

Wirtschaftsmagazin

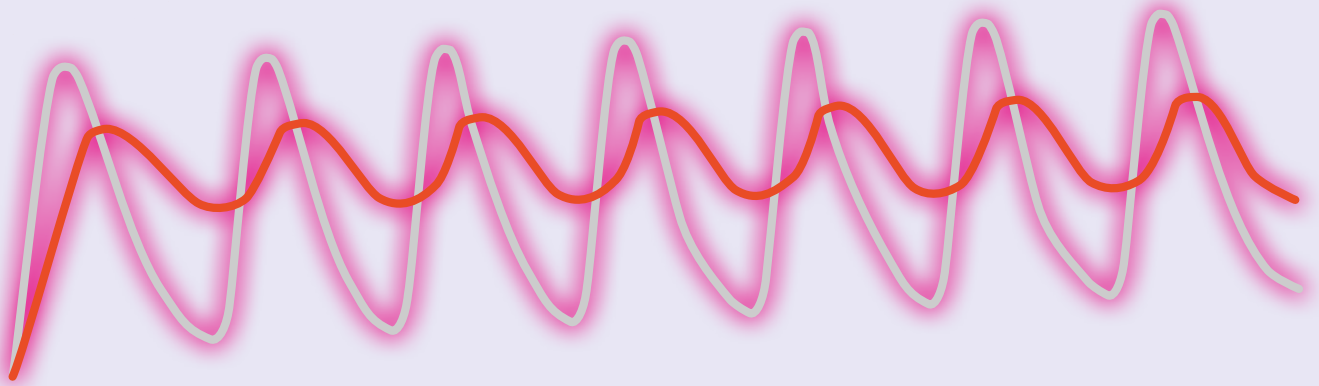
Nr. 6 / 2024

29. JAHRGANG · NOVEMBER/DEZEMBER 2024

für die frauenärztliche Praxis

Sonderdruck

**5 Fragen zum Thema: Verzögerte Wirkstofffreisetzung
in der Kontrazeption – eine sinnvolle Option?**



5

Fragen zum Thema

Verzögerte Wirkstofffreisetzung in der Kontrazeption – eine sinnvolle Option?

Am 4. September 2024 erhielt ein neues orales Kontrazeptivum mit dem Handelsnamen Kelzy® die Zulassung in Deutschland. Die neue Retardtablette kombiniert 2 mg Dienogest (DNG) mit niedrigdosiertem Ethinylestradiol (0,02 mg EE) und ist das erste orale Kontrazeptivum mit verzögerter Wirkstofffreisetzung. Entwickelt wurde die Retardformulierung von 2 mg DNG/0,02 mg EE, um die systemischen hormonellen Schwankungen zu verringern, gezeigt für Tag 1 und Tag 7 [steady state] für C_{max} (kleiner) und T_{max} (länger).¹ Die neue Pille verfügt zudem über ein 24/4-Einnahmeschema (24 aktive weiße Retardtabletten und vier inerte Placebo-Tabletten) sowie ein 24-h-Sicherheitsfenster. Prof. Inka Wiegratz (Frankfurt am Main) beleuchtet im Interview die Besonderheiten der neuen Retardpille und bespricht die Anwenderinnengruppen.

1. Wie funktioniert die Freisetzung von Dienogest und Ethinylestradiol aus der Retardtablette und was könnten die Vorteile der verzögerten Freisetzung sein?

Prof. Dr. Wiegratz: Nach der oralen Einnahme wird die Retardtablette hydratisiert. Hierdurch bildet sich eine äußere Gelschicht um einen trockenen Tablettenkern. Die in der Gelschicht enthaltenen Wirkstoffe diffundieren durch diese in den Darm. Auf dem Weg durch den Darm wird der trockene Kern der Tablette mehr und mehr hydratisiert und die entstandene Gelschicht wird komplett abgebaut. Dadurch kommt es zu einer verzögerten Freisetzung der Wirkstoffe (s. Abb.).²

Die verzögerte Abgabe der Hormone aus der Retardtablette führt gegenüber einer Formulierung mit sofortiger Freisetzung zu einer Verminderung der maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}), zu einer verlängerten Zeitspanne bis zum Erreichen der C_{max} und zu geringeren systemischen hormonalen Schwankungen von Ethinylestradiol und Dienogest.¹

Dieser Effekt könnte neben der Wahl der eingesetzten Sexualsteroiden Ethinylestradiol + Dienogest und dem verkürzten

hormonfreien Intervall von vier Tagen auch zu der geringen Zwischenblutungsrate des Präparats beitragen.²

2. Das neue Kontrazeptivum mit verzögerter Freisetzung enthält als Kombipräparat im 24/4-Einnahmeschema neben dem Gestagen Dienogest auch 0,02 mg Ethinylestradiol – warum niedrigdosiert?

Prof. Dr. Wiegratz: Es ist bekannt, dass die Einnahme von kontrazeptiven Kombinationspräparaten mit einem, wenn auch geringem, vaskulären Risiko verbunden ist, wobei es auf die Art und Dosis der eingesetzten Sexualsteroiden ankommt sowie auf die Disposition der Patientin.³ Seit Jahren arbeitet man daran, dieses Risiko zu minimieren, indem man die Dosis des Ethinylestradiols in den Präparaten reduzierte. Studien zeigen, dass diese Maßnahmen mit einem geringeren venösen und arteriellen Thromboembolierisiko verbunden sind.^{4,5,6} Bei Kelzy® handelt es sich um eine niedrigdosierte Mikropille (Achtung, nicht zu verwechseln mit einer Minipille) mit einer Ethinylestradioldosis von 0,02 mg täglich und Dienogest. Ob dieses Präparat im Vergleich zu höher dosierten Kombinationen ($\geq 0,03$ mg EE) auch ein geringeres vaskuläres Risiko aufweist, werden wir erst in einigen Jahren wissen, wenn Daten aus der Anwendung vorliegen, die solche Ereignisse mit einer zuverlässigen Aussagekraft erfassen. Wie alle kombinierten oralen Kontrazeptiva darf auch dieses Präparat nicht an Risikopatientinnen verordnet werden.

3. Was macht die Kombination mit Dienogest so besonders? Welche Rolle spielt dieses Gestagen?

Prof. Dr. Wiegratz: Dienogest wird seit langer Zeit in der Gynäkologie verwendet. Es ist als Gestagen mit starker endometrialer Effektivität in Kombination mit 0,03 mg Ethinylestradiol oder Estradiolvalerat sowohl im Rahmen der hormonalen Kontrazeption als auch in der Hormonersatztherapie etabliert. Darüber hinaus wird Dienogest als Monosubstanz zur Behandlung der Endo-



Prof. Dr. Inka Wiegratz, Spezialistin für Geburtshilfe und Gynäkologie sowie gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Fruchtbarkeitszentrum – Am Palmengarten, Frankfurt am Main

metriose eingesetzt. Wir Gynäkologen haben also viel Erfahrung mit diesem Gestagen in den unterschiedlichsten Indikationen.

Die bisher veröffentlichten Studiendaten^{1,2} zu der neuen niedrigdosierten Kombination von Dienogest mit 0,02 mg EE in einem verlängerten Einnahmeschema (24/4) und in Form einer Retardtablette zeigen hinsichtlich der kontrazeptiven Effektivität und der Zykluskontrolle gute Ergebnisse. Da Dienogest antiandrogene Eigenschaften aufweist, könnte ich mir vorstellen, dass Kelzy® bei Frauen mit Androgenisierungserscheinungen vorteilhaft sein dürfte.

4. Zu zentralen Aspekten bei der Bewertung eines Kontrazeptivums, die Sicherheit vorausgesetzt, gehören Effektivität und Zyklusstabilität. Was sagen die Studiendaten diesbezüglich und welche Erwartungen ergeben sich für die Praxis?

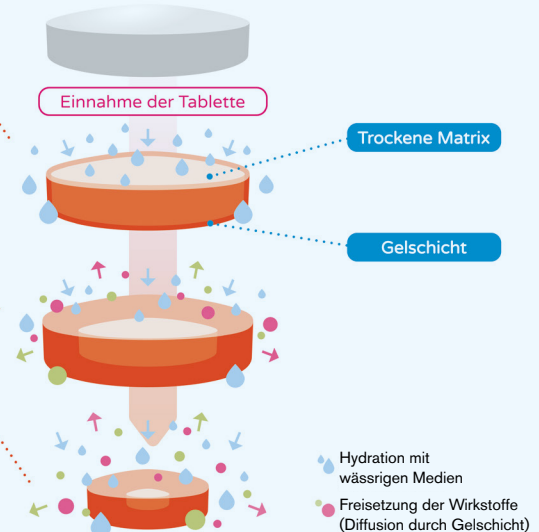
Prof. Dr. Wiegratz: Die kontrazeptive Effektivität eines hormonalen Kontrazeptivums wird vor allem durch das Gestagen gewährleistet, während die Estrogenkomponente hauptsächlich die Blutungskontrolle beeinflusst und darüber hinaus die ovarielle Suppression unterstützt. Das Präparat Kelzy® enthält Dienogest in der doppelten Ovulationshemmdosis, es wurde also erwartet, dass die Verhütungssicherheit bei richtiger Anwendung gegeben ist. Dementsprechend zeigte sich in den Studien zu Kelzy® eine gute Suppression der Follikelreifung und Verhinderung von Ovulationen und ein sehr guter Pearl-Index von 0,2.^{1,2} Dies bedeutet für unsere Patientinnen eine hohe kontrazeptive Effektivität, die wohl haupt-

Verzögerte Wirkstofffreisetzung: Kelzy® – Die erste Retardtablette zur Kontrazeption

Mechanismus der verzögerten Wirkstofffreisetzung
aus einer Retardtablette¹

- 1 Erstbenetzung**
Die Tablettenoberfläche wird beim Kontakt mit wässrigen Medien benetzt. Das Polymer beginnt dann zu hydratisieren und eine Gelschicht zu bilden. Das Medikament wird aus der Gelschicht freigesetzt.
- 2 Ausdehnung der Gelschicht**
Wenn Flüssigkeiten in die Tablette eindringen, quillt das Polymer auf, was zu einer Größenzunahme führt. Das lösliche Medikament diffundiert vom Kern zur Gelschicht und aus dieser in den Darm. Auch der Kern trägt zur Anschwellung der Tablette bei.
- 3 Erosion der Tablette**
Die äußere Polymerschicht wird vollständig hydratisiert und löst sich schließlich in der Darmflüssigkeit auf. Die Flüssigkeiten dringen weiter in Richtung Tablettenkern ein.

1) Modifiziert nach Nokhodchi A, Raja S, Patel P et al. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. Bioimpacts, 2012;2(4):175–187. DOI: 10.5681/bi.2012.027.



sächlich auf das eingesetzte Gestagen (Dienogest) als auch auf das Einnahmeschema mit reduziertem hormonfreiem Intervall von nur vier Tagen zurückzuführen ist.

Ein häufiges Problem in der Praxis ist, dass die Patientinnen durchaus einmal vergessen, die Pille pünktlich einzunehmen. Bei Kelzy® beträgt das sogenannte „missed-pill window“ 24 Stunden. Dies bedeutet, dass die Frauen die wirkstoffhaltigen Pillen innerhalb von 24 Stunden nachnehmen können, ohne dass die kontrazeptive Effektivität beeinträchtigt ist. Die Folgetablette muss dann wieder zu der korrekten Zeit eingenommen werden.

Die Zyklusstabilität hat einen großen Einfluss auf die Compliance der Patientin. Geht die Einnahme eines hormonellen Kontrazeptivums mit vielen Zwischenblutungen einher, wird die Patientin das Präparat wahrscheinlich nicht sehr lange einnehmen wollen. In einer großen Studie wurde das Blutungsmuster von Kelzy® im Vergleich zu einem anderen niedrigdosierten Präparat (0,02 mg EE + 3 mg Drospirenon (DRSP)), das ebenfalls im 24/4-Schema eingenommen wird, untersucht. Hierbei hatten die Frauen während der Einnahme von der Retardtablette ab dem dritten Anwendungsmonat im Vergleich zu EE/DRSP signifikant weniger Tage mit ungeplanten Blutungen, was mit dem eingesetzten Gestagen (Dienogest) und mit der verzögerten Freisetzung der Sexualsteroiden aus der Retardtablette zusammenhängen könnte. Darüber hinaus

war auch der Anteil der kumulierten Tage mit geplanten Blutungen in Zyklus 2–9 um 20 % im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert, was viele Frauen begrüßen dürften.^{1,2}

5. Für welche Anwenderinnen ist die neue Retardpille geeignet?

Prof. Dr. Wiegatz: Das Kontrazeptivum mit Retardformulierung ist zunächst einmal für alle Frauen im fertilen Alter, die eine effektive Kontrazeption benötigen und keine Risikofaktoren aufweisen, geeignet. Zum jetzigen Zeitpunkt liegt für das Präparat laut Fachinformation keine zusätzliche Indikation vor. Das eingesetzte Gestagen Dienogest hat eine starke endometriale Effektivität. Bei einer täglichen Einnahme von 2 mg ist die Transformationsdosis, die für Dienogest 6 mg/Zyklus beträgt, bereits nach drei Tagen der Einnahme erreicht.⁷ Aufgrund der im Vergleich zu 0,02 mg EE/0,03 mg DRSP signifikant geringeren Rate an ungeplanten Blutungen könnte Kelzy® für Frauen, die unter anderen niedrigdosierten Präparaten vermehrt ungeplante Blutungen aufweisen, eine interessante Option sein.

Das Gestagen Dienogest weist eine antiandrogene Partialwirkung auf, was erfahrungsgemäß z.B. bei Frauen mit Androgenisierungserscheinungen, wie beispielsweise Akne oder Hirsutismus, vorteilhaft ist – insbesondere wenn es in Kombination mit Ethinylestradiol angewendet wird. Denn Ethinylestradiol steigert die Produktion des

sexualhormonbindenden Globulins, welches Testosteron bindet und damit zu einer Reduktion des freien Testosterons führt.

Herzlichen Dank für das Gespräch!

- 1 Public Assessment Report, Scientific discussion: Dienogest/Ethinylestradiol Exeltis (ethinylestradiol, dienogest), SE/H/2380/01/DC. Verfügbar unter: https://docetp.mpa.se/LMF/Dienogest_Ethinylestradiol%20Exeltis%20prolonged-release%20tablet%20ENG%20PAR_09001bee83e5028c.pdf (zuletzt aufgerufen: 05.08.2024).
- 2 Biskupska-Bodova K, Sójka-Kupny J, Nyirády T et al. A randomised double-blind trial to determine the bleeding profile of the prolonged-release contraceptive dienogest 2 mg/ethinylestradiol 0,02 mg versus an immediate-release formulation of drospirenone 3 mg/ethinylestradiol 0,02 mg. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2024 Sep 16. DOI: 10.1080/13625187.2024.2398433.
- 3 Wiegatz I, Thaler CJ. Hormonale Kontrazeption – was, wann, für wen? Hormonal Contraception: What Kind, When, and for Whom? Dtsch Arztebl Int, 2011; 108(28–29): 495–506. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0495.
- 4 Lidegaard Ø, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. Contraception, 2002;65:187–196. DOI: 10.1016/S0010-7824(01)00307-9.
- 5 Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–2009. BMJ, 2011;343:d6423. DOI: 10.1136/bmj.d6423.
- 6 Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. N Engl J Med, 2012; 366(24):2257–2266. DOI: 10.1056/NEJMoa1111840.
- 7 Krause & Pachernegg GmbH. 2001. Neue 19-Norgestagene in der HRT: Das Ende der Gestagendiskussion? Verfügbar unter: <https://www.kup.at/kup/pdf/870.pdf> (zuletzt aufgerufen: 15.11.2024).

Fachinformation Kelzy®, September 2024.

Bitte beachten Sie den Pflichttext auf Seite 4.

Mit freundlicher Unterstützung der
Exeltis Germany GmbH

Kelzy® – Simply the first

2 mg Dienogest und 0,02 mg Ethinylestradiol
im 24/4 Einnahmeschema

NEU
Retardtablette
zur Kontra-
zeption

- ✓ Hohe Zyklusstabilität*
- ✓ Mehr Dienogest –
weniger Ethinylestradiol
pro Zyklus**
- ✓ 24 h-Sicherheitsfenster
- ✓ Bester Pearl-Index (0,2)*



* 1,7 % der Frauen brachen die europäischen Phase-III-Studien wegen blutungsbedingter Nebenwirkungen ab.

** 14 % mehr Dienogest und 24 % weniger Ethinylestradiol pro Zyklus verglichen mit oralen Kontrazeptiva mit 2 mg Dienogest und 0,03 mg Ethinylestradiol in einem 21/0 Einnahmeschema.

aller oralen Kontrazeptiva (Originalprodukte) in Deutschland, Overall Pearl-Index gemäß jeweiliger FI.

kelzy.de

Exeltis
Rethinking healthcare

Kelzy 2 mg/0,02 mg Retardtableten. Wirkstoffe: Dienogest/Ethinylestradiol **Zus.**: Weiße Retardtabl.: Jede Tabl. enth. 2 mg Dienogest u. 0,02 mg Ethinylestradiol. Grüne Placebo-Tabl.: Die Tabl. enth. keine Wirkstoffe. **Sonst. Bestandt. m. bekannter Wirkung:** Jede weiße wirkstoffhaltige Retardtabl. enth. 19 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat). Jede grüne Placebo-Tabl. enth. 56 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat). **Sonst. Bestandt.:** Weiße (wirkstoffhaltige) Retardtabl.: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E 464), Povidon K30, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pfl.], Filmüberzug: Polyvinylalkohol (teilhydrolysiert), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Macrogol 400, Grüne Tabl.: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K30, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pfl.], Filmüberzug: Hypromellose, Triacetin, Polysorbit 80, Titandioxid (E 171), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O **Anwend.:** Orale hormon. Kontrazeption. Bei d. Entscheidung, Kelzy zu verschreiben, sollten die aktuel. indiv. Risikofakt. d. einzelnen Frauen, insbes. i. Hinblick auf ven. Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko f. eine VTE bei Anwend. v. Kelzy m. dem anderer komb. hormon. Kontrazept. (KHK) vergl. werden. **Gegenanz.:** Überempf. gg. die Wirkst. od. gg. einen d. genannten sonst. Bestandt. Vorliegen einer od. Risiko f. eine VTE, VTE – besteh. VTE (u. Therapie m. Antikoagulantien) od. VTE i. d. Vorgeschichte (z.B. tiefe Venenthrombose [TVT] od. Lungenembolie [LE]), bek. erbl. od. erworb. Prädispos. f. eine VTE, wie z.B. APC-Resistenz (einschl. Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel od. Protein-S-Mangel, gr. Operationen m. läng. Immobil., hohes Risiko f. eine VTE aufgr. mehrerer Risikofakt. Vorliegen einer od. Risiko f. eine arter. Thromboembolie (ATE), ATE – besteh. ATE, ATE i. d. Vorgeschichte (z.B. Myokardinfarkt) od. Erkr. i. Prodromalstadi. (z.B. Angina pectoris), Zerebrovaskuläre Erkr. – besteh. Schlaganfall, Schlaganfall i. d. Vorgeschichte od. prodromale Erkr. (z.B. transitorische ischäm. Attacke [TIA]) i. d. Vorgeschichte, bek. erbl. od. erworb. Prädispos. f. eine ATE, wie z.B. Hyperhomocysteinämie u. Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans), Migräne m. fok. neurol. Sympt. i. d. Vorgeschichte, hohes Risiko f. eine ATE aufgr. mehrerer Risikofakt. od. eines schwerw. Risikofakt. wie: Diabetes mellit. m. Gefäßschäd., -Schw. Hyperton., -Schw. Dyslipoproteinämie, Besteh. od. vorausgeg. schw. Lebererkr., sol. sich die Leberfunktionswerte nicht wieder normal. haben, besteh. od. vorausgeg. (benigne od. maligne) Lebertumoren, bek., durch Sexualsteroido beeinfl. maligne Erkr. (z.B. d. Geschlechtsorgane od. d. Mamma) od. d. Verdacht darauf, nicht abgekl. vaginale Blutungen. Kelzy ist kontraindiziert f. die gleichz. Anwend. m. Arzneim., d. Omnitrovir/Paritaprevir/ Ritonavir, Dasabuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir u. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enth. **Nebenw.:** Häufig: Vaginalinfekt., Libidostör., Stimmungsschwank., Kopfschm., Übelkeit, Abdominalschm., Akne, Menorrhagie, Brustbeschw., Dysmenorrhoe, Gewichtszunahme, Thyreotropin i. Blut erh., Triglyzeride i. Bl. erh. Gelegentl.: Harnwegsinfekt., Hypothyreose, Appetitstör., Hyperglykämie, Angst, depr. Verstimm., Depression, psychische Stör., Schlafstör., Migräne, Schwindelgefühl, Hyperton., thrombotische Ereignisse, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, aufgetr. Bauch, Alopezie, Pruritus, Dermatitis, Hyperhidrosis, Ausschlag, Schm. i. d. Extremitäten, Amenorrhoe, vagin. Blutungen, Ovarialzysten, vulvovagin. Trockenh., Beckenschm., vulvovagin. Pruritus, Zervixdysplasie, Dyspareunie, Menstruationsstör., vagin. Ausfluss, vulvovagin. Entzündungen, Erschöpf., peripher. Ödeme, Schwellung, Kreatinphosphokinase i. Bl. erh., Cholesterin i. Bl. erh., Leberenzym erh., Gewichtsabnahme. Seltener: Genitaler Herpes, Myringitis, Fibroadenom i. d. Brust, Leukopenie, Hyperthyroidismus, Dyslipidämie, Flüssigkeitsretention, Dysgeusie, Hypästhesie, Parästhesie, Augenjucken, Sehstör., Vertigo, Palpitationen, Blutdruckfluktuation, Hämatom, Hitzewallung, Besenreiservarizen, Varizen, Epistaxis, Obstipation, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxerkr., Hyperästhesie d. Zähne, Chloasma, tr. Haut, Hauterkr., Urtikaria, Arthralgie, Haematurie, Leukozyturie, Endometriumhyperpl., Beschw. i. Genitalb., Unwohlsein, Trägh., gen. Verschlecht, d. psych. Zustandes, Laktatdehydrogenase i. Bl. erh., Kalium i. Bl. erh., Blutdr. anomal, Prolaktin i. Bl. erh., Fibrin D-Dimer erh., Insulinresistenztest. Nicht bekannt: Exazerbation v. Symptom. eines hereditären u. erworb. Angiödems. **Verschreibungspflichtig. Warnhinweis:** Enthält Lactose **Zul.-Inhaber:** Exeltis Germany GmbH, Adalperstr. 84, 85737 Ismaning. **Stand d. Information:** Sept. 2024