Ovarien. Außerdem stabilisieren sie das Endometrium und regulieren die vaginale Blutung.

In der jahrzehntelangen Geschichte der „Pille“ gab es fortwährende Bemühungen, deren Nutzen-Risiko-Profil zu verbessern. Lange Zeit konzentrierte man sich darauf, die Dosis des anfangs einzig verfügbaren Estrogens, Ethinyl-estradiol (EE), zu minimieren, denn der Einfluss von EE auf die Leberfunktion und das Gefäßendothel kann in seltenen Fällen zu arteriellen und venösen thromboembolischen Komplikationen führen. Ab 2009 wurde dann in neueren Präparaten EE durch Estradiol (E2) ersetzt (*Grandi et al., 2017*), wodurch versucht wurde, das Risiko venöser Thromboembolien (VTE) zu verringern. Mit Estetrol eröffnet sich eine neue Perspektive für das Nutzen-Risiko-

Profil von KOK (*Douxflis et al., 2023a*). In diesem Review wird ein ausführlicher Überblick über die Pharmakologie von Estetrol und die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit des im Jahr 2021 zugelassenen KOK Drovelis® gegeben, in dem Estetrol mit dem Gestagen Drospirenon kombiniert ist.

2. PHARMAKOLOGIE VON ESTETROL

2.1 Chemie und Pharmakokinetik

Im menschlichen Organismus werden vier Estrogene natürlich gebildet: Estron (E1), Estradiol (E2), Estriol (E3) und Estetrol (E4). Wie schon aus den chemischen Bezeichnungen hervorgeht, unterscheiden sie sich in der Anzahl von Hydroxylgruppen am Steroidgerüst (**Abbildung 1**). E4 wurde 1965 entdeckt (*Hagen et al., 1965*). Es wird ausschließlich während der Schwangerschaft in der Leber männlicher und weiblicher Feten durch Hydroxylierung von E2 und E3 gebildet. E4 ist ab der 9. Schwangerschaftswoche (SSW) im mütterlichen Urin und ab der 20. SSW im mütterlichen Plasma nachweisbar. Im fetalen Plasma sind die E4-Spiegel 12-mal höher als im Plasma der Mutter. Nach der Entbindung fallen die E4-Blutspiegel rasch unter die Nachweisgrenze. Welche physiologische Bedeutung E4 während der Schwangerschaft hat, ist nach wie vor unklar. Interessanterweise wird E4 von anderen bisher untersuchten Spezies (Maus, Ratte, Kaninchen) nicht gebildet.

E4 ist beim Menschen durch eine hohe orale Bioverfügbarkeit von bis zu 90 % gekennzeichnet, gegenüber teilweise deutlich unter 10 % im Fall von E2. Nach oraler Einnahme wird E4 sehr schnell resorbiert, maximale Plasmaspiegel werden bereits nach 15–30 Minuten erreicht (*Coelingh Bennink, 2008a*). Die anschließende Elimination erfolgt mehrphasig, die terminale Halbwertszeit liegt zwischen 19 und 40 Stunden (Mittelwert 28,4 und Median 28,8 Stunden) (*Visser et al., 2008*) und ist damit etwa doppelt so lang wie die von E2 (*Trémollières, 2012*). Sowohl die Resorption als auch die Bioverfügbarkeit von E4 sind dosisabhängig, doch die interindividuelle Schwankungsbreite der Plasmaspiegel nach oraler Einnahme ist gering (*Visser et al., 2008*). Insgesamt lassen diese pharmakokinetischen Eigenschaften E4 als gut geeignet für eine orale Therapie mit einmal täglicher Einnahme erscheinen.

Weitere pharmakokinetische Eigenschaften von E4 sind eine eher moderate Proteinbindung im menschlichen Plasma von ca. 50 %, aber keine Bindung an das Geschlechtshormon bindende Globulin (SHBG). Im mensch-

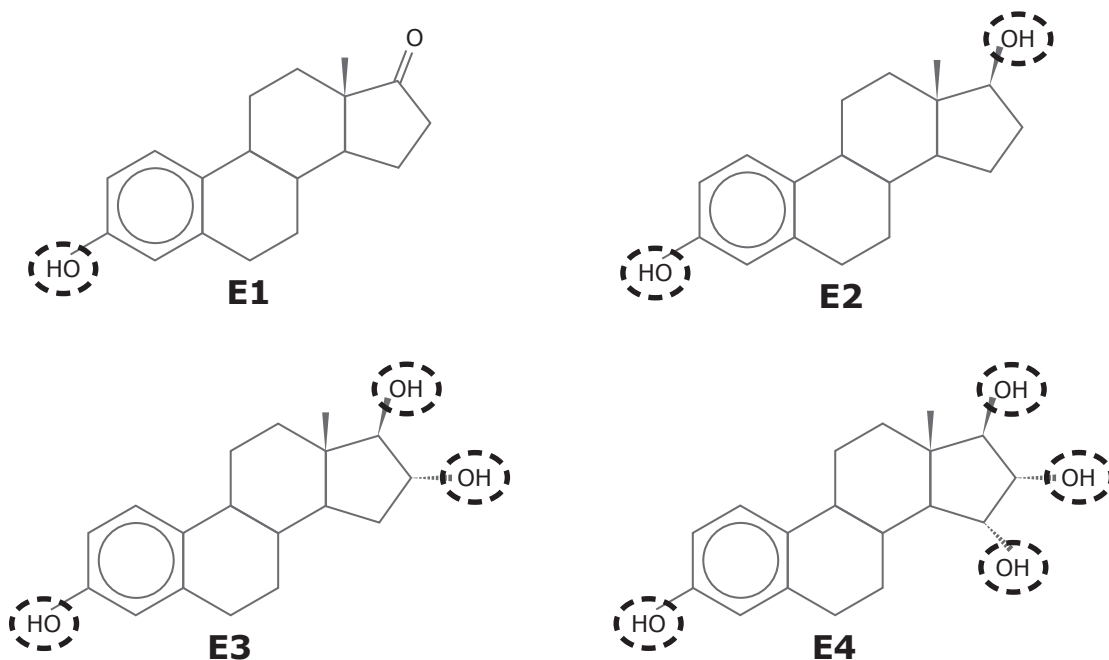


Abbildung 1. Strukturformeln der vier natürlich vorkommenden Estrogene E1, E2, E3 und E4

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Grandi et al., 2020

lichen Blut ist E4 gleichmäßig zwischen Plasma und Blutzellen verteilt. Die hepatische Metabolisierung von E4 verläuft langsam und erfolgt durch Konjugation, vor allem per Methylierung, Hydroxylierung, Glukuronidierung und Sulfatierung. Die E4-Metaboliten sind inaktiv und werden rasch mit dem Urin ausgeschieden. E4 kann auch unkonjugiert eliminiert werden; eine Rücktransformation in E3, E2 oder Estron findet nicht statt (Gallez et al., 2021; Fruzzetti et al., 2021). Im Gegensatz zu E2 besitzt E4 keine klinisch relevante Induktions- oder Hemmwirkung gegenüber den wichtigsten hepatischen Cytochrom-P450-Enzymen (Coelingh Bennink HJT et al., 2008a), sodass ein geringes Interaktionspotenzial mit vielen gängigen Arzneimitteln zu erwarten ist.

E4 besitzt beim Menschen eine hohe Selektivität für die beiden Estrogenrezeptoren (ER), allerdings mit relativ geringer Bindungsaffinität, wobei die zu ER α etwa 4–5-mal höher ist als die zu ER β (Visser et al., 2008). Aufgrund dieser niedrigen Rezeptorbindungsaffinität im Vergleich zu E2 war man lange Zeit der Ansicht, E4 sei ein schwach wirksames Estrogen. Neuere Untersuchungen zeigten jedoch, dass E4 ein einzigartiges duales Wirkprofil gegenüber ER besitzt: Zum einen aktiviert es die nukleären ER und damit den genomischen/nukleären Signalweg zur Transkriptionssteuerung, andererseits ist es ein Antagonist der zellmembranständigen ER und

hemmt auf diese Weise die intrazelluläre Signalkaskade MISS (membrane-initiated steroid signaling pathway) (z.B. Abot et al., 2014). Aufgrund dieser besonderen Eigenschaft ist E4 der erste und bisher einzige Repräsentant der Substanzklasse NEST (Native Estrogen with Selective Action in Tissues) mit einer gewebe selektiven Wirkung (Foidart et al., 2019; Douxfils et al., 2023a; Gérard & Foidart, 2023).

Fact Box Pharmakokinetik von Estetrol

- Hohe orale Bioverfügbarkeit von 90 %.
- Schnelle Resorption, maximale Plasmaspiegel nach 0,5–2 Stunden.
- Mehrphasige Elimination mit langer terminaler Halbwertszeit von 19 bis 40 Stunden (Mittelwert 28,4 und Median 28,8 Stunden).
- Mäßige Proteinbindung (ca. 50 %), keine Bindung an SHBG.
- Langsame Metabolisierung in der Leber, Exkretion inaktiver Metaboliten hauptsächlich mit dem Urin.
- Keine relevante Interaktion mit den wichtigsten hepatischen Cytochrom-P450-Enzymen.

2.2 Gewebeselektives pharmakodynamisches Profil

In tiereperimentellen Untersuchungen erwies sich E4 als Estrogen-Agonist in Geweben wie Knochen, Vagina, Myometrium, Endometrium und Gehirn. Es verhinderte eine Demineralisierung des Knochens und erhöhte die Knochenmineraldichte; außerdem war es ein wirksamer Ovulationshemmer, indem es die Plasmaspiegel von FSH und LH reduzierte (Visser *et al.*, 2008; Coelingh Bennink *et al.*, 2008b; Pluchino N *et al.*, 2015). Andererseits stimulierte E4 durch Aktivierung des nukleären genomischen Signalwegs die arterielle Vasodilatation, zeigte eine atheroprotektive Wirkung und schützte vor einer neointimalen Hyperplasie (Hilgers *et al.*, 2012; Levine *et al.*, 1984). Untersuchungen am Gehirn deuteten auf eine antioxidative und neuroprotektive Wirkung von E4 hin (Pluchino N *et al.*, 2014 und 2015; Tskitishvili *et al.*, 2014), wobei in diesem Fall offenbar auch die gleichzeitige Stimulation von ER α - und ER β -Rezeptoren durch E4 eine Rolle spielt (Tskitishvili *et al.*, 2017).

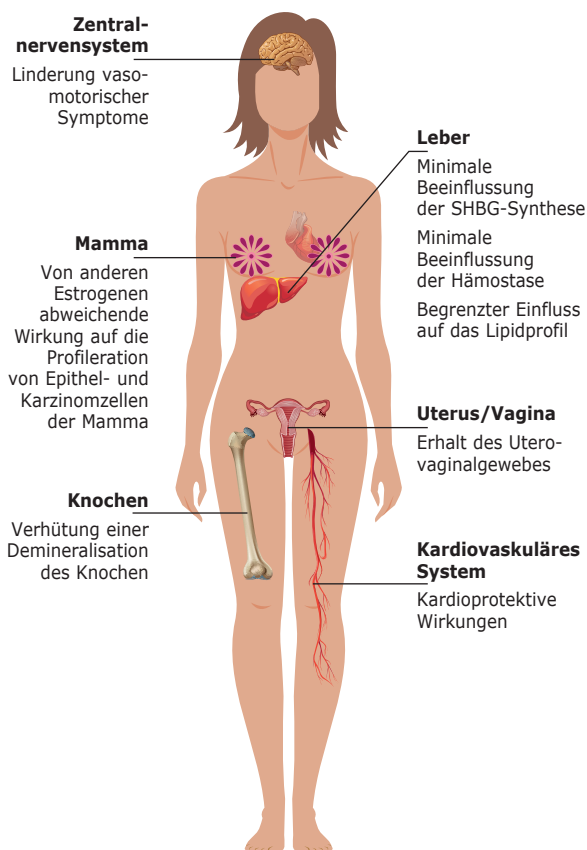


Abbildung 2. Die wichtigsten pharmakologischen Wirkungen von E4 auf Basis der aktuell verfügbaren präklinischen und ersten klinischen Ergebnisse.

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Gérard & Foidart, 2023

Fact Box Pharmakodynamik von Estetrol

- Höhere Affinität zu ER α als zu ER β .
- Antagonist der zellmembranständigen ER und Agonist der genomischen/nukleären ER.
- Erster und einziger Vertreter der Substanzklasse NEST (Native Estrogen with Selective Action in Tissues).
- Hemmung der FSH- und LH-Sekretion und damit der Ovulation.
- Vasodilatative und atheroprotektive Wirkung.
- Neuroprotektive Wirkung.

Die gewebespezifischen und protektiven Eigenschaften qualifizieren E4 als exzellente Estrogenkomponente für KOK, die neben einer hohen kontraceptiven Wirksamkeit auch verträglich sein sollen (Fruzzetti *et al.*, 2021; Gérard & Foidart, 2023) (**Abbildung 2**). In **Tabelle 1** sind die Eigenschaften von E4 denen von EE und E2 gegenübergestellt.

Zukünftig eröffnet sich für E4 aufgrund seiner positiven Eigenschaften auch die Möglichkeit zur Anwendung bei postmenopausalen Frauen zur Linderung deren komplexer Beschwerden und zur Vorbeugung einer Osteoporose (Douxflis *et al.*, 2023b). Da E4 die hämostatischen Parameter nur in geringem Maße beeinflusst, könnte sich diese Eigenschaft in einem gegenüber anderen Estrogenen geringeren VTE-Risiko niederschlagen.

3. EIGENSCHAFTEN VON DROSPIRENON

Das Spironolactonderivat Drospirenon (DRSP), der Kombinationspartner von E4 in dem KOK Drovelis®, ist ein Gestagen mit progesteronähnlichen pharmakologischen Eigenschaften (Übersicht bei Regidor *et al.*, 2023). Außer in KOK wird es in Kombination mit E2 auch zur Hormonersatztherapie in der Postmenopause und als Einzelsubstanz in etwas höherer Dosierung (4 mg) als reines Gestagen-Kontrazeptivum angewendet. Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 3 mg wird das Serumspiegelmaximum von 35 ng/ml nach 1–2 Stunden erreicht; danach fallen die Spiegel ab, aber nach 24 Stunden liegen sie immer noch im Bereich von 20–25 ng/ml, sodass es bei wiederholter Verabreichung zu einer Wirkstoffakkumulation im Blut kommt. In Kombination mit einem potenten Estrogen wurden nach 7–10 Tagen Plasmaspiegelmaxima von 60 ng/ml gemessen. Die terminale Halb-

Tabelle 1. Vergleich von Estradiol (E2), Ethinylestradiol (EE) und Estetrol (E4). Quelle: Modifiziert nach Morimont et al., 2021

		Estradiol	Ethinylestradiol	Estetrol
Ursprung		Natürlich Synthese in wachsendem Follikel, Gelbkörper, Placenta-, Nebennieren- und Leydig-Zellen, Leber, Endometrium, Hirn-, Muskel- und Fettgewebe	Synthetisches Estrogenderivat	Natürlich Synthese ausschließlich in der fetalen Leber
Dosierung in KOK		1–3 mg	20–50 µg	15 mg
Gestagen-Kombinationspartner in KOK*		NOMAC	LNG, DSG, GSD, DRSP, CPA, DNG, CMA, ENG	DRSP
PKK-Profil	Orale Bioverfügbarkeit	Geringe orale Bioverfügbarkeit, daher Verabreichung in mikronisierter oder veresterter Form	Gute orale Bioverfügbarkeit	Gute orale Bioverfügbarkeit
	Metabolisierung	Umfangreiche Metabolisierung über CYP3A4 zu E1 (Sulfat) und E3 (Sulfat)	Umfangreiche Metabolisierung über CYP3A4 zu verschiedenen Konjugaten (glukuronidierte, sulfatierte und hydroxylierte Metaboliten)	Kein Abbau zu aktiven Metaboliten
	Halbwertszeit	ca. 35 h (E1 ist Präkursor von E2 und kann in E2 rücktransformiert werden)	ca. 12 h	um 28 h
PKD-Profil			Hohe Selektivität für ER (höhere Affinität zu ERα)	Hohe Selektivität für ER (höhere Affinität zu ERα); erstes natives Estrogen mit spezifischer Gewebewirkung (NEST)
Einfluss auf die hepatische Proteinsynthese		Gering (nicht vernachlässigbarer Beitrag zu E1)	Hoch	Gering

*in Deutschland

Abkürzungen:

CMA = Chlormadinonacetat • CPA = Cyproteronacetat • DNG = Dienogest • DRSP = Drospirenon • DSG = Desogestrel • ENG = Etonogestrel • ER = Estrogenrezeptor • E1 = Estron, E2 = Estradiol • E3 = Estriol, GSD = Gestoden • KOK = kombinierte orale Kontrazeptiva • LNG = Levonorgestrel • NOMAC = Nomegestrolacetat • PKD = Pharmakodynamik • PKK = Pharmakokinetik.

wertszeit lag bei 27–36 Stunden (*Krattenmacher, 2000; Fachinformation Slinda®*).

DRSP besitzt eine hohe Bindungsaffinität zum Progesteronrezeptor (PR) und zum Mineralokortikoidrezeptor (MR). Es bindet nicht in relevantem Umfang an ERα und ERβ und aktiviert nicht den Androgenrezeptor, zeigte in Tiermodellen aber eine antiandrogene Wirkung, die etwa einem Drittel der von Cyproteronacetat entsprach (Muhn et al., 1995). Im Hin-

blick auf seine antimineralokortikoide und antiandrogene Eigenschaften ähnelt das pharmakologische Profil von DRSP mehr als andere synthetische Gestagene dem des natürlichen Progesterons (*Regidor u. Colli, 2022*).

Am MR ist DRSP ein Aldosteronantagonist und damit ein Inhibitor des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Über diesen Mechanismus werden exzessiver Natriumverlust verhindert und der Blutdruck reguliert, wo-

durch der RAAS-Stimulation durch Estrogen entgegengewirkt wird. Über extrarenale MR hat Aldosteron zudem vaskuläre, myokardiale und zentralnervöse Effekte, die an der Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen beteiligt sind. Durch seine aldosteronhemmende Wirkung könnte DRSP daher Herz-Kreislauf-Erkrankungen auch unabhängig vom RAAS positiv beeinflussen (*Genazzani et al., 2007*).

In klinischen Studien ergab sich für Mono-DRSP 4 mg/Tag in einem 24/4-Schema eine hohe kontrazeptive Wirksamkeit in Verbindung mit einem guten Sicherheitsprofil und einer **günstigeren Zykluskontrolle im Vergleich zu Desogestrel** (*Palacios et al., 2019; Duijkers et al., 2015a*).

Fact Box Drospirenon

- Lange terminale Halbwertszeit von 27–36 Stunden, daher gute Eignung für die einmal tägliche orale Verabreichung.
- Antiandrogene Wirkung und hohe Affinität zu Progesteron- und Mineralokortikoid-Rezeptoren (MR).
- Als Aldosteronantagonist sind von Drospirenon sowohl über das renale RAAS als auch über extrarenale MR positive kardiovaskuläre Effekte zu erwarten.

4. PHASE-II-STUDIEN MIT ESTETROL/DROSPIRENON

Das KOK Estetrol/Drospirenon enthält 15 mg E4 und 3 mg DRSP, verabreicht nach einem 24/4-Schema, d. h. 24 Tage Wirkstoffgabe und 4 Tage Placebo. In Phase-II-Studien führte die Verabreichung von E4/DRSP zu einer vollständigen Ovulationshemmung (*Duijkers et al., 2015b*) mit nur minimaler Beeinflussung des Leberstoffwechsels (*Mawet et al., 2015*). Weitere positive Eigenschaften waren ein günstiges Blutungsmuster, eine hohe Akzeptanz bei den Anwenderinnen und ein stabiles Körpergewicht (*Apter et al., 2016 und 2017*).

Ein wichtiger Aspekt bei der Entwicklung neuer KOK besteht darin, ihren Einfluss auf das Gerinnungssystem und das damit verbundene Risiko venöser Thromboembolien (VTE) zu minimieren. In der randomisierten Studie von *Doux fils et al. (2020)* wurden daher die Effekte des KOK Estetrol/Drospirenon (E4/DRSP) auf verschiedene hämostatische Parameter mit denen von Ethinylestradiol/Levo-

norgestrel (EE/LNG) und Ethinylestradiol/Drospirenon (EE/DRSP) verglichen. Die Studienteilnehmerinnen (30 bis 39 pro Gruppe) erhielten das jeweilige Präparat für die Dauer von sechs 28-Tage-Zyklen. Gemessen wurden die

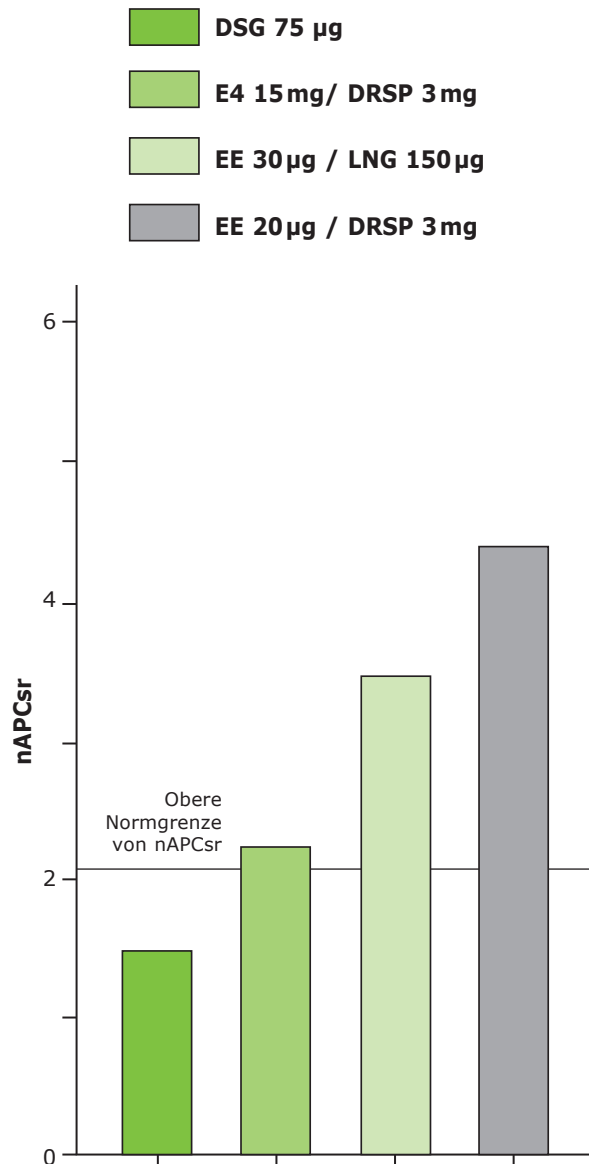


Abbildung 3. Einfluss von Drospirenon und KOK mit Estetrol oder Ethinylestradiol auf die normalisierte APC-Sensitivitäts-Ratio (nAPCsr).

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Foidart et al., 2023

Abkürzungen:

DRSP = Drospirenon • DSG = Desogestrel • E4 = Estetrol • EE = Ethinylestradiol • LNG = Levonorgestrel.

APC-Resistenz (APC steht für aktiviertes Protein C) – der Test erfolgte auf Basis des endogenen Thrombinpotenzials (ETP) – und zahlreicher weiterer hämostatischer Kenngrößen. Die Studie zeigte, dass E4/DRSP das Gerinnungssystem und die SHBG-Konzentration nur in geringem Maße beeinflusst. Dagegen führten die anderen Präparate zur vermehrten Bildung prokoagulatorischer und zur Suppression antikoagulatorischer Faktoren, und zwar in einem Ausmaß, das die Thrombusbildung begünstigen könnte (siehe auch *Foidart et al, 2023*) (**Abbildung 3**). Da die Unterschiede zwischen E4/DRSP und EE/DRSP am größten waren, unterstreicht dies nach Ansicht der Autoren die entscheidende Bedeutung der Estrogenkomponente von KOK für das VTE-Risiko.

Was die kontrazeptive Wirksamkeit von E4/DRSP betrifft, lieferte die randomisierte Phase-II-Studie von *Duijkers et al. (2021)* bereits vor den Phase-III-Studien vielversprechende Daten. Bei den 41 über drei Zyklen mit E4/DRSP behandelten Frauen trat in keinem einzigen Fall eine Ovulation auf, während es in der gleich großen EE/DRSP-Vergleichsgruppe bei einer Frau einmal und bei einer weiteren Studienteilnehmerin zweimal zu einer Ovulation kam. Trotz seiner überzeugenden ovulationshemmenden Wirkung suppressierte E4/DRSP die FSH- und LH-Sekretion in geringerem Maße als EE/DRSP. Vergleichbar war der Einfluss beider Präparate auf die E2- und Progesteronspiegel sowie die Endometriumdicke.

Auch eine weitere randomisierte Phase-II-Studie (*Klippling et al., 2021*) zu den endokrinen und metabolischen Wirkungen von E4/DRSP zeigte Vorteile dieses KOK gegenüber EE/LNG und EE/DRSP während einer 6-monatigen Anwendung auf: Die unter E4/DRSP auftretenden Veränderungen von FSH, LH, Kortisol, Kortisol-bindendem Globulin (CBG), Angiotensinogen, SHBG und den Lipidparametern waren durchweg gering und geringer als mit den Vergleichspräparaten, der Kohlenhydratstoffwechsel wurde durch E4/DRSP nicht beeinflusst.

Fact Box Phase-II-Studien mit E4/DRSP

- Vollständige Ovulationshemmung.
- Nur geringe Beeinflussung von Stoffwechsel- und endokrinen Parametern.
- Günstiges Blutungsmuster, hohe Akzeptanz bei den Anwenderinnen und stabiles Körpergewicht.
- Nur geringe Beeinflussung der Gerinnungswerte.

5. PHASE-III-STUDIEN MIT DEM KOK ESTETROL/DROSPIRENON

Um die kontrazeptive Wirksamkeit und Sicherheit von E4/DRSP an einer großen Zahl von Anwenderinnen zu evaluieren, wurden zwei replikative, in ihrem Design vergleichbare Phase-III-Studien durchgeführt, eine in Europa und Russland (*Gemzell-Danielsson et al., 2021*) und eine in den USA und Kanada (*Creinin et al., 2021*).

5.1 Europäische Phase-III-Studie „E4 FREEDOM“

5.1.1 Studiendesign und Methodik

Das primäre Ziel dieser multizentrischen, offenen Phase-III-Studie bestand darin, die kontrazeptive Wirksamkeit von E4/DRSP bei Frauen im Alter von 18–35 Jahren zu untersuchen, bei denen ein Schwangerschaftsrisiko vorlag (mindestens ein Zyklus mit einem Geschlechtsverkehr pro Zyklus und keine Anwendung anderer Verhütungsmittel). Sekundäre Studienziele waren die Bestimmung der kontrazeptiven Wirksamkeit, des Blutungsmusters und der allgemeinen Anwendungssicherheit von E4/DRSP bei Frauen im Alter von 18–50 Jahren.

5.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studienteilnahme zugelassen waren gesunde, heterosexuell aktive, prämenopausale Frauen (Alter 18–50 Jahre) mit einem Body Mass Index (BMI) von $\leq 35 \text{ kg/m}^2$, mit regelmäßigen Monatsblutungen in Zeiten ohne Hormoneinnahme (21–35 Tage) und einem negativen Schwangerschaftstest vor Eintritt in die Studie. Die Teilnehmerinnen stimmten der Anwendung von E4/DRSP als primärer Verhütungsmethode für die Dauer von 13 Zyklen (12 Monaten) zu. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Frauen mit Kontraindikationen für KOK nach WHO-Kriterien, d.h. Raucherinnen mit einem Alter von ≥ 35 Jahren oder mit Vorerkrankungen wie Thromboembolien, kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen oder Bluthochdruck ($\geq 140 \text{ mm Hg}$ systolisch oder $\geq 90 \text{ mm Hg}$ diastolisch).

5.1.1.2 Therapie und Monitoring

Das Medikament wurde in 24/4-Blistern mit 24 rosafarbenen E4/DRSP-Tabletten und 4 weißen Placebo-tabletten für die einmal tägliche Einnahme zur Verfügung gestellt. Die Behandlungsdauer betrug bis zu dreizehn 28-tägige Zyklen. Die Frauen wurden zu folgenden Terminen einbestellt: zum Screening und zur Studienaufnahme, jeweils während der ersten beiden Wochen des 2., 4., 7. und 10. Zyklus sowie 7–14 Tage nach Ende des 13. Zyklus (reguläres Therapieende) oder nach einem vorzeitigen Therapieabbruch. Die Studienteilnehmerinnen

merinnen führten ein schriftliches Tagebuch, in das sie den Einnahmezeitpunkt des Medikaments, das Auftreten vaginaler Blutungen oder Schmierblutungen und die Anwendung anderer Kontrazeptiva eintrugen. An jedem Zyklusende gaben sie an, ob sie während dieses Zyklus mindestens einmal Geschlechtsverkehr hatten. Schwangerschaftstests wurden vor Einnahme der ersten Pille, in jedem Zyklus ohne Menstruationsblutung und am Ende der Behandlung vorgenommen. Die Anwendungssicherheit wurde anhand von unerwünschten Ereignissen (AE), behandlungsbezogenen AE (TEAE) und schwerwiegenden AE (SAE) und einer breiten Palette von Labor- und klinischen Untersuchungen dokumentiert.

5.1.1.3 Endpunkte

Primärer Endpunkt war bei Frauen von 18–35 Jahre der Pearl-Index. Er ist wie folgt definiert: Anzahl Schwangerschaften pro 100 Frauen-Expositionsjahre (13 Zyklen pro Jahr). Der Pearl-Index wurde für „Risikozyklen“ (mit Geschlechtsverkehr und ohne zusätzliche Verhütung) und modifiziert risikoexponierte Zyklen (ohne zusätzliche Verhütung) berechnet. **Sekundäre Endpunkte** der kontrazeptiven Wirksamkeit waren der Pearl-Index für Methodenversagen (d.h. nicht durch fehlerhafte Anwendung durch die Frauen bedingt) und die kumulative Schwangerschaftsrate bei 18- bis 35-jährigen Frauen sowie die beiden o.g. Pearl-Indizes bei 18- bis 50-jährigen Frauen. Erfasst wurden außerdem erwartete und unerwartete Blutungen/Schmierblutungen sowie nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT) Art, Häufigkeit und Schweregrad von AE und SAE.

5.1.2 Ergebnisse

5.1.2.1 Studienpopulation und Compliance

Die Studie wurde an 69 Einrichtungen in Europa (davon 7 in Deutschland) und 10 in Russland durchgeführt. Von 1.744 gescreenten Frauen nahmen 1.553 (davon 1.353 im Alter von 18–35 Jahren) an der Studie teil und begannen mit der Anwendung von E4/DRSP. 1.218 Frauen (78,4 %) – davon 1.052 (77,7 %) im Alter von 18–35 Jahren – erreichten den 13. Zyklus. Häufigste Gründe für die vorzeitige Beendigung der Studie in der Gesamtpopulation waren AE ohne Blutungsbezug ($n=104$; 6,7 %), Rücknahme der Studieneinwilligung ($n=78$; 5,0 %) und blutungsbezogene AE ($n=53$; 3,4 %). Diese Abbruchgründe überwogen mit ähnlicher Häufigkeit (7,2 %/5,3 %/3,5 %) auch in der Subpopulation der 18- bis 35-Jährigen. Die kumulativen Abbruchquoten betrugen 21,6 % in der Gesamtpopulation und 22,2 % bei den 18- bis 35-jährigen Frauen.

5.1.2.2 Compliance

In der jüngeren Subpopulation betrug die Compliance – gemessen an der vorschriftsgemäßen Pilleneinnahme – über alle Zyklen hinweg 99,4 %; Minimalwerte von durchschnittlich 99,3 % wurden im 3. und 6. Zyklus gemessen. Insgesamt ließen 90,1 % der Studienteilnehmerinnen pro Zyklus keine einzige Pille aus, 6,1 % eine, 2,0 % zwei und 1,8 % mehr als 2 Pillen.

5.1.2.3 Kontrazeptive Wirksamkeit

Die Pearl-Indizes für die kumulative Schwangerschaftsrate bei 18- bis 35-jährigen und 18- bis 50-jährigen Studienteilnehmerinnen sind in **Tabelle 2** aufgeführt. Unter der kontrazeptiven Behandlung kam es zu 5 Schwangerschaften, alle in der jüngeren Alterskategorie; 3 der 5 Schwangerschaften waren auf eine fehlerhafte Einnahme von E4/DRSP zurückzuführen.

- Aus den 5 Schwangerschaften bei 1.313 Frauen im Alter von 18–35 Jahren und einer Gesamtzahl von 13.692 Risikozyklen errechnete sich ein Pearl-Index von 0,47 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahren (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,15–1,11).
- Bezogen auf die Zahl von 14.759 Zyklen mit modifiziertem Expositionsrisiko betrug der entsprechende Pearl-Index **0,47 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre (95 %-KI 0,14–1,03)** entsprechend 0,44 in der Fachinformation.
- Der nicht durch fehlerhafte Pilleneinnahme, d.h. **methodisch bedingte Pearl-Index** bei den 18- bis 35-jährigen Frauen betrug 0,29 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre (95 %-KI 0,06–0,83) bezogen auf Risikozyklen und **0,26 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre bezogen auf Zyklen mit modifiziertem Risiko (95 %-KI 0,05–0,77)**.
- Die kumulative Schwangerschaftsrate bis zum 13. Zyklus lag bei 0,45 % (95 %-KI 0,19–1,09).
- Aufgrund der sehr geringen Anzahl von Schwangerschaften war eine Analyse für Subgruppen nicht möglich.

Anmerkung: In der deutschen Fachinformation Drovelis® wird der Pearl-Index wie in den oben fett markierten Absätzen angegeben: 0,44 aufgrund von Methodenversagen und Anwendungsfehler bzw. 0,26 aufgrund von Methodenversagen.

5.1.2.4 Blutungsmuster

Eine planmäßige Monatsblutung setzte pro Zyklus bei 91,9–94,4 % der Studienteilnehmerinnen ein, d.h. zwischen Tag 26 des laufenden und Tag 3 des nächsten Zyklus. Die Dauer der Monatsblutung und/oder Schmierblutung blieb im Studienverlauf mit 4–5 Tagen stabil: Blutung für

Tabelle 2. Pearl-Indizes und kumulative Schwangerschaftsraten* in der europäischen Phase-III-Studie bei oraler Kontrazeption mit E4/DRSP für bis zu 13 Menstruationszyklen (12 Monate).

	Alter 18–35 Jahre	Alter 18–50 Jahre
Risikozyklen**		
Anzahl Frauen	1.313	1.510
Anzahl Frauen	13.692	15.849
Pearl-Index		
Schwangerschaften unter Behandlung	5	5
Pearl-Index (95 %-KI)	0,47 (0,15–1,11)	0,41 (0,13–0,96)
Pearl-Index für Methodenversagen***		
Schwangerschaften unter Behandlung	3	3
Pearl-Index (95 %-KI)	0,29 (0,06–0,83)	0,25 (0,05–0,72)
Zyklen mit modifiziertem Risiko†		
Anzahl Frauen	1.343	1.542
Anzahl Zyklen	14.759	17.037
Pearl-Index		
Schwangerschaften unter Behandlung	5	5
Pearl-Index (95 %-KI)	0,44 (0,14–1,03)	0,38 (0,12–0,89)
Pearl-Index für Methodenversagen***		
Schwangerschaften unter Behandlung	3	3
Pearl-Index (95 %-KI)	0,26 (0,05–0,77)	0,23 (0,05–0,67)
Kumulative Schwangerschaftsrate bis 13. Zyklus (95 %-KI)§		
Schwangerschaften unter Behandlung	0,45 % (0,19–1,09)	0,39 % (0,16–0,94)
Schwangerschaften aufgrund von Methodenversagen	0,28 % (0,09–0,86)	0,24 % (0,08–0,74)

* Berechnet anhand aller Studienteilnehmerinnen mit mindesten 1 Dosis des Studienmedikaments und mindestens einem auswertbaren Zyklus.

** Basierend auf Zyklen ohne zusätzliche Verhütungsmittel, mit angegebenem Geschlechtsverkehr. Eine Schwangerschaft wurde als „unter Behandlung“ angesehen, wenn das geschätzte Konzeptionsdatum ≤ 7 Tage nach der letzten Pilleneinnahme lag.

*** Berechnet nach Ausschluss von Schwangerschaften aufgrund fehlerhafter Anwendung, d. h. nicht protokollgemäßer Einnahme während des Zyklus, in dem die Konzeption erfolgte, oder Einnahme einer Komedikation, die mit KOK interagiert.

† Nach EMA-Definition sind das Zyklen ohne Anwendung zusätzlicher Verhütungsmaßnahmen; eine Schwangerschaft wurde als „unter Behandlung“ angesehen, wenn das geschätzte Konzeptionsdatum ≤ 2 Tage nach der letzten Pilleneinnahme lag.

§ Kaplan-Meier-Schätzung.

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall.

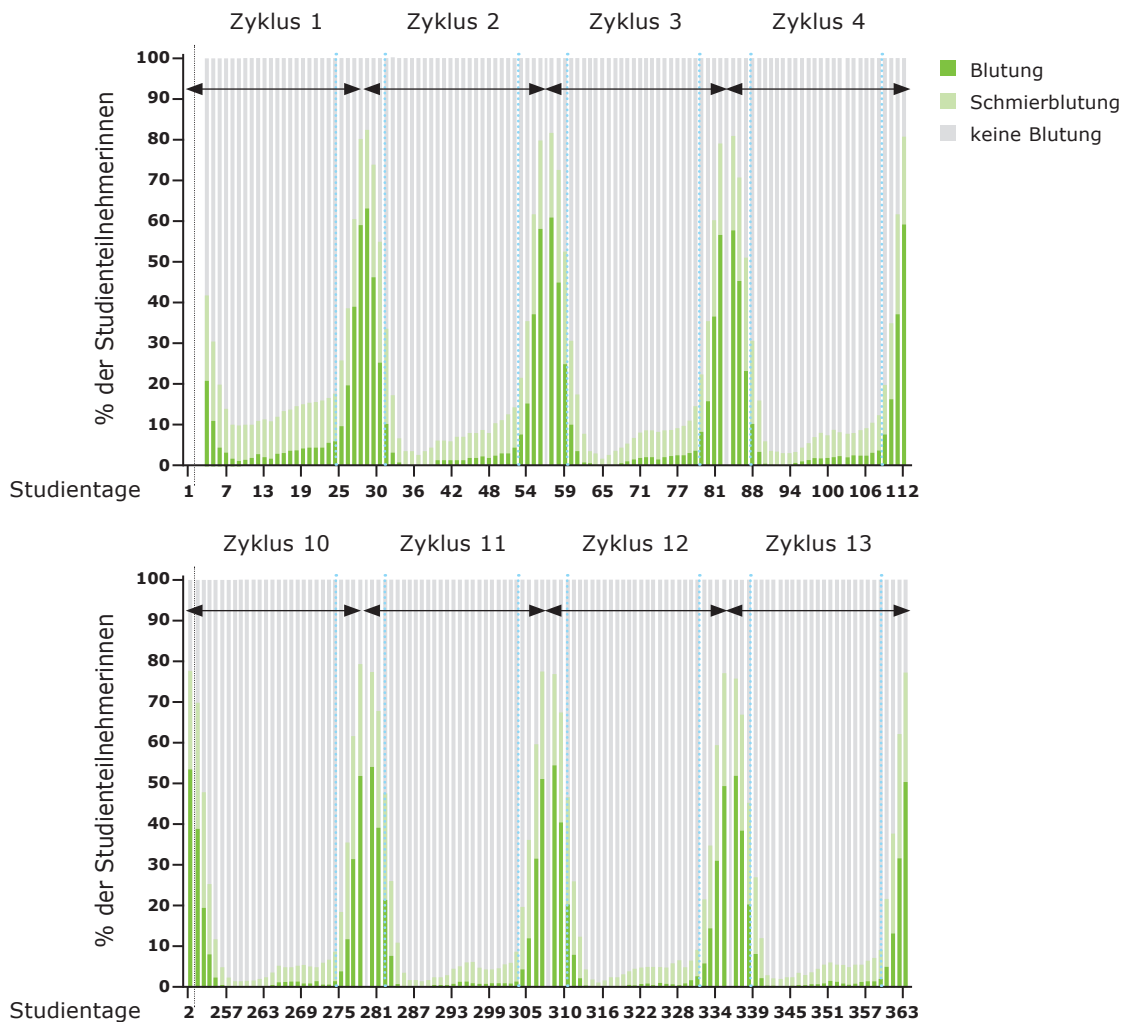


Abbildung 4. Prozent der Studienteilnehmerinnen mit irgendeiner Art von Blutung und/oder Schmierblutung im Verlauf der Behandlung mit E4/DRSP in der europäischen Phase-III-Studie.

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Gemzell-Danielsson et al., 2021

median 3 Tage vom 1. bis 9. Zyklus und median 2 Tage vom 10. bis 12. Zyklus, Schmierblutungen für median 2 Tage über alle Zyklen. Der Anteil Frauen mit unplanmäßigen Blutungen und/oder Schmierblutungen nach dem 1. Zyklus reduzierte sich von 19,2 % im 2. Zyklus auf 12,8 % im 11. Zyklus. Die Anzahl unplanmäßiger Blutungen und/oder Schmierblutungen blieb im Behandlungsverlauf stabil; zu 71,8 % handelte es sich nur um Schmierblutungen, zu 22,7 % um Mischformen und zu 5,4 % um Blutungen. Die Dauer unplanmäßiger Blutungen/Schmierblutungen betrug bei den betroffenen Frauen median 3 Tage. Der Anteil Frauen ganz ohne Regelblutung und/oder Schmierblutungen variierte im Gesamtverlauf der Studie pro Zyklus zwischen 5,6 % und 8,1 %. Art und Zeitpunkt der Blutung im 1. bis 13. Zyklus ist in **Abbildung 4** graphisch dargestellt.

5.1.2.5 Verträglichkeit

Art und Häufigkeit von AE sind in **Tabelle 3** aufgelistet. Die Häufigkeit von AE und TEAE betrug 50,5 % bzw. 28,5 %. Mehrheitlich (zu 63 %) waren die AE von leichtem Schweregrad. Bis zum Abschluss der Studie hatten die Studienteilnehmerinnen im Mittel $0,68 \pm 3,58$ kg zugenommen, die Zunahme des BMI betrug $0,25 \pm 1,29$ kg/m². Insgesamt 9,1 % der Frauen beendete die Behandlung aufgrund von TEAE, am häufigsten wegen Metrorrhagie (1,5 %), Akne (1,3 %) und Vaginalblutungen (1,0 %). SAE traten bei 13 Frauen (0,8 %) auf, wobei nur in einem Fall (Beinvenenthrombose) ein Zusammenhang mit der Behandlung angenommen wurde. Die betroffene Frau war 32 Jahre alt und normalgewichtig, hatte mehr als 3 Monate vor der Studie auch schon eine hormonelle Kontrazeption genutzt und für

3 Jahre Escitalopram eingenommen. Ansonsten lagen bei ihr keine bekannten prädisponierenden Faktoren für eine Thrombose vor. Bei ihr wurde E4/DRSP abgesetzt, und die Thrombose heilte unter antithrombotischer Therapie folgenlos ab. Todesfälle gab es während der Studie nicht.

Tabelle 3. Unerwünschte Ereignisse in der europäischen Phase-III-Studie bei oraler Kontrazeption mit E4/DRSP für bis zu 13 Menstruationszyklen (12 Monate).

	E4 (15 mg)/DRSP 3 mg (n=1.553)
	Anzahl (%)
Irgendein AE	784 (50,5)
AE bei ≥ 2 % der Teilnehmerinnen	
Kopfschmerzen	120 (7,7)
Metrorrhagie	85 (5,5)
Vaginale Blutung	74 (4,8)
Akne	65 (4,2)
Nasopharyngitis	52 (3,3)
Dysmenorrhö	47 (3,0)
Brustschmerz	42 (2,7)
Verminderte Libido	38 (2,4)
Bauchschmerzen	36 (2,3)
Gewichtszunahme	36 (2,3)
Irgendein TEAE*	442 (28,5)
TEAE bei ≥ 2 % der Teilnehmerinnen	
Metrorrhagie	77 (5,0)
Vaginale Blutung	67 (4,3)
Akne	59 (3,8)
Kopfschmerzen	44 (2,8)
Brustschmerz	37 (2,4)
Verminderte Libido	34 (2,2)
Dysmenorrhö	33 (2,1)
Irgendein zum Therapieabbruch führendes TEAE	141 (9,1)
Irgendein in ≥ 0,5 % der Fälle zum Therapieabbruch führendes TEAE	
Metrorrhagie	23 (1,5)
Akne	20 (1,3)
Vaginale Blutung	16 (1,0)
Verminderte Libido	12 (0,8)
Stimmungsveränderung	8 (0,5)
Stimmungsschwankungen	7 (0,5)

Abkürzungen: AE = unerwünschtes Ereignis • E4 = Estetrol • DRSP = Drospirennon • TEAE = behandlungsbezogenes unerwünschtes Ereignis.

Fact Box Wirksamkeit und Sicherheit von E4/DRSP in der europäischen Phase-III-Studie

- E4/DRSP zeigte eine hohe kontrazeptive Wirksamkeit mit einem niedrigen Pearl-Index von 0,47 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre.
- Sehr regelmäßiges Blutungsmuster: Zu 91,9–94,4 % regelmäßige Monatsblutung, Amenorrhörate 5,6–8,1 %, Zwischenblutungsrate 19,2–12,8 %.
- Die meisten Anwenderinnen hatten in allen Menstruationszyklen ihre Regelblutung zum erwarteten Zeitpunkt, ohne dass zwischenzeitliche Schmierblutungen die Anwendung von Hygieneartikeln erforderten.
- Es traten unter der Studientherapie keine unerwarteten AE oder neue Sicherheitsbedenken auf.
- In über 90 % der Fälle waren die AE auf einen Zyklus begrenzt.
- Der einzige Fall einer Beinvenenthrombose war publizierten Kasuistiken zufolge möglicherweise auf ein erhöhtes Thromboserisiko infolge einer vorausgegangenen Behandlung mit Escitalopram zurückzuführen.

5.2 Nordamerikanische Phase-III-Studie

Analog zur europäischen Phase-III-Studie wurde auch in der nordamerikanischen Zulassungsstudie bei nahezu identischem Studiendesign die kontrazeptive Wirksamkeit von E4/DRSP, dessen Einfluss auf das monatliche Blutungsmuster und die Anwendungssicherheit evaluiert (*Creinin et al., 2021*). An der Studie konnten Frauen ab 16 Jahren (und bis 50 Jahre) teilnehmen, die Ausschlusskriterien folgten den WHO-Kriterien. Die Rekrutierung erfolgte in 70 Zentren in den USA und 7 in Kanada. Die Behandlung mit E4/DRSP und die Studiendauer von dreizehn 28-tägigen Menstruationszyklen (1 Jahr) entsprachen denen in „E4 FREEDOM“. Nach der Eingangsuntersuchung wurden Kontrollen nach 2, 4, 7 und 10 Zyklen vorgenommen, die Abschlussuntersuchung erfolgte innerhalb von 3 Wochen nach Ende des 13. Zyklus. Wie in der europäischen Studie führten die Teilnehmerinnen ein Tagebuch, in dem sie Medikamenteneinnahme, sexuelle Aktivität, zusätzliche Verhütungsmaßnahmen und alle vaginalen Blutungsereignisse eintrugen.

Von 2.918 gescreenten Frauen wurden 2.148 in die Studie aufgenommen, von denen wiederum 1.864 (1.674 im Alter von 16–35 Jahren) mit der Anwendung von E4/DRSP begannen. 54,5 % aller behandelten Studienteilnehmerinnen (53,7 % in der jüngeren Altersgruppe) beendeten die

Behandlung nach 13 Zyklen. Häufigste Gründe für ein vorzeitiges Behandlungsende bei den 848 Studienabrechern waren Kontaktverlust (33,8 %), gefolgt von einer Zurücknahme der Studieneinwilligung (21,5 %) und nicht blutungsbezogenen AE (15,3 %).

In der Altersgruppe der 16- bis 35-jährigen Frauen kam es unter der kontrazeptiven Behandlung zu 26 Schwangerschaften. Das entsprach einem Pearl-Index von 2,65 (95 %-KI 1,73–3,88), bezogen auf 1.524 Frauen mit insgesamt 12.763 risikoexponierten Zyklen. In 11 Fällen waren die Schwangerschaften auf eine unzureichende Compliance bei der Anwendung des KOK zurückzuführen, und insgesamt 14 Schwangerschaften wurden als Methodenversagen eingestuft, entsprechend einem Pearl-Index von 1,43 (95 %-KI 0,78–2,39). Die kumulative Schwangerschaftsrate für 13 Zyklen (Kaplan-Meier-Schätzung) betrug insgesamt 2,06 % (95 %-KI 1,40–3,04) und aufgrund von Methodenversagen 1,18 % (95 %-KI 0,69–2,01).

Eine planmäßige Regelblutung erfolgte pro Zyklus bei 82,9 % bis 87,0 % der Frauen, ihre mediane Blutungsdauer betrug 4,5 Tage. Die Häufigkeit unplanmäßiger Blutungen und/oder Schmierblutungen, bezogen auf die Zahl betroffener Frauen, verringerte sich von 30,3 % im 1. Zyklus auf 21,3 % bis 22,1 % im 2. bis 4. Zyklus und blieb danach auf niedrigem Niveau (zwischen 15,5 % und 19,2 %). Die häufigsten AE waren Kopfschmerzen (5,0 %) und Metrorrhagie (4,6 %). Das Körpergewicht der Studienteilnehmerinnen blieb nahezu konstant, nur 0,5 % beendeten die Studie wegen Gewichtszunahme vorzeitig.

Die Analyse des Pearl-Index in Abhängigkeit von demographischen, anamnestischen und verhaltensbezogenen Parametern bei den Studienteilnehmerinnen führte zu sehr aufschlussreichen Ergebnissen, die möglicherweise die gegenüber der europäischen Studie etwas ungünstigeren Ergebnisse erklären könnten. Ein überdurchschnittlich hohes Schwangerschaftsrisiko bestand demnach in folgenden Subgruppen:

- In der jüngsten Altersgruppe der 16- bis 25-Jährigen (Pearl-Index 3,07 [95 %-KI 1,68–5,14]),
- bei Uni- und Multipara (Pearl-Index 4,60 [95 %-KI 2,72–7,27]) und
- bei schlechter Compliance (Pearl-Index 6,22 [3,31–10,64]).

Diese Risikofaktoren für ungewollte Schwangerschaften bestätigten sich auch in einer gepoolten Analyse beider Phase-III-Studien (siehe Abschnitt 6.1, Jensen et al., 2022).

Fact Box

Nordamerikanische Phase-III-Studie

- Gute kontrazeptive Wirksamkeit von E4/DRSP mit einem Pearl-Index für Methodenversagen von 1,43 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre (die Pearl-Indizes in US-amerikanischen Studien sind zumeist höher als die in EU-Studien; Gründe könnten u. a. sozioökonomischer Natur sein oder auf die unterschiedlichen Gesundheitssysteme zurückzuführen sein).
- Regelmäßiges Blutungsmuster bei den meisten Frauen in den meisten Zyklen.
- Gutes Sicherheitsprofil und hohe Konstanz des Körpergewichts.
- Kein Fall einer venösen Thromboembolie.

6. GEPOOLTE AUSWERTUNGEN DER BEIDEN PHASE-III-STUDIEN

6.1 Gepoolte Analyse der kontrazeptiven Wirksamkeit

In der Analyse von Jensen et al., 2022 stand die Wirksamkeit der oralen Kontrazeption mit E4/DRSP in den beiden Zulassungsstudien im Fokus. Die primäre Wirksamkeitspopulation umfasste 1.674 auswertbare Frauen im Alter von 16 bis 35 Jahren aus der US-amerikanischen/kanadischen Studie und 1.353 Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren aus der europäisch-russischen Studie.

Primärer Endpunkt der Analyse war der Pearl-Index bei Studienteilnehmerinnen im Alter von 16–35 Jahren, bezogen auf „Risikozyklen“. Der gepoolte Pearl-Index betrug je nach Definition von „Risikozyklen“ 1,52 (95 %-KI 1,04–2,16) gemäß FDA und 1,40 (95 %-KI 0,95–1,99) gemäß EMA. Der Pearl-Index für Methodenversagen (und Risikozyklen nach FDA-Definition) lag bei 0,84 (95 %-KI 0,49–1,34). Die unter Behandlung eingetretene kumulative Schwangerschaftsrate bis zum 13. Zyklus, ermittelt mittels Kaplan-Meier-Schätzung, betrug insgesamt 1,28 % und durch Methodenversagen bedingt 0,73 % (95 %-KI 0,38–1,08). Damit bestätigen diese gepoolten Ergebnisse die hohe kontrazeptive Wirksamkeit von E4/DRSP aus den Einzelstudien.

Fact Box Gepoolte Analyse: Wirksamkeit

- Gute kontrazeptive Wirksamkeit von E4/DRSP mit einem Pearl-Index für Methodenversagen von 0,84 Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre in der Altersgruppe der 16- bis 35-Jährigen.
- Schwangerschaftsrate insgesamt 1,28 %, bedingt durch Methodenversagen 0,73 % pro Jahr.
- Ein signifikant erhöhtes Schwangerschaftsrisiko bestand bei jüngeren Anwenderinnen (16 bis <25 Jahre), Unipara (im Vergleich zu Nullipara) und einer Compliance von <99 %.

6.2 Gepoolte Analyse zu Adhärenz und ungewollten Schwangerschaften

Bei den insgesamt 2.837 Studienteilnehmerinnen, deren Daten in diese Analyse eingingen, kam es unter Behandlung im Verlauf von 26.455 Risikozyklen zu 31 Schwangerschaften (*Creinin et al., 2023*). Aufgeschlüsselt nach dem Ausmaß der Therapieadhärenz bzw. -inadhärenz gemäß Dokumentation der Frauen in ihren Studientagebüchern betrug die Schwangerschaftsrate

- 0,09 % bei Einnahme aller wirkstoffhaltigen Tabletten (25.613 Zyklen),
- 0,25 % bei Wegfall von 1 wirkstoffhaltigen Tablette (405 Zyklen),
- 0,83 % bei Wegfall von 2 wirkstoffhaltigen Tabletten (121 Zyklen),
- 1,6 % bei Wegfall von 3 oder mehr wirkstoffhaltigen Tabletten (314 Zyklen).

Dieser Zusammenhang zwischen Schwangerschaftsrate und Adhärenz war statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$). Keine Schwangerschaften traten in 2.216 Zyklen ein, wenn eine oder mehrere wirkstoffhaltige Tabletten zwar vergessen wurden, die Anwenderinnen danach aber die vorgesehenen Ausgleichsmaßnahmen für einen solchen Fall korrekt befolgten. Alle Schwangerschaften im Zusammenhang mit ausgelassenen Wirkstofftabletten traten während der ersten drei Zyklen der Studie ein.

Fact Box Gepoolte Analyse: Adhärenz und Schwangerschaften

- Signifikante Abhängigkeit des Schwangerschaftsrisikos von der Adhärenz.
- Sehr niedrige Schwangerschaftsrate von 0,09 % pro Jahr bei Einnahme aller Pillen.
- Keine Schwangerschaften bei Befolgung der Anweisungen für vergessene Wirkstoffpillen.

6.3 Gepoolte Analysen zu Blutungsmustern und Verträglichkeit

Von 3.725 Teilnehmerinnen der beiden Phase-III-Studien begannen 3.417 mit der Anwendung von E4/DRSP, und von 3.409 Studienteilnehmerinnen standen Daten für die gepoolte Analyse des Blutungsmusters zur Verfügung (*Kaunitz et al., 2022*). Insgesamt 33.815 Zyklen waren auswertbar. Bei Teilnehmerinnen, die die Studie vorzeitig (vor dem 13. Zyklus) beendeten, wurden die Blutungsdaten bis zum Zeitpunkt des Abbruchs erfasst.

Insgesamt 2.234 Frauen beendeten die beiden Studien protokollgemäß nach 13 Zyklen. Die häufigsten blutungsbezogenen AE waren unplanmäßige Blutungen (Metrorrhagie) mit 4,7 %, Vaginalblutungen (MedDRA term „vaginal hemorrhage“) mit 3,0 % und Dysmenorrhö mit 2,5 %. 104 (3,0 %) Studienteilnehmerinnen beendeten die Behandlung aufgrund blutungsbezogener AE. Mehr als 82 % der Frauen gaben an, keine einzige Pille ausgelassen zu haben.

Die Tage mit einer Blutung oder Schmierblutung – letztere definiert als minimaler Blutabgang ohne erforderliche Monatshygieneartikel – folgten während der Studientherapie einem klaren 28-tägigen zyklischen Verteilungsmuster (ganz ähnlich dem in **Abbildung 4** für die europäische Phase-III-Studie).

- Durchschnittlich 89 % der Frauen (zwischen 87,2 % und 90,4 %) gaben über 12 Zyklen regelmäßige und zeitlich stabile Blutungen/Schmierblutungen an, die für die Dauer von median 4–5 Tagen anhielten.
- Der Anteil von Frauen mit unplanmäßigen Blutungen/Schmierblutungen nahm von 27,1 % im 1. Zyklus auf 19,5 % im 4. Zyklus ab und blieb danach recht stabil zwischen 17,5 % (5. Zyklus) und 14,0 % (11. Zyklus).
- Der Anteil von Frauen, bei denen Monatsblutungen und Schmierblutungen völlig ausblieben, variierte von Zyklus zu Zyklus nur geringfügig und lag zwischen 5,8 % und 7,8 %. Überdurchschnittlich häufig davon betroffen waren Frauen mit einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (13,5 % bis 21,6 % dieser Frauen pro Zyklus).

Das Auftreten unplanmäßiger Blutungen/Schmierblutungen stand in einem signifikanten Zusammenhang mit mangelnder Adhärenz, d. h. dem Auslassen von einer oder mehreren wirkstoffhaltigen Tablette im jeweiligen Zyklus (Odds Ratio 2,13 [95 %-KI 1,68–2,70]). Mangelnde Adhärenz war auch ein signifikanter Risikofaktor für das völlige Ausbleiben der Monatsblutung (Odds Ratio 2,36 [95 %-KI 1,82–3,07]), wobei der Odds Ratio mit der Anzahl ausgelassener Pillen zunahm.

Fact Box

Gepoolte Analyse: Blutungsmuster

- Unter der oralen hormonellen Kontrazeption mit E4/DRSP haben die allermeisten Anwenderinnen (durchschnittlich 89 %) regelmäßige Monatsblutungen.
- Unplanmäßige Blutungen und/oder Schmierblutungen wurden mit fortgesetzter Anwendung immer seltener.
- Selten blieben auch die Monatsblutungen völlig aus, wobei übergewichtige Frauen überdurchschnittlich häufig betroffen waren.
- Nur 3 % der Frauen beendeten die Anwendung von E4/DRSP vorzeitig wegen unerwünschter Blutungsereignisse.

Für die gepoolte Analyse der Verträglichkeit und Anwendungssicherheit von E4/DRSP standen die Daten von 3.417 Studienteilnehmerinnen zur Verfügung (Chen *et al.*, 2022). Etwa die Hälfte von ihnen (52,3 %) berichteten über ein oder mehrere AE, von denen wiederum 93,2 % von leichtem bis mittlerem Schweregrad waren. Behandlungsbedingte AE (TEAE) nach Einschätzung der Prüfarzte traten bei 981 Frauen (28,7 %) auf, wobei es sich zumeist um Blutungsbeschwerden (n=323, 9,5 %), Schmerzen oder Spannungsgefühl in den Brüsten (n=136, 4,0 %), Akne (n=113, 3,3 %), affektive Störungen (n=111, 3,2 %), Kopfschmerzen (n=110, 3,2 %), Dysmenorrhö (n=85, 2,5 %) und Gewichtszunahme (n=74, 2,2 %) handelte. Häufigkeit und Schweregrad dieser AE im Verlauf der Behandlung sind in **Abbildung 5** dargestellt. Wie zu erkennen ist,

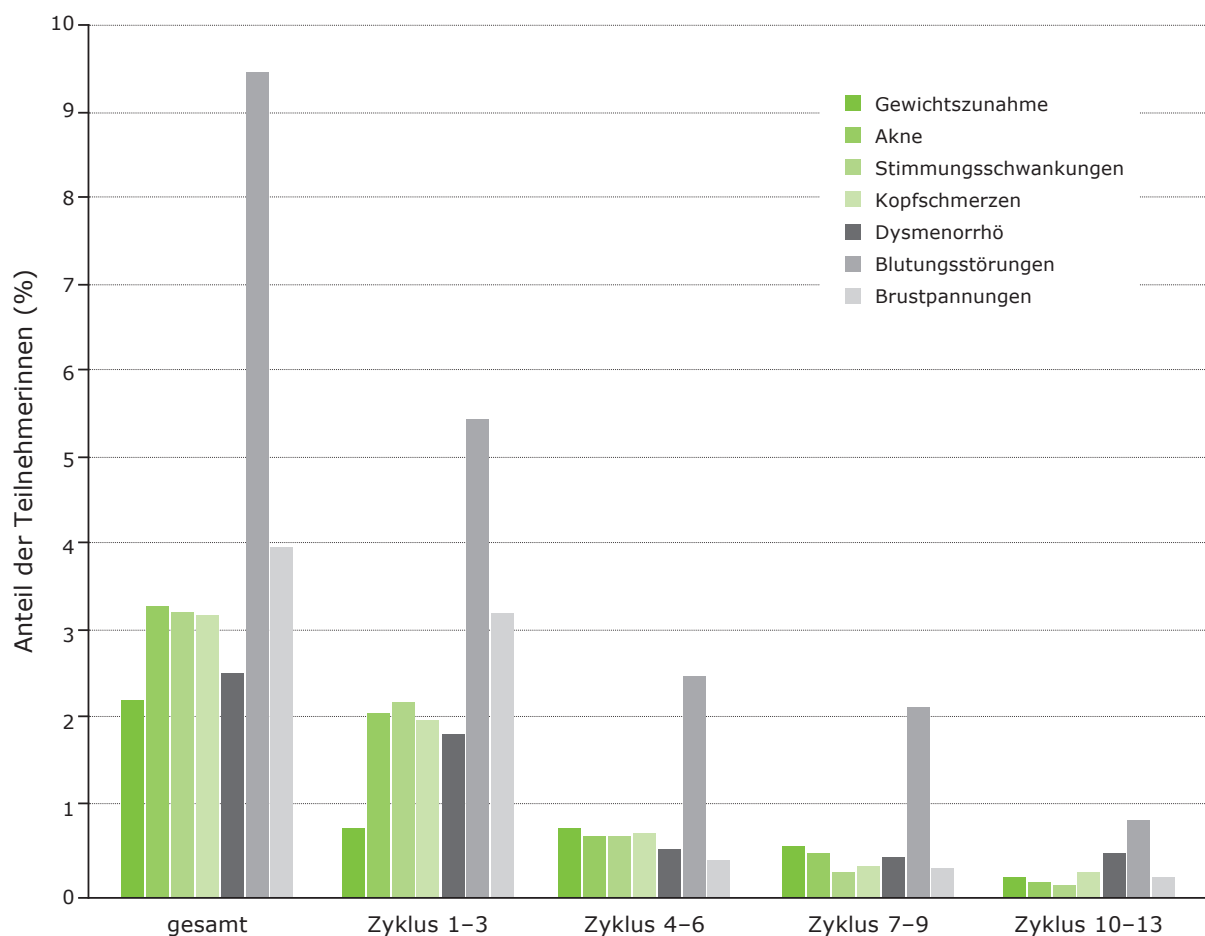


Abbildung 5. Die häufigsten ($\geq 2\%$) behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAE) nach Häufigkeit und Schweregrad im Studienverlauf.

Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von Chen *et al.*, 2022

war die Häufigkeit aller dieser TEAE in den ersten Zyklen am größten und nahm in den folgenden Zyklen deutlich ab.

Während der Studie kam es im Mittel nicht zu klinisch relevanten Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz und Laborwerten wie Serumlipiden, Glukose, HbA1c und Kalium.

Aufgrund eines AE wurde bei 9,9 % der Studienteilnehmerinnen die Behandlung vorzeitig beendet; zu 80 % handelte es sich nach Einschätzung der behandelnden Ärzte um TEAE, zumeist um Blutungsbeschwerden, Stimmungsveränderungen, Akne und Nachlassen/Verlust der Libido. Schwerwiegende AE (SAE) traten bei 38 Frauen (1,1 %) auf, von denen 6 (0,2 %) die Studie vorzeitig beendeten. Drei SAE wurden als behandlungsbedingt eingestuft: Eine Hospitalisation aufgrund einer sich verschlimmernden Depression, eine ektope Schwangerschaft und eine Beinvenenthrombose. Ein Suizid durch Einnahme einer Überdosis Fentanyl und Alprazolam stand nach der Einschätzung des zuständigen Prüfarztes wahrscheinlich in keinem Zusammenhang mit der Studientherapie.

Fact Box

Gepoolte Analyse: Verträglichkeit

- Die Gesamtinzidenz von AE betrug 52,3 % (zu 93,2 % leicht bis mittelschwer) und die Häufigkeit von TEAE 28,7 %.
- Häufigste TEAE waren Blutungsbeschwerden (9,5 % der Frauen); Schmerzen oder Spannungsgefühl in den Brüsten, Akne, affektive Störungen, Kopfschmerzen, Dysmenorrhö und Gewichtszunahme traten mit einer Häufigkeit zwischen 2 % und 4,0 % auf.
- Es gab nur einen einzigen Fall einer venösen Thromboembolie.
- Die Häufigkeit von TEAE war in den ersten drei Zyklen am größten und nahm bis zum Studienende auf nahezu null ab.
- Im Mittel gab es keine klinisch relevanten Veränderungen von Blutdruck, Serumlipiden, Glukose, HbA1c und Kalium.
- Damit zeichnete sich E4/DRSP durch eine insgesamt gute Verträglichkeit und Anwendungssicherheit aus.

Fazit für die Praxis

- Die fortlaufenden Bemühungen um eine Verbesserung des Nutzen-Risiko-Profiles der kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) führten zur Entwicklung einer neuen „Pille“ mit den Wirkstoffen Estetrol und Drospirenon (E4/DRSP).
- Estetrol ist ein natürliches Estrogen, das beim Menschen ausschließlich während der Schwangerschaft in der fetalen Leber gebildet wird. Durch seine besonderen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften setzt es sich deutlich von etablierten Estrogenen wie Ethinylestradiol und Estradiol ab.
- Durch seine hohe Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme, die schnelle Wirkstoffanflutung im Blut und die lange terminale Halbwertszeit eignet sich Estetrol hervorragend für die einmal tägliche Einnahme. Positive Eigenschaften sind auch die langsame hepatische Metabolisierung und die fehlende Wechselwirkung mit Cytochrom-P450-Enzymen (wichtig bei Komedikation!).
- Estetrol hat eine differenzierte Wirkung an Estrogenrezeptoren (ER): Hemmung der membranständigen und Stimulation der nukleären ER-abhängigen Signalwege. Damit ist Estetrol der erste und einzige Vertreter der Substanzklasse NEST mit selektiver Gewebeaktivität.
- Das pharmakologische Profil von Estetrol ergänzt sich optimal mit dem des Gestagens Drospirenon, das neben einer zuverlässigen kontrazeptiven auch eine antimineralokortikoide Wirkung besitzt.
- Die kontrazeptive Wirksamkeit und Anwendungssicherheit von E4/DRSP in einem 24/4-Schema wurde in zwei groß angelegten offenen, multizentrischen Phase-III-Studien in Europa/Russland bzw. USA/Kanada an mehr als 3000 sexuell aktiven Frauen im Alter von 16 (Europa ab 18) bis 50 Jahren geprüft. Die Behandlungsdauer betrug jeweils bis zu dreizehn 28-tägige Zyklen.
- In der europäischen Studie lag der Pearl-Index bei 0,47 Schwangerschaften pro 100 Frauen-Expositionsjahren in der Altersgruppe der 18- bis 35-Jährigen. Blieben Schwangerschaften aufgrund fehlerhafter Anwendung des Kontrazeptivums unberücksichtigt, halbierte sich der Pearl-Index nahezu auf 0,29; die entsprechende kumulative Schwangerschaftsrate bis zum 13. Zyklus betrug lediglich 0,28 %.
- Die Erkenntnisse aus den beiden Phase-III-Studien wurden durch die Ergebnisse verschiedener gepoolter Analysen konsolidiert. Es bestätigte sich die signifikante Abhängigkeit des Schwangerschaftsrisikos von der Zuverlässigkeit der Pilleneinnahme (Adhärenz). Wurden die Korrekturmaßnahmen bei vergessener Einnahme von ein oder mehreren Tabletten befolgt, traten keine ungewollten Schwangerschaften ein.
- Es bestätigte sich in der gepoolten Analyse auch die gute Verträglichkeit von E4/DRSP. Die Häufigkeit unplanmäßiger Blutungen und anderer behandlungsbezogener AE nahm mit Fortdauer der Anwendung sukzessive ab. Dass eine Monatsblutung gar nicht einsetzte, kam äußerst selten vor.
- Die fehlende Beeinflussung von Blutdruck, Lipiden und anderen Blutwerten unterstreicht die insgesamt gute Verträglichkeit von E4/DRSP.
- Nach den vorliegenden pharmakologischen und klinischen Daten stellt die Kombination E4/DRSP aufgrund ihrer spezifischen Estrogenkomponente für ratsuchende Frauen wie für die beratenden Ärztinnen und Ärzte eine attraktive Bereicherung der kontrazeptiven Toolbox dar.

Expertenkommentar



von Prof. Dr. med. Patricia G. Oppelt,
Frauenklinik am Universitätsklinikum Erlangen

Der vorliegende Review stellt die pharmakologischen und klinischen Daten zur Kombinationspille Estetrol/Drospirenon umfassend dar. Das therapeutische Potenzial des natürlichen Estrogens Estetrol (E4) wurde lange Zeit nicht erkannt. Es wurde zunächst als schwaches Estrogen eingestuft, und erst die eingehenderen präklinischen Untersuchungen und die ersten Humanstudien der Arbeitsgruppe von Coelingh Bennink nach der Jahrtausendwende machten auf die vorteilhaften pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von E4 aufmerksam. Aufgrund seiner hochselektiven Bindung an die Estrogenrezeptoren – 5-mal höhere Affinität zu ER α als zu ER β – und die differenzierte Interaktion mit nukleären und membranständigen ER α -Rezeptoren besitzt E4 gewebespezifische Wirkungen. Es wird deshalb als das erste natürliche Estrogen mit selektiver Gewebeaktivität (NEST) bezeichnet. So haben präklinische Untersuchungen u. a. auch auf den positiven Einfluss auf Marker zur Knochenmineraldichte und zu antithrombotischen Eigenschaften hingewiesen. Erste Studien am Menschen zeigten geringe Effekte von E4 auf Marker des Lebermetabolismus und des hämostatischen Systems. Auch fördert E4 in therapeutischer Dosierung in vitro offenbar weder das Tumorwachstum noch die Disseminierung der Tumorzellen. Es könnte daher einen geringeren Einfluss als Estradiol auf das Mammakarzinomrisiko besitzen. Dieser Nachweis muss allerdings in klinischen Studien noch erbracht werden. Aus pharmakokinetischer Sicht liegen die Vorteile von E4 u. a. in der hohen oralen Bioverfügbarkeit, der langen Halbwertszeit und der fehlenden – und von den CYP450-Enzymen weitgehend unabhängigen – Verstoffwechselung zu aktiven Metaboliten.

Seit 2021 ist E4 nun in Kombination mit dem erprobten Gestagen Drospirenon (DRSP) in der EU zugelassen. Wie die beiden FREEDOM-Studien gezeigt haben, verbindet die Kombination von 15 mg E4 und 3 mg DRSP in einem 24/4-Einnahmeschema eine wirksame Kontrazeption mit einer guten Zykluskontrolle und hohen Verträglichkeit. Die allermeisten Anwenderinnen hatten regelmäßige, erwartete Monatsblutungen, und die Häufigkeit von Nebenwirkungen wie Blutungsstörungen, Dysmenorrhö, Akne, Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen und Kopfschmerzen gingen während der 1-jährigen Anwendung deutlich zurück. Serumlipide, Glukose, HbA1c und Kaliumspiegel wurden nicht klinisch relevant beeinflusst. Dieses vorteilhafte Nutzen-Risiko-Profil macht E4/DRSP zu einer attraktiven Verhütungsoption.

Literatur

- Abot A et al. (2014) The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Mol Med* 6:1328–46
- Apter D et al. (2016) Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception* 94:366–73
- Apter D et al. (2017) Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 22:260–7
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Hrsg.) (2018) Verhütungsverhalten Erwachsener. BZgA, Köln, 2018. <https://www.forschung.sexualaufklaerung.de/verhuetung/verhuetungsverhalten-2018> (Stand: 17.12.2021)
- Chen MJ et al. (2022) Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. *Contraception* 116:44–50
- Coelingh Bennink HJT et al. (2008a) Estetrol review: Profile and potential clinical applications. *Climacteric* 11:47–58
- Coelingh Bennink HJT et al. (2008b) Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric* 11:2–14
- Creinin MD et al. (2021) Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception* 104:222–8
- Creinin MD et al. (2023) Combined oral contraceptive adherence and pregnancy rates. *Obstet Gynecol* 141(5):989–94
- Douxflis J et al. (2020) Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception* 102(6):396–402
- Douxflis J et al. (2023a) Estetrol is not a SERM but a NEST and has a specific safety profile on coagulation. *Thromb Res* 232:148–150
- Douxflis J et al. (2023b) Impact of estetrol (E4) on hemostasis, metabolism and bone turnover in postmenopausal women. *Climacteric* 26(1):55–63
- Duijkers IJM et al. (2015a) A randomised study comparing the effect on ovarian activity of a progestogen-only pill (POP) containing desogestrel and a new POP containing drospirenone in a 24/4 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 20:419–27
- Duijkers IJ et al. (2015b) Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: results of a phase II dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 20:476–89
- Duijkers I et al. (2021) Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on ovarian function. *Contraception* 103(6):386–93
- Foidart JM et al. (2019) Unique vascular benefits of estetrol, a Native Fetal Estrogen with Specific Actions in Tissues (NEST). In: *Sex Steroids' Effects on Brain, Heart and Vessels*. Springer: Cham, Switzerland, 2019; pp. 169–195
- Foidart JM et al. (2023) The benefits of estetrol addition to drospirenone for contraception. *AJOG Glob Rep* 3(4):100266
- Fruzzetti F et al. (2021) Estetrol: A new choice for contraception. *J Clin Med* 10(23):5625
- Genazzani AR et al. (2007) Drospirenone and its antialdosterone properties. *Climacteric* 10(Suppl 1):11–8
- Gérard C u. Foidart JM (2023) Estetrol: From preclinical to clinical pharmacology and advances in the understanding of the molecular mechanism of action. *Drugs R D* 23:77–92
- Goeckenjan M (2023) Hormonmüdigkeit – Ist das Kupfer-IUP die Alternative? *Gynäkologie* 56:614–22
- Grandi G et al. (2017) Estradiol in hormonal contraception: real evolution or just same old wine in a new bottle? *Eur J Contracept Reprod Health Care* 22(4):245–54
- Grandi G et al. (2020) Estetrol (E4): the new estrogenic component of combined oral contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol* 13(4):327–30
- Hagen AA et al. (1965) Metabolism of 17-betaestradiol-4-14-C in early infancy. *Acta Endocrinol* 49:207–20
- Hilgers RHP et al. (2012) Vasorelaxing effects of estetrol in rat arteries. *J Endocrinol* 215:97–106
- Jensen JT et al. (2022) Pooled efficacy results of estetrol/drospirenone combined oral contraception phase 3 trials. *Contraception* 116:37–43
- Kaunitz AM et al. (2022) Pooled analysis of two phase 3 trials evaluating the effects of a novel combined oral contraceptive containing estetrol/drospirenone on bleeding patterns in healthy women. *Contraception* 116:29–36
- Klippling C et al. (2021) Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception* 103(4):213–21
- Kluft C et al. (2017) Reduced haemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol versus ethinyl estradiol. *Contraception* 95:140–7
- Krattenmacher R (2000) Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 62:29–38
- Levine MG et al. (1984) Uterine vascular effects of estetrol in nonpregnant ewes. *Am J Obstet Gynecol* 148:735–8
- Mawet M et al. (2015) Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 20:463–75
- Morimont L et al. (2021) Combined oral contraceptives and venous thromboembolism: Review and perspective to mitigate the risk. *Front Endocrinol* 12:769187
- Muhn P et al. (1995) Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. *Ann N Y Acad Sci* 761:311–35
- Palacios S et al. (2019) Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand* 98:1549–57
- Pluchino N et al. (2014) Effect of estetrol administration on brain and serum allopregnanolone in intact and ovariectomized rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 143:285–290.
- Pluchino N et al. (2015) Effect of estetrol on beta-endorphin level in female rats. *Steroids* 95:104–10
- Regidor PA et al. (2023) Pharmacological and metabolic effects of drospirenone as a progestin-only pill compared to combined formulations with estrogen. *Womens Health* 19:17455057221147388
- Regidor PA u. Colli E (2022) Drospirenone 4mg in a 24/4 regimen maintains inhibition of ovulation even after a 24-h delay pill intake - Pharmacological aspects and comparison to other progestin-only pills. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 26(6):1994–9
- Römer T (2023) Übersicht zu hormonellen Kontrazeptiva. *Gynäkologie* 56:587–96
- Teal S, Edelman A (2021) Contraception selection, effectiveness, and adverse effects. *JAMA* 326(24):2507–18
- Tskitishvili E et al. (2014) Estetrol attenuates neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Exp Neurol* 261:298–307
- Tskitishvili E et al. (2017) Estrogen receptors and estetrol-dependent neuroprotective actions: a pilot study. *J Endocrinol* 232(1):85–95
- Visser M et al. (2008) First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. *Climacteric* 11:31–40



► zur Fachinformation Drovelis® (Drospirenon / Estetrol)

Pflichttext Estetrol und Drospirenon

Drovelis 3 mg/14,2 mg Filmtabletten. Wirkstoffe: Drospirenon, Estetrol. **Zusammensetzung:** Jede rosa wirkstoffhaltige Tablette enthält 3 mg Drospirenon und Estetrol-Monohydrat entsprechend 14,2 mg Estetrol. Die weißen Placebo-Tabletten enthalten keine Wirkstoffe. Sonst. Bestandteile: Tablettkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumstearat (E 470b). Wirkstoffhalt. Tabletten zusätzlich: Carboxymethylstärke-Natrium, Povidon K30. Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Hydroxypropylcellulose (E 463), Talkum (E 553b), Baumwollsaamenöl hydriert, Titandioxid (E 171). Wirkstoffhalt. Tabletten zusätzlich: Eisen(III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiet:** Orale Kontrazeption. **Gegenanzeigen:** Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) oder eine arterielle Thromboembolie (ATE); bestehende o. vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben; schwere Niereninsuffizienz o. akutes Nierenversagen; bestehende o. vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne); bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren; nicht abgeklärte vaginale Blutungen; Schwangerschaft; Überempfindlichkeit gg. d. Wirkstoffe o. einen d. sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen: Häufig:** Gemütskrankungen und -störungen, Libidostörung; Kopfschmerzen; Abdominalschmerz, Übelkeit; Akne; Brustschmerzen, Metrorrhagie, vaginale Blutungen, Dysmenorrhö, Menorrhagie; Gewichtsschwankung. **Gelegentlich:** Pilzinfektion, Vaginalinfektion, Harnwegsinfektion; Appetitstörung; Depression, Angststörung, Schlaflosigkeit, emotionale Erkrankung, Stress; Migräne, Schwindelgefühl, Parästhesie, Somnolenz; Hitzewallung; Bauch aufgetrieben, Erbrechen, Diarrhö; Alopezie, Hyperhidrosis, Hauterkrankungen; Rückenschmerzen; anomale Abbruchblutung, Schwellung der Brust, Vulvovaginalerkrankung, vaginaler Ausfluss, prämenstruelles Syndrom, Raumforderung in der Brust, Uterusspasmus, Uterusblutung, Menometrorrhagie, Dyspareunie; Ermüdung, Ödem, Brustkorbschmerz, Gefühl anomal (am Verabreichungsort); Leberenzyme erhöht, Lipide anomal. **Selten:** Mastitis; Fibroadenom der Brustdrüse; Überempfindlichkeit; Hyperkaliämie, Flüssigkeitsretention; Nervosität; Amnesie; Sehverschlechterung, Sehen verschwommen, trockenes Auge; Vertigo; Hypertonie, Venenthrombose, Thrombophlebitis, Hypotonie, Varizen; gastroösophageale Refluxerkrankung, Kolitis, gastrointestinale Motilitätsstörung, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit, Lippe geschwollen; Dermatitis, Pigmentierungsstörung, Hirsutismus, Seborrhö, Pruritus, Schwellung des Gesichts, Urtikaria, Hautverfärbung; Muskelspasmen, Gliederbeschwerden, Gelenkschwellung, Schmerzen in einer Extremität; Blasenspasmus, Uringeschwulst, Uringeschwulst; Ovarialzyste, Laktationsstörungen, Erkrankung des Endometriums, dysfunktionelle Uterusblutung, Beckenschmerz, Erkrankung der Brustwarzen, Brustverfärbung, Blutung beim Koitus; Unwohlsein, Schmerzen, Hyperthermie; Blutdruck erhöht, Nierenfunktionstest anomal, Kalium im Blut erhöht, Glucose im Blut erhöht, Hämoglobin erniedrigt, Ferritin im Serum erniedrigt, Blut im Urin. **Weitere schwerwiegende Nebenwirkungen unter Einnahme von KHK:** Venöse thromboembolische u. arterielle thromboembolische Störungen, Lebertumoren, Auftreten o. Verschlechterung v. Zuständen, für die ein Zusammenhang m. d. Verwendung von KHK nicht schlüssig ist (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Uterusmyom, Porphyrrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatische Gelbsucht), Chloasma, akute o. chronische Leberfunktionsstörungen, Angioödem, Durchbruchblutungen u./o. Versagen der kontrazeptiven Wirkung aufgrund v. Wechselwirkungen m. anderen Arzneimitteln. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Verschreibungspflichtig. Zulassungsinhaber:** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Ungarn. **Stand der Information:** November 2023.